

## Сергей Куцев

директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», президент Ассоциации медицинских генетиков, главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации, академик РАН



## Дорогие коллеги!

Важнейшая задача – диагностировать наследственное заболевание на самом раннем этапе, чтобы пациенты имели возможность вовремя получить необходимое лечение. Ключевую роль в диагностике наследственных болезней играют молекулярно-генетические и биохимические тесты разного уровня сложности.

Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова является ведущим федеральным научным и диагностическим учреждением страны в области медицинской генетики, референс-центром для расширенного неонатального скрининга. Наш центр делает все возможное, чтобы обеспечить доступность генетического тестирования для каждой семьи и повысить осведомленность врачей о лабораторных исследованиях.

Повышение информированности врачей различных специальностей из всех регионов России о современных возможностях

диагностики орфанных заболеваний – одна из ключевых целей этого издания. От информированности в значительной мере зависит эффективность каждой программы: врачи различных профилей должны знать о возможностях диагностики орфанных заболеваний, методах исследований, правилах забора, хранения и транспортировки материалов, регламентах взаимодействия и работы с документацией. В конечном счете от этого зависит итог нашей общей работы – поставить правильный диагноз как можно раньше, вовремя назначить эффективную терапию, дать возможность пациентам избежать тяжелых последствий заболеваний. Я искренне надеюсь, что издание будет полезно для всего медицинского сообщества, станет настольной книгой врача и поможет больше узнать о редких заболеваниях и современных возможностях их диагностики. Коллеги, надеемся на продолжение успешного сотрудничества на благо пациентов!

# Содержание

**Сергей Куцев** 1  
Директор ФГБНУ «МГНЦ». Вступление

**Людмила Назаренко** 5  
Прикладная наука помогает преодолеть  
диагностическую одиссею

**Научные диагностические программы** 8

**Руководители научных  
диагностических программ** 10

**1. Наследственные заболевания  
с преимущественным  
поражением нервной системы** 11

**1.1** Программа генетической диагностики  
спинальной мышечной атрофии «ПОИСК СМА.  
РФ» ▶ Спинальная мышечная атрофия 12

**1.2** Программа бесплатной молекулярно-  
генетической диагностики спинальной  
мышечной атрофии (СМА) с возможностью  
забора биоматериала пациента в сторонних  
медицинских офисах или на дому  
у пациента (Aston) 15

**1.3** ДНК-диагностика спинальной мышечной  
атрофии при поддержке АО «Биокад» 17

**1.4** Программа диагностики нейронального  
цереоидного липофусциноза 2 типа  
▶ Нейрональный цереоидный  
липофусциноз 2 типа 18

**1.5** Программа генотипирования больных  
гиперфенилаланиемией (ДНК-диагностика  
частых мутаций при фенилкетонурии  
и гиперфенилаланиемии, ген *PAH*)  
▶ Гиперфенилалания и фенилкетонурия 22

**1.6** Программа диагностики недостаточности  
декарбоксилазы L-ароматических аминокислот  
(AADCd) ▶ Недостаточность декарбоксилазы  
L-ароматических аминокислот 24

**1.7** Программа «Изучение генетической  
гетерогенности лейкодистрофий»  
▶ Наследственные лейкодистрофии/  
лейкоэнцефалопатии 28

**1.8** Программа «Изучение генетической  
гетерогенности синдрома Ли» ▶ Синдром Ли 31

**1.9** Молекулярно-генетическая диагностика  
туберозного склероза ▶ Туберозный склероз 35

**1.10** Программа тестирования мутаций в гене *NF1*  
при нейрофиброматозе 1 типа  
с неоперабельными плексиформными  
нейрофибромами ▶ Нейрофиброматоз 1 типа 38

**2. Наследственные заболевания  
с преимущественным  
поражением органа зрения** 41

**2.1** Программа диагностики наследственных  
заболеваний сетчатки ▶ Наследственные  
заболевания сетчатки 42

**2.2** Программа «Молекулярно-генетическая  
диагностика наследственной врожденной  
аниридии и синдрома WAGR» ▶ Врожденная  
аниридия и WAGR-синдром 45

**2.3** Программа «Диагностика наследственной  
оптической нейропатии Лебера (НОНЛ)»  
▶ Наследственная оптическая  
нейропатия Лебера 48

**3. Наследственные заболевания  
с преимущественным  
поражением мышц** 51

**3.1** Программа диагностики миопатии Дюшенна/  
Беккера ▶ Мышечная дистрофия  
Дюшенна/Беккера 52

**3.2** Программа диагностики лизосомных болезней  
накопления: МПС I типа, болезнь Помпе, болезнь  
Ниманна – Пика А/В (Помпе) ▶ Болезнь Помпе 55

**3.3** Программа диагностики лизосомных болезней  
накопления: МПС I типа и болезнь Помпе  
для граждан Республики Беларусь 58

**4. Наследственные заболевания  
с преимущественным  
поражением скелета** 59

**4.1** Программа генотипирования больных  
ахондроплазией ▶ Ахондроплазия 60

**4.2** Программа диагностики лизосомных болезней  
накопления: МПС I типа, болезнь Помпе, болезнь  
Ниманна – Пика А/В ▶ Мукополисахаридоз I типа 62

**4.3** Программа диагностики болезни Фабри, болезни  
Гоше и МПС II типа ▶ Мукополисахаридоз II типа 65

**4.4** Программа диагностики МПС IV, VI  
▶ Мукополисахаридоз IV и VI типов 68

**4.5** Программа диагностики альфа-маннозидоза  
▶ Альфа-маннозидоз 72

**4.6** Программа селективного скрининга  
гипофосфатазии ▶ Гипофосфатазия 74

**5. Наследственные заболевания  
с преимущественным  
поражением печени  
и желудочно-кишечного тракта** 77

**5.1** Программа генетического тестирования  
на наследственные болезни с поражением  
печени ▶ Наследственные болезни  
с поражением печени 78

**5.2** Программа диагностики синдрома Алажилля  
(артериопеченочная дисплазия)  
▶ Синдром Алажилля 80

**5.3** Программа диагностики лизосомных  
болезней накопления: МПС I типа, болезнь  
Помпе, болезнь Ниманна – Пика А/В  
▶ Болезнь Ниманна – Пика тип А/В 84

**5.4** Программа диагностики болезни Фабри,  
болезни Гоше и мукополисахаридоза II типа  
▶ Болезнь Гоше 87

**5.5** Программа диагностики болезни Гоше 90

**5.6** Программа диагностики дефицита лизосомной  
кислой липазы (ДЛКЛ) ▶ Дефицит лизосомной  
кислой липазы 92

**5.7** Программа диагностики тирозинемии тип I  
▶ Тирозинемия тип I 96

**6. Наследственные заболевания  
с преимущественным поражением  
иммунной системы** 99

**6.1** Программа диагностики периодической  
болезни ▶ Периодическая болезнь 100

**6.2** Программа диагностики наследственных  
аутовоспалительных заболеваний  
▶ Аутовоспалительные заболевания 103

**6.3** Программа генотипирования больных  
наследственным ангионевротическим  
отеком (НАО) ▶ Наследственный ангиоотек 107

**7. Другие наследственные  
болезни и синдромы** 109

**7.1** Программа диагностики болезни Фабри,  
болезни Гоше и мукополисахаридоза II типа  
▶ Болезнь Фабри 110

**7.2** Программа генотипирования больных  
муковисцидозом с гомозиготной мутацией  
с.1521\_1523delCTT (F508del; p.Phe508del)  
▶ Муковисцидоз 113

**Об издании** 116

Научные  
диагностические  
программы





## #МГНЦнаука

Многие методы, которые применяются для диагностики в рамках научных программ, уникальны. Они были разработаны в лабораториях ФГБНУ «МГНЦ»: ДНК-диагностики, наследственных болезней обмена веществ, эпигенетики. Лаборатории, выполняющие эти тесты, имеют огромный опыт, и в дальнейшем в семьях с установленным диагнозом возможны медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика

# Прикладная наука помогает преодолеть диагностическую одиссею

Путь к правильному диагнозу преграждают недостаток настороженности или информации, а иногда и неизвестная болезнь

## Людмила Назаренко

заместитель директора  
по научной и лечебной работе  
НИИ медицинской генетики  
Томского НИМЦ РАН, руководитель  
лаборатории наследственной  
патологии, д.м.н., профессор,  
заслуженный врач РФ



## Два барьера на пути

Диагностика редкого наследственного заболевания – сложный процесс. Научному сообществу известно уже порядка 6000–8000 редких заболеваний, и каждый год описывается еще 250–280 новых болезней. Время, которое необходимо для постановки пациентам правильного диагноза, очень важно для решения их проблем. Согласно Международным рекомендациям по удовлетворению специфических потребностей пациентов с невыявленным редким заболеванием, существует две группы недиагностированных пациентов:

→ еще не диагностированный – относится к пациентам, страдающим от известных состояний, которые должны быть диагностированы, но этого не произошло, поскольку семью не направили к врачу-специалисту или в экспертный медицинский центр;

→ недиагностированный («синдромы без имени») – относится к пациентам, для которых диагностический тест недоступен, поскольку болезнь не охарактеризована, ее причины не определены.

## Хождения между кабинетами

Согласно *Black et al.*, диагностическая одиссея пациентов с редкими заболеваниями включает три периода:

→ в семье не заметили проблемы со здоровьем у кого-то из членов семьи – не определены симптомы заболевания;

→ время, которое затрачено на оказание первичной медицинской помощи;

→ период хождения между специалистами.

# 40%

первоначальных диагнозов оказались неверны

Продолжительность периода первичной медицинской помощи будет зависеть помимо прочего от времени, которое требуется врачу общей практики (педиатру, терапевту и др.) для дифференциальной диагностики распространенных и простых заболеваний. Лишь после этого будут рассматривать более сложные и редкие состояния, для которых необходимо направление к определенному специалисту.

### Атипичные, неизвестные и ненаследственные

При первичной или специализированной помощи диагностические задержки, ошибки могут возникать по нескольким причинам. Во-первых, врач, возможно, не обладает знаниями о конкретных проявлениях состояния или не проводит необходимые и соответствующие диагностические тесты. Во-вторых, у пациента могут присутствовать атипичные для известного расстройства симптомы и/или клинические проявления с сочетанием симптомов. Такая симптоматика может указывать на множественные расстройства или даже новое незарегистрированное состояние.

Кроме того, врач может иметь дело со случаями, когда негенетический фактор риска вовлечен, но четко не идентифицирован, например редкий синдром, связанный с употреблением определенного препарата или с воздействием множественных факторов окружающей среды.



# 5–30 лет

ожидание диагноза у каждого четвертого пациента

Наконец, между пациентом и врачом иногда возникает коммуникационный барьер. Это особенно присуще при общении с подростками: их возраст или инвалидность иногда препятствуют детальному описанию таких, например, симптомов, как усталость или боль, особенно когда нет очевидной медицинской причины. Такая ситуация тоже может быть причиной задержки в диагностике редкого расстройства, причем она рискует оказаться недопустимо длительной.

В исследовании, проведенном Европейской организацией по редким заболеваниям (EURORDIS), по восьми относительно распространенным редким болезням (болезнь Крона, муковисцидоз, мышечная дистрофия Дюшенна, синдром Элерса – Данло, синдром Марфана, синдром Прадера – Вилли, туберозный склероз, синдром ломкой X-хромосомы) 25% пациентов сообщили, что правильного диагноза они ожидали от 5 до 30 лет, а первоначальный диагноз был неверным в 40% случаев. Вероятно, для более редких заболеваний эта статистика будет еще более удручающей.

В итоге задержки в диагностике не позволяют пациентам своевременно обращаться за специализированными медицинскими и социальными услугами. Врачи не имеют возможности начать правильную терапию.

### Жизнь без диагноза – эмоциональная травма

Неопределенность имеет и серьезные психологические, социальные последствия. Чувство изоляции и даже стигматизация самого пациента и его родителей могут оказывать глубокое и длительное воздействие на пациента и семью. Конечно, следует помнить и о последствиях для репродуктивного выбора, отсутствие диагноза не позволяет семьям принимать обоснованные решения.

# НЕВОЗМОЖНО ПОМНИТЬ

о симптомах каждого орфанного заболевания

В мире около

# 8000

орфанных заболеваний<sup>1</sup>



Для этого разработан

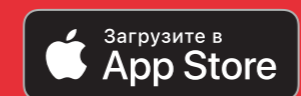
# Орфанный помощник

С ним Вы сможете:

- 1 проверить / сопоставить сразу несколько симптомов
- 2 получить вероятность того или иного редкого заболевания
- 3 отправить пациента на бесплатную диагностику



Скачать приложение «Справочник врача» в магазине приложений на вашем мобильном устройстве



1. Всемирная организация здравоохранения // Выпуск 90, № 6. Июнь 2012. С. 401-476. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Платформа создана и функционирует при финансовой поддержке ООО «Такеда Фармасьютикалс», 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Информация не является рекомендацией компании Такеда, рекламой компании или ее продукции, не должна быть основанием для принятия каких-либо решений или осуществления каких-либо действий. Решение о выборе метода лечения конкретного пациента должно приниматься лечащим врачом.

# Научные диагностические программы

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ВСЕМ ИССЛЕДОВАНИЯМ

Научные генетические программы, с помощью которых изучаются эпидемиология и генетические особенности наследственных болезней, работают не только на науку – они расширяют для пациентов возможности диагностики. Врач из любого региона может отправить биоматериал на исследование федеральным специалистам в ведущее учреждение России по медицинской генетике – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»



Знакомим с ключевыми точками маршрутной карты. Дополнительную информацию вы найдете на сайте центра. Со специалистами можно также связаться по телефону и электронной почте



## 1 Соберите пакет документов

Направление на генетическое исследование

Информированные добровольные согласия:

- на медико-генетическое консультирование и генетическое обследование
- добровольное согласие на обработку персональных данных

❗ **Добавьте медицинские выписки из истории болезни, результаты обследований**

- часто они нужны для интерпретации результатов
- помогут провести и другие тесты, если они необходимы



## 2 Изучите правила забора и доставки материала

Время и условия забора биоматериала

Техника забора:

- в пробирки
- на карточку-фильтр

Подпись пробирок и табличек

Контроль качества биоматериала



Важны скорость доставки образцов и правила их упаковки. В некоторых программах имеются особенности транспортировки – уточняйте



## 3 Узнайте о сроках исследования

Они совпадают со сроками стандартных исследований, но для сложных тестов сроки могут быть более продолжительными



## 4 Как сообщат результаты

Заключение отправят на адреса электронной почты, которые указаны в информированном согласии

❗ **Заключения не могут быть отправлены по запросу врача или представителя пациента, если пациент или его представитель не указали в информированном согласии адрес своей электронной почты**



## 5 Почему важно оставить свои контакты

С каждым годом в лаборатории появляются новые возможности бесплатно проводить исследования в рамках научных тем. Специалисты сообщат семьям о таких возможностях. Точные контакты для связи позволят связаться с вами быстро:  
→ телефон  
→ почтовый и/или электронный адрес



Остались вопросы?



+7 (495) 111-03-03

10:00–16:00 по московскому времени

registratura@med-gen.ru

## Кураторы научных диагностических программ

Каждая из научных программ курируется руководителями подразделений, ведущими научными сотрудниками центра. В сложных случаях с ними можно обсудить результаты анализов, получить рекомендации по дальнейшей диагностике. В научно-консультативном отделении проводится медико-генетическое консультирование семей



**Александр Поляков**  
заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ», профессор, член-корреспондент РАН, д.б.н.



**Виталий Кадышев**  
руководитель Научно-клинического центра генетики глазных болезней, заведующий кафедрой офтальмогенетики ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ», ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, профессор РАЕ, к.м.н.



**Екатерина Захарова**  
заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «МГНЦ», заведующая кафедрой биохимической генетики и НБО ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ», д.м.н.



**Ольга Щагина**  
ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики ФГБНУ «МГНЦ», к.м.н.



**Владимир Стрельников**  
заведующий лабораторией эпигенетики ФГБНУ «МГНЦ», д.б.н.



**Татьяна Крылова**  
врач-лабораторный генетик, научный сотрудник ФГБНУ «МГНЦ», к.м.н.

# 1

## Наследственные заболевания с преимущественным поражением нервной системы

Известно более 10 тысяч моногенных наследственных болезней человека, из них около 17% составляют неврологические заболевания. Они включают в себя нервно-мышечные болезни и невропатии, двигательные расстройства с вовлечением экстрапирамидной, пирамидной и/или мозжечковой систем, другие первичные нейродегенерации (наследственные формы болезней мотонейрона, деменций и т. д.), наследственные формы эпилепсии, болезни обмена с преимущественным поражением нервной системы и обширную группу заболеваний со смешанным фенотипом. Для некоторых из этих заболеваний разработаны эффективные методы коррекции, в том числе и генотерапии. И для всех болезней при установленной генетической причине возможно проведение пренатальной или преимплантационной диагностики в отягощенных семьях.

# Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q

МКБ-10: G12.0, G12.1, МКБ-11: 8B61.0-8B61.4, OMIM: 253300

Нервно-мышечное заболевание, которое характеризуется прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии из-за дегенерации α-мотонейронов передних рогов спинного мозга. Самая частая причина генетически детерминированной ранней детской смертности, но может манифестировать в любом возрасте



На рубеже XIX и XX веков Вердник и Гоффман впервые описали проксимальную СМА как заболевание, которое характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью, манифестирует с детства и приводит к ранней смерти



## Клинические проявления и основные симптомы

### СМА 0 типа

На 30–34-й неделях беременности отмечается малоподвижность плода. После рождения движения практически отсутствуют, имеются трудности с глотанием и дыханием, контрактуры.

### СМА I типа

Возникает в возрасте до 6 месяцев и характеризуется тяжелой мышечной слабостью, отсутствием моторного развития и мышечной гипотонией.

### СМА II типа

Возникает в возрасте 6–18 месяцев и имеет менее тяжелое течение: сохраняется способность сидеть и удерживать голову самостоятельно. Наблюдаются фасцикуляции мышц языка, тремор пальцев вытянутых рук, фасцикулярные и фибриллярные подергивания мышц проксимальных отделов

конечностей. Имеются выраженный сколиоз, слабость межреберной мускулатуры, диафрагмальное дыхание.

### СМА III типа

Начинается с 18 месяцев и до юношеского возраста. Пациенты сохраняют способность передвигаться самостоятельно, но могут часто падать, испытывать трудности при подъеме и спуске по лестнице, бега, наклоне, подъеме из положения сидя. Нижние конечности поражены сильнее, чем верхние. При всех типах СМА может выявляться кардиологическая патология – нарушения ритма сердца, кардиомиопатия и др.



Младенец с 5q СМА I типа с типичной мышечной гипотонией, наблюдается небольшое втягивание грудины



## Лабораторная диагностика

### 1-й этап

Поиск гомозиготной делеции экзона 7-го гена *SMN1* методом анализа кривой плавления (HRM-анализ).

### 2-й этап (при необходимости)

При выявлении отсутствия сигнала, соответствующего экзону 7-го гена *SMN1*, проводится подтверждение наличия гомозиготной делеции 7-го и/или 8-го экзонов гена *SMN1* методом ПЦР-ПДРФ.

### 3-й этап

Определение точного числа копий генов *SMN1* и *SMN2* методом MLPA для назначения патогенетической терапии, а также повторного подтверждения наличия гомозиготной делеции 7-го и/или 8-го экзонов гена *SMN1*.

### 4-й этап

При уверенности в клиническом диагнозе и наличии 1 копии *SMN1* – поиск малых мутаций *SMN1*



## Лечение

Генозаместительная терапия – препарат Онасемноген абепарвовек™. Препарат на основе антисмыслового олигонуклеотида – Нусинерсен™. Препарат – Малая молекула рисдиплам™.

Симптоматическое медикаментозное и хирургическое лечение, диетотерапия, респираторная поддержка и паллиативная медицинская помощь.

## Программа диагностики

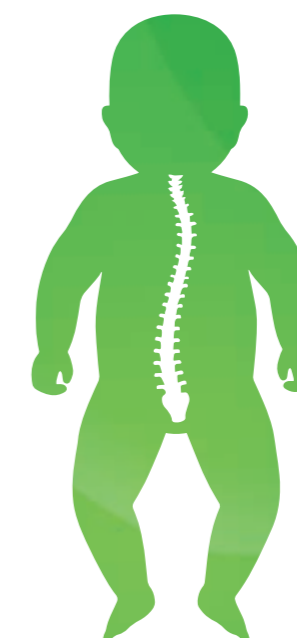
Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q



1 мышечная гипотония



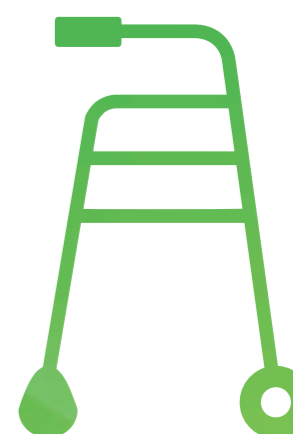
2 фасцикуляции мышц языка, дыхательная недостаточность



4 выраженный сколиоз



3 тремор пальцев вытянутых конечностей



5 утрата навыков ходьбы или трудности при ходьбе

**1:5184**  
оценка частоты СМА  
в России



## Программа диагностики

Спинальная мышечная атрофия – ПОИСК СМА.РФ



### Кураторы программы

#### Поляков

**Александр Владимирович**

заведующий лабораторией  
ДНК-диагностики, профессор,  
член-корреспондент РАН, д.б.н.

[polyakov@med-gen.ru](mailto:polyakov@med-gen.ru)

#### Щагина

**Ольга Анатольевна**

в.н.с. лаборатории ДНК-диагностики,  
заведующая лабораторией  
молекулярно-генетической  
диагностики № 1, к.м.н.

[schagina@med-gen.ru](mailto:schagina@med-gen.ru)



### Тип диагностики

ДНК-диагностика

#### Метод

Анализ наличия экзона 7 генов  
*SMN1/SMN2*. Поиск делеций в гене *SMN1*  
(только для больного). Анализ  
на определение числа копий генов  
*SMN1, SMN2* методом MLPA.

Поиск точковых мутаций в гене *SMN1*  
(только при наличии одной копии гена)

#### Критерии включения в программу

→ гражданство РФ



### Материал для анализа

Сухие пятна крови (только для первого  
этапа анализа – анализа наличия  
экзона 7 генов *SMN1/SMN2*).

Цельная незамороженная венозная  
кровь в пробирке ЭДТА (2 мл)

#### Срок диагностики

От 5 до 21 дня



### Добровольные информированные согласия

- на участие в программе  
лабораторной диагностики,  
обработку и хранение персональных  
данных (ИС пациента, ИС врача)
- на медицинское вмешательство  
и генетическое исследование
- на обработку персональных данных

**Каждое согласие должно  
быть подписано**



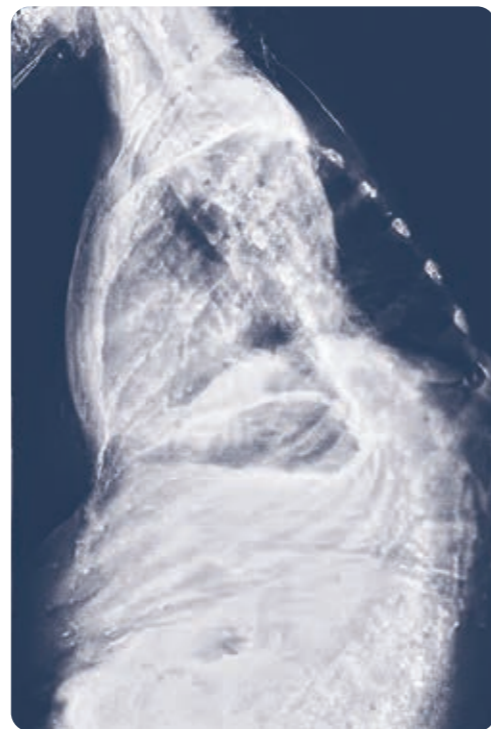
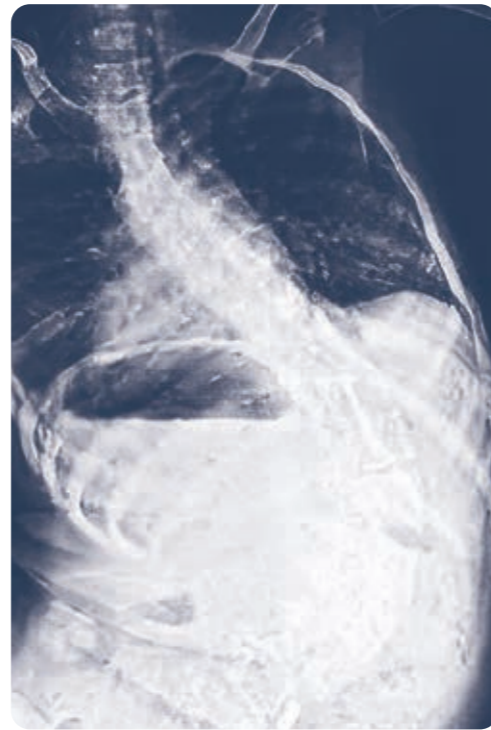
**Горячая линия**  
**+7 (800) 350 06 96**

[www.поисксма.рф](http://www.поисксма.рф)

10.00–19.00

Понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный



Тяжелый кифосколиоз у больного 5q SMA



## Светлана Артемьева

врач-невролог, заведующая  
детским психоневрологическим  
отделением – 2 НИКИ педиатрии  
и детской хирургии им. академика  
Ю.Е. Вельтищева, ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова, к.м.н.

Программа бесплатной молекулярно-генетической диагностики спинальной мышечной атрофии (СМА) важна для своевременной и ранней диагностики пациентов с предполагаемым диагнозом СМА. Особенно ценна возможность забора биоматериала пациента в сторонних медицинских офисах или на дому у пациента с учетом нашей огромной страны. Рано поставленный диагноз позволит назначить патогенетическую терапию своевременно и добиться наилучших результатов.



## Программа диагностики

Спинальная мышечная атрофия (СМА) с возможностью забора биоматериала пациента в сторонних медицинских офисах или на дому у пациента



### Кураторы программы

#### Поляков

**Александр Владимирович**

заведующий лабораторией  
ДНК-диагностики, профессор,  
член-корреспондент РАН, д.б.н.

[polyakov@med-gen.ru](mailto:polyakov@med-gen.ru)

#### Щагина

**Ольга Анатольевна**

в.н.с. лаборатории ДНК-диагностики,  
заведующая лабораторией  
молекулярно-генетической  
диагностики № 1, к.м.н.

[schagina@med-gen.ru](mailto:schagina@med-gen.ru)



### Тип диагностики

ДНК-диагностика

#### Метод

Анализ наличия экзона 7 генов  
*SMN1/SMN2*. Поиск делеций в гене *SMN1*  
(только для больного). Анализ  
на определение числа копий генов  
*SMN1, SMN2* методом MLPA.

Поиск точковых мутаций в гене *SMN1*  
(только при наличии одной копии гена)

#### Критерии включения в программу

→ гражданство РФ



### Материал для анализа

Сухие пятна крови (только для первого  
этапа анализа – анализа наличия  
экзона 7 генов *SMN1/SMN2*).

Цельная незамороженная венозная  
кровь в пробирке ЭДТА (2 мл)

#### Срок диагностики

От 5 до 21 дня



### Документы

Направление на генетическое  
исследование, подписанное врачом

### Добровольные информированные согласия

- на обработку персональных  
данных и передачу  
биологического материала

**Каждое согласие должно  
быть подписано**



**Горячая линия**  
**+7 (800) 100 17 35**

Оператор программы Aston Health  
04.00–18.00

Понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный  
[диагностикасма.рф](http://диагностикасма.рф)





## #МГНЦнаука

Пилотный скрининг на СМА 5q, проведенный ФГБНУ «МНГЦ», стал первым массовым скринингом в Российской Федерации с использованием методов ДНК-диагностики. Опыт, который получен в ходе его внедрения, стал основой для планирования скрининга 5q SMA, охватывающего всю территорию Российской Федерации. Были получены первые данные о частоте СМА в России – 1:7801 живых новорожденных.

Int. J. Neonatal Screen. 2023, 9(2), 29



### Важно помнить

#### Если пациенту более 210 дней

Возможность направления материала, полученного у пациента в возрасте от 210 до 225 дней, с подозрением на проксимальную спинальную мышечную атрофию 5q (при условии, что возраст появления симптомов проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q у такого пациента составляет до 180 дней от рождения) согласовывается в индивидуальном порядке.

Для уточнения возможности направления такого материала уполномоченный представитель медицинской организации может обратиться по телефону горячей линии.



## Программа диагностики

ДНК-диагностика спинальной мышечной атрофии при поддержке компании «Биокад»



#### Кураторы программы

##### Поляков

**Александр Владимирович**

заведующий лабораторией ДНК-диагностики, профессор, член-корреспондент РАН, д.б.н.

[polyakov@med-gen.ru](mailto:polyakov@med-gen.ru)

##### Щагина

**Ольга Анатольевна**

в.н.с. лаборатории ДНК-диагностики, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, к.м.н.

[schagina@med-gen.ru](mailto:schagina@med-gen.ru)



#### Основания для исследования

Пациент, возраст которого не превышает 210 дней от рождения, с подозрением на проксимальную спинальную мышечную атрофию 5q при условии, что возраст появления симптомов проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q у такого пациента составляет до 180 дней от рождения



#### Материал для анализа

Цельная незамороженная кровь в пробирке с антикоагулянтом ЭДТА

#### Срок диагностики

От 5 до 21 дня (анализ числа копий, поиск мутаций в гене *SMN1*)



#### Тип диагностики

ДНК-диагностика

#### Метод

Анализ наличия экзона 7 генов *SMN1/SMN2*. Поиск делеций в гене *SMN1* (только для больного). Поиск варианта с.859 G > C в экзоне 7 гена *SMN2* (только при наличии биаллельных патогенных вариантов гена *SMN1* и 2 копий гена *SMN2*)

#### Критерии включения в программу

- гражданство РФ, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Киргизской Республики
- возраст до 210 дней



#### Документы

Направление на проведение генетического исследования

#### Добровольные информированные согласия

- на обработку персональных данных
- на генетическое исследование

**Каждое согласие должно быть подписано**

Заявка на организацию перевозки



#### Горячая линия

+7 (800) 511 00 37

Компания «Биокад»

09.30–18.00, понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный



# Нейрональный цероидный липофусциноз 2 типа

## НЦЛ2, Болезнь Бильшовского – Янского

МКБ-10-E75.4

Редкая аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента трипептидилпептидазы 1 (ТПП1). Название связано с накоплением липофусцин-подобных цероидных липопигментов в лизосомах



В 1913–1914 годах Ян Янский и Макс Бильшовский описали форму НЦЛ с поздним детским началом. Эта форма стала известна как классический поздний младенческий (поздний инфантильный) нейрональный цероидный липофусциноз, или болезнь Янского – Бильшовского



### Клинические проявления и основные симптомы

Причиной заболевания являются мутации в гене *CLN2*, кодирующем лизосомный фермент трипептидилпептидазу 1 (ТПП1), которые приводят к его недостаточности во всех клетках. Ген картирован на 11p15. Дети развиваются нормально до возраста 2–4 лет, а затем у них отмечается задержка речевого развития и появляются первые судороги. В последующие 4–6 лет происходит быстрая потеря двигательных, языковых, когнитивных навыков. Выделяют две клинические формы НЦЛ2 – позднюю инфантильную, которая встречается чаще и манифестирует в возрасте 2–4 лет, и ювенильную. Поздняя инфантильная форма имеет следующие проявления.

#### Эпилептические приступы

Неспровоцированные, впервые развившиеся приступы у детей с задержкой речевого развития являются первым клиническим симптомом поздней инфантильной формы. Могут возникать фебрильные приступы. По мере

прогрессирования заболевания приступы учащаются и становятся резистентными к противосудорожной терапии.

#### Двигательные нарушения

Представлены множественными миоклониями, выраженными дистоническими нарушениями, тремором, хореей, атетозом, спастичностью, шаткостью походки и атаксией.

#### Особенности поведения

У части больных отмечаются аутистические проявления и разнообразные стереотипии.

#### Ухудшение когнитивных функций

Вслед за развитием эпилептических приступов ухудшаются когнитивные и моторные функции, что в течение 2–3 лет приводит к развитию деменции, полной потере речи, регрессу моторных навыков, потере произвольных движений. На поздних стадиях присоединяются спастический тетрапарез, псевдобульбарные нарушения, акинетико-ригидный синдром, нарушения засыпания и пробуждения, пробуждение вследствие миоклоний, нарушения дыхания во время сна.

#### Нарушение зрения

Пигментная дегенерация сетчатки и макулодистрофия происходят между 4 и 6 годами, быстро прогрессирует вплоть до слепоты.



### Лабораторная диагностика

Основные лабораторные методы подтверждения диагноза включают определение активности фермента ТПП1 и молекулярно-генетические исследования гена *CLN2*. Такие исследования проводятся в специализированных генетических лабораториях.



### Лечение

Ферментная заместительная терапия (препарат «Церлипоназа альфа»). Показана всем пациентам на начальной стадии болезни после установления точного диагноза, чтобы замедлить прогрессирование заболевания.



### Важно помнить

#### Забор материала

- в утренние часы
- через 40 минут после еды
- в некоторых случаях натощак
- в некоторых случаях может потребоваться диета

### Программа диагностики

Нейрональный цероидный липофусциноз 2 типа



1 эпилептические приступы, миоклонии

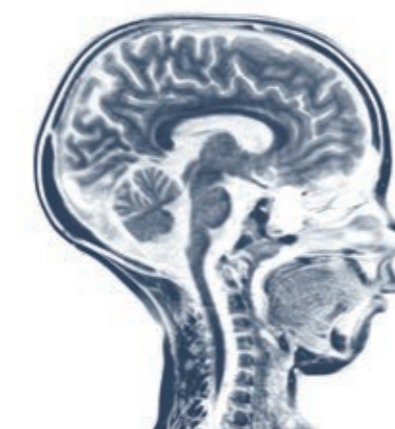


2 снижение зрения, пигментная дегенерация сетчатки



3 регресс приобретенных навыков, деменция

4 тремор, мышечная дистония, спастический тетрапарез, миоклония, нарушения координации, атаксия



5 атрофия головного мозга и мозжечка



**6–8:100 000**  
частота заболевания  
в мире\*

\* Распространенность НЦЛ2 недостаточно изучена и варьируется между странами



## Программа диагностики

Нейрональный цероидный липофуциноз 2 типа



### Куратор программы

**Захарова**

**Екатерина Юрьевна**

заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.

[NCL\\_program@med-gen.ru](mailto:NCL_program@med-gen.ru)



### Материал для анализа

Кровь на карточке-филтре № 903

### Срок диагностики

Биохимическая диагностика – 14 дней

ДНК-диагностика – 10-20 дней



### Тип диагностики

ДНК-диагностика

Биохимическая диагностика

### Метод

Тандемная масс-спектрометрия

ДНК-диагностика

### Критерии включения в программу

→ гражданство РФ

→ возраст до 10 лет



### Основания для исследования

#### Клинические симптомы и лабораторные показатели

**1.** Возраст манифестации – от 2 до 4 лет

**2.** Эпилепсия (провоцируемые и непровоцируемые приступы), в том числе впервые возникший эпилептический приступ

**3.** Задержка психоречевого/речевого развития до эпилептических приступов

**4.** Утрата ранее приобретенных навыков или остановка психоречевого и двигательного развития

**5.** Прогрессирующие подкорково-мозжечковые нарушения (тремор головы и конечностей, атаксия)

**6.** Пигментная дегенерация сетчатки в сочетании с вышеописанными симптомами



### Документы

Направление на генетическое исследование и согласие на обработку персональных данных и передачу биологического материала

### Добровольные информированные согласия:

→ на медицинское вмешательство

и генетическое исследование

→ на передачу биологического

материала и обработку

персональных данных

персональных данных

**! Каждое согласие должно**

**быть подписано**



### Горячая линия

**+7 (800) 511 87 66**

Компания «Лог Энд Дел»

10.00–18.00

понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный



## Светлана Михайлова

заведующая отделением

медицинской генетики Российской

детской клинической больницы

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, д.м.н.

Крайне важно поставить диагноз «НЦЛ тип 2» как можно раньше – при первых признаках болезни, поскольку ферментная заместительная терапия высокоэффективна только на начальных стадиях. Эта программа диагностики позволяет проводить быстрый селективный скрининг. Все пациенты, у которых в возрасте 2–4 лет наблюдаются судорожные приступы, особенно в сочетании с двигательными нарушениями, должны пройти это исследование. Важно наряду с назначением секвенирования нового поколения у детей с эпилепсией в первую очередь или параллельно назначать тестирование на НЦЛ тип 2.

В качестве теста первой линии применяется определение активности фермента трипептидилпептидазы 1 (ТПП1) в пятнах высушенной крови методом тандемной масс-спектрометрии. При выявлении снижения активности фермента проводится ДНК-диагностика.



## #МГНЦнаука

Углубленный молекулярно-генетически анализ позволил выявить у пациента с младенческой формой болезни Помпе редкий тип патогенных вариантов, представляющий собой инсерцию комплексного мобильного генетического элемента, состоящего из транспозонов класса SVA и L1 в интрон 15 гена GAA.

Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 10887

# Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланинемии

МКБ-10: E70, E70.1

Группа заболеваний, которые обусловлены нарушением обмена незаменимой аминокислоты – фенилаланина, поступающей в организм человека с белковой пищей



Впервые фенилкетонурия описана в 1934 году норвежским врачом и биохимиком Иваром Феллингом. Он использовал хлорид железа для обнаружения фенилпировиноградной кислоты в моче пациентов – братьев и сестер с нарушениями интеллекта



## Клинические проявления и основные симптомы

### Гиперфенилаланинемия (ГФА)

Заболевание объединяет несколько генетически гетерогенных форм нарушения обмена фенилаланина, которые сходны по клиническим признакам: классическая фенилкетонурия (ФКУ), обусловленная дефицитом фенилаланин-4-гидроксилазы (ФАГ), и гиперфенилаланинемии, связанные с нарушением обмена тетрагидробиоптерина (ВН4).

### Фенилкетонурия (ФКУ)

Наследственное заболевание, характеризующееся нарушением обмена аминокислоты фенилаланина. Сопровождается умственной отсталостью и психическими расстройствами у больных, которые в раннем возрасте не получили своевременного лечения. Заболевание вызывается мутациями в гене фенилаланингидроксилазы (PAH). Фенилкетонурия входит в программу неонатального скрининга, поэтому пациенты получают адекватное лечение своевременно.

### Клинические проявления и основные симптомы

При отсутствии диетотерапии в возрасте 2–6 месяцев у больных отмечаются:

- вялость;
- отсутствие/потеря интереса к окружающему или, наоборот, повышенная раздражительность, гипертонус мышц;
- «мышиный» запах пота и мочи;
- регресс в моторном и психоречевом развитии;
- нарушения интеллекта вплоть до глубокой умственной отсталости.

Некоторым пациентам присуща гипопигментация: светлая кожа, светлые волосы



## Лабораторная диагностика

Производится поиск 25 частых мутаций в гене фенилаланингидроксилазы (PAH (NM\_000277)).



## Лечение

### Диетотерапия

Назначаются диета и специальные продукты лечебного питания с ограничением поступления фенилаланина.

### Лекарственные препараты

В последние годы было показано, что лечение «Сапроптерином» (фармакологический аналог ВН4) эффективно у больных с мутациями в гене PAH при наличии остаточной активности фермента ФАГ. Показано достоверное снижение уровня фенилаланина в крови больных ФКУ, которые используют препараты синтетических аналогов кофактора фенилаланингидроксилазы.



## Программа диагностики

Генотипирование больных гиперфенилаланинемией



### Кураторы программы

#### Поляков

**Александр Владимирович**

заведующий лабораторией ДНК-диагностики, профессор, член-корреспондент РАН, д.б.н.

[polyakov@med-gen.ru](mailto:polyakov@med-gen.ru)

#### Щагина

**Ольга Анатольевна**

ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, к.м.н.

[schagina@med-gen.ru](mailto:schagina@med-gen.ru)



### Тип диагностики

ДНК-диагностика

### Метод

Поиск 25 частых мутаций в гене фенилаланингидроксилазы PAH (NM\_000277)

### Критерии включения в программу

- гражданство РФ
- возраст на момент поступления материала в лабораторию от 0 до 2 лет 11 мес. и от 12 до 16 лет (для всех членов семьи)
- наличие информации о пациенте в Регистре ГФА и ФКУ [audit-orfan.clin-reg.ru/contacts.html](http://audit-orfan.clin-reg.ru/contacts.html)



### Материал для анализа

2 мл свежей (незамороженной) венозной крови в пробирке с ЭДТА

### Срок диагностики

До 21 дня



### Документы

Направление на генетическое исследование

### Добровольные информированные согласия

- пациента или его законного представителя на проведение исследования
- согласие на обработку персональных данных

❗ Каждое согласие должно быть подписано



### Горячая линия

**8 (800) 100 29 56**

Оператор программы Aston Health

09.00–18.00

Понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный

[aston-health.com](http://aston-health.com)

# Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот | AADCd

МКБ-10: E70.0; MIM 608643

Редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы нарушений обмена нейротрансмиттеров. Недостаточность фермента AADC приводит к тяжелому комбинированному дефициту дофамина, серотонина и других катехоламинов – норадреналина и адреналина



## Клинические проявления и основные симптомы

Причиной болезни являются мутации в гене *DDC*, кодирующем фермент декарбоксилазу ароматических L-аминокислот, которая участвует в биосинтезе нейромедиаторов – серотонина и дофамина. Заболевание может манифестировать в первые месяцы и годы.

### Мышечная гипотония

Является частым проявлением. Иногда гипотония туловища сочетается с гипертонусом конечностей.

### Психомоторные и вегетативные функции

Первыми симптомами могут быть задержка психомоторного развития, вегетативные нарушения – потливость, заложенность носа. Часто отмечают суточные колебания клинических симптомов, улучшение после сна.

### Нарушения в поведении

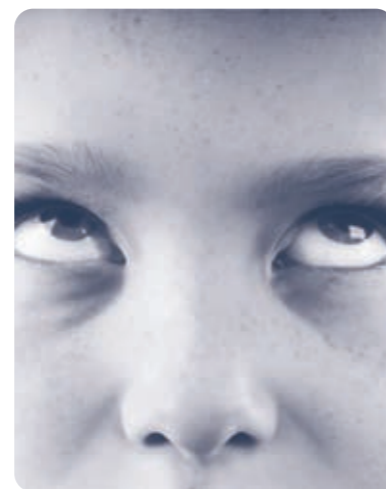
В детском возрасте – раздражительность, чрезмерный плач, дисфория, нарушения сна: бессонница, гиперсомния, синдром обструктивного апноэ во сне.

## Другие проявления

Наблюдаются нарушения вскармливания и глотания, гипогликемия, двигательные нарушения – окулогирные кризы, гипокинезия, дистония, хорей.

Окулогирные кризы – содружественные заведения глазных яблок вверх, в сторону и вниз. Длительность таких эпизодов может быть от нескольких минут до несколько часов. Это не сопровождается потерей сознания. Изменений при компьютерной электроэнцефалографии не наблюдаются.

Окулогирные кризы могут длиться от нескольких минут до нескольких часов



Мышечная гипотония является самым частым, но неспецифичным проявлением заболевания. Характерный симптом – окулогирные кризы



## Лабораторная диагностика

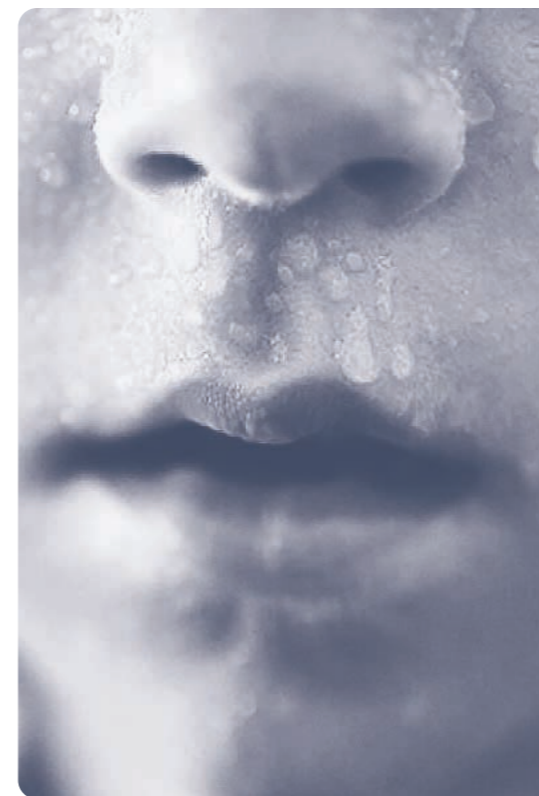
Для подтверждения диагноза проводят определение в крови концентрации 3-метил ДОПА методом ВЭЖХ-МС/МС. На втором этапе диагностики – поиск мутаций в гене *DDC*.



## Лечение

Лечение пациента направлено на компенсацию дефицита нейротрансмиттеров. Кроме того, разработана генотерапия, которая проходит заключительные этапы клинических исследований.

Повышенное потоотделение



## Программа диагностики

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот



1 мышечная гипотония и гипокинезия – пониженная двигательная активность



2 дистония, окулогирные кризы



3 суточное колебание симптомов



4 нарушения поведения – раздражительность, плач, бессонница

5 вегетативные нарушения – заложенность носа, потливость



## 1990 год

впервые описан дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот



## Программа диагностики

Недостаточность декарбоксилазы L-ароматических аминокислот | AADCd



### Куратор программы

**Захарова  
Екатерина Юрьевна**  
заведующая лабораторией  
наследственных болезней  
обмена веществ, д.м.н.  
AADC\_program@med-gen.ru



### Материал для анализа

Цельная незамороженная кровь с ЭДТА  
(2 мл) /или кровь на карточке-филтре  
№ 903/моча (10–15 мл)  
**Срок диагностики**  
Биохимическая диагностика – 10 дней  
ДНК-диагностика – 28 дней



### Тип диагностики

**Биохимическая и молекулярно-  
генетическая диагностика**

### Метод

Тандемная масс-спектрометрия,  
ДНК-диагностика

### Критерии включения в программу

- гражданство РФ
- возраст до 18 лет



### Документы

Направление на генетическое  
исследование и согласие на обработку  
персональных данных и передачу  
биологического материала

### Добровольные

### информированные согласия

- на медицинское вмешательство  
и генетическое исследование
- на передачу биологического  
материала и обработку  
персональных данных

**❶ Каждое согласие должно  
быть подписано**



### Основания для исследования

**Клинические симптомы  
/лабораторные показатели**

1. Двигательные расстройства в виде  
мышечной гипотонии/гипертонии.
2. Окулогирные кризы.
3. Прогрессирующая задержка  
психомоторного развития.
4. Сильное потоотделение, колебания  
температуры, заложенность носа.

### ❶ Особое внимание

Пациенты у неврологов с задержкой  
психомоторного/моторного развития,  
мышечной гипотонией, ДЦП,  
эпилептическими приступами, без  
изменений на ЭЭГ, гипокинезиями,  
с необъяснимыми прогрессирующими  
неврологическими расстройствами  
и окулогирными кризами.



**Горячая линия  
+7 (800) 100 17 60**

**Компания Aston Health**  
09.00–18.00

понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный  
aston-health.com



## Светлана Михайлова

заведующая отделением  
медицинской генетики  
Российской детской клинической  
больницы ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова, д.м.н.

Для врача-невролога крайне важно не пропустить те заболевания, которые можно корректировать, только когда диагноз установлен точно. Дефицит декарбоксилазы ароматических аминокислот – одно из таких заболеваний. Точный диагноз кардинально меняет тактику лечения, и если первый постулат в медицине звучит «не навреди», то второй и не менее важный – «не пропусти».

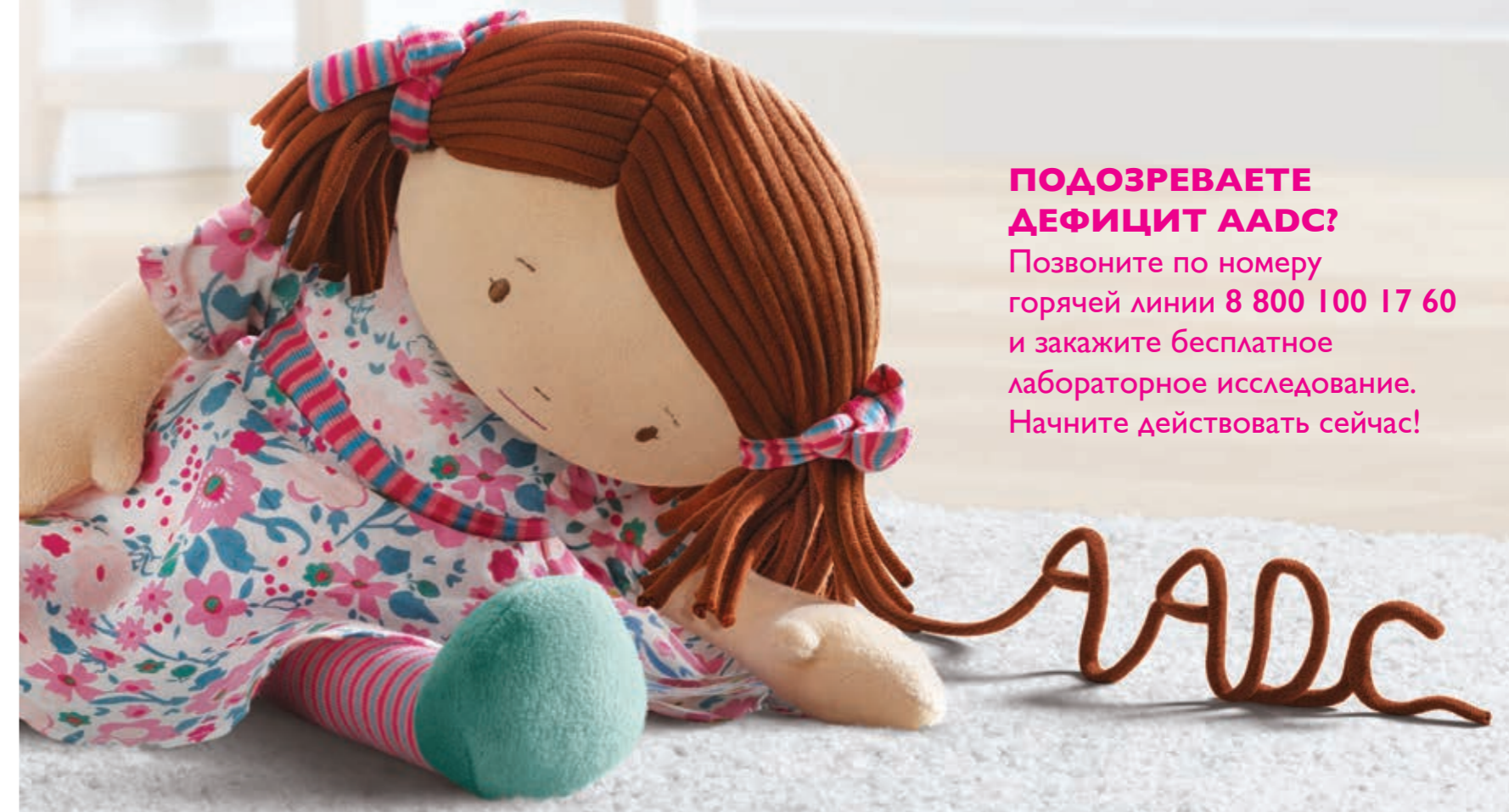
# МОЖЕТ ЛИ ЭТО БЫТЬ ДЕФИЦИТ ААДС?

## Важно выяснить причину снижения мышечного тонуса у ребенка

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (дефицит ААДС) – тяжелейшее аутосомно-рецессивное заболевание центральной нервной системы.

### Чаще всего ААДС проявляется следующими симптомами<sup>1-3</sup>:

- Снижение мышечного тонуса
- Двигательные нарушения
- Задержка развития
- Окулогирные кризы



### ПОДОЗРЕВАЕТЕ ДЕФИЦИТ ААДС?

Позвоните по номеру  
горячей линии 8 800 100 17 60  
и закажите бесплатное  
лабораторное исследование.  
Начните действовать сейчас!



**Список литературы:** 1. Manegold C, Hoffmann GF, Degen I, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up. J Inher Metab Dis. 2009;32(3):371-380. 2. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):12. doi: 10.1186/s13023-016-0522-z. 3. Brun L, Ngu LH, Keng WT, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Neurology. 2010;75(1):64-71.

Логотип PTC является товарным знаком компании «ПитиСи Терапьютикс» (PTC Therapeutics).

© «ПитиСи Терапьютикс», 2021. Все права защищены. RU-CORP-0210 | 08/21

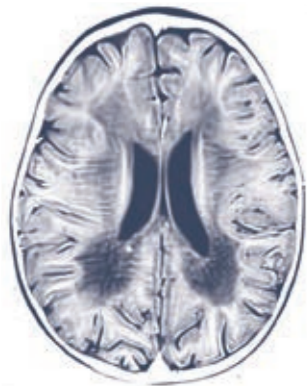
Материал предназначен только для специалистов здравоохранения.

Бесплатный телефон службы медицинской информации PTC Therapeutics: 8 800 551 03 97 Эл. почта: medinfo@ptcbio.com  
ООО «ПитиСи Терапьютикс», 123112, Москва, Пресненская набережная, 12, этаж 46, оф. 1

# Наследственные лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии

МКБ-10: G31.8

Гетерогенная группа наследственных заболеваний, которые протекают с поражением белого вещества головного мозга и диагностируются при помощи магнитно-резонансной томографии



Исторически термин «лейкодистрофии» использовался для заболеваний, характеризующихся исчезновением, дегенерацией (дистрофией) белого вещества. А термин «лейкоэнцефалопатии» чаще употреблялся в контексте токсического или сосудистого генеза изменений белого вещества. Сейчас с учетом сложности дифференциальной диагностики эти термины используют вместе



## Клинические проявления и основные симптомы

Группа наследственных лейкодистрофий/лейкоэнцефалопатий – сотни наследственных заболеваний, в том числе из группы лизосомных болезней накопления, пероксисомных, митохондриальных заболеваний. Начало симптомов часто приходится на первые годы жизни, но практически для каждого заболевания описаны формы с дебютом в подростковом и взрослом возрасте.

### Младенцы, дети раннего возраста

Задержка психомоторного развития, утрата приобретенных навыков, нистагм (при некоторых формах), ускоренный рост головы (при некоторых формах). Пациенты обычно имеют аксиальную гипотонию, которая со временем перерастет в спастический тетрапарез.

### Дети и подростки

#### Психомоторные нарушения

К таким нарушениям обычно относятся нарушения походки, моторная неловкость.

Нарушение высших корковых функций: снижение памяти и внимания, снижение школьной успеваемости, психические нарушения (нарушения поведения).

#### Утрата приобретенных ранее навыков

Ребенок перестал ходить без поддержки, ухудшились когнитивные функции: перестал разговаривать, появилось поведение, не соответствующее возрасту. Нарушились навыки опрятности.

#### Поражение центральной нервной системы

Проявляется в виде изменения мышечного тонуса, чаще в сторону спастического гипертонуса, нарушения глотания, появления парезов и параличей конечностей, нарушения координации движений, атаксии.

#### Экстраневральные проявления

При некоторых заболеваниях в патологический процесс могут быть вовлечены другие органы и системы: надпочечники при адренолейкодистрофии, орган зрения, печень – при пероксисомных заболеваниях и др.

#### Изменения в отделах головного и спинного мозга

МРТ головного и спинного мозга выявляет, как правило, симметричные изменения в белом веществе полушарий головного мозга, нередко в мосте, продолговатом мозге, спинном мозге, в полушариях мозжечка.



## Лабораторная диагностика

### Определение органических кислот

При некоторых заболеваниях изменяется спектр органических кислот мочи (болезнь Канавана, L2 гидроксиглутаровая ацидурия).

### Подтверждение диагноза

В семье проводят поиск патогенных вариантов в генах, начиная с наиболее частых, при помощи различных методов молекулярно-генетической диагностики.



## Лечение

Для некоторых заболеваний из данной группы разработаны эффективные методы лечения, применяется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.



## Важно помнить

### Можно ли делать забор крови одноразовым шприцом?

Можно. Но ее надо немедленно перелить в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА. При переливании в пробирку игла со шприца должна быть снята во избежание разрушения клеточных мембран

### Как производится забор из катетера?

Рекомендовано подождать не менее часа после установки нового катетера, только тогда проводить забор.

## Программа диагностики

Наследственные лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии



- 1 клонусы стоп с патологическими пирамидными рефлексам



- 3 нарушения чувствительности по проводниковому типу



- 2 поражение ствола мозга с нарушениями черепной иннервации и глазодвигательными симптомами



- 4 пошатывание при ходьбе, статическая и динамическая атаксия, скандированная речь



**1:20 000–200 000**

частота лейкодистрофии по разным заболеваниям



## Программа диагностики

Изучение генетической гетерогенности лейкодистрофий



### Куратор программы

**Захарова**

**Екатерина Юрьевна**

заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.

labnbo@med-gen.ru

leukodystrophy@med-gen.ru



### Материал для анализа

Цельная незамороженная кровь с ЭДТА (3–5 мл крови)

### Срок диагностики

От 25 до 45 дней



### Документы

#### Направление на генетическое исследование

Укажите предполагаемый диагноз, контакты направившего врача и сделайте отметку «Исследование в рамках научной тематики "Изучение генетической гетерогенности лейкодистрофий"»

#### Медицинские документы пациента

Краткая выписка с указанием основных клинических симптомов/лабораторных данных, включенных в критерии для участия в программе.

MPT головного мозга (обязательно ссылку на файл с изображениями и само заключение)

#### Добровольные

#### информированные согласия:

- на участие в научном исследовании
- на генетическое исследование
- на обработку персональных данных

🟢 **Каждое согласие должно**

**быть подписано**



### Тип диагностики

Молекулярно-генетическая

### Метод

Секвенирование (таргетная панель)

### Критерии включения в программу

→ гражданство РФ

→ возраст от 0 до 50 лет



### Основания для исследования

#### Клинические симптомы и лабораторные показатели

1. Манифестация болезни после относительно нормального периода развития
2. Утрата ранних психоречевых и двигательных навыков
3. Прогрессирующий спастический тетрапарез/парапарез
4. Бульбарный/псевдобульбарный синдром
5. Прогрессирующие интеллектуальные нарушения
6. Лейкодегенеративные изменения на МРТ головного мозга



## Елена Сайфуллина

врач-невролог, генетик

ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» (г. Уфа),

профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО Башкирского

государственного медицинского университета, д.м.н.

Лейкодистрофии – тяжелые прогрессирующие заболевания, и большинство из них имеет сходные клинические проявления: снижение когнитивных функций, пирамидные и экстрапирамидные нарушения, атаксия. Специфические нейровизуализационные паттерны позволяют уточнить диагноз, однако секвенирование таргетной панели генов является оптимальным методом подтверждающей диагностики. Исследование способствует выбору тактики ведения пациента и повышению эффективности медико-генетического консультирования семьи.



Горячая линия  
+7 (800) 511 87 66

Компания «Лог Энд Дел»

09.00–18.00, понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный

# Синдром Ли

## Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия

МКБ-10: G31.8; МКБ-11: 5C53.24

Самое распространенное детское наследственное заболевание из группы митохондриальных болезней. Характерны раннее начало и прогрессирующие неврологические расстройства с проявлениями очаговых двусторонних поражений одной или более областей центральной нервной системы



### Клинические проявления и основные симптомы

Начало симптомов часто приходится на первые годы жизни, после инфекции.

#### Проблемы со вскармливанием

Родители обращаются с жалобами на плохое сосание, рвоту, отказ от еды, дисфагию.

#### Поражение центральной нервной системы

Проявляется в виде утраты ранее приобретенных психомоторных навыков, сонливости или повышенной возбудимости, мышечной гипотонии, судорог (генерализованные и фокальные, миоклонические, тонико-клонические, инфантильные спазмы), двигательных расстройств (хорея, дистония, тремор, хореоатетоз), атаксии.

#### Офтальмологические нарушения

Включают птоз, глазодвигательные нарушения (нистагм, медленные саккады, офтальмопарез, страбизм), атрофию зрительного нерва и пигментный ретинит.

#### Дыхательные нарушения

У детей могут наблюдаться апноэ, гипопервентиляция, нерегулярное дыхание.

#### Поражение сердца

В основном гипертрофическая кардиомиопатия, но также отмечались дилатационная кардиомиопатия, аритмии/дефекты проводимости, такие как синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта.

#### Гипертрихоз

Избыточный рост волос может проявляться на конечностях, лбе.

#### Изменения в отделах

##### головного и спинного мозга

MPT головного и спинного мозга позволяет выявить симметричные изменения в подкорковых ядрах головного мозга, мосте, продолговатом мозге, спинном мозге, возможно поражение белого вещества полушарий.



Синдром Ли впервые описал в 1951 году британский невролог Арчибалд Дэнис Ли

>80

ядерных генов исследованы на патогенные варианты

>15

вариантов в мтДНК





## Лабораторная диагностика

### Определение уровня молочной кислоты в крови (лактата)

При СЛ наблюдается повышение концентрации лактата.

### Определение органических кислот в моче

Могут значительно повышаться концентрации промежуточных метаболитов цикла Кребса (3-гидроксибутират, 2-оксиглутарат, сукцинат, фумарат, лактат и малат).

### Исследование активности ферментов комплексов дыхательной цепи митохондрий

Оно выявляет нарушения процессов окислительного фосфорилирования.

### Поиск патогенных вариантов в причинных генах

Проводится в семье для подтверждения диагноза при помощи методов молекулярно-генетической диагностики. Идет поиск патогенных вариантов в причинных генах, начиная с наиболее частых (*SURF1*, *SCO2*, *PDHA1*, мтДНК).



## Лечение

Пока специфического лечения синдрома Ли не разработано, применяются метаболическая и симптоматическая терапия.

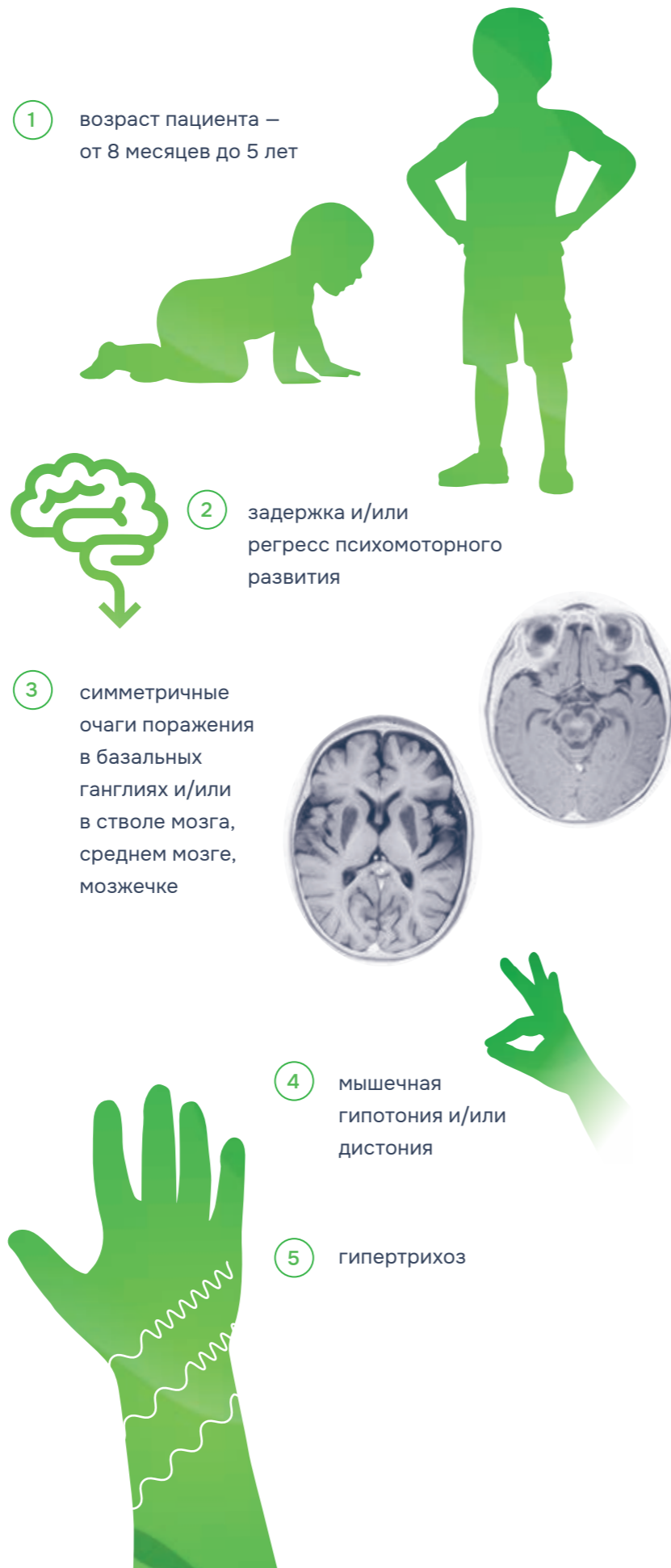


# 1:40 000

частота заболевания  
в мире

## Программа диагностики

Синдром Ли



### Екатерина Николаева

руководитель отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н.

Синдром Ли – гетерогенное заболевание, которое может быть связано с патогенными вариантами как ядерных, так и митохондриальных генов. Точно установить диагноз крайне важно для семьи, поскольку от этого напрямую зависят последующие возможности пренатальной диагностики, прогноз и расчет рисков для всех членов семьи. Программа позволит провести исследование всех частых, хорошо известных на сегодняшний день генов синдрома Ли. Кроме того, она направлена на поиск самых редких генетических вариантов методом экзомного секвенирования. Мы хотим выявить генетическую причину болезни у всех пациентов, чтобы быть готовыми в будущем к новым препаратам для таргетной терапии.



## Программа диагностики

Синдром Ли



### Кураторы программы Захарова Екатерина Юрьевна

заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.

### Цыганкова

### Полина Георгиевна

ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «МГНЦ», к.б.н.  
[leigh\\_program@med-gen.ru](mailto:leigh_program@med-gen.ru)



### Основания для исследования Клинические симптомы и лабораторные показатели:

1. Задержка/регресс психомоторного развития
2. Мышечная гипотония и/или дистония
3. Симметричные очаги поражения в базальных ганглиях и/или в стволе мозга, среднем мозге, мозжечке



### Материал для анализа

Цельная незамороженная венозная кровь с ЭДТА (2–4 мл)

Утренняя порция мочи (20–200 мл)

### Срок диагностики

ДНК-диагностика – 25–45 дней

Экзомное секвенирование – 60 дней



### Тип диагностики

Тест на частые патогенные варианты мтДНК и ядерных генов, связанных с развитием синдрома Ли.

Анализ органических кислот в моче.

Исследование методом массового параллельного секвенирования с применением таргетной панели, включающей частые гены митохондриальных заболеваний, а также секвенирование мтДНК и экзома (при необходимости)

### Метод

MLPA-анализ, секвенирование по Сенгеру, массовое параллельное секвенирование

### Критерии включения в программу

- гражданство РФ
- возраст от 8 месяцев до 5 лет



### Документы

Направление на генетическое исследование с отметкой «изучение генетической гетерогенности синдрома Ли»

### Добровольные

### информированные согласия:

- на медицинское вмешательство и генетическое исследование
- на передачу биологического материала и обработку персональных данных

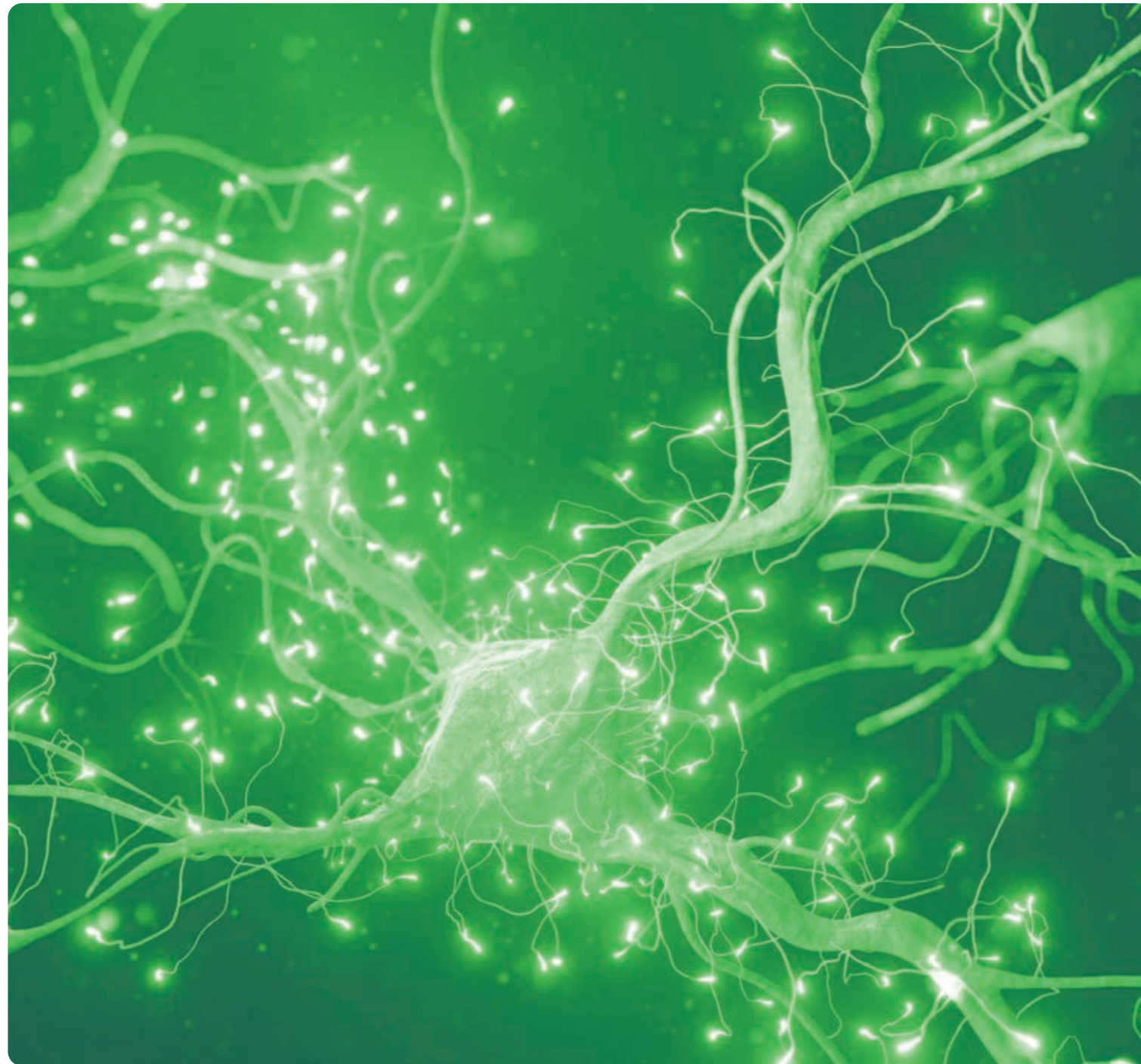
Каждое согласие должно быть подписано



Горячая линия  
+7 (495) 111 03 03

ФГБНУ «МГНЦ», регистратура  
10.00–16.00, Понедельник–пятница





## #МГНЦнаука

Для диагностики наследственных болезней с поражением нервной системы используются различные генетические методы: MLPA, ПЦР в реальном времени, секвенирование по Сенгеру и массовое параллельное секвенирование (таргетное и полноэкзомное), тандемная масс-спектрометрия для анализа активности ферментов, определения концентрации метаболитов и другие. С помощью этих методов врачи могут быстро и точно диагностировать болезнь и в ряде случаев начать терапию

# Туберозный склероз

МКБ-10: Q85.1, МКБ-11: LD2D.2

Редкое генетическое заболевание, при котором во множестве органов и тканей образуются доброкачественные опухоли. Этиологическим фактором является повреждение гена *TSC1* или *TSC2*



Впервые болезнь описана в 1835 году, когда P.F. O. Raayer в своем атласе поместил изображение лица молодого человека с характерным поражением кожи. Наследственную природу болезни открыли в начале 1900-х, а гены *TSC1* и *TSC2* картированы в 1987 и 1992 годах



## Клинические проявления и основные симптомы

Туберозный склероз – это заболевание с вариабельной экспрессивностью, при котором доброкачественные опухоли (гамартомы) выявляются в различных органах.

### Кожные проявления

Гипопигментные пятна на коже, ангиофибромы лица, околоногтевые фибромы.

### Центральная нервная система

Субэпендимальные узлы, туберы/опухоли головного мозга.

### Неврологические и когнитивные проявления

Эпилепсия, задержка психомоторного развития, аутизм, нарушение обучения.

### Офтальмологические проявления

Гамартомы сетчатой оболочки глаз.

### Сердечно-сосудистая система

Рабдомиома сердца, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

### Почки

Ангиомиолипомы и кисты.

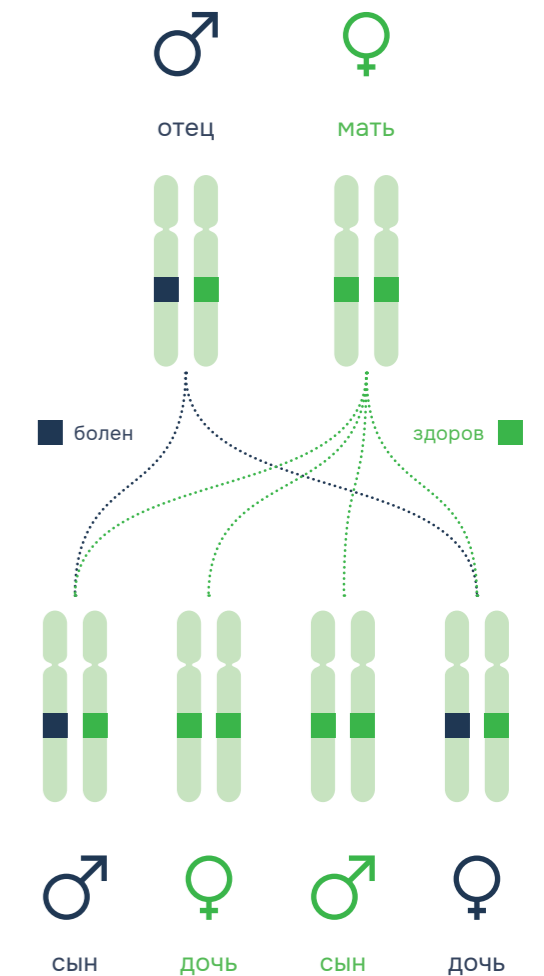
### Легкие

Лимфангиолейомиоматоз, пневмоторакс, дыхательная недостаточность.

>50%

спонтанная мутация *de novo*

Аутосомно-доминантный тип наследования



50% – риск наследования ребенком, если болен один из родителей  
75% – риск наследования ребенком, если болеют оба



## Лабораторная диагностика

Разработан комплексный подход, который обеспечивает выявление повреждений генов *TSC1* или *TSC2*.

### 1-й этап. Секвенирование ДНК

Высокопроизводительное параллельное секвенирование ДНК позволяет выявить наиболее частый тип мутаций – точковые мутации и короткие инсерции/делеции.

### 2-й этап. Поиск протяженных делеций

Проводится методом MLPA, также на материале ДНК пациента.

Выявленного патогенного варианта в гене *TSC1* или *TSC2* достаточно для несомненного диагноза заболевания.



## Лечение

Туберозный склероз длительные годы считался прогрессирующим неврологическим заболеванием, при котором пациент не мог надеяться на улучшение своего состояния. За последние 20 лет достигнуты значительные успехи в лечении эпилепсии у пациентов с туберозным склерозом.

Профилактическое лечение эпилепсии вигабатрином, применение ингибитора mTOR у детей для коррекции фармакорезистентной эпилепсии и нейрохирургическое лечение могут предотвратить негативное влияние эпилепсии на интеллектуальные функции и поведение пациентов с туберозным склерозом.

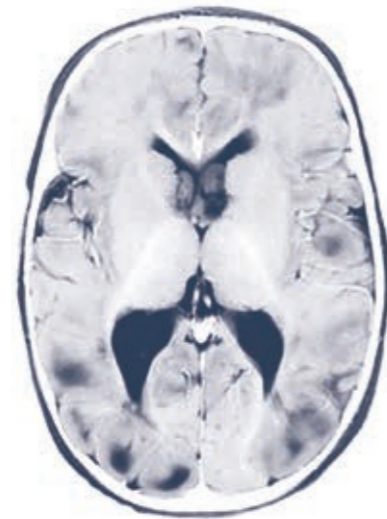
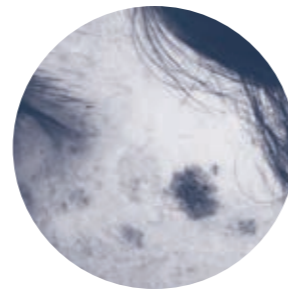
## Программа диагностики

Туберозный склероз



1 ангиофибромы лица

2 гипопигментные пятна на коже



3 туберы



4 околоногтевые фибромы



**1:10 000**  
частота заболевания  
в мире



## Марина Дорощева

врач-невролог, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, руководитель Федерального центра факоматозов, к.м.н.

Туберозный склероз (ТС) – это заболевание из группы факоматозов с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся развитием множественных доброкачественных опухолей в различных органах. ТС является хроническим прогрессирующим жизнеугрожающим заболеванием, которое приводит к сокращению продолжительности жизни и инвалидизации. Приблизительно треть случаев ТС обусловлена мутациями в гене *TSC1*, а две третьих – мутациями в гене *TSC2*. Белковые продукты генов (гамартин и туберин) являются супрессорами опухолевого роста. Заболевание диагностируется на основании клинической картины. Молекулярно-генетическое исследование необходимо для медико-генетического консультирования, ранней диагностики заболевания и назначения таргетной терапии.



## Программа диагностики

Туберозный склероз



**Куратор программы**  
**Стрельников Владимир Викторович**  
заведующий лабораторией эпигенетики, д.б.н.



**Тип диагностики**  
ДНК-диагностика

**Метод**

Таргетное параллельное секвенирование, метод MLPA

**Критерии включения в программу**

- гражданство РФ
- возраст от 8 месяцев до 18 лет



**Основания для исследования**  
**Клинические симптомы и лабораторные показатели**

1. Пациенту показан ингибитор mTOR для лечения туберозного склероза.
2. Генетическое тестирование на наличие мутаций пациенту ранее не проводилось (при обращении пациента с ранее проведенным исследованием методом секвенирования и отрицательным результатом, по специальному запросу будет решаться вопрос перетестирования в рамках этой программы).
3. Если пациент прошел тестирование *TSC1/2* методом секвенирования и результат был отрицательным, пациент может пройти тестирование методом MLPA.



**Материал для анализа**

Периферическая (венозная) кровь пациента в пробирках ЭДТА К3/К2 (с сиреневой крышечкой).

**Срок диагностики**

До 45 дней  
Методом MLPA – до 30 дней.  
Общий максимальный срок проведения тестирования – ~ 2,5 месяца



**Документы**

Направление на генетическое исследование

**Добровольные**

**информированные согласия:**

- на медицинское вмешательство и генетическое исследование
- на передачу биологического материала и обработку персональных данных

**Каждое согласие должно быть подписано**



**Горячая линия**  
**+7 (800) 100 31 87**  
04:00–19:00

Звонок по России бесплатный

# Нейрофиброматоз 1 типа

МКБ-10: Q85.0, МКБ-11: LD2D.10

Мультисистемное заболевание, которое является одним из наиболее распространенных генетических заболеваний с опухолевым синдромом



Нейрофиброматоз 1 типа описан во второй половине XIX века рядом исследователей, в том числе в 1882 году Фридрихом фон Реклингхаузенем. Ранее заболевание называлось болезнью Реклингхаузена

Этиологическим фактором является повреждение гена *NF1*, расположенного на длинном плече 17-й хромосомы



## Клинические проявления и основные симптомы

Болезнь ассоциируется в основном с опухолевыми кожными, неврологическими и ортопедическими проявлениями. Встречаются эндокринные и сосудистые нарушения, некоторые из них прогрессируют и приводят к заболеваемости или смертности.

### Кожные и опухолевые проявления

Гиперпигментированные макулы цвета кофе с молоком (как правило, формируются в раннем возрасте), веснушки в подмышечных и паховых областях.

Опухоли оболочек периферических нервов: кожные и подкожные нейрофибромы, плексиформные нейрофибромы (ПН), атипичная нейрофиброматозная опухоль с неизвестным биологическим потенциалом (АНОНБП), злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН).

### Неврологические и когнитивные проявления

Эпилепсия, гипертензионно-гидроцефальный синдром, церебральная артериопатия, интеллектуально-мнестические нарушения, головные боли, нейропатические боли.

### Офтальмологические проявления

Гамартомы радужной оболочки (узелки Лиша) формируются с возрастом, как правило в школьном возрасте, у подростков; не влияют на зрение.

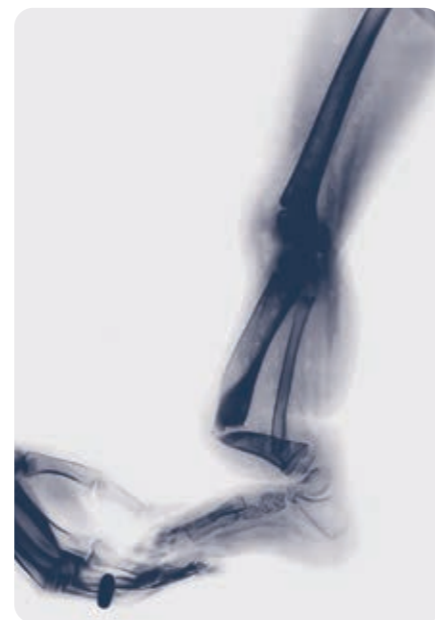
### Ортопедические проявления

Дисплазии костей, прогрессирующий сколиоз, псевдоартрозы (ложные суставы), деформации костей.

### Эндокринные проявления

Задержка или преждевременное половое созревание.

При нейрофиброматозе могут возникать псевдоартрозы – ложные суставы



## Лабораторная диагностика

Комплексный подход обеспечивает выявление у пациентов повреждений гена *NF1* разных типов.

### Этап 1. Секвенирование ДНК

Высокопроизводительное параллельное секвенирование ДНК, которое позволяет выявить наиболее частый тип мутаций – точковые мутации и короткие инсерции/делеции.

### Этап 2. MLPA

Поиск протяженных делеций методом MLPA (на материале ДНК пациента).

### Этап 3. Анализ РНК пациента

Проводится, если два этапа не позволили выявить причину заболевания, применяется для поиска дисбаланса аллельной экспрессии гена *NF1*.



## Лечение

Пациентам старше 3 лет с симптоматическими неоперабельными плексиформными нейрофибромами рекомендуется назначение патогенетической терапии МЕК-ингибитором селуметинибом. Длительность терапии определяется индивидуально в зависимости от ответа и переносимости терапии.

По данным исследования SPRINT-II, медиана времени до начала ответа на терапию – 7,2 месяца (от 3,3 месяца до 1,6 года). Медиана времени до наилучшего ответа на терапию – 14,6 месяца (от 3,3 месяца до 2,7 года).

## Программа диагностики

Нейрофиброматоз 1 типа

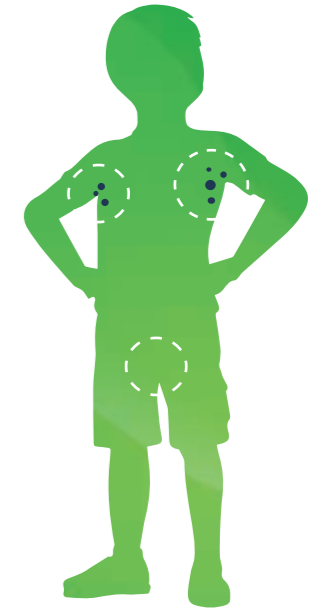
- 1 пятна цвета кофе с молоком, веснушки в подмышечных и паховых областях



- 2 гамартомы радужной оболочки/узелки Лиша



- 3 эпилепсия, интеллектуально-мнестические нарушения, головные боли



- 4 плексиформные нейрофибромы



**1:3000**

частота заболевания в мире



## Программа диагностики

Программа тестирования мутаций в гене *NF1* при нейрофиброматозе 1 типа с неоперабельными плексиформными нейрофибромами



### Куратор программы

**Стрельников Владимир Викторович**  
заведующий лабораторией эпигенетики, д.б.н.



### Тип диагностики

ДНК-диагностика для поиска мутаций и делеций гена *NF1*.  
РНК-диагностика для поиска дисбаланса аллельной экспрессии гена *NF1*

### Критерии включения в программу

- клинически установленный диагноз «Нейрофиброматоз I типа с плексиформными неоперабельными нейрофибромами»
- гражданство РФ
- возраст от 2 до 18 лет



### Основания для исследования

#### Клинические симптомы и лабораторные показатели

1. Клинически установленный диагноз «нейрофиброматоз 1 типа с плексиформными неоперабельными нейрофибромами».
2. Пациент нуждается в патогенетической терапии



### Материал для анализа

Для ДНК-диагностики: образец периферической (венозной) крови пациента в пробирках ЭДТА К3/К2 (с сиреневой крышкой).  
Для РНК-анализа: образец периферической (венозной) крови пациента в пробирках с РНК-консервантом.

**Срок диагностики**  
25–45 дней



### Документы

Направление на генетическое исследование

### Добровольные информированные согласия:

- на медицинское вмешательство и генетическое исследование
- на передачу биологического материала и обработку персональных данных

**Каждое согласие должно быть подписано**



**Горячая линия**  
**+7 (800) 707 08 67**  
ФГБНУ «МГНЦ», регистратура  
09.00–19.00, понедельник–пятница



## Марина Дорощеева

врач-невролог, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, руководитель Федерального центра факоматозов, к.м.н.

Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) – заболевание из группы факоматозов. Оно характеризуется развитием множественных доброкачественных и реже злокачественных опухолей центральной и периферической нервной системы.

Повреждения в гене *NF1* приводят к снижению или полной утрате функции белка нейрофибромина подавлять рост опухолевых клеток в организме. НФ1 – полисистемное заболевание и диагностируется на основании клинических признаков. Плексиформные нейрофибромы встречаются у 30–50% пациентов, с ростом приводят к разнообразным клиническим симптомам, связаны с 10-процентным риском трансформации в злокачественные опухоли оболочки периферических нервов. Молекулярно-генетическое исследование необходимо для медико-генетического консультирования, ранней диагностики НФ1 и назначения таргетной терапии.



# Наследственные заболевания с преимущественным поражением органа зрения

Идентифицировано уже более 280 генов, ассоциированных с различными формами наследственных заболеваний с преимущественным поражением органа зрения. Открытие генов, которые обуславливают развитие наследственных дистрофий сетчатки, позволило расширить понимание патогенеза заболеваний и с определенной долей оптимизма взглянуть на возможности профилактики и лечения, в том числе проведения генотерапии и некоторых фармакотерапевтических мероприятий. Подтверждающая ДНК-диагностика проводится в лабораториях ФГБНУ «МГНЦ». Используются методы молекулярно-генетического анализа: прямое секвенирование по Сенгеру, MLPA, AFLP, ПДРФ-анализ, полноэкзомное секвенирование.



Статья «Эпидемиология наследственных болезней органа зрения в популяциях Российской Федерации»



# Наследственная дистрофия сетчатки

Группа гетерогенных генетических заболеваний, множество состояний, которые различаются по возрасту дебюта заболевания, скорости прогрессирования, первичному поражению сетчатки, по типу наследования



Первые упоминания о патологии сетчатки уходят в IX век, когда в одной из провинций Германии выявили подобного пациента. В XIX веке были установлены первые локусы хромосомы, при которых отмечалась клиника НДС



## Клинические проявления и основные симптомы

Известно уже более 280 генов, вызывающих несиндромальное и синдромальное поражение сетчатки (НДС)\*. Хотя большинство из этих заболеваний очень редкие, в совокупности они являются частой причиной слепоты и слабовидения у детей и взрослых трудоспособного возраста.

С учетом обширного количества наследственных заболеваний сетчатки необходимо знать основные клинические проявления наиболее частых форм.

### Пигментный ретинит

Триада симптомов: отложение пигмента на сетчатке в виде костных телец, восковидный диск зрительного нерва, сужение артерий сетчатки. Кроме того, отмечаются относительно высокие показатели центральной остроты зрения при резком сужении полей зрения. Никталопия.

### Макулодистрофия

Изменения сетчатки в центральной зоне сетчатки до атрофии всех слоев, снижение центральной остроты зрения, постепенное сужение полей зрения.

### Амавроз Лебера

Снижение показателей функционального состояния глаз с раннего возраста, выраженные изменения на электроретинограммах. При этом долгое время офтальмокопические признаки изменения сетчатки не регистрируются, часто наличие симптома Франческетти.

Врожденный амавроз Лебера – самая ранняя и наиболее тяжелая форма наследственной дистрофии сетчатки, которая составляет около 5% от всех НДС. Препарат для генной терапии одобрен для лечения аутосомно-рецессивной дистрофии сетчатки, вызванной биаллельными патогенными вариантами в гене *RPE65*, поэтому точный молекулярный диагноз имеет решающее значение для одобрения таргетной терапии.

Биаллельные патогенные варианты гена *RPE65* являются причиной врожденного амавроза Лебера (OMIM 204100) и тяжелой дистрофии сетчатки с ранним началом (RP20; OMIM 613794). В различных популяциях мира (0,6–16%) причиной НДС являются патогенные варианты *RPE65*.



\* По данным RetNet



## Лабораторная диагностика

### 1-й этап

Секвенирование таргетной панели генов (более 200), ответственных за наследственные патологии сетчатки.

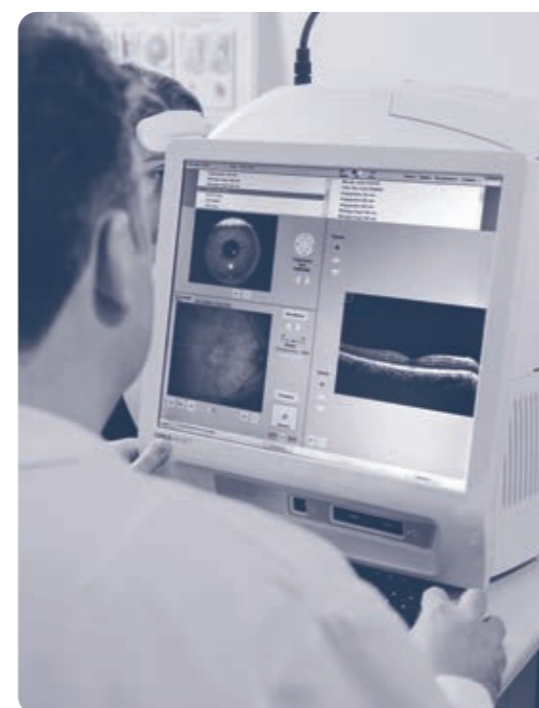
### 2-й этап

Секвенирование по Сенгеру для семьи.



## Лечение

В России зарегистрирован генотерапевтический препарат для лечения наследственных патологий сетчатки, связанных с мутациями в гене *RPE65*. Продолжается разработка генных и клеточных препаратов для терапии других клинико-генетических форм НДС (более 50).



## Программа диагностики

Наследственная дегенерация сетчатки (НДС)



**1:4500/9000**

средняя частота НДС  
в мире / в России



## Программа диагностики

Наследственные заболевания сетчатки



### Кураторы программы

#### Кадышев

#### Виталий Викторович

руководитель Научно-клинического центра генетики глазных болезней, в.н.с. лаборатории генетической эпидемиологии, профессор РАЕ, к.м.н.

[vvh.kad@gmail.com](mailto:vvh.kad@gmail.com)

#### Поляков

#### Александр Владимирович

заведующий лабораторией ДНК-диагностики, профессор, член-корреспондент РАН, д.б.н.

[polyakov@med-gen.ru](mailto:polyakov@med-gen.ru)

#### Щагина

#### Ольга Анатольевна

ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, к.м.н.

[schagina@med-gen.ru](mailto:schagina@med-gen.ru)



### Тип диагностики

ДНК-диагностика

### Метод

Секвенирование целевой панели генов (более 200), ответственных за наследственные патологии сетчатки, секвенирование по Сенгеру (дополнительное исследование только для вариантов в генах *RPE65* и *Ribp1*).

### Критерии включения в программу

→ гражданство РФ

→ соответствие клинико-инструментальным диагностическим критериям



### Основания для исследования

1. Наследственная дистрофия сетчатки
2. Тапеторетинальная абнотрофия/дистрофия
3. Палочково-колбочковая дистрофия сетчатки
4. Пигментный ретинит
5. Пигментная дегенерация/дистрофия сетчатки
6. Амавроз Лебера
7. Ранняя макулодистрофия и др.



### Материал для анализа

Незамороженная венозная кровь в пробирке с ЭДТА.

### Срок диагностики

1–2 месяца



### Документы

Врач заполняет анкету на [irdregistry.ru/register](http://irdregistry.ru/register)

После заполнения анкеты с вами свяжется специалист



### Горячая линия

**+7 (800) 707 21 94**

10:00–19:00

Понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный

[retinagene@mdconnect.ru](mailto:retinagene@mdconnect.ru)



## Виталий Кадышев

руководитель Научно-клинического центра генетики глазных болезней, заведующий кафедрой офтальмогенетики ИВИДПО ФГБНУ «МГНЦ», ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, профессор РАЕ, к.м.н.

Наследственные дистрофии сетчатки – генетически гетерогенные, клинически полиморфные заболевания, приводящие к стойкой безвозвратной потере зрения. Известно более 280 генов, мутации в которых приводят к изолированным или синдромальным дистрофиям сетчатки. Ранняя диагностика с использованием генетических технологий позволяет установить корректный вариант заболевания с учетом этиологического фактора, что в свою очередь предопределяет судьбу таких пациентов. Уже возможна терапия некоторых форм наследственной патологии сетчатки с использованием генозаместительных лекарств (амавроз Лебера 2 типа, пигментный ретинит 20 типа).

На заключительных стадиях клинических исследований находятся препараты для большой группы наследственной патологии сетчатки (ахроматопсия, X-сцепленный пигментный ретинит, хороидеремия, болезнь Штаргардта, синдром Ашера и др.). Успех применения подобных лечебных методик напрямую коррелирует с возрастом постановки диагноза.

# Врожденная аниридия и WAGR-синдром

МКБ-10:Q44.7, МКБ-11:LA11.3 | МКБ-10:Q44.7, МКБ-11:LD21.Y

Врожденная аниридия – это врожденный моногенный порок развития. Синдром WAGR – это редкий наследственный синдром, который характеризуется сочетанием опухоли Вильмса, аниридии, урогенитальных аномалий и задержки психомоторного развития



## Клинические проявления и основные симптомы

### Врожденная аниридия

В 25% случаев врожденная аниридия является симптомом наследственной синдромальной патологии. В большинстве случаев аниридия возникает в виде спорадических случаев. В подавляющем числе случаев данный врожденный порок глаз обусловлен изменениями в гене *PAX6*.

### Клинические признаки

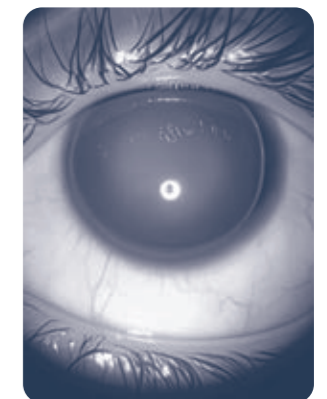
Снижение остроты зрения, светобоязнь, нистагм, амблиопия, косоглазие, частичное или полное отсутствие радужки, кератопатия, помутнение хрусталика, глаукома, врожденные пороки развития сетчатки, врожденные пороки развития зрительного нерва.

### Синдром WAGR

Может отмечаться ожирение (WAGRO-синдром). Если у ребенка задет ген *BDNF*, возможна умственная отсталость. У 50% отмечены нарушения восприятия боли.

### Клинические признаки

Опухоль Вильмса (48–50%), аниридия, урогенитальные аномалии и/или гонадобластомы (50%), задержка психомоторного развития (50–60%), хроническая почечная недостаточность (25–30%), ожирение (45–55%), отмечаются нарушение восприятия боли (50%), снижение слуха (5%).



Врожденная аниридия



## Инструментальная диагностика

### Врожденная аниридия

Рутинные и специальные офтальмологические методы (ОКТ, УЗИ глаз, ЭФИ и др.).

### WAGR-синдром

Офтальмологические методы (рутинные и специальные).



**1:40 000–100 000**

частота врожденной аниридии в мире

Дополнительные методы: УЗИ почек, забрюшинного пространства, щитовидной железы, нейросонография, МРТ головного мозга (по показаниям), Консультации смежных специалистов: педиатр (терапевт), офтальмолог, невролог, врач-эндокринолог, врач-нефролог, генетик.



## Лабораторная диагностика

### Рутинная

Общий и биохимический анализ мочи и крови. Исследование гормонального статуса. Определение уровня глюкозы крови и уровня толерантности к ней.

### Молекулярно-генетическая

Необходима для всех пациентов с клиническим диагнозом «врожденная аниридия». Необходимость ДНК-диагностики обусловлена в первую очередь риском развития опухоли Вильмса у пациентов с делецией гена *WT1*. ДНК-исследование позволяет определить, затронут ли ген *LMO2*, усугубляющий риск развития опухоли почки. Молекулярная диагностика таких состояний проводится согласно разработанному в ФГБНУ «МГНЦ» протоколу.



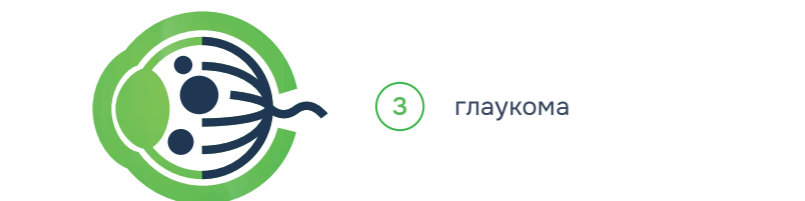
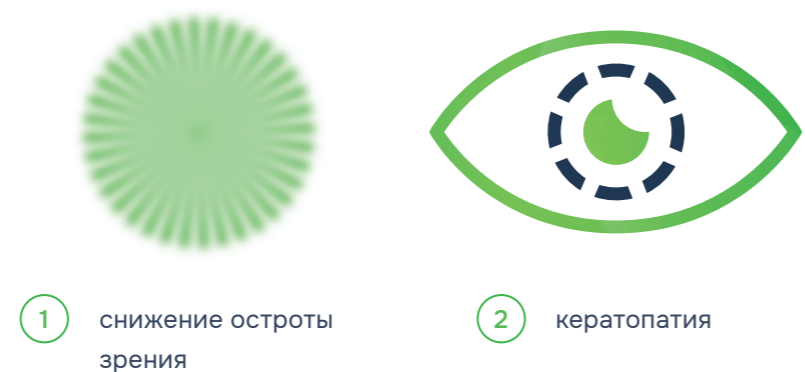
## Лечение

Кератопротекторное, офтальмогипотензивное (по показаниям), очковая коррекция и хирургическое (по показаниям).  
Терапия смежных специальностей назначается по строгим показаниям.

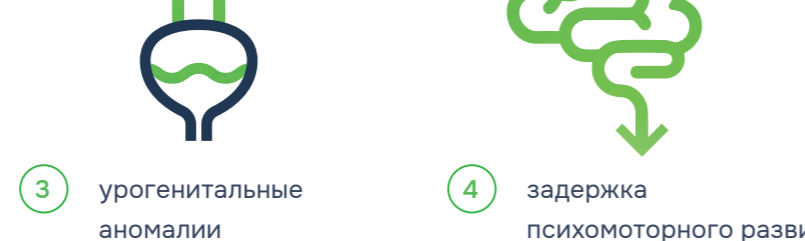
## Программа диагностики

Врожденная аниридия и WAGR-синдром

### Врожденная аниридия



### Синдром WAGR



**1:500 000-1 000 000**

частота синдрома WAGR в мире



### Виталий Кадышев

руководитель Научно-клинического центра генетики глазных болезней, заведующий кафедрой офтальмогенетики ИВИДПО ФГБНУ «МГНЦ», ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, профессор РАЕ, к.м.н.

Синдром WAGR – орфанное заболевание с поражением нескольких структур (аниридия, опухоль Вильмса, урогенитальные аномалии, задержка психомоторного развития и неврологическая патология). Офтальмологический признак является первым ведущим признаком, который врачи могут зарегистрировать. С учетом мажорного признака – аниридии – зачастую офтальмологи являются первыми специалистами, корректно спланировавшими план диагностики с применением молекулярно-генетических методик. Изолированная аниридия также требует обязательного применения генетической диагностики ввиду доказанной гено-фенотипической корреляции.



## Программа диагностики

Наследственная врожденная аниридия и WAGR-синдром



### Куратор программы Кадышев Виталий Викторович

руководитель Научно-клинического центра генетики глазных болезней, заведующий кафедрой офтальмогенетики ИВИДПО ФГБНУ «МГНЦ», ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, профессор РАЕ, к.м.н.  
[vvh.kad@gmail.com](mailto:vvh.kad@gmail.com)



### Документы

Направление на генетическое исследование и согласие на обработку персональных данных и передачу биологического материала

### Медицинские документы

Выписка офтальмолога (подробная); заключения педиатра, невролога и эндокринолога; скан-копии результатов исследований (УЗИ глаз – показатель передне-заднего размера глазного яблока); фото радужки (с использованием щелевой лампы). Для пациентов старше 3 лет предоставить результаты ОКТ глазного дна, ЭРГ и ЗВП зрительных нервов

### Добровольные

### информированные согласия

1 Каждое согласие должно быть подписано

- на медико-генетическое консультирование и генетическое обследование
- на обработку персональных данных
- на участие в научном исследовании



### Тип диагностики

Молекулярно-генетическая

### Метод

MLPA-анализ количества копий генов в хромосомной области 11p13 и секвенирование по Сенгеру гена *PAX6*

### Критерии включения в программу

- гражданство РФ
- без ограничений по возрасту



### Материал для анализа

Цельная кровь с ЭДТА (4–9 мл)

### Срок диагностики

От 25 до 45 дней



### Горячая линия +7 (495) 111 03 03

ФГБНУ «МГНЦ», регистратура

10.00–16.00

понедельник–пятница

[registratura@med-gen.ru](mailto:registratura@med-gen.ru)



# Наследственная оптическая нейропатия Лебера

МКБ-10: H47.2, МКБ-11: 8C73

Редкое генетическое заболевание, которое характеризуется подострой, одновременной или последовательной безболезненной потерей центрального зрения обоих глаз вследствие дегенерации ганглионарных клеток сетчатки и их аксонов. В 2021 году была описана аутосомно-рецессивная форма НОНЛ, которая вызывается мутациями в гене *DNAJC30* (OMIM619382)



Болезнь впервые описана в 1971 году. Названа по фамилии немецкого офтальмолога Теодора Лебера, который впервые описал случаи внезапной потери зрения у пациентов

**Важным клиническим критерием** является сохранность зрачковых реакций на свет при низких зрительных функциях



## Клинические проявления и основные симптомы

### Манифестация

Клиническая картина НОНЛ характеризуется острым или подострым безболезненным снижением зрения на одном глазу. Затем в течение от одной недели до года в процесс вовлекается второй глаз. Одновременное двустороннее снижение зрения встречается в 25% случаев, однако некоторые пациенты затрудняются четко ответить на вопрос о бинокулярном или одностороннем характере начала снижения зрения.

### Возраст развития заболевания

Заболевание развивается обычно в возрасте 18–30 лет, но может варьироваться от 3 до 80 лет. Средние показатели дебюта у мужчин – 25–26 лет, у женщин – 27–29 лет.

**Прогрессирование зрительных нарушений** Острота зрения более выражено снижается в течение 4–6 месяцев до 0,1 и ниже (подострая фаза заболевания). Формируется

центральная скотома, ухудшается цветовое зрение, и далее, как правило до одного года, снижение зрения прогрессирует, но более медленно. Сохранность зрачковых реакций на свет при низких зрительных функциях является важным клиническим критерием для дифференциальной диагностики с поражениями зрительного нерва другой этиологии.

### Острая стадия

Офтальмоскопическая картина в большинстве случаев достаточно специфична. Она характеризуется гиперемией, умеренным отеком диска зрительного нерва и перипапиллярными телеангиэктазиями, отсутствием ликеджа при флюоресцентной ангиографии.

### Хроническая стадия

Частичная атрофия зрительного нерва с бледностью височной половины диска зрительного нерва из-за преимущественной потери папилломакулярного пучка. В дальнейшем в связи с продолжающейся потерей аксонов ГКС может формироваться диффузная бледность диска зрительного нерва с развитием патологической экскавации.



## Лабораторная диагностика

Для молекулярно-генетического подтверждения НОНЛ с учетом наследования проводят поиск мутаций в мтДНК и яДНК. Поиск трех мутаций мтДНК: m.11778G>A в гене *MT-ND4*, m.3460 G>A в гене *MT-ND1* и m.14484T>C в гене *MT-ND6* с последующим поиском 16 более редких мутаций, которые признаны первичными для НОНЛ (Mitomap). Поиск 19 первичных мутаций на базе МГНЦ проводится методами MLPA и прямого автоматического секвенирования. Необходимо также исследовать ген *DNAJC30* наряду с 19 частыми мутациями мтДНК при НОНЛ. Если не были выявлены 19 первичных мутаций мтДНК и мутации в гене *DNAJC30*, необходимо продолжить исследование всей последовательности мтДНК методом секвенирования нового поколения.

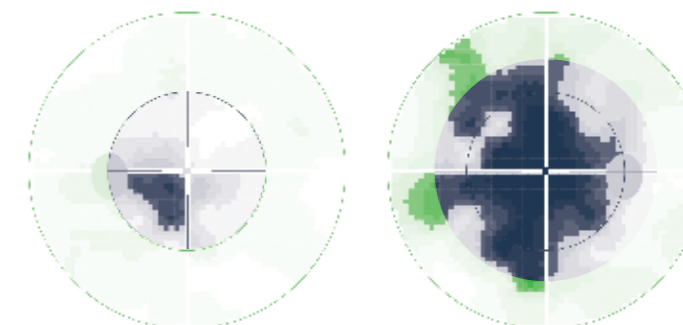


## Лечение

Пока не существует лекарств с однозначно доказанной эффективностью по сохранению зрения и восстановления зрительных функций при НОНЛ. Надежды связывают с генной терапией: ген мтДНК может быть перенесен в ядерный компартмент с помощью вектора на основе аденоассоциированного вируса (AAV). Проводятся исследования с участием пациентов с мутацией m.11778G>A, и подтверждено клинически значимое улучшение остроты зрения – 0,30 logMAR по сравнению с естественным течением на протяжении 3,9 года после начала лечения.

## Программа диагностики

Наследственная оптическая нейропатия Лебера



1 снижение зрения одного глаза – острое или подострое, безболезненное



2 последующее снижение зрения второго глаза – на протяжении от недели до года



3 гиперемия, умеренный отек диска зрительного нерва и перипапиллярного слоя нервных волокон

\* международная база мутаций митохондриальной ДНК Mitomap



**1:39 000–70 000**

частота встречаемости НОНЛ в странах Северной Европы



## Программа диагностики

Наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ)



### Куратор программы

**Крылова**

**Татьяна Дмитриевна**

врач-лабораторный генетик,  
н.с. ФГБНУ «МГНЦ», к.м.н.

lhon@med-gen.ru



### Тип диагностики

Тест на 19 частых мутаций мтДНК, характерных для НОНЛ, а также частой мутации в гене *DNAJC30*.

При отсутствии частых мутаций проводится анализ полной последовательности мтДНК

### Метод

ДНК-диагностика

### Критерии включения в программу

- гражданство РФ
- возраст – от 6 до 50 лет
- наличие заключения офтальмолога, в котором клинически поставлен диагноз НОНЛ

**Наличие частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) не является основанием включения в программу**

- ранее не установленный молекулярно-генетическими методами диагноз НОНЛ



### Материал для анализа

Цельная незамороженная кровь с ЭДТА (2–5 мл)

### Срок диагностики

25–45 дней



### Основания для исследования

#### Клинические симптомы:

1. Снижение зрения одного глаза – острое или подострое, безболезненное, последующее снижение зрения второго глаза на протяжении от недели до года
2. Гиперемия, отек диска зрительного нерва и перипапиллярного слоя нервных волокон, перипапиллярные телеангиэктазии в острой стадии
3. Нарушение центрального зрения – центральная скотома; снижение толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки



### Документы

#### Направление на генетическое исследование

С отметкой «Программа «Диагностика наследственной оптической нейропатии Лебера (НОНЛ)»»

#### Добровольные

#### информированные согласия

- на медико-генетическое консультирование и генетическое обследование
- на обработку персональных данных
- на участие в научном исследовании

**Каждое согласие должно быть подписано**

#### Медицинские документы пациента

Лаборатория вправе запросить дополнительные медицинские документы для уточнения информации



### Наталия Шеремет

врач-офтальмолог, главный научный сотрудник отделения патологии сетчатки и зрительного нерва  
ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»,  
эксперт РАН, д.м.н.

Наследственные оптические нейропатии (НОН) – группа генетически гетерогенных заболеваний зрительного нерва, проявляющихся выраженным снижением остроты зрения, цветового зрения, формированием центральных скотом. Поиск 19 первичных мутаций мтДНК, ассоциированных с наследственной оптической нейропатией Лебера (НОНЛ), и мутаций в гене *DNAJC30*, вызывающих аутосомно-рецессивную форму НОНЛ, является оптимальным методом подтверждающей диагностики. Это способствует выбору тактики ведения пациента и эффективности медико-генетического консультирования.



Горячая линия  
**+7 (495) 111 03 03**

ФГБНУ «МГНЦ», регистратура  
10.00–16.00

Понедельник–пятница  
registratura@med-gen.ru

# 3

## Наследственные заболевания с преимущественным поражением мышц

Прогрессирующие заболевания мышечной системы возникают из-за дефектов в генах, которые необходимы для нормальной структуры мышц и их функционирования. Наиболее распространенная группа моногенных болезней нервной системы с различными типами наследования (аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным, митохондриальным) составляет существенную долю в структуре нозологического спектра наследственных болезней нервной системы. Для некоторых заболеваний из этой группы созданы препараты для эффективной терапии.

# Мышечная дистрофия Дюшенна / Беккера

МКБ-10: G71.0 (МДДБ) / 8C70.1 (МДД) / МКБ-11: 8C70.0 (МДБ)

Редкое генетическое нервно-мышечное заболевание, которое характеризуется прогрессирующей слабостью и атрофией мышц и, как следствие, сердечно-сосудистыми, дыхательными и ортопедическими нарушениями



Миодистрофия Дюшенна (МДД) впервые была описана французским неврологом Гийомом Дюшенном в 1853 году. Спустя 100 лет германский невролог, психиатр и генетик Петер Беккер впервые описал вариант с более легким течением



## Клинические проявления и основные симптомы

Болезнь передается по X-сцепленному рецессивному типу наследования, болеют в основном мальчики. Мутации в гене *DMD* нарушают выработку белка дистрофина, количество которого у пациентов с МДД резко снижено, вплоть до полного отсутствия. Дистрофин – «амортизатор», который защищает миоциты от разрушения при сокращениях мышц.

### Мышечная дистрофия Дюшенна

Обычно проявляется в первые три года жизни. Характерны задержка развития моторных функций и психоречевые нарушения. Движения неловкие, пациенты начинают ходить на носочках, часто падают, быстро устают, с трудом прыгают и приседают. В дальнейшем проявляются прием Говерса (пациент встает с пола, опираясь руками на колени), утиная походка с широко расставленными стопами, псевдогипертрофия икроножных и ягодичных мышц. Позднее пациенты теряют способность ходить (в 8–12 лет большинство передвигаются

в кресле-коляске), утрачиваются функции верхних конечностей, после 15 лет наступает прогрессирующая сердечная и дыхательная недостаточность.

### Мышечная дистрофия Беккера

Обычно проявляется в первые три года жизни. Характерны задержки развития моторных функций и психоречевые нарушения. Движения неловкие, пациенты начинают ходить на носочках, ребенок часто падает, быстро устает, с трудом прыгает и приседает. В дальнейшем проявляются приемы Говерса (пациент встает с пола, опираясь руками на колени), утиная походка с широко расставленными стопами, псевдогипертрофия икроножных и ягодичных мышц.

На поздних стадиях заболевания теряется способность самостоятельно ходить



## Лабораторная диагностика

### Определение активности КФК

Характерным является повышение креатинфосфокиназы (КФК) в 100–1000 раз (не менее 2000 Ед/л).

### Молекулярно-генетическое исследование

Исследование гена *DMD*: крупные мутации (делеции и дупликации) определяются на первом этапе методом MLPA и встречаются в 60% случаев; малые мутации, в том числе нонсенс-мутации, выявляются на втором этапе исследования (NGS) у 40% пациентов.



## Лечение

### Симптоматическая терапия

Ведение является мультидисциплинарным. Базовым компонентом медикаментозной терапии является применение глюкокортикоидов.

### Патогенетическая терапия

Разработано несколько препаратов для патогенетической терапии. «Аталурен» показан пациентам с нонсенс-мутациями в гене *DMD* (замена аминокислоты на преждевременный стоп-кодон встречается примерно у 20% пациентов).

Также в России применяются другие препараты патогенетической терапии, которые показаны при делециях в *DMD*-гене, подающихся терапии пропуском 51-го и 53-го экзонов (экзон-скиппинг), – «Этеплирсен», «Голодирсен» и «Вилтоларсен».

## Программа диагностики

Миопатия Дюшенна / Беккера

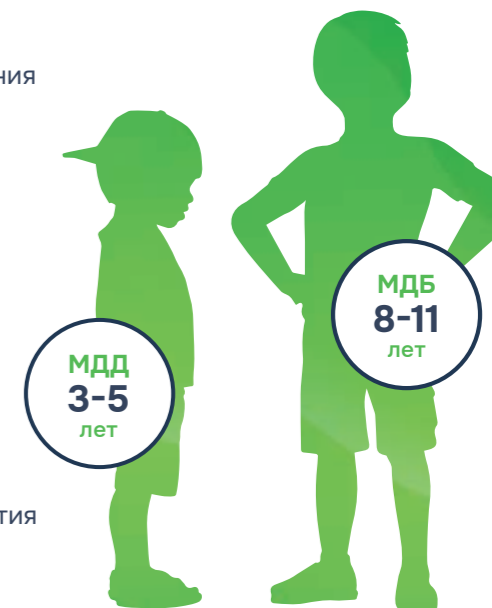
1 возраст проявления болезни



2 задержка моторного развития



4 приемы Говерса при подъеме с пола



3 неуверенная походка, ходьба на носочках



5 сердечная и дыхательная недостаточность



# 1:5000/1:20 000

частота миодистрофии Дюшенна / Беккера среди новорожденных мальчиков



## Программа диагностики

Миопатия Дюшенна/Беккера



### Кураторы программы

#### Поляков

#### Александр Владимирович

заведующий лабораторией ДНК-диагностики, профессор, член-корреспондент РАН, д.б.н.

[polyakov@med-gen.ru](mailto:polyakov@med-gen.ru)

#### Щагина

#### Ольга Анатольевна

в.н.с. лаборатории ДНК-диагностики, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, к.м.н.

[schagina@med-gen.ru](mailto:schagina@med-gen.ru)



### Основания для исследования

#### Клинические симптомы и лабораторные показатели

Подозрение на мышечную дистрофию Дюшенна/Беккера



### Материал для анализа

Цельная незамороженная венозная кровь в пробирке ЭДТА (2 мл)

#### Срок диагностики

до 60 дней



### Тип диагностики

ДНК-диагностика

#### Метод

Количественная мультиплексная лигазная реакция для поиска крупных делеций/дупликаций гена *DMD* (*MLPA*), массовое параллельное секвенирование для поиска малых мутаций (NGS), секвенирование по Сенгеру (только для нонсенс-мутаций гена *DMD*)

#### Критерии включения в программу

- гражданство РФ и стран СНГ
- мужской пол, без ограничений по возрасту
- уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови не менее 2000 Ед/л.



### Документы

Направление на проведение генетического исследования, анкета

#### Добровольные информированные согласия:

- на медико-генетическое консультирование и обследование
- на передачу биологического материала и обработку персональных данных

**Каждое согласие должно быть подписано**



## Светлана Артемьева

врач-невролог, заведующая детским психоневрологическим отделением – 2 НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н.

Программа диагностики миопатии Дюшенна/Беккера включает в себя поэтапное исследование делеций и дупликаций в гене дистрофина и при необходимости выявление точечных мутаций путем секвенирования. Своевременная постановка молекулярно-генетического диагноза дает возможность семейного прогноза, а в некоторых случаях позволяет назначить патогенетическое лечение. Расширенная панель секвенирования может помочь в дифференциальной диагностике схожих форм других миодистрофий.



### Горячая линия

+7 (800) 100 17 60

Оператор программы Aston Health

09.00–18.00, понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный

[aston-health.com](http://aston-health.com)

# Болезнь Помпе

## Гликогеноз II типа

МКБ-10: E74.0; МКБ-11: 5C51.3

Наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, связанное с недостаточностью фермента кислой  $\alpha$ -глюкозидазы в лизосомах, что приводит к накоплению гликогена в скелетных и сердечной мышцах



### Клинические проявления и основные симптомы

Выделяют две формы болезни Помпе в зависимости от возраста манифестации.

#### Младенческая форма

##### Манифестация и течение

Проявляется в неонатальном периоде или младенчестве, характеризуется тяжелым прогрессирующим течением: проблемы с прибавлением в весе, нарушение глотания.

##### Симптомокомплекс «вялого ребенка»

Пациент малоподвижен, быстро устает. В положении лежа принимает позу лягушки: при попытке поднять его за руки голова откидывается назад.

##### Макроглоссия

У каждого третьего младенца наблюдается увеличение языка.

##### Поражение сердца

До года часто выявляется гипертрофическая кардиомиопатия, приводящая в дальнейшем к сердечной недостаточности.

#### Поражение дыхательной системы

Часто дыхательная недостаточность развивается в результате слабости диафрагмы и межреберных мышц.

#### Болезнь Помпе

##### с поздним началом

##### Манифестация и течение

Заболевание может проявиться в детстве, юношеском и взрослом возрасте. Для этой формы характерно более мягкое клиническое течение.

##### Мышечная слабость

Проксимальная миопатия, мышечная слабость, быстрая утомляемость, изменение походки (утиная походка). Пациент испытывает трудности при поеме по лестнице, нарушается осанка.

##### Нарушения лицевой мускулатуры

Часто наблюдаются слабость лицевой мускулатуры, птоз, изменение голоса.

##### Костная система

Постепенно появляются нарушения со стороны костной и дыхательной систем, гиперлордоз, сколиоз, развивается дыхательная недостаточность при отсутствии клинически выраженного поражения сердца.



Впервые заболевание описано патологом И.К. Помпе в 1932 году, а в 1963 году бельгийский физиолог и биохимик А.-Ж. Херс установил основу патогенеза – недостаточность лизосомного фермента альфа-глюкозидазы



## Лабораторная диагностика

### Индикаторы

Наблюдается повышение уровня креатин-фосфокиназы (в диапазоне 600–2000 Е/л), лактатдегидрогеназы, АЛАТ, АсАТ в крови.

### Снижение активности α-гликозидазы

Патогномичный признак заболевания.

### Подтверждающая диагностика

Для подтверждения диагноза и пренатальной диагностики в семье проводят поиск патогенных вариантов в гене GAA методом молекулярно-генетической диагностики.



## Лечение

### Патогенетическая терапия

Пожизненная ферментная заместительная терапия рекомбинантной человеческой α-гликозидазой.

### Симптоматическое лечение

При сердечной недостаточности рекомендовано применение групп препаратов – сердечных гликозидов, диуретиков, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. При дыхательной недостаточности рекомендована неинвазивная кислородная поддержка.



# 1:40 000–300 000

частота заболевания

в зависимости от страны и этноса

## Программа диагностики

МПС I тип, болезнь Помпе, болезнь Ниманна – Пика А/В



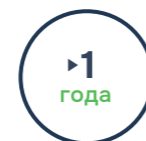
1 макроглоссия



2 проксимальная мышечная слабость



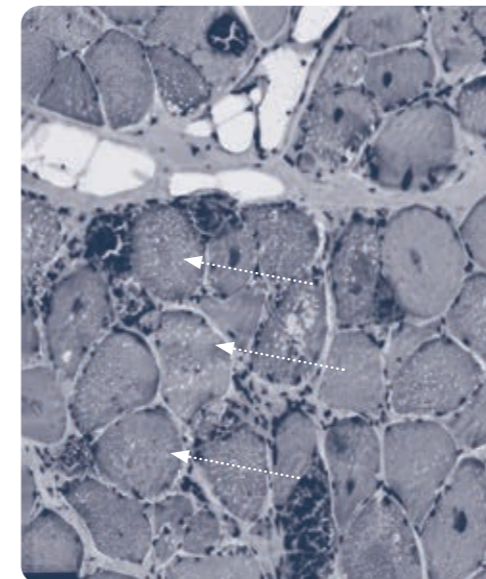
3 слабость лицевой мускулатуры



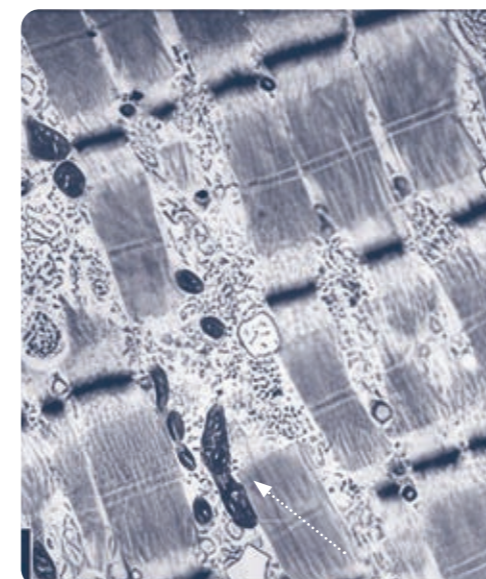
4 гиперлордоз



## Изменения мышц при болезни Помпе



Образование вакуолей



Накопление гликогена



По материалам статьи «Болезнь Помпе: обзор литературы и серии случаев»



## Программа диагностики. Россия

МПС I тип, болезнь Помпе, болезнь Ниманна – Пика А/В



Куратор программы  
**Захарова**

**Екатерина Юрьевна**

заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.

[pompe@med-gen.ru](mailto:pompe@med-gen.ru)



Материал для анализа

Кровь на карточке-фильтре № 903

Срок диагностики

Биохимическая – 14 дней

ДНК-диагностика – 25–45 дней



Документы

Направление на генетическое исследование

Добровольные

информированные согласия:

→ на медицинское вмешательство и генетическое исследование

→ на передачу биологического материала и обработку персональных данных

❗ Каждое согласие должно быть подписано

Медицинские документы пациента

Краткая выписка с указанием основных клинических симптомов и лабораторных данных, включенных в критерии для участия в программе «Болезнь Помпе»



Тип диагностики

Биохимическая

ДНК-диагностика

Критерии включения в программу

→ гражданство РФ

→ без ограничений по возрасту



Основания для исследования  
**Более 1 симптома/изменения лабораторных показателей**

1. Задержка физического развития

2. Симптомы миопатии (положительные приемы Говерса, нарушение походки, трудности при подъеме по лестнице).

3. Преимущественно проксимальная мышечная слабость.

4. Нарушение осанки (сколиоз и/или кифоз, лордоз, «крыловидные лопатки»).

5. Повышение КФК (не более 3000 ед/л).

6. Гипертрофическая кардиомиопатия (дети до 1 года).

7. Макроглоссия (дети).

8. Симптомокомплекс вялого ребенка

9. Признаки поясно-конечностной миопатии.



Горячая линия

+7 (800) 100 24 94

Aston Health – оператор программы

06.00–19.00, понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный

[aston-health.com](http://aston-health.com)



## Программа диагностики. Республика Беларусь

МПС I типа, болезнь Помпе, болезнь Ниманна – Пика А/В



### Куратор программы

**Захарова  
Екатерина Юрьевна**  
заведующая лабораторией  
наследственных болезней  
обмена веществ, д.м.н.  
[pompe@med-gen.ru](mailto:pompe@med-gen.ru)



### Тип диагностики

Биохимическая  
ДНК-диагностика

### Метод

Тандемная масс-спектрометрия  
ДНК-диагностика

### Критерии включения в программу

- гражданство Республики Беларусь
- без ограничений по возрасту



### Основания для исследования Более 1 симптома/изменения лабораторных показателей

1. Задержка физического развития
2. Симптомы миопатии (положительные приемы Говерса, нарушение походки, трудности при подъеме по лестнице)
3. Преимущественно проксимальная мышечная слабость
4. Нарушение осанки (сколиоз и/или кифоз, лордоз, «крыловидные лопатки»)
5. Повышение КФК (не более 3000 ед/л)
6. Гипертрофическая кардиомиопатия (дети до 1 года)
7. Макроглоссия (дети)
8. Симптомокомплекс вялого ребенка
9. Поясно-конечностная миопатия.



### Материал для анализа

Кровь на карточке-фильтре (DBS)

### Срок диагностики

Биохимическая – 14 дней  
ДНК-диагностика – 25–45 дней



### Документы

Направление на генетическое исследование

### Добровольные информированные согласия:

- на медицинское вмешательство и генетическое исследование
- на передачу биологического материала и обработку персональных данных и другие согласия

**Каждое согласие должно быть подписано**

### Медицинские документы пациента

Краткая выписка с указанием основных клинических симптомов и лабораторных данных, включенных в критерии для участия в программе «Болезнь Помпе». Республика Беларусь



### Горячая линия

[lbnsng@raredisease.ru](mailto:lbnsng@raredisease.ru)

- На эту почту отправляются:
- образцы сухих пятен крови
  - заявка, заполненная по шаблону



### Сергей Никитин

заведующий кафедрой неврологических болезней ИВи ДПО ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», председатель РОО «Общества специалистов по нервно-мышечным болезням», профессор, д.м.н.

Многие наследственные миопатии имеют очень сходные проявления, и даже врач с большим опытом не всегда может установить форму заболевания. При этом точный диагноз позволяет более точно прогнозировать течение болезни и назначить терапию, в том числе и патогенетическую.

# 4

## Наследственные заболевания с преимущественным поражением скелета

Это обширная группа генетически гетерогенных заболеваний, которые характеризуются аномальным формированием скелета. Некоторые довольно частые и хорошо известны врачам, при них скелетные нарушения являются ведущими в клинической картине: ахондроплазия, гипохондроплазия. Терапия проводится только в детском возрасте, применение лекарственной терапии возможно только до закрытия зон роста.

Другие болезни являются редкими, и поражение скелета – одно из проявлений мультисистемной патологии: мукополисахаридозы, альфа-маннозидоз, гипофосфатазия. Для некоторых разработана ферментная заместительная терапия, которая наиболее эффективна при начальных стадиях болезни.



# Ахондроплазия

МКБ-10: Q77.4, МКБ-11: LD24.00

Заболевание, которое характеризуется карликовостью за счет укорочения проксимальных отделов конечностей



Хотя люди с признаками ахондроплазии были хорошо известны во всем мире еще до нашей эры, первым использовал термин «ахондроплазия» Жюль Паррот в 1878 году, а описание заболевания первым сформулировал Пьер Мари в 1900 году



## Клинические проявления и основные симптомы

### Фенотип

Больные имеют низкий рост – при рождении 46–48 см, у взрослых – 120–130 см. Также у них большой череп с выступающим затылком, западная переносица, прогнатизм у взрослых.

### Особенности костной системы

Конечности у пациентов с ахондроплазией укорочены за счет проксимальных отделов. Кисти широкие и короткие, пальцы расположены в виде трезубца. Часто у больных наблюдается изодактилия, выражен поясничный лордоз.

Рентгенологически выявляются диспропорция лицевой и мозговой частей черепа, укорочение основания черепа, уменьшение затылочного отверстия.

Трубчатые кости укорочены и утолщены, типичная форма таза – развернутые крылья подвздошной кости, крыша вертлужных впадин утолщена.

### Психомоторное развитие

Интеллект, как правило, в норме, но дети отстают в двигательном развитии.



## Лабораторная диагностика

### Поиск наиболее частых патогенных вариантов в генах

При ахондроплазии – в гене *FGFR3* (NM\_000142): с.1138G>A и с.1138G>C (p.Gly380Arg) и с.1123G>T (p.Gly375Cys).

При гипохондроплазии – с.1620C>A и с.1620C>G (p.Asn540Lys), с.1619A>G (p.Asn540Ser), с.1619A>C (Asn540Thr).

Трубчатые кости укорочены и утолщены, крылья подвздошной кости таза развернуты



<150 см



1 низкий рост

2 большой череп, выступающий затылок, западная переносица и поясничный лордоз



3 широкие короткие кисти, пальцы в форме трезубца

1:100 000

частота новорожденных с ахондроплазией



## Программа диагностики

Генотипирование больных ахондроплазией



### Кураторы программы

**Поляков**

**Александр Владимирович**

заведующий лабораторией ДНК-диагностики, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН

[polyakov@med-gen.ru](mailto:polyakov@med-gen.ru)

**Щагина**

**Ольга Анатольевна**

в.н.с. лаборатории ДНК-диагностики, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, к.м.н.

[schagina@med-gen.ru](mailto:schagina@med-gen.ru)



### Материал для анализа

Кровь с ЭДТА (2 мл)

**Срок диагностики**

21 день



### Документы

Направление на бесплатную ДНК-диагностику от наблюдающего пациента врача

### Добровольные информированные согласия

Каждое согласие должно быть подписано

→ на проведение генетического исследования

→ информированное согласие на обработку персональных данных



### Тип диагностики

ДНК-диагностика

### Метод

Таргетный поиск наиболее частых патогенных вариантов в гене *FGFR3* (NM\_000142): с.1138G>A и с.1138G>C (p.Gly380Arg) и с.1123G>T (p.Gly375Cys) при ахондроплазии и с.1620C>A и с.1620C>G (p.Asn540Lys), с.1619A>G (p.Asn540Ser), с.1619A>C (Asn540Thr) при гипохондроплазии

### Критерии включения в программу

→ гражданство РФ

→ возраст пациента на момент поступления материала в лабораторию – до 15 лет

включительно (для любого количества больных в семье)

→ в случае расхождения костного возраста необходимо согласование по телефону горячей линии



### Горячая линия

**+7 (800) 511 87 66**

Оператор программы «Лог Энд Дэл»

06:00–22:00

Без выходных

Звонок по России бесплатный

[www.logndel.ru](http://www.logndel.ru)

# Мукополисахаридоз I типа

МКБ-10: E76.0; МКБ-11: 5C56.30

Наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, которое связано с недостаточностью фермента альфа-L-идуронидазы.

Это приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) в клетках и нарушению функций различных органов и тканей



Впервые одна из форм заболевания (синдром Гурлер) была описана австрийским педиатром Гертрудой Гурлер и ее немецким коллегой Майнхардом фон Пфаундлером. Позднее американский офтальмолог Гарольд Шейе описал другой вариант болезни – синдром Шейе. Затем описана промежуточная форма – синдром Гурлер – Шейе.



## Клинические проявления и основные симптомы

### Первые проявления

Большая окружность головы. Грыжи пупочные, часто паховые. В первом полугодии жизни из-за искривления тел позвонков появляется выраженный поясничный гиббус.

### Инфекции

Одна из причин – особенности анатомического строения верхних дыхательных путей.

### Нарушения костной системы

Деформации скелета, множественный дизостоз. Ограниченная подвижность в крупных суставах заметна на первом году жизни. Тугоподвижность суставов с изменением мелких костей с формированием «когтистой кисти». На 2-3 году проявляются особенности фенотипа (гаргалоидность): большая голова, выпуклый лоб, короткий нос с запавшей переносицей и широкими ноздрями. Существует три клинические формы МПС I. Они проявляются в разном возрасте и протекают с разной степенью тяжести.

## Синдром Гурлер

Наиболее тяжелая форма с задержкой развития и ранней манифестацией в 6–8 месяцев. Основным признаком является костная патология. Низкий рост, множественный дизостоз, груднопоясничный кифоз, грубые черты лица (гаргоилизм). Рецидивирующие грыжи и гепатоспленомегалия. Почти у всех пациентов выявляют нарушения функции сердца – кардиомиопатию и различные патологии сердечных клапанов.

## Синдром Шейе

Проявляется после пяти лет, но часто не диагностируется до взрослого возраста из-за легкого течения. Типичными симптомами являются тугоподвижность суставов, помутнение роговицы, синдром запястного канала и менее тяжелые костные патологии. В некоторых случаях описывают нейросенсорную тугоухость.

## Синдром Гурлер – Шейе

Начинает проявляться в 3–8 лет. Промежуточная форма заболевания с тем же спектром клинических симптомов различной степени тяжести.



## Лабораторная диагностика

### Биохимическая

Снижение активности фермента альфа-L-идуронидазы в крови. Повышенная экскреция дерматансульфата и гепарансульфата.

### ДНК-диагностика

Для подтверждения диагноза проводят поиск патогенных вариантов в гене *IDUA*.



## Лечение

Имеется патогенетическое лечение – ферментная заместительная терапия рекомбинантной человеческой альфа-L-идуронидазой.

При наиболее тяжелой форме МПС I, синдроме Гурлера, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток до возраста 2–2,5 лет позволяет избежать осложнений нервной системы, ведет к уменьшению печени и селезенки, улучшению функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Комплексная симптоматическая терапия назначается командой специалистов.



**1:100 000**  
частота МПС I среди новорожденных

## Программа диагностики

Мукополисахаридоз I типа, болезнь Помпе, болезнь Ниманна – Пика А/В

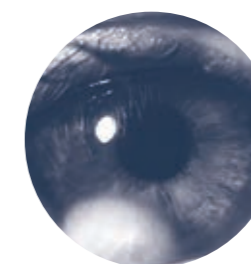


1 поясничный гиббус формируется на первом полугодии жизни при синдроме Гурлер



2 гепатоспленомегалия и грыжи

3 множественный дизостоз, когтистая кисть, тугоподвижные суставы



4 помутнение роговицы

5 кардиомиопатия, патология клапанов сердца







## Программа диагностики

Мукополисахаридоз I типа, болезнь Помпе,  
болезнь Ниманна – Пика А/В



### Куратор программы

**Захарова**

**Екатерина Юрьевна**

заведующая лабораторией  
наследственных болезней  
обмена веществ, д.м.н.

[MP51@med-gen.ru](mailto:MP51@med-gen.ru)



### Материал для анализа

Кровь на карточке-фильтре  
№ 903 и/или кровь с ЭДТА,  
образцы мочи (анализ ГАГ)

### Срок диагностики

Биохимическая – 14 дней  
ДНК-диагностика – 25–45 дней



### Тип диагностики

Биохимическая  
ДНК-диагностика

### Метод

Тандемная масс-спектрометрия  
(определение активности  
ферментов, анализ ГАГ)  
ДНК-диагностика: мутации в гене *IDUA*.

### Критерии включения в программу

- гражданство РФ
- без ограничений по возрасту



### Документы

Направление на диагностику,  
предполагаемый диагноз, контакты  
направившего врача

### Медицинские документы пациента

Краткая выписка с указанием основных  
клинических симптомов/лабораторных  
данных, включенных в критерии  
для участия в программе

### Добровольные информированные согласия

- 📌 Каждое согласие должно  
быть подписано



### Основания для исследования

#### Клинические симптомы и лабораторные показатели

1. Задержка роста и/или задержка психомоторного развития
2. Огрубление черт лица
3. Множественный дизостоз
4. «Когтистая кисть»
5. Тугоподвижность мелких и крупных суставов
6. Помутнение роговицы
7. Рецидивирующие грыжи и/или отиты, риниты



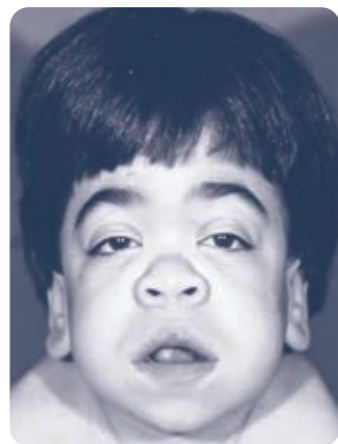
**Горячая линия**  
**+7 (800) 100 24 94**

**Оператор программы Aston Health**  
04:00–19:00

понедельник–пятница  
Звонок по России бесплатный  
[aston-health.com](http://aston-health.com)



Поясничный гиббус формируется на первом полугодии жизни при синдроме Гурлер



Огрубление черт лица  
(Гурлер-подобный фенотип)



### Подумайте о диагностике МПС

- частые инфекции верхних дыхательных путей, отиты
- деформация позвоночника, конечностей
- короткая шея
- тугоподвижность суставов
- огрубление черт лица
- пороки клапанов сердца
- тугоухость
- грыжи
- помутнение роговицы

# Мукополисахаридоз II типа

## МПС II, синдром Хантера

МКБ-10: E76.1; МКБ-11: 5C56.31

Наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, связанное с недостаточностью фермента идуронат-2-сульфатазы в лизосомах. МПС II приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) в тканях организма



### Клинические проявления и основные симптомы

Синдром Хантера – одна из самых частых форм мукополисахаридозов (МПС). Для заболевания характерны особенности фенотипа (гарголоидные черты лица), задержка роста, множественный дизостоз, неврологические нарушения, грыжи, гепатоспленомегалия, поражение сердца и легких.

#### Две клинические формы МПС II

Тяжелая – с поражением ЦНС. Легкая – без вовлечения ЦНС. Первые симптомы обнаруживаются в возрасте от 18 месяцев до 4 лет.

#### Макроцефалия

Развивается в младенчестве, а физическое развитие ребенка до манифестации заболевания соответствует норме или немного опережает нормальные темпы роста.

#### Инфекции верхних дыхательных путей

Частые острые инфекции верхних дыхательных путей и отиты, вызванные измененными анатомическими пропорциями верхних дыхательных путей (короткий нос, низкая переносица, открытый рот, увеличенный язык).

#### Нарушения ЖКТ

Отмечают нарушение работы желудочно-кишечного тракта, гепатоспленомегалию, а также пупочную и/или паховую грыжи.

#### Нарушения в суставах и костях

Ограниченная подвижность в суставах заметна уже на первом году жизни. Страдают плечевые, тазобедренные и коленные суставы. Отмечаются деформации и нарушение строения множества костей (множественный дизостоз). Тугоподвижность суставов в сочетании с изменением формы мелких костей приводит к формированию «когтистой кисти».

#### Особенности фенотипа

Проявляются на 2-3 году жизни – их обозначают как гарголоидные черты: большая голова, выпуклый лоб, короткий нос с запавшей переносицей и широкими ноздрями. Также часто отмечается макроглоссия.

#### Изменения кожи (спины, бедер)

#### и волосяных покровов

Характерны уплотнение и утолщение кожи, напоминающие «морскую гальку». Жесткие, густые волосы.

#### Нарушения слуха

Часто развиваются нейросенсорная или смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость.



Впервые заболевание было описано канадским врачом Чарльзом Хантером в 1917 году

**Патогенные варианты в гене *IDS***



## Лабораторная диагностика

### Биохимическое исследование мочи

Позволяет обнаружить повышенное содержание дерматансульфата и гепарансульфата.

### Измерение идуронат-2-сульфатазы

Его нужно проводить при соответствующей клинической картине. Снижение является патогномоничным признаком.

### Подтверждение диагноза и пренатальная диагностика

В семье проводят поиск патогенных вариантов в гене *IDS* при помощи различных методов молекулярно-генетической диагностики.



## Лечение

### Патогенетическое лечение

Пожизненная ферментная заместительная терапия рекомбинантной идуронат-2-сульфатазой. При тяжелых формах на ранней стадии болезни рассматривается трансплантация гемопоэтических клеток.

### Симптоматическая терапия

В связи с мультисистемным характером заболевания необходимо назначение комплексной терапии командой специалистов в разных областях медицины.

# 1:166 000

новорожденных с синдромом Хантера в Европе



## Программа диагностики

Болезнь Фабри, болезнь Гоше и мукополисахаридоз II типа



### Куратор программы

**Захарова  
Екатерина Юрьевна**

заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.

[MPSII\\_program@med-gen.ru](mailto:MPSII_program@med-gen.ru)



### Тип диагностики

Биохимическая диагностика

ДНК-диагностика

### Метод

Тандемная масс-спектрометрия

Определение концентрации ГАГ в моче (до начала терапии и контроль лечения)

Секвенирование гена *IDS*

### Критерии включения в программу

- гражданство РФ
- без ограничений по возрасту



### Основания для исследования

#### Клинические симптомы и лабораторные показатели

1. Мужской пол
1. Отягощенный семейный анамнез
2. Задержка психомоторного развития и/или задержка роста
3. Множественный дизостоз
4. Когтистая кисть
5. Тугоподвижность суставов
6. Огрубление черт лица
7. Рецидивирующие грыжи, отиты
8. Пороки клапанов сердца
9. Тугоухость



### Материал для анализа

Кровь на карточке-фильтре № 903 и/или цельная незамороженная кровь с ЭДТА (3–5 мл). Образец утренней порции мочи – 10–15 мл

### Срок диагностики

Биохимическая диагностика – 14 дней  
ДНК-диагностика – 21 день



### Документы

Направление на генетическое исследование и согласие на обработку персональных данных и передачу биологического материала

### Добровольные информированные согласия

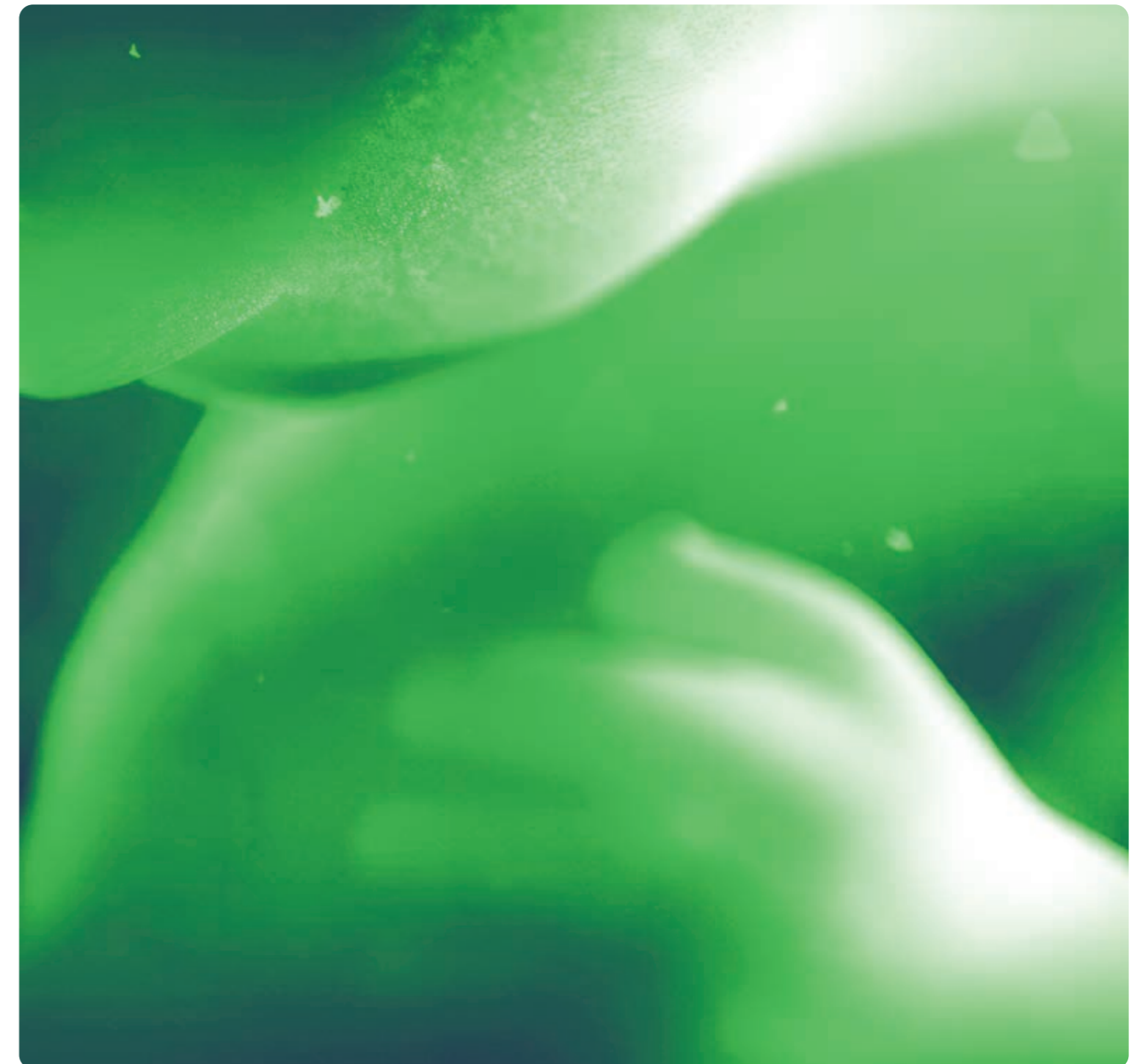
- на медико-генетическое консультирование и генетическое обследование
- на обработку персональных данных
- на участие в научном исследовании

**Каждое согласие должно быть подписано**



**Горячая линия  
+7 (800) 100 28 55**

Оператор программы **Aston-Health** при поддержке компании ООО «Такеда Фармасьютикалс»  
04.00–19.00, понедельник–пятница  
Звонок по России бесплатный



## #мгнцнаука

Углубленный молекулярно-генетически анализ позволил выявить у пациента с младенческой формой болезни Помпе редкий тип патогенных вариантов, представляющий собой инсерцию комплексного мобильного генетического элемента, состоящего из транспозонов класса SVA и L1 в интрон 15 гена *GAA*.

Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 10887

# Мукополисахаридоз IVA типа

## Синдром Моркио

МКБ-10: E76.2; МКБ-11: 5C56.32

Наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Обусловлено недостаточностью фермента галактозамин-6-сульфатсульфатазы



В 1929 году уругвайский педиатр Луи Моркио и английский рентгенолог Джеймс Фредерик Брейлсфорд независимо друг от друга дали описание этого заболевания



### Клинические проявления и основные симптомы

#### Фенотип

Могут наблюдаться изменение черт лица, широкий рот, короткий нос, редкие зубы.

#### Поражение костной системы

Деформация грудной клетки (грудопоясничный гиббус), короткая шея, низкий рост. Формируются кифосколиоз, вальгусное искривление коленных и голеностопных суставов, дисплазия тазобедренных суставов. Характерны локтевая девиация запястий, тугоподвижность крупных и гипермобильность мелких суставов. Из-за поражения позвоночника развиваются сдавление спинного мозга и стеноз спинномозгового канала.

#### Аномалия зубов

Небольшие, широко расставленные, часто с тонкой эмалью и мелкими остроконечными кончиками, резцы лопатообразные.

#### Поражение дыхательной системы

Обструкция дыхательных путей, синдром обструктивного апноэ во сне, рестриктивное поражение легких из-за аномалий скелета.

#### Поражение сердечно-сосудистой системы

Недостаточность аортального клапана, реж митрального.

#### Органы зрения

Диффузное помутнение роговицы и нарушения рефракции (астигматизм, близорукость и дальнозоркость) встречаются часто и могут приводить к снижению остроты зрения и нарушению светочувствительности.

#### Органы слуха

В первой декаде жизни часто развиваются нейросенсорная или смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость.

#### Желудочно-кишечные проявления

Наблюдаются пупочные, паховые или двусторонние диафрагмальные грыжи, расхождение прямых мышц живота, гепатомегалия, реж спленомегалия и другие желудочно-кишечные расстройства, например хронический запор, диарея.



**1:71 000–200 000**

частота МПС IVA типа в разных регионах мира



### Лабораторная диагностика

#### Ферментная

Определение активности галактозамин-6-сульфат-сульфатазы: снижение активности фермента.

#### Пренатальная

В семье проводят поиск патогенных вариантов в гене GALNS с помощью различных молекулярно-генетических методов.



### Лечение

Имеется патогенетическое лечение – ферментная заместительная терапия. Проводится симптоматическая терапия для коррекции функции различных органов. Медикаментозная премедикация (антигистаминные средства и/или антипиретики) при появлении побочных аллергических реакций при инфузии. Также показано хирургическое лечение пациентам с диагностированным стенозом шейного отдела и тяжелыми деформациями тазобедренных или коленных суставов.

Скелетные нарушения при МПС IV



### Программа диагностики

Мукополисахаридоз IVA типа



#### Куратор программы

**Захарова**

**Екатерина Юрьевна**

заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.

[mps4@med-gen.ru](mailto:mps4@med-gen.ru)



#### Материал для анализа

Цельная кровь с ЭДТА (3–5 мл) и/или кровь на фильтр-бланке

#### Срок диагностики

Биохимическая – 10 дней  
ДНК-диагностика – 20 дней



#### Тип диагностики

Биохимическая

ДНК-диагностика

#### Метод

Тандемная масс-спектрометрия (определение активности галактозамин-6-сульфат-сульфатазы)  
Секвенирование (поиск патогенных вариантов в гене GALNS)

#### Критерии включения в программу

→ гражданство РФ



#### Документы

Направление на генетическое исследование

#### Добровольные

информированные согласия

➔ **Каждое согласие должно быть подписано**

→ на медико-генетическое консультирование и генетическое обследование

→ на обработку персональных данных

→ на участие в научном исследовании



#### Основания для исследования

#### Клинические симптомы и лабораторные показатели

МПС IV типа необходимо рассматривать при наличии следующих признаков у пациента.

1. Низкий рост
2. Пупочные и паховые грыжи
3. Тугоподвижность крупных и гипермобильность мелких суставов
4. Скелетные деформации множественный дизостоз (деформации черепа, грудной клетки, позвоночника, конечностей)
5. Нарушения слуха



#### Горячая линия

**+7 (800) 511 87 66**

Оператор программы «Лог Энд Дел»

Круглосуточно

Без выходных

Звонок по России бесплатный

[www.logndel.ru](http://www.logndel.ru)

**+7 (800) 201 09 39**

ФГБНУ «МГНЦ»

10:00–19:00

Понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный

# Мукополисахаридоз VI типа

## Синдром Марото – Лами

МКБ-10: E76.2; МКБ-11: 5C56.33

Наследственная лизосомная болезнь накопления, при которой недостаточность фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы В) приводит к нарушению расщепления гликозаминогликана – дерматансульфата



Мукополисахаридоз VI типа впервые описали французский педиатр Пьер Марото и генетик Морис Эмиль Жозеф Лами в 1963 году



### Клинические проявления и основные симптомы

Известны тяжелые и легкие формы болезни, но интеллект обычно не страдает.

#### Внешние проявления при тяжелой и легкой формах

При тяжелой форме характерны задержка физического развития, диспропорциональное телосложение (карликовость с укорочением туловища), изменение черт лица (крупный нос с запавшей переносицей, экзофтальм, пухлые губы, макроглоссия). При легкой форме – огрубление черт лица, деформации скелета и задержка роста выражены в меньшей степени. Характерны уплотнение и утолщение кожи, жесткие волосы.

#### Костная система

Низкий рост, тугоподвижность суставов конечностей, вальгусная деформация голеней разной степени выраженности; множественный дизостоз, иногда сколиоз, поясничный гиперлордоз.

#### Органы дыхания

Частые инфекции верхних дыхательных путей. Гипертрофия миндалин и аденоидов, увеличение языка, утолщение надгортанника и голосовых связок обуславливают развитие дыхательных нарушений разной степени тяжести, включая обструктивное апноэ сна.

#### Сердечно-сосудистая система

Утолщение стенок сердца, изменения со стороны клапанного аппарата (уплотнение створок и хорд клапанов), развитие сердечной недостаточности – с сохраненной и со сниженной сократительной способностью миокарда.

#### Органы зрения и слуха

Помутнение роговицы, связанное с ее утолщением и увеличением (мегалокорнеа), ретинопатия, изменения диска зрительного нерва, внутриглазная гипертензия, глаукома. Часто развивается нейросенсорная или смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость.

#### Желудочно-кишечные проявления

Синдром раздраженного кишечника, гепатоспленомегалия.



### Лабораторная диагностика

#### Биохимическая

Количественное и качественное определение гликозаминогликанов мочи: повышение экскреции дерматансульфата.

Определение активности арилсульфатазы В: снижение активности фермента.

#### ДНК-диагностика

Проводят поиск патогенных вариантов в гене *ARSB* с помощью различных молекулярно-генетических методов.



### Лечение

Имеется патогенетическая терапия – ферментная заместительная терапия рекомбинантной человеческой N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазой (арилсульфатазой В). Проводится симптоматическая терапия для коррекции функции различных органов.

Медикаментозная премедикация (антигистаминные средства и/или антипиретики) при появлении побочных аллергических реакций при инфузии. Также показано хирургическое лечение пациентам с диагностированным стенозом шейного отдела и тяжелыми деформациями тазобедренных или коленных суставов.

1:250 000  
600 000

частота МПС VI типа в разных регионах мира



### Программа диагностики

Мукополисахаридоз VI типа



#### Куратор программы Захарова

**Екатерина Юрьевна**  
заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.  
[mps4@med-gen.ru](mailto:mps4@med-gen.ru)



#### Материал для анализа

Цельная кровь с ЭДТА (3–5 мл) и/или кровь на фильтр-бланке, образец мочи

#### Срок диагностики

Биохимическая – 10 дней  
ДНК-диагностика – 20 дней



#### Тип диагностики

Биохимическая  
ДНК-диагностика

#### Метод

Тандемная масс-спектрометрия (определение активности арилсульфатазы В)  
Секвенирование (поиск патогенных вариантов в гене *ARSB*)

#### Критерии включения в программу

→ гражданство РФ



#### Документы

Направление на генетическое исследование

#### Добровольные информированные согласия

📌 **Каждое согласие должно быть подписано**

- на медико-генетическое консультирование и генетическое обследование
- на обработку персональных данных
- на участие в научном исследовании



#### Основания для исследования

##### Клинические симптомы и лабораторные показатели

1. Грубые черты лица
2. Частые респираторные заболевания
3. Низкий рост
4. Снижение слуха
5. Рецидивирующие грыжи
6. Помутнение роговицы
7. Множественный дизостоз
8. Нарушение осанки (кифоз, сколиоз)
9. Тугоподвижность суставов



Горячая линия  
**+7 (800) 511 87 66**

Оператор программы «Лог Энд Дел»

Круглосуточно

Без выходных

Звонок по России бесплатный

[www.logndel.ru](http://www.logndel.ru)

**+7 (800) 201 09 39**

ФГБНУ «МГНЦ»

10:00–19:00

Понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный

# Альфа-маннозидоз

МКБ-10: E77.1

Редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Развитие болезни связано с мутациями в гене *MAN2B1*, который кодирует фермент альфа-D-маннозидазу



Одними из симптомов пациентов с альфа-маннозидозом являются огрубление черт лица, деформации скелета



## Клинические проявления и основные симптомы

Фермент альфа-D-маннозидаза расщепляет маннозосодержащие олигосахариды. Недостаточность этого фермента приводит к накоплению маннозосодержащих олигосахаридов в клетках и тканях организма. В результате они повреждаются, нарушаются функции различных органов и тканей.

**Комплекс проявлений**  
Задержка психоречевого развития, нейро-сенсорная тугоухость, малые аномалии развития лицевого скелета (гурлер-подобный фенотип), короткая шея, вальгусная установка коленных суставов, двигательные и координаторные нарушения, острые психозы, рецидивирующие инфекции, обусловленные иммунодефицитом.

### Формы заболевания

Альфа-маннозидоз подразделяют на три клинических формы/фенотипа. Легкая форма манифестирует поздно, как правило после 10-летнего возраста. Среднетяжелая форма обычно проявляется в дошкольном возрасте. Тяжелая форма – могут заканчи-

ваться внутриутробной гибелью плода или ранней детской смертностью вследствие прогрессирующего поражения ЦНС.



## Лабораторная диагностика

### 1-й этап

Определение активности альфа-D-маннозидазы в крови.

### Подтверждение диагноза

Обнаружение двух патогенных мутаций в гене *MAN2B1* (ДНК-диагностика с целью окончательной верификации диагноза).

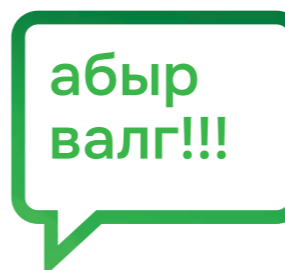


## Лечение

Одним из методов терапии альфа-маннозидоза является ферментная заместительная терапия. Трансплантация костного мозга может быть рассмотрена после оценки риска и пользы для пациента.



1 тугоухость



2 задержка или регресс психоречевого, моторного развития



3 огрубление черт лица, «гарголоидность»



4 рецидивирующие инфекции

**1:500 000**

примерная частота маннозидоза



## Программа диагностики

Альфа-маннозидоз



**Куратор программы**  
**Захарова**

**Екатерина Юрьевна**  
заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.  
[alfa-manno@med-gen.ru](mailto:alfa-manno@med-gen.ru)



**Материал для анализа**

Сухие пятна крови, цельная кровь с ЭДТА  
**Срок диагностики**  
От 25 до 45 дней.



**Тип диагностики**

Биохимическая  
ДНК-диагностика

**Метод**

Определение активности фермента  $\alpha$ -D-маннозидазы  
Секвенирование гена *MAN2B1*

**Критерии включения в программу**

→ гражданство РФ



**Документы**

Направление на диагностику альфа-маннозидоза в лабораторию наследственных болезней обмена ФГБНУ «МГНЦ»

**Добровольные информированные согласия**

• **Каждое согласие должно быть подписано**

→ на медико-генетическое консультирование и генетическое обследование  
→ на обработку персональных данных  
→ на участие в научном исследовании



**Основания для исследования**

**Клинические симптомы и лабораторные показатели**

1. Задержка речевого развития, сложности с обучением
2. Тугоухость
3. Грубые черты лица
4. Гидроцефалия
5. Скелетные дефекты
6. Иммунодефицит/частые инфекции
7. Атаксия



**Горячая линия**  
**+7 (800) 511 87 66**

Оператор программы «Лонг Энд Дэл»  
Круглосуточно

Понедельник–пятница  
Звонок по России бесплатный  
[www.logndel.ru](http://www.logndel.ru)

# Гипофосфатазия

МКБ-10 : E83.39 МКБ: 5C64.3

Редкое наследственное заболевание, связанное с мутациями в гене *ALPL*.

Он кодирует фермент, который отвечает за минерализацию костной ткани, — тканеспецифическую щелочную фосфатазу (ТНЦФ)



## Клинические проявления и основные симптомы

### Перинатальная

Симптомы выявляются внутриутробно и при рождении, чаще при проведении УЗИ. Характерны множественные деформации скелета, гипоминерализация костей, переломы. При рождении отмечают пиридоксин-зависимые судороги, проявляются дыхательная недостаточность и гипоплазия легких.

### Инfantильная (<6 месяцев)

Судороги, снижение мышечного тонуса, тяжёлые костные аномалии (мягкие кости, увеличенные черепные швы и роднички, деформация грудной клетки), диспепсия, повышение кальция в крови. Часто смерть наступает в неонатальном периоде в связи с тяжелой дыхательной недостаточностью.

### Детская (6 месяцев–18 лет)

Задержка роста, X-образная деформация нижних конечностей, деформации или увеличение суставов, частые переломы, задержка

моторного развития, нефрокальциноз, плоско-вальгусно-отведенные стопы. Ходить ребенок начинает поздно, нарушена походка. Множественная вторичная адентия молочных зубов.

### Взрослая (>18 лет)

Отличается поздней манифестацией. Костные деформации схожи с рахитическими. При минимальных травмах могут быть псевдопереломы или истинные переломы. Боли в мышцах и суставах, нарушается походка. Нередко обнаруживаются краниостеноз, хондрокальциноз и псевдоподагра, укорочение и искривление длинных трубчатых костей, артропатии. Грудная клетка уменьшена в объеме за счет укорочения ребер.

### Одонтогипофосфатазия

Манифестирует нарушением минерализации зубов и ранней патологией зубочелюстной системы. Патогномоничный признак — преждевременное выпадение молочных и постоянных зубов в анамнезе. Часто молочные зубы выпадают в 3 года. Этот вариант болезни может выявляться у взрослых в виде остеопороза, повышенной ломкостью костей, ранним выпадением зубов.

Считается, что первое описание случая гипофосфатазии представлено Б. Чаун, который наблюдал синдром с заболеванием, названным «почечный рахит». Позже, в 1948 году, Дж. Рэтбун описал еще один случай ГФФ

**Низкий уровень активности щелочной фосфатазы является главным критерием для диагностики**



## Лабораторная диагностика

### Низкий уровень активности щелочной фосфатазы

Основной диагностический критерий. При интерпретации анализа крови необходимо учитывать пол и возраст пациента.

### Характерные рентгенографические изменения костной ткани

Костно-хрящевые выросты, искривление и укорочение трубчатых костей. Можно выявить расширение зон роста, неровность временной зоны кальцификации и расширение метафизов с зонами от разряжения (просветление на рентгенограмме) до остеосклероза. «Языки просветления», которые проецируются от зон роста в метафизы, также являются характерным признаком и отличают гипофосфатазию от рахита и/или метафизарной остеодисплазии. У взрослых пациентов могут выявляться хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра.

### Пренатально

При УЗИ выявляют изменения костей (укорочение, истончение ребер; укорочение, искривление конечностей; «мембранозный» череп).

### Молекулярно-генетическая диагностика

Проводится для окончательной верификации диагноза, если биохимические изменения не однозначны. Частых мутаций в гене не описано, рекомендуется полный анализа *ALPL* методом прямого секвенирования.

**1:300 000**

частота заболевания в Европе

## Программа диагностики

Гипофосфатазия



1 задержка роста и развития, рахитические деформации скелета у детей



2 преждевременное выпадение зубов



3 боль в костях, частые переломы в зрелом возрасте



## Лечение

На 2023 год единственной патогенетической терапией является пожизненная ферментная заместительная терапия асфотазой альфа. Препарат представляет собой человеческий рекомбинантный фермент щелочную фосфатазу. Применяется и симптоматическая терапия — препараты, содержащие пиридоксин для купирования пиридоксин-зависимых приступов.



## Программа диагностики

Селективный скрининг гипофосфатазии



### Куратор программы

**Захарова**

**Екатерина Юрьевна**

заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.

[HPP@med-gen.ru](mailto:HPP@med-gen.ru)



### Тип диагностики

Молекулярно-генетическое исследование гена ткань-неспецифической щелочной фосфатазы (ALPL)

### Метод

ДНК-диагностика

### Критерии включения в программу

- гражданство РФ
- уровень активности щелочной фосфатазы  $\downarrow$  150 ед/л



### Основания для исследования

#### Клинические симптомы и лабораторные показатели:

1. Рахитоподобные изменения, деформации скелета
2. Остеопения/остеопороз
3. Преждевременное выпадение молочных или постоянных зубов
4. Частые переломы
5. Отставание физического и моторного развития
6. Заболевания пародонта
7. Остеомаляция
8. Боли в суставах, костях, мышцах
9. Нефрокальциноз
10. Прогрессирующее повреждение почек/почечная недостаточность
11. Витамин B6-зависимые судороги
12. Краниосиностоз
13. Повышение внутричерепного давления
14. Болезнь отложения кристаллов пирофосфата дигидрата кальция/псевдоподагра/хондрокальциноз
15. Скованность движения в суставах, задержка начала ходьбы и утиная походка
16. Дыхательная недостаточность



### Материал для анализа

Кровь на карточке-фильтре № 903

### Срок диагностики

От 25 до 45 дней



### Документы

Направление на генетическое исследование и согласие на обработку персональных данных и передачу биологического материала

### Добровольные

#### информированные согласия:

- на медицинское вмешательство и генетическое исследование
- на передачу биологического материала и обработку персональных данных

**! Каждое согласие должно**

**быть подписано**



### Горячая линия

**+7 (800) 301 06 51**

Оператор программы Aston Health

06.00–18.00

Понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный

[aston-health.com](http://aston-health.com)

# 5

## Наследственные заболевания с преимущественным поражением печени и желудочно-кишечного тракта

Болезни с поражением печени представлены обширной группой наследственных моногенных заболеваний. Они возникают в результате мутаций различных генов, под контролем которых осуществляется синтез различных белков, участвующих в работе метаболических путей в клетках печени. Большинство таких болезней печени наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Но имеются заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования и X-сцепленные формы.

# Наследственные заболевания с поражением печени



Для многих наследственных болезней характерно поражение печени, которое может проявляться различными клинико-лабораторными синдромами

## Синдром холестаза



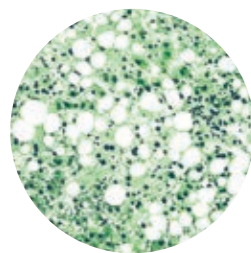
Синдромы истощения мтДНК	Наследственная непереносимость фруктозы
Недостаточность альфа-1-антитрипсина	Нарушения окисления жирных кислот
Нарушения цикла мочевины	Болезнь Ниманна – Пика тип С
Врожденные нарушения гликозилирования	Пероксисомные болезни
Дефицит лизосомной кислой липазы	Недостаточность трансальдолазы
Гликогенозы	Тирозинемия тип 1
Галактоземия	Болезнь Вильсона – Коновалова

## Цирроз печени



Синдромы истощения мтДНК	Наследственная непереносимость фруктозы
Недостаточность альфа-1-антитрипсина	Нарушения окисления жирных кислот
Нарушения цикла мочевины	Болезнь Ниманна – Пика тип С
Врожденные нарушения гликозилирования	Пероксисомные болезни
Дефицит лизосомной кислой липазы	Недостаточность трансальдолазы
Гликогенозы	Тирозинемия тип 1
Галактоземия	Болезнь Вильсона – Коновалова

## Печеночная недостаточность



Врожденные нарушения гликозилирования	Галактоземия
Эритропоэтическая порфирия	Синдромы истощения мтДНК
Лизосомные болезни накопления	Недостаточность альфа-1-антитрипсина
Недостаточность трансальдолазы	Нарушения кетогенеза
Нарушения окисления жирных кислот	Нарушения цикла мочевины
Фруктозо-1,6-бисфосфатазная недостаточность	Болезнь Вильсона – Коновалова
Наследственная непереносимость фруктозы	



## Клинические проявления и основные симптомы

Наследственные заболевания с поражением печени связаны с мутациями в генах, кодирующих ферменты метаболизма углеводов, жирных кислот, цикла мочевины, синтеза желчных кислот, АТФ-зависимые трансмембранные переносчики желчных кислот и многие другие. Большинство наследуются по аутосомно-рецессивному типу. К основным клинико-лабораторным симптомам относятся желтуха, гепатомегалия, гипогликемия, синдромы цитолиза и синдром холестаза.



## Лечение

Для некоторых заболеваний из этой группы разработаны эффективные методы лечения. Применяется ферментная заместительная терапия, например при дефиците лизосомной кислой липазы. Существует диетотерапия при тирозинемии, галактоземии, фруктоземии, гликогенозах, нарушении окисления жирных кислот. Существуют препараты для выведения токсичных метаболитов или снижения их образования: цикл мочевины, болезнь Вильсона – Коновалова, порфирии, нарушения окисления жирных кислот, тирозинемия тип I. Производится трансплантация печени/клеток печени при болезни Вильсона – Коновалова, нарушении цикла мочевины и др.



## Программа диагностики

Генетическое тестирование на наследственные болезни с поражением печени



**Куратор программы**  
**Захарова**  
**Екатерина Юрьевна**  
заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.  
[hepatopathy-program@med-gen.ru](mailto:hepatopathy-program@med-gen.ru)



**Тип диагностики**  
Молекулярно-генетическая  
**Метод**  
Секвенирование нового поколения с применением таргетной панели 47 генов  
**Критерии включения в программу**  
→ гражданство РФ  
→ возраст до 10 лет  
→ результаты первичной диагностики, данные тандемной масс-спектрометрии



**Основания для исследования**  
**Клинические симптомы и лабораторные показатели**  
**1.** Гепатомегалия в сочетании с гипогликемией  
**2.** Синдром холестаза с нормальным уровнем ГГТ  
**3.** Остро возникшая печеночная недостаточность  
**4.** Ранний цирроз печени  
**Подозрение на заболевания**  
→ семейный внутрипеченочный холестаза, болезнь Байлера  
→ митохондриальные гепатопатии  
→ печеночные формы гликогенозов



**Материал для анализа**  
Цельная незамороженная кровь с ЭДТА (3–5 мл)  
**Срок диагностики**  
От 25 до 45 дней



**Документы**  
Укажите предполагаемый диагноз, контакты направившего врача, сделайте пометку «Диагностика в рамках программы БФ «Жизнь как чудо»»  
**Медицинские документы пациента**  
Краткая выписка с указанием основных клинических симптомов/лабораторных данных  
**Добровольные информированные согласия**  
→ на медико-генетическое консультирование и генетическое обследование  
→ на обработку персональных данных  
→ на участие в научном исследовании  
**Каждое согласие должно быть подписано**



**Горячая линия**  
**+7 (800) 511 87 66**  
**Оператор программы «Лог Энд Дэл»**  
09.00–18.00  
понедельник–пятница  
Звонок по России бесплатный



# Синдром Алажилля

МКБ-10: Q44.7, МКБ-11: LB20.0Y

Редкое генетическое заболевание, которое характеризуется поражением печени и сердца, характерными чертами лица, аномалиями глаз, позвонков, почек и сосудов



В 1975 году Алажилль описал синдром, который носит его имя, и установил специфические диагностические критерии (Alagille с соавт.)



## Клинические проявления и основные симптомы

Синдром Алажилля является наиболее распространенной формой семейного внутрипеченочного холестатического синдрома. Степень тяжести нарушений может различаться даже у членов одной семьи.

### Желтуха

Если она длительная, это наиболее частое раннее проявление синдрома Алажилля. Нарушение оттока желчи приводит к гипербилирубинемии, увеличению печени и селезенки, повышению концентрации холестерина и триглицеридов в крови.

### Зуд

Является наиболее выраженным по сравнению с другими хроническими заболеваниями печени, которые сопровождаются холестазом. Редко присутствует до трех-пяти месяцев, но к третьему году жизни наблюдается практически у всех детей, даже с безжелтушным течением. У некоторых отмечают ксантомы – доброкачественные образования кожи из жировых клеток.

### Гепатомегалия

Обнаруживается у 93–100% пациентов и распространена в младенчестве.

### Спленомегалия

Проявляется необычно рано, но обычно обнаруживается у 70% заболевших.

### Врожденные пороки сердца

Преобладают поражения правых отделов, стеноз легочной артерии. Частым комбинарованным пороком сердца является тетрада Фалло. У 23% пациентов имеются множественные аномалии.

### Аномалии костей

У большинства пациентов встречаются деформации позвонков – бабочковидные полупозвонки. Такая аномалия обычно бессимптомна и обнаруживается при рентгеновских снимках грудных позвонков. Также описаны укорочение лучевой и локтевой костей, фаланг пальцев.

### Особенности фенотипа

Выпуклый лоб, глубоко посаженные глаза, увеличение расстояния между глазницами, седловидный или прямой нос с круглым кончиком. Проявления динамичные и изменяются при взрослении – некоторые признаки более мягкие у новорожденных и наиболее выражены у детей старшего возраста.

### Офтальмологические нарушения

Диагностируются в 56–88% случаев. Большинство включает дефекты передней камеры (задний эмбриотоксон), аномалию Аксенфелда и аномалию Ригера, а также пигментные изменения сетчатки.



## Лабораторная диагностика

Разработаны генетические панели, которые позволяют проводить ДНК-анализ генов *JAG1* и *NOTCH2* и других, изменения в которых являются причиной наследственных болезней с холестазом.

После определения мутации у пациента нужно обследование родителей. Если у них мутацию не выявляют, риск рождения последующего больного ребенка очень низок. Существует вероятность мозаицизма зародышевой линии, но пока такие случаи редки. Были обнаружены индивиды без клинических проявлений синдрома Алажилля, однако имеющие мозаицизм по точечным мутациям и делециям.



## Лечение

### Специализированные продукты лечебного питания

Способствуют лучшему усваиванию жиров.

### Диета

С высоким содержанием углеводов, триглицеридов и витаминных добавок.

### Лекарственные препараты

Разработаны высокоэффективные препараты для снижения уровня производных желчных кислот и уменьшения зуда.

### Трансплантация

Может быть необходима для пациентов с тяжелым течением заболевания, если оно не поддается терапии.

## Программа диагностики

Синдром Алажилля (артериопеченочная дисплазия)

37

симптомов для диагностики



1 синдром холестаза, кожный зуд



2 врожденные пороки сердца



3 сосудистые аномалии

4 аномалии позвонков – бабочковидные позвонки



5 аномалии развития глаз – задний эмбриотаксон



6 особенности строения лица



7 аномалия почек



1:70 000

новорожденных с синдромом Алажилля в мире



## Программа диагностики

Синдром Алажилля (артериопеченочная дисплазия)



Куратор программы

**Захарова**

**Екатерина Юрьевна**

заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.

hepatopathy@med-gen.ru



Тип диагностики

ДНК-диагностика для поиска мутаций в генах *JAG1* и *NOTCH2*

Метод

Высокопроизводительного секвенирования (панель из 52 генов «Холестаз»)

Критерии включения в программу

→ гражданство РФ

→ возраст до 18



Документы

Направление на генетическое исследование

Укажите предполагаемый диагноз, контакты направившего врача

Добровольные информированные согласия

❗ Каждое согласие должно быть подписано



Основания для исследования

Клинически установленный диагноз синдрома Алажилля (не менее 3 из 7 основных признаков).

Хронический холестаз с высокой ГГТ.

1. Врожденные пороки сердца (аномалии легочной артерии, тетрада Фалло и др.).

2. Характерный фенотип (треугольное лицо, выступающий высокий лоб, глубоко посаженные глаза, микрогения).

3. Аномалии развития глаза (задний эмбриотаксон и др.).

4. Врожденные аномалии позвонков в форме крыльев бабочки (диагностируемые рентгенологически).

5. Аномалии почек (почечная дисплазия и др.).

6. Сосудистые аномалии (преимущественно сосудов головного мозга).

7. Наличие гистологической картины внутрипеченочной гипоплазии желчных протоков.



Материал для анализа

Цельная незамороженная кровь с ЭДТА (3–5 мл) или кровь на карточке-фильтре

Срок диагностики

От 25 до 45 дней



## Анна Дегтярева

заведующая отделом педиатрии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», педиатр, неонатолог, профессор, д.м.н.

Синдром Алажилля врачи умели диагностировать и до появления молекулярно-генетических методов – на основании гистологической картины и характерных клинических признаков. Но всегда это был диагноз вероятностный, на 100% врач был в нем не уверен.

Сейчас методы, которые применяются в этой программе, позволяют устанавливать это заболевание быстрее и точнее и даже не прибегать к биопсии печени. А появление новых методов терапии синдрома Алажилля делает такую диагностику еще более важной и необходимой.



Горячая линия  
+7 (800) 511 87 66

Компания «Лог Энд Дел»

09.00–18.00, без выходных

Звонок по России бесплатный

# ОТКРЫВАЯ ДОСТУП К ИННОВАЦИОННЫМ ПРЕПАРАТАМ

100+ 70+  
ЛЕТ ОПЫТА СТРАН

3000+  
ГЛОБАЛЬНАЯ СЕТЬ  
МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНТАКТОВ

ФАРМАМОНДО – швейцарский глобальный поставщик медицинских услуг. Обладая высокой экспертизой в вопросах этики, нормативной документации, работая в тесном сотрудничестве с медицинским сообществом, мы обеспечиваем доступ к передовым инновационным медицинским технологиям и препаратам по всему миру.

## НАШИ ПАРТНЕРЫ



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПАНИИ

Мы работаем с инноваторами в областях онкологии, гематологии, неврологии, эндокринологии, иммунологии, кардиологии и многих других



ПАЦИЕНТСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

Совместно с пациентскими организациями мы стремимся к тому, чтобы каждый пациент получал необходимое ему, современное лечение



МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ И АПТЕКИ

Мы работаем с сотрудниками здравоохранения по всему миру, чтобы эффективные разработки становились доступными в каждой стране и в каждом регионе



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА

В партнерстве с национальными и международными профессиональными медицинскими сообществами мы стремимся сделать передовые инновационные методы лечения общедоступными для врачей

SWITZERLAND

Corporate Head Quarters  
Piazza Indipendenza 3b, Chiasso, Switzerland  
Tel. +41 91 6976370 | Fax +41 91 6976399

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ООО ФАРМАМОНДО  
115114, Москва, ул. Дербеневская, 11  
Тел: +7 495 098 01 88

По вопросам качества, нежелательных явлений и фармаконадзора: safety@farmamondo.ru  
По иным вопросам: info@farmamondo.ru  
2018 v1 Copyright FarmaMondo© Все права защищены  
РЕКЛАМА. FM-RU-2020-0001

# Болезнь Ниманна – Пика тип А/В

## Дефицит сфингомиелиназы

МКБ-10: E75.2, МКБ-11: 5C56.0Y

Редкое генетическое заболевание, которое связано с нарушением обмена жиров и приводит к накоплению холестерина и гликофинголипидов (ГСЛ) в клетках. Недостаточность фермента нарушает расщепление сфингомиелина, выполняющего функцию стабилизатора клеточных мембран



Болезнь Ниманна – Пика была описана в 1920-х годах немецкими педиатрами А. Ниманном и Л. Пиком



### Клинические проявления и основные симптомы

Выделяют две клинические формы.

#### Тип А

Раннее начало (в первые месяцы жизни), висцеральные проявления, вовлечение нервной системы (задержка психомоторного развития, симптомокомплекс вялого ребенка). На глазном дне выявляют дегенерацию макулы по типу вишневой косточки.

#### Тип В

Манифестирует позже, сопровождается только висцеральными проявлениями. Симптомы проявляются после 4 лет, иногда в подростковом возрасте, неврологическая симптоматика, как правило, отсутствует.

#### Печень, система кроветворения

Увеличен объем живота, что обусловлено гепатоспленомегалией, и обычно это первый клинический признак. Характерны и повышение активности печеночных трансаминаз, анемия, тромбоцитопения.

#### Физическое развитие

Может наблюдаться его задержка.

#### Органы дыхания

У многих пациентов часты инфекционные заболевания дыхательных путей, при рентгене обнаруживают диффузные инфильтраты в легких, манифестирующие как бронхиальная астма и бронхопневмония.

#### Накопление в лизосомах фосфолипидов и холестерина

Гистохимически выявляется как «пенистые» клетки в ретикулоэндотелиальной системе селезенки, костного мозга, печени, легких, лимфоузлов.

Инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, интерстициальная болезнь легких



## Лабораторная диагностика

### Установление диагноза

Измерение активности фермента кислой сфингомиелиназы, количества деацелированной формы сфингомиелина (lyso-SM) в крови.

### Подтверждение диагноза

Поиск патогенных вариантов в гене *SMPD1* при помощи различных методов молекулярно-генетической диагностики.



## Лечение

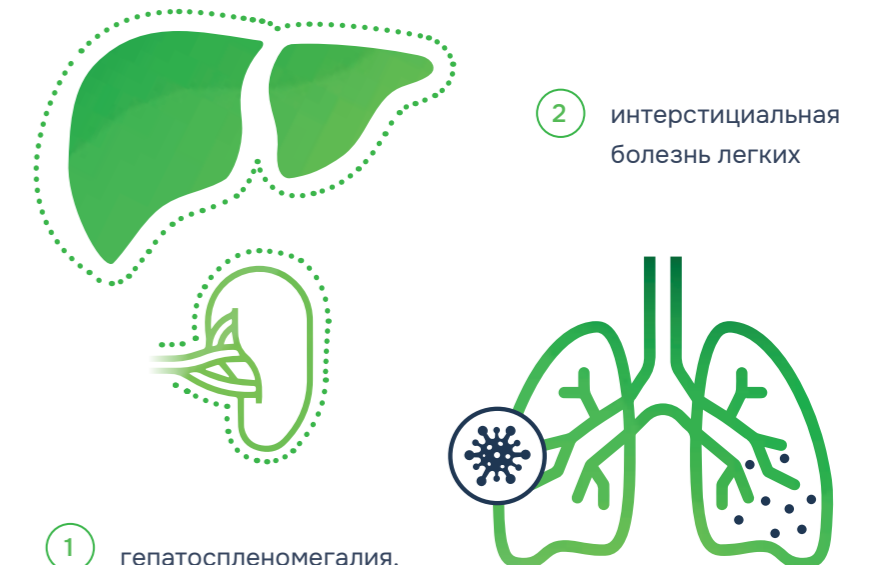
Пока для пациентов с болезнью Ниманна–Пика тип А/В доступна ферментная заместительная терапия.

Увеличенный объем живота, обусловленный гепатоспленомегалией



## Программа диагностики

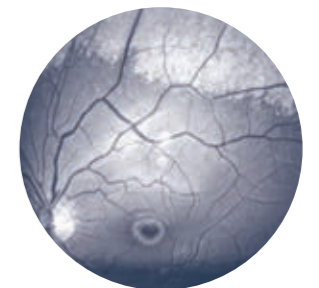
Болезнь Ниманна – Пика тип А/В



1 гепатоспленомегалия, синдром цитолиза

2 интерстициальная болезнь легких

3 задержка психомоторного развития



3 симптом вишневой косточки



4 огрубление черт лица, «гарголоидность»



**1:167-250 000**

частота болезни Ниманна – Пика тип А/В в Европе



## Программа диагностики

Мукополисахаридоз I типа, болезнь Помпе,  
болезнь Ниманна – Пика тип A/B



### Куратор программы

**Захарова  
Екатерина Юрьевна**  
заведующая лабораторией  
наследственных болезней  
обмена веществ, д.м.н.  
NPD@med-gen.ru



### Материал для анализа

Кровь на карточке-фильтре № 903  
**Срок диагностики**  
биохимическая диагностика – 14 дней,  
ДНК-диагностика – 25–45 день



### Документы

Направление на генетическое  
исследование и согласие на обработку  
персональных данных и передачу  
биологического материала

### Добровольные информированные согласия

❶ **Каждое согласие должно  
быть подписано**

- на медико-генетическое  
консультирование и генетическое  
обследование
- на обработку персональных данных
- на участие в научном исследовании



### Основания для исследования Клинические симптомы и лабораторные показатели

1. Задержка физического развития.
2. Гепатоспленомегалия,  
преимущественно спленомегалия.
3. Тромбоцитопения.
4. Носовые кровотечения, экхимозы.
5. Частые инфекции легких,  
инфильтраты в легких.



**Горячая линия**  
**+7 (800) 100 24 94**

**Оператор программы Aston Health**  
04.00–19.00  
Понедельник–пятница  
Звонок по России бесплатный  
aston-health.com



## Правила получения сухих пятен крови

### Карточка для забора

Кровь собирается на стандартную карточку-фильтр (№ 903), которая применяется для скрининга новорожденных в РФ, или на аналогичную карточку для получения сухого пятна крови.

### Время

Предпочтительно собирать образцы после приема пищи через 40 минут–1 час. Возможно также произвести забор крови натощак.

### Хранение

Сухие пятна крови допустимо хранить при комнатной температуре. Недопустимо хранение в условиях повышенной влажности и освещенности.

Образец крови не должен соприкасаться с грязной поверхностью и образцами других пациентов.

### Транспортировка

Заблаговременно оставьте заявку на отправку сухих пятен крови через бесплатную горячую линию программы скрининга на дефицит сфингомиелиназы (болезнь Ниманна – Пика тип A/B).

# Болезнь Гоше

МКБ-10: E75.2, МКБ-11: 5C56.0Y

Наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Недостаточность фермента глюкоцереброзидазы приводит к накоплению гликофинголипидов в органах и тканях, преимущественно в костном мозге, селезенке и печени. В результате в лизосомах макрофагов не утилизируемых липидов образуются характерные клетки накопления – клетки Гоше



## Клинические проявления и основные симптомы

По клиническому течению выделяют три типа болезни Гоше (БГ).

### БГ I типа (нейронопатический тип)

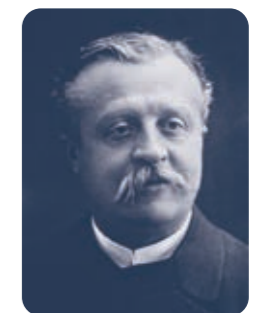
Самый частый без тяжелого поражения ЦНС. Срок манифестации может варьироваться, а по тяжести проявлений описаны как практически бессимптомные формы, так и с тяжелыми поражениями внутренних органов (гепатоспленомегалия), системы кроветворения (цитопения) и опорно-двигательного аппарата (хронические костные боли, костные кризы, остеонекрозы, остеопения, остеопороз, патологические переломы).

### БГ II типа (инфантильный, или острый нейронопатический, тип)

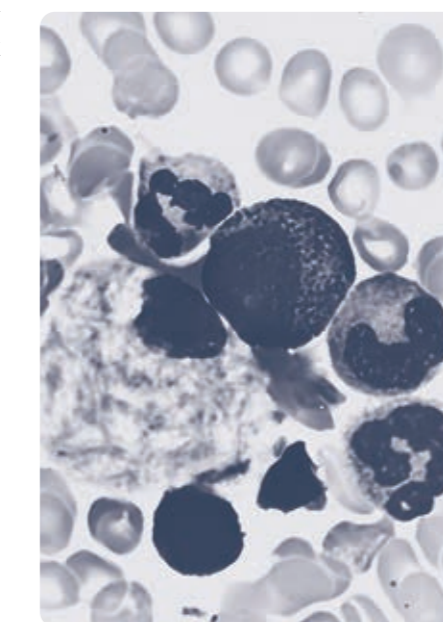
Наиболее редкая форма. Дебютирует в первые полгода тяжелой и быстро прогрессирующей неврологической симптоматикой. Также наблюдаются гепатоспленомегалия, тромбоцитопения.

### БГ III типа (юношеский, или хронический/ подострый, нейронопатический тип)

Промежуточная форма. Наряду с поражением паренхиматозных органов характеризуется неврологическими проявлениями. Они сходны с БГ II типа, но менее тяжело выражены. Характерно поражение осевого скелета (бочкообразная деформация грудной клетки, кифосколиоз).



Болезнь описана в 1882 году Филиппом Гоше, который наблюдал в селезенке и печени пациентки с гепатоспленомегалией крупные клетки с исчерченной цитоплазмой (клетки Гоше)



Клетки Гоше в костной ткани

**Поражение нервной системы** характерно для болезни Гоше II и III типов



## Лабораторная диагностика

### Измерение активности фермента глюкоцереброзидазы

Ее снижение является патогномичным признаком болезни Гоше.

### Подтверждение диагноза

Поиск патогенных вариантов в гене *GBA* при помощи различных методов молекулярно-генетической диагностики.

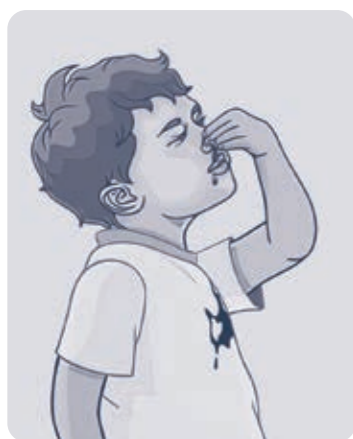


## Лечение

При болезни Гоше I и III типов проводится пожизненная ферментозаместительная терапия рекомбинантной глюкоцереброзидазой. Применяются таблетированные препараты, которые ингибируют образование глюкоцереброзида.

Заболевание включено в государственную программу «Высокозатратные нозологии», и дети с 2023 года получают терапию за счет фонда «Круг добра».

Геморрагический синдром



## Программа диагностики

Болезнь Гоше



# 1:40 000–1:70 000

частота болезни Гоше в мире



## Порядок забора венозной крови в пробирку с ЭДТА

1. Забор крови осуществляется в любое время независимо от приема пищи.
2. Забор венозной крови в вакутейнер с антикоагулянтом ЭДТА (для гематологических исследований, как правило с фиолетовой крышкой) производится по стандартной технологии.
3. Допустим забор крови одноразовым шприцом с немедленным переливанием её в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА. При переливании в пробирку игла со шприца должна быть снята, чтобы избежать разрушения клеточных мембран.
4. Если забор крови производится из катетера, подождите не менее часа после установки нового катетера.
5. Необходимый объем крови – 2-3 мл.
6. Пробирку с кровью необходимо плотно закрыть крышкой и аккуратно перемешать переворачиванием несколько раз. Но не взбалтывать!
7. На пробирке указать разборчиво ФИО и дату рождения пациента.
8. Поместите пробирку в холодильник до того момента, как курьер заберет ее (+2...+8 градусов). Не замораживать!



## Программа диагностики

Болезнь Фабри, болезнь Гоше и мукополисахаридоз II типа



### Куратор программы Захарова Екатерина Юрьевна

заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.

[Lysosomal3@med-gen.ru](mailto:Lysosomal3@med-gen.ru)



### Материал для анализа

Кровь на карточке-фильтре No 903 и/или цельная незамороженная кровь с ЭДТА (3–5 мл)

### Срок диагностики

Биохимическая диагностика – 14 дней  
ДНК-диагностика – 21 день.



### Тип диагностики

Биохимическая  
ДНК-диагностика

### Метод

Тандемная масс-спектрометрия  
ДНК-диагностика

### Критерии включения в программу

- гражданство РФ
- без ограничений по возрасту



### Документы

Направление на генетическое исследование и согласие на обработку персональных данных и передачу биологического материала

### Добровольные информированные согласия

- на медико-генетическое консультирование и генетическое обследование
- на обработку персональных данных
- на участие в научном исследовании

**Каждое согласие должно быть подписано**



### Основания для исследования

#### Клинические симптомы и лабораторные показатели

1. Задержка физического развития
2. Гепатоспленомегалия, преимущественно спленомегалия
3. Тромбоцитопения, анемия
4. Носовые кровотечения, экхимозы



Горячая линия  
+7 (800) 301 06 51

Оператор программы Aston Health  
09.00–18.00

Понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный



## Программа диагностики

Болезнь Гоше



### Куратор программы

**Захарова**

**Екатерина Юрьевна**

заведующая лабораторией

наследственных болезней

обмена веществ, д.м.н.

Gaucher-disease@med-gen.ru



### Тип диагностики

Биохимическая

ДНК-диагностика

### Метод

Тандемная масс-спектрометрия

Секвенирование гена *GBA*

### Критерии включения в программу

→ гражданство РФ

→ без ограничений по возрасту



### Основания для исследования

**Клинические симптомы**

**и лабораторные показатели**

**При направлении на диагностику –**

**I тип болезни Гоше**

1. Гепатоспленомегалия

2. Боли в костях, переломы

3. Отставание в росте

4. Частые кровотечения и синяки

5. Тромбоцитопения, анемия

**При направлении на диагностику –**

**III тип болезни Гоше**

1. Гепатоспленомегалия

2. Тромбоцитопения, анемия

3. Скелетные нарушения

4. Неврологические проявления

5. Задержка/регресс психомоторного

развития

6. Нарушения поведения, эпизоды

психоза

7. Снижение интеллекта

8. Миоклонии, судороги

9. Экстрапирамидные нарушения

10. Монокулярные нарушения

11. Окуломоторные расстройства



### Материал для анализа

Пятна высушенной крови

на карточке-фильтре

### Срок диагностики

Биохимическая диагностика – 14 дней

ДНК-диагностика – 21 день



### Документы

Направление на генетическое

исследование

### Медицинские документы пациента

Краткая выписка с указанием

основных клинических симптомов

(по дополнительному запросу)

### Добровольные

**информированные согласия**

→ на медико-генетическое

консультирование и генетическое

обследование

→ на обработку персональных данных

→ на участие в научном исследовании

**! Каждое согласие должно**

**быть подписано**



### Горячая линия

+7 (800) 100 25 82

Оператор программы АНО «Развитие»

09.00–18.00

Понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный



**ГЛУРАЗИМ®**  
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ.  
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ.**

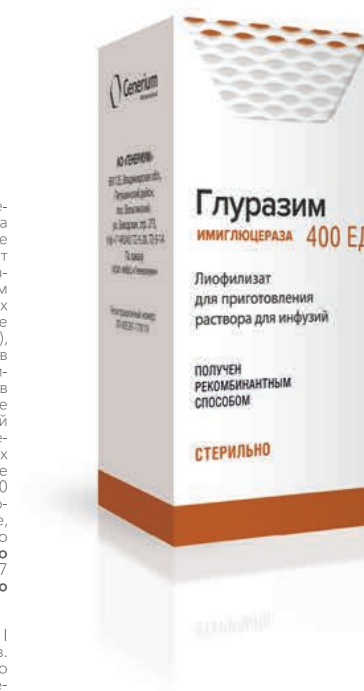
- Первый биоаналог имиглюцеразы<sup>1,2</sup>
- Доказанная эффективность в лечении болезни Гоше<sup>2</sup>
- Высокая безопасность при длительном применении<sup>2</sup>
- Улучшение качества жизни пациентов<sup>2</sup>

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Глуразим®** Регистрационный номер: ЛП-005297-170119. **Фармакодинамика.** Действующее вещество препарата Глуразим® – имиглюцераза является модифицированной формой β-глюкоцидазы, полученной рекомбинантным путем. Имиглюцераза замещает недостаток фермента, гидролизует глюкозилцерамид, таким образом, купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений заболевания. Лечение имиглюцеразой приводит к уменьшению размеров селезенки и печени, улучшает или нормализует уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшает или нормализует минеральную плотность костей и снижает инфильтрацию костного мозга, а также ослабляет или купирует боль в костях и костные кризы. **Показания к применению.** Для длительной ферментозаместительной терапии пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейропатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейропатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые проявления болезни Гоше, не относящиеся к неврологическим, имеющих один или более из следующих симптомов: анемия (после исключения других причин, таких как дефицит железа), тромбоцитопения, костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D), гепатомегалия или спленомегалия. **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ препарата Глуразим®. **Способ применения и дозы.** Для внутривенной инфузии. Каждый флакон препарата Глуразим® предназначен только для однократного применения. Восстановление и разведение препарата должны проводиться в асептических условиях. После восстановления и разведения препарат вводят путем в/в инфузий. При первых инфузиях Глуразима скорость введения не должна превышать 0,5 ЕД/кг/мин. Впоследствии скорость инфузии можно увеличить, но не более чем до 1 ЕД/кг/мин. Увеличение скорости инфузии должно проводиться под наблюдением медицинского работника. **Применение в педиатрии.** Специальный подбор дозы для детей не требуется. **Применение при беременности и в период лактации.** Ограниченное количество имеющихся данных об исходах 150 беременностей свидетельствует о том, что применение имиглюцеразы помогает контролировать болезнь Гоше во время беременности. В каждом случае у беременных пациенток с болезнью Гоше и тех, кто планирует беременность, необходима оценка соотношения риск–ожидаемая польза лечения. **Побочные действия.** Лечение имиглюцеразой в некоторых случаях может сопровождаться развитием нежелательных реакций с различной частотой. Чаще других могут отмечаться (от ≥ 1/100 до < 1/10): одышка, кашель, реакции гиперчувствительности, крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь; нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100) возможны: головокружение, головная боль, парестезия, тахикардия, цианоз, приливы, гипотензия, рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея, артралгия, боли в спине, чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка, озноб, чувство усталости; редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000) возможно развитие анафилактических реакций. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-3-20, 72-3-14, ru@generium.ru. **Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим® перед его назначением.**<sup>3</sup>

1. Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкрёбнева И.И. и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. Онкогематология. 2019; 14(4): 73-83; 2. Сысоева Е.П., Пономарев Р.В., Лукина К.А., Чавынчак Р.Б. и др. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Глуразим® (имиглюцераза) у больных болезнью Гоше I типа. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1):8-23; 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим®, <https://grls.rosminzdrav.ru/GRL5.aspx>.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2  
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, [www.generium.ru](http://www.generium.ru)



**Generium**  
Pharmaceutical

# Дефицит лизосомной кислой липазы

МКБ 10: E75.5, МКБ 11: 5C56.0Y

Редкое заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене *LIPA*, который кодирует фермент лизосомную кислотную липазу (ЛКЛ). Недостаточность активности ЛКЛ приводит к накоплению нейтральных жиров в лизосомах – преимущественно гепатоцитов и клеток макрофагально-моноцитарной системы



Болезнь Вольмана впервые описана в 1956 году, а в 1968-м была открыта более доброкачественная форма ДЛКЛ



## Клинические проявления и основные симптомы

Клинические проявления ДЛКЛ варьируют от полиорганной недостаточности, приводящей к летальному исходу в первом полугодии жизни, до практически бессимптомных форм с умеренной гепатомегалией и дислипидемией

### Болезнь Вольмана (БВ)

Наиболее тяжелая форма с манифестацией в первые месяцы жизни. Сопровождается задержкой физического развития, синдромом мальабсорбции, инфильтрацией печени и селезенки макрофагами, содержащими эфиры холестерина и триглицериды, печеночной недостаточностью. Среди основных симптомов:

- задержка развития, диарея, рвота;
- гепатомегалия и спленомегалия, (до x5 увеличения) увеличение живота;
- умеренно выраженный синдром цитолиза;
- может наблюдаться умеренное повышение холестерина за счет фракции ЛПНП;
- мышечная гипотония;

- нарастание анемии, лейко- и тромбоцитопении;
- мышечная гипотония;
- нарастание анемии, лейко- и тромбоцитопении;
- нарастание портальной гипертензии; → жировая дистрофия печени;

### Болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ)

Болезнь имеет более позднее начало и сравнительно благоприятный прогноз. Клинические проявления варьируют от тяжелого поражения печени на первом году жизни до практически бессимптомного течения. Болезни накопления эфиров холестерина:

- боли в животе и диспепсические расстройства;
- сердечно-сосудистые заболевания (портальная гипертензия, инфаркты, инсульты) в детском или юношеском возрасте;
- повышение уровней АЛТ и АСТ;
- гиперхолестеринемия и дислипидемия IIb типа (↑ ЛПНП- и ↓ ЛПВП-холестерина);
- прогрессирующее атеросклеротическое поражение сосудов;
- гепатомегалия, спленомегалия, жировая дистрофия печени, фиброз в различных стадиях, цирроз, печеночная недостаточность.



## Лабораторная диагностика

### Тромбоцитопения и анемия

Более выражена у детей с БВ. Синдром цитолиза, гиперхолестеринемия, дислипидемия IIb, на стадии цирроза печени – гипопротеинемия, гипоальбуминемия.

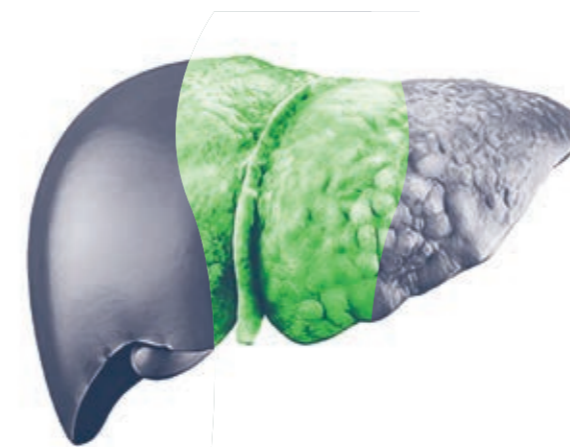
### Определение активности лизосомной кислой липазы

Основной метод диагностики. При снижении активности фермента проводят поиск патогенных вариантов в гене *LIPA* при помощи различных молекулярно-генетических методов.



## Лечение

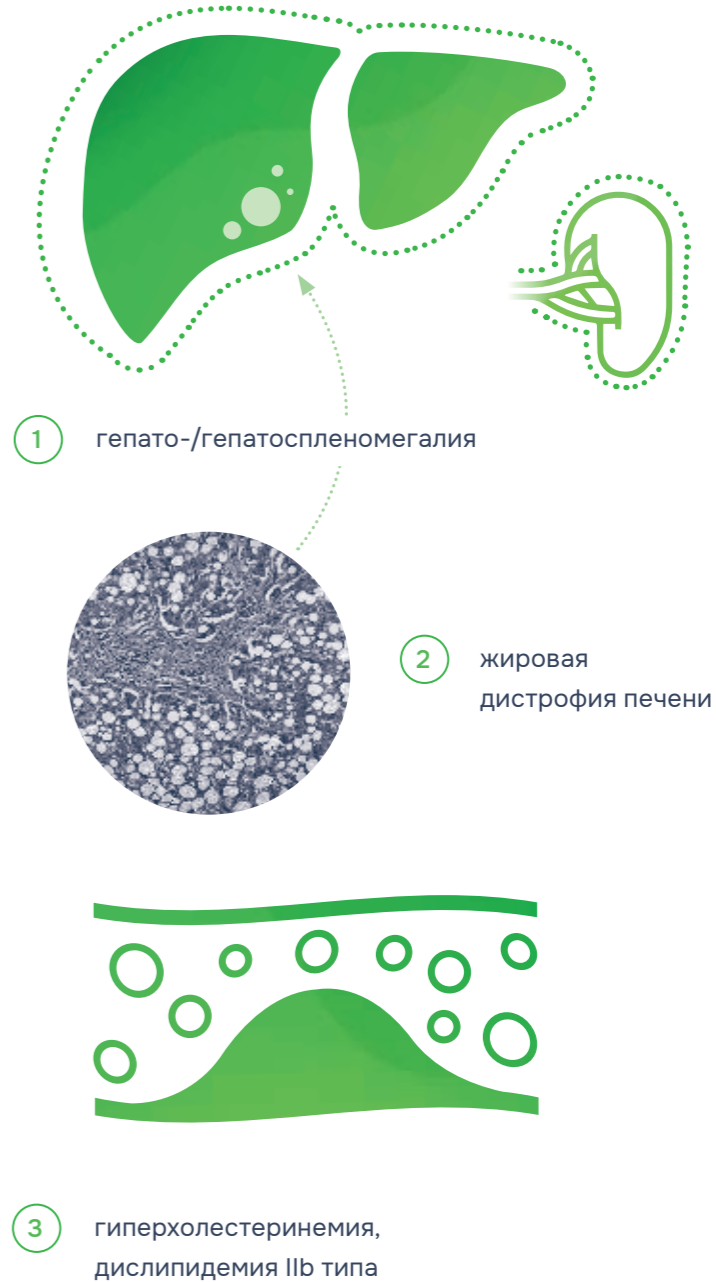
Рекомендована пожизненная ферментная заместительная терапия рекомбинантной ЛКЛ пациентам всех возрастов.



- 4 печеночная недостаточность, фиброз и цирроз

## Программа диагностики

Дефицит лизосомной кислой липазы



**1:150 000**

новорожденных с болезнью Вольмана в мире



## Программа диагностики

Селективный скрининг дефицита лизосомной кислой липазы



### Куратор программы

**Захарова  
Екатерина Юрьевна**  
заведующая лабораторией  
наследственных болезней  
обмена веществ, д.м.н.  
LIPA@med-gen.ru



### Материал для анализа

Цельная незамороженная кровь  
с ЭДТА (3–5 мл) / или кровь  
на карточке-фильтре № 903  
**Срок диагностики**  
Биохимическая диагностика – 14 дней  
ДНК-диагностика – от 25 до 45 дней



### Тип диагностики

Биохимическая  
и молекулярно-генетическая

### Метод

Флюориметрическое  
определение активности фермента  
лизосомной кислой липазы  
ДНК-диагностика

### Критерии включения в программу

→ гражданство РФ



### Документы

Направление на генетическое  
исследование и согласие на обработку  
персональных данных и передачу  
биологического материала

### Добровольные информированные согласия

→ на медико-генетическое  
консультирование и генетическое  
обследование  
→ на обработку персональных данных  
→ на участие в научном исследовании

📌 **Каждое согласие должно  
быть подписано**



### Основания для исследования

#### Клинические симптомы и лабораторные показатели

1. Дефицит массы тела, задержка роста
2. Увеличение печени и селезенки.
3. Диарея, синдром мальабсорбции
4. Стеатоз/фиброз/цирроз печени
5. Увеличение и кальцификаты надпочечников
6. Повышение холестерина и ЛПНП/ЛПВП
7. Повышение АЛТ/АСТ
8. Анемия, тромбоцитопения.



**Горячая линия**  
**+7 (800) 301 06 51**

**Оператор программы Aston Health**  
09.00–18.00

Понедельник–пятница  
Звонок по России бесплатный  
aston-health.com



## Порядок получения сухих пятен крови

1. Заполнить бланк на фильтр-карте шариковой ручкой. Обязательны для заполнения все поля бланка.
2. Обвести назначаемый тест и указать значения биохимических показателей, полученных при последнем анализе крови пациента.
3. Кровь может быть как капиллярная (из пальца или пятки для пациентов до 6 мес.), так и венозная. Венозная кровь собирается в пробирку, аккуратно перемешивается и затем с помощью пипетки наносится на фильтр по 25–50 мкл крови на каждую выделенную область.
4. Нанести кровь на каждую из окружностей фильтр-карты. Капли крови должны пропитать все окружности с обратной стороны.
5. Высушить пятна крови, держа карточку на чистой поверхности при комнатной температуре без попадания прямого солнечного света (2–3 часа). Пятна крови на фильтровальной бумаге должны быть сухими, четкими, не смазанными.
6. Закрыть пятна бумажным клапаном.
7. Образец крови вложить в чистый конверт или в зип-пакет с осушителем.

# ЖИЗНЬ С ДЕФИЦИТОМ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ (ДЛКЛ)...

**8-800-301-06-51** Обратитесь на бесплатную горячую  
линию программы диагностики

# 50%

пациентов детского возраста  
подвержены риску прогрессирования  
болезни до фиброза/цирроза  
или трансплантации печени

**в течение 3 лет<sup>1</sup>**

Ранняя диагностика  
ДЛКЛ позволит избежать  
тяжелых осложнений

Дефицит лизосомной кислой липазы входит  
в перечень заболеваний, обеспечиваемых  
за счет средств фонда Круг Добра<sup>2</sup>

При обнаружении дислипидемии в сочетании с признаками  
поражения печени стоит заподозрить ДЛКЛ. Обратитесь  
на бесплатную горячую линию программы диагностики

# 8-800-301-06-51

Список литературы:  
1. Burton BK, et al. Curr Med Res Opin. 2017;33(7):1211-1214.  
2. Фонд Круг Добра: <https://фондкругдобра.рф> (дата доступа 01.11.22).  
3. Программа диагностики ДЛКЛ: <https://med-gen.ru/programma-diagnostiki-defitsita-lizosomnoi-kisloi-lipazy/> (дата доступа 18.10.22).  
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.  
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1,  
Башня «ОКО», 30 этаж. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru), [www.az-most.ru](http://www.az-most.ru)  
KAN- RU-15213. Дата одобрения: 02.12.2022. Дата истечения: 01.12.2024.

Зарегистрироваться  
в программе диагностики



AstraZeneca



# Тирозинемия тип I

МКБ-10 E70.2, МКБ 11: 5C50.11

Наследственная тирозинемия I типа (НТИ), или гепаторенальная тирозинемия, — редкое генетическое заболевание, обусловленное мутациями в гене *FAH*, кодирующем фермент фумарилацетоацетат гидролазу



Наиболее высокая частота тирозинемии тип I отмечается в Чеченской Республике

Без лечения у пациентов формируется гепатоцеллюлярная карцинома



## Клинические проявления и основные симптомы

### Клинические проявления и основные симптомы

Причиной заболевания являются мутации в гене *FAH*, что приводит к снижению активности фермента фумарилацетоацетат гидролазы. В результате образуются высокотоксичные и канцерогенные соединения — сукцинилацетон, малеилацетоацетат, фумарилацетоацетат.

Выделяют две основные клинические формы тирозинемии тип I — острую и хроническую. Эта классификация довольно условна, поскольку острая форма может перейти в хроническую, а пациенты с хронической формой остаются в группе риска по развитию метаболических кризов.

### Острая форма

Дебютирует в первые два-три месяца жизни и характеризуется задержкой физическо-

го развития, гепатомегалией, тяжелой печеночной недостаточностью, нарушенной свертываемостью крови и гипогликемией. Формируется дисфункция почечных канальцев, синдром Фанкони и рахит.

### Хроническая форма

Болезнь начинается в 3–4 года. Наблюдаются различной степени выраженности поражения печени, рахитоподобные изменения скелета, обусловленные гипофосфатемией и гиперфосфатурией.

Также проявляются кардиомиопатия, неврологические кризы, сходные с порфирическими (болезненные парестезии, артериальная гипертензия, тахикардия, паралитическая непроходимость кишечника, иногда прогрессирующие параличи), гипогликемия, связанная с гиперплазией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и гиперсекрецией инсулина.

Часто у ребенка наблюдается рахит. Иногда деформации конечностей выражены так сильно, что дети перестают ходить.

Без лечения заболевание переходит в тяжелую форму. У пациентов формируется гепатоцеллюлярная карцинома.



## Лабораторная диагностика

В крови повышается уровень трансаминаз (АСТ и АЛТ), гаммаглутуронилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы; отмечается значительное повышение уровня  $\alpha$ -фетопро-теин (АФП ( $\geq 100$ – $1000$  раз)).

При острой и подострой форме выявляют дефицит всех печеночных факторов свертывания (II, V, VII, X, IX, XI, XII), наблюдается коагулопатия с удлинением протромбинового и активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), снижение протромбинового индекса, фибриногена, снижение антитромбина III.

Для подтверждения диагноза с помощью тандемной масс-спектрометрии в крови определяют уровень сукцинилацетона и тирозина, проводят молекулярно-генетическое исследование, чтобы выявить мутации в гене *FAH*.



## Лечение

Специфическая терапия проводится препаратом «Нитизинон» (NTBC, 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогексанедион). Препарат блокирует 4-гидроксифенилпироват диоксигеназу и препятствует образованию конечных токсических метаболитов тирозина.

«Нитизинон» применяется в сочетании с низкобелковой диетой и назначением смесей, которые не содержат тирозина и фенилаланина. При тяжелых формах тирозинемии и плохом ответе на лекарственную терапию проводят трансплантацию печени.

## Программа диагностики

Тирозинемия тип I

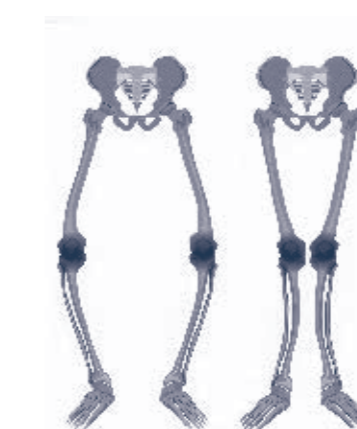


1 гепато-/гепатоспленомегалия, нарушение белково-синтетической функции печени



2 поражение почек – синдром Фанкони

3 повышение альфа-фетопротеина



4 рахит



**1:100 000**

частота заболевания в мире



## Программа диагностики

Тирозинемия тип I



### Куратор программы

**Захарова**

**Екатерина Юрьевна**

заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.

[tyrosinemia@med-gen.ru](mailto:tyrosinemia@med-gen.ru)



### Материал для анализа

Цельная незамороженная кровь с ЭДТА (3–5 мл) или кровь на карточке-фильтре № 903, или образец утренней или дневной порции мочи

### Срок диагностики

Биохимическая диагностика – 10 дней  
ДНК-диагностика – 10–20 дней



### Тип диагностики

Биохимическая диагностика

ДНК-диагностика

### Метод

Тандемная масс-спектрометрия

ДНК-диагностика

### Критерии включения в программу

→ гражданство РФ

→ возраст до 21 года



### Документы

С указанием предполагаемого диагноза, контактов направившего врача и отметки «Исследование в рамках научной тематики “Программа диагностики тирозинемии тип I”».

### Добровольные

#### информированные согласия:

→ на медицинское вмешательство и генетическое исследование

→ на передачу биологического материала и обработку персональных данных

📌 **Каждое согласие должно**

**быть подписано**

#### Медицинские документы пациента

Краткая выписка с указанием основных клинических симптомов/лабораторных данных, включенных в критерии для участия в программе.

📌 **Заполненная анкета**



### Основания для исследования

#### Клинические симптомы

#### и лабораторные показатели

1. Гепатомегалия
2. Остро возникшая печеночная недостаточность
4. Ранний цирроз печени
5. Доброкачественные опухоли печени
6. Высокий уровень АФП в крови
7. Рахитоподобные изменения скелета



### Горячая линия

**+7 (800) 201 09 39**

10.00–16.00

понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный



### Джамиля Сайдаева

заведующая Медико-генетическим центром ГБУ «Республиканский перинатальный центр», главный внештатный генетик минздрава Чеченской Республики

В Чеченской Республике частота тирозинемии тип I – одна из самых высоких в мире, поэтому в нашем регионе врачи особенно насторожены в отношении этого заболевания. С 2023 года скрининг новорожденных в России проводится в том числе и на тирозинемии, но необходимо, чтобы все дети первых лет жизни с признаками поражения печени, рахитоподобными изменениями скелета прошли обследование на это заболевание. Тирозинемия может долго скрываться под маской других состояний, и важно начать лечение вовремя, не упустить драгоценное время. Эта программа диагностики работает уже несколько лет и спасла уже десятки детских жизней.

# 6

## Наследственные заболевания с преимущественным поражением иммунной системы

Помимо обширной группы первичных иммунодефицитов известно большое число наследственных болезней, при которых нарушается одно из звеньев иммунного ответа. До недавнего времени диагностика этих заболеваний была исключительно клиническая и применялась симптоматическая терапия для их лечения. В наше время молекулярно-генетические исследования позволяют установить диагноз в семьях с аутовоспалительными заболеваниями, ангионевротическим отеком и, главное, начать лечение на начальных, а порой и доклинических стадиях болезни.

# Периодическая болезнь

МКБ10: E85.0, МКБ11: 4A60.0

Аутосомно-рецессивное заболевание. Характеризуется повторяющимися приступами лихорадки и воспалением в брюшине, синовиальной оболочке или плевре, что сопровождается болью



Упоминание о таких пациентах было еще в труде армянского врача Мхитара Гераци «Утешение при лихорадках» в XII веке. В 1948 году Н. А. Reimann предложил назвать нозологию периодической болезнью. Ее синонимы – «семейная средиземноморская лихорадка», «периодическая, или армянская, болезнь» и др.



## Клинические проявления и основные симптомы

Обычно заболевание начинается в возрасте до 30 лет. Более раннее начало соответствует тяжелому фенотипу.

### ПБ тип 1

#### Легкие симптомы

Миалгия, головная боль, тошнота, диспноэ, артралгия, боли в пояснице, астения и беспокойство. Эти симптомы предвещают вспышки заболевания и длятся ~ 17 часов.

#### Вспышки лихорадки и серозита

Вспышки происходят обычно раз в неделю или каждые несколько лет. Длятся около 1–4 дней и спонтанно исчезают. Обострение могут спровоцировать разные причины – стресс, воздействие холода, жирная еда, инфекции и др. Вспышки манифестируют, как лихорадка: температура поднимается до 38–40 °С, длится 12–72 часа, не отвечает на антибиотики. Это сопровождается явлениями воспаления, которые локализуются главным образом в четырех сайтах.

#### Абдоминальный сайт

Асептический перитонит, который проявляется сильнейшей болью, с картиной острого живота. Сюда же можно отнести и орхит у пациентов мужского пола, обусловленный воспалением tunica vaginalis яичек, которая служит продолжением брюшины.

#### Торакальный сайт

В основном асептический плеврит, в большинстве случаев односторонний.

#### Суставной сайт

Артриты главным образом суставов нижних конечностей (чаще коленных и голеностопных). В большинстве случаев поражение суставов носит моноолигоартикулярный характер. Продолжительность артрита часто превышает длительность повышения температуры и составляет более 72 часов, обычно в пределах недели.

#### Кожный сайт

Рожеподобная эритема, как правило, на голенях, над голеностопным суставом, в котором имеются признаки артрита, и на тыльной поверхности стоп. Амилоидоз типа АА является распространенным осложнением.

### ПБ тип 2

Амилоидоз является первым и единственным симптомом заболевания.

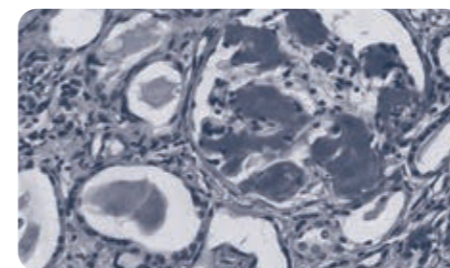
#### Особенности атак

Частота атак – от 1–2 раз в неделю до нескольких в год. Во время атаки возможны любые сочетания фебрильной лихорадки с проявлениями воспаления со стороны различных сайтов. Иногда атаки могут протекать в виде изолированной лихорадки. Практически всегда фебрильные атаки сопровождаются повышением уровня острофазовых маркеров – СОЭ, СРБ, сывороточного амилоида А (SAA). Вне атаки их значения снижаются, но примерно у 63% пациентов между атаками сохраняется повышенный уровень того или иного острофазового показателя. Особую роль в оценке активности заболевания, эффективности лечения и риска развития амилоидоза отводят SAA как наиболее адекватному и чувствительному маркеру воспаления при ПБ. Отсутствие этих маркеров на фоне клинических проявлений (подъем температуры и др.), напоминающих картину ПБ, делает диагноз этого заболевания сомнительным.



## Лабораторная диагностика

Основана на исследовании фрагмента 10-го экзона гена. Информативность такого исследования – 98%. Кроме того, возможно секвенирование всех экзонов и прилегающих интронных областей гена *MEFV*.

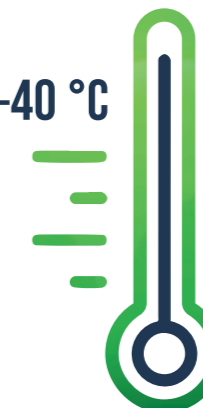


Амилоидоз почки

## Программа диагностики

Периодическая болезнь

38–40 °С

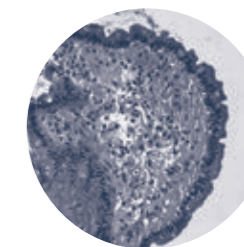


1 лихорадка



## Лечение

В основе симптоматической терапии лежит применение колхицина. Он предотвращает атаки, снижает их частоту и тяжесть, значительно уменьшает риск развития амилоидоза, сводя его к минимуму, если применяются адекватные дозы препарата и пациент комплаентен. Даже когда колхицин не предотвращает атаки заболевания, он препятствует развитию амилоидоза. Для купирования проявлений атаки используются нестероидные противовоспалительные препараты.



2 амилоидоз



3 артрит



1:100/73 000

частота заболевания среди арабов и армян / евреев-ашкенази



## Программа диагностики

Периодическая болезнь



### Кураторы программы

**Поляков Александр Владимирович**

заведующий лабораторией ДНК-диагностики, профессор, член-корреспондент РАН, д.б.н.  
[polyakov@med-gen.ru](mailto:polyakov@med-gen.ru)

**Щагина Ольга Анатольевна**

в.н.с. лаборатории ДНК-диагностики, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, к.м.н.  
[schagina@med-gen.ru](mailto:schagina@med-gen.ru)



Острый живот



### Тип диагностики

Поиск частых мутаций гена *MEFV*

### Метод

Прямое секвенирование по Сенгеру

### Критерии включения в программу

→ гражданство РФ

→ дополнительные критерии можно узнать по телефону горячей линии



### Основания для исследования

#### Клинические симптомы и лабораторные показатели

1. Эпизоды лихорадки – повторные или длящиеся постоянно в течение последних 6–9 месяцев.
2. Повторяющаяся клиническая картина острого живота.
3. Отсутствие ответа на стандартную терапию у лихорадящего пациента (антибактериальная и другая симптоматическая терапия).
4. Повышение в крови уровня СОЭ, СРБ при условии исключения инфекционных, онкогематологических и других заболеваний.



### Материал для анализа

Цельная кровь с ЭДТА

Сухие пятна крови

### Срок диагностики

21 день



### Документы

#### Направление на медико-генетическое исследование

Укажите краткие клинические данные и сделайте отметку «Исследование в рамках научной тематики “Программа диагностики наследственных аутовоспалительных заболеваний”»

#### Медицинские документы пациента

Выписка из истории болезни, краткий семейный анамнез по аналогичным проявлениям, результаты лабораторных и инструментальных обследований, информация о назначенной терапии

#### Добровольные информированные согласия

❶ Каждое согласие должно быть подписано

→ на обработку персональных данных

→ информированное согласие пациента



### Горячая линия

**+7 (800) 100 15 92**

Оператор программы Aston Health

08.00–18.00

понедельник–пятница

[aston-health.com](http://aston-health.com)

# Аутовоспалительные заболевания

МКБ-10: E85.0 МКБ-11: 4A60.0, 4A60.1 4A60.2.

Известно около 25 форм аутовоспалительных заболеваний (АВЗ). Основными являются семейная средиземноморская лихорадка, синдром недостаточности мевалонаткиназы (гипериммуноглобулинемия D; HIDS/ MKD), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS)



## Клинические проявления и основные симптомы

В патогенезе АВЗ ключевую роль играют наследственные нарушения врожденного иммунитета, в частности нарушение белков, отвечающих за работу инфламмасом.

### CAPS

Первые симптомы криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS) появляются в возрасте от 1 месяца до 5 лет. CAPS проявляется тремя фенотипами. Все наследуются по аутосомно-доминантному типу и обусловлены мутацией гена *NLRP3*, который кодирует белок криопирин.

#### Семейная холодовая крапивница

Самый легкий фенотип CAPS. Характеризуется приступами лихорадки (не более 24 часов), уртикарной сыпи, конъюнктивита и артралгий. Они возникают в течение 12 часов после воздействия холода.

#### Синдром Макла – Уэллса

При нем дополнительно развивается нейро-сенсорная тугоухость и нередко АА-амилоидоз с поражением почек.

### NOMID

При синдроме мультисистемного воспалительного заболевания неонатального возраста (NOMID) отмечают поражение ЦНС (хронический асептический менингит, нарушения когнитивных функций), снижается острота зрения, происходит деформация костей и суставов, задержка роста, дисморфизм лица.

### TRAPS

TRAPS – это аутосомно-доминантное АВЗ. В большинстве случаев начинается в раннем детском возрасте.

#### Приступы лихорадки и кожные высыпания

Возникают в сочетании с болями в животе, часто со рвотой и диареей; с болями в крупных суставах и мышцах, кожными высыпаниями – это макулопапулярная или уртикарная сыпь, мигрирующая сыпь, реже рожеподобная эритема.

#### Нарушения органа зрения

Периорбитальный отек или боль, конъюнктивит. При обследовании отмечается увеличение лимфатических узлов.

#### АА-амилоидоз

Заболевание может осложниться им в зрелом возрасте.



В 1999 году Ден Кастнер предложил термин «аутовоспаление» для обозначения группы заболеваний, которые характеризуются периодическим развитием локализованного или системного воспаления – при отсутствии этиологических факторов и аутоиммунных нарушений

## Недостаточность мевалонаткиназы/гипериммуноглобулинемия D

Аутосомно-рецессивное АВЗ начинается в раннем возрасте. Заболевание проявляется приступами лихорадки длительностью 4–6 дней, сопровождается шейным лимфаденитом и болями в животе со рвотой и диареей. Частые проявления – макулопапулярная или уртикарная сыпь, афтозные язвы, экссудативный фарингит, головная боль, боли в суставах, мышцах и конъюнктивит. Амилоидоз развивается редко.



### Лабораторная диагностика

#### 1-й этап

Для подтверждения диагноза проводят поиск наиболее частых вариантов в генах АВЗ.

#### 2-й этап

Применяют таргетные генетические панели для анализа множества генов, ответственных за АВЗ.

#### Полное экзомное или геномное секвенирование

При необходимости в очень редких случаях.

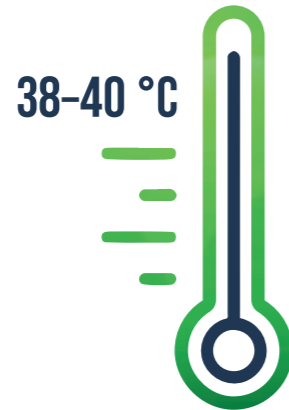


### Лечение

В терапии применяют в основном колхицин, глюкокортикостероиды, базисные противовоспалительные препараты и ингибиторы ИЛ-1, а также других цитокинов, участвующих в развитии воспалительного ответа.

## Программа диагностики

Наследственные аутовоспалительные заболевания



1 лихорадка



2 разнообразные кожные высыпания



4 серозит (перитонит, плеврит, перикардит)



3 повышение СОЭ/СРБ



5 мышечно-скелетные симптомы: артралгии, артрит, миалгия



# 1–3:1 000 000

распространенность АВЗ зависит от варианта и региона проживания



### Светлана Салугина

ведущий научный сотрудник детского ревматологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», д.м.н.

Моногенные и полигенные аутовоспалительные заболевания сопровождаются сходными клиническими проявлениями, такими как лихорадка, кожные высыпания, боли в суставах и мышцах, увеличение лимфатических узлов. Сходство симптомов затрудняет их дифференциальную диагностику, хотя подходы к терапии могут существенно различаться. Это одна из главных причин, почему столь важно точно установить диагноз молекулярно-генетическими методами и назначить лечение максимально быстро.



## Программа диагностики

Наследственные аутовоспалительные заболевания



### Куратор программы Захарова Екатерина Юрьевна

заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ, д.м.н.  
[AVZ@med-gen.ru](mailto:AVZ@med-gen.ru)



### Материал для анализа

Кровь с ЭДТА или кровь на карточке-фильтре  
**Срок диагностики**  
От 14 до 21 дня



### Тип диагностики

Секвенирование по Сенгеру  
Секвенирование нового поколения (таргетная панель)  
**Критерии включения в программу**  
→ гражданство РФ  
→ без ограничений по возрасту



### Документы

Направление на генетическое исследование и медицинские документы пациента

### Добровольные информированные согласия

→ информированное согласие пациента  
→ на обработку персональных данных

**Каждое согласие должно быть подписано**



### Основания для исследования Клинические симптомы и лабораторные показатели

1. Эпизоды лихорадки – повторные или длящиеся постоянно в течение последних шести-девяти месяцев
2. Отсутствие ответа на стандартную терапию у лихорадящего пациента (антибактериальная и другая симптоматическая терапия)
3. Кожные высыпания, артралгии/артриты, конъюнктивиты, увеиты, нарушения со стороны ЖКТ, ЦНС, нарушение слуха
4. Повышение в крови уровня СОЭ, СРБ при условии исключения инфекционных, онкогематологических и других заболеваний



### Горячая линия

+7 (800) 100 15 92

Оператор программы Aston Health

08.00–18.00

Понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный

[aston-health.com](http://aston-health.com)



## #МГНЦнаука

Сотрудниками лабораторий наследственных болезней обмена веществ и функциональной геномики охарактеризован уникальный молекулярно-генетический механизм патогенеза МПС IVB. Анализ данных полногеномного секвенирования пациента позволил обнаружить глубоко в интроне гена *GLB1* инсерцию мобильного генетического элемента из класса ретротранспозонов — процессированного псевдогена.

npj Genom. Med. 7, 44 (2022)

# Наследственный ангиоотек

МКБ-10: Д 84.1; Т 78.3

Редкое генетическое заболевание, которое проявляется рецидивирующими отеками кожи и слизистых оболочек различной локализации, осложнениями: абдоминальная боль и рвота, периферические нейропатии, асфиксии, что может приводить к летальному исходу



## Клинические проявления и основные симптомы

### Периферические отеки

Встречаются практически у 100% пациентов, носят рецидивирующий характер. Чаще локализируются на верхних и нижних конечностях, могут возникать на лице, в брюшной полости и гортани. Не сопровождаются зудом, крапивницей, гиперемией и повышением температуры, не купируются глюкокортикостероидами и противогистаминными средствами. Средняя продолжительность отеков составляет 2–4 дня, после чего они могут проходить спонтанно.

### Абдоминальные атаки

Второй по частоте симптом (80%) — боль в животе, рвота, диспепсия, вздутие, асцит.

### Отеки, которые могут вызвать асфиксию

Отеки гортани, языка, связочного аппарата и небной занавески.

### Редкие симптомы

Интенсивные головные боли при отеке мозговых оболочек. Сильные боли при мочеиспускании/затрудненное мочеиспускание — при отеке мочевого пузыря и уретры. Отеки мышц, суставов, боль/ощущение сдавливания в области грудной клетки и области почек.

### Триггеры

Ими являются механическая травма, острые инфекции, менструация/беременность/лактация, прием эстрогенсодержащих препаратов, ингибиторов АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), антагонистов рецептора ангиотензина II, стресс.



Впервые болезнь описал немецкий врач Генрих Иренеус Квинке в 1882 году. Сначала НАО называли отеком Квинке, а с 1888 года благодаря Уильяму Ослеру — наследственным ангионевротическим отеком, сейчас наследственным ангиоотеком.



Отеки могут возникать на лице, в области гортани, живота, на ногах и руках



## Лабораторная диагностика

### Биохимическое исследование

Определение концентрации и функциональной активности ингибитора компонента C1 системы комплемента (C1-ингибитора).

### ДНК-диагностика

HAO I и II типов – поиск точковых мутаций в гене *SERPING1* методом секвенирования по Сенгеру всех экзонов и экзон-интронных соединений, поиск делеций/дупликаций – методом количественной MLPA.

Для HAO с нормальным уровнем и функциональной активностью C1-ингибитора (ранее HAO III типа) – поиск трех частых мутаций в генах *F12* и *PLG* методом MLPA, секвенирование по Сенгеру экзонов 9–10 гена *F12*.



## Лечение

**1.** Купирование ангиоотечков (терапия по требованию): Икатибант (селективный конкурентный антагонист брадикининовых V2-рецепторов), свежемороженая плазма.

**2.** Краткосрочная профилактика (премедикация): ингибитор C1-эстеразы человека; Даназол (ингибитор продукции гонадотропинов); свежемороженая плазма (только при отсутствии ингибитора C1-эстеразы человека).

**3.** Долгосрочная профилактика (профилактика рецидивов): Ланаделумаб (моноклональное антитело); ингибитор C1-эстеразы человека; Даназол (ингибитор продукции гонадотропинов); транексамовая кислота.



## Программа диагностики

Генотипирование больных наследственным ангионевротическим отеком (HAO)



### Кураторы программы

#### Поляков

**Александр Владимирович**

заведующий лабораторией

ДНК-диагностики, профессор,

член-корреспондент РАН, д.б.н.

[polyakov@med-gen.ru](mailto:polyakov@med-gen.ru)

#### Щагина

**Ольга Анатольевна**

ведущий научный сотрудник

лаборатории ДНК-диагностики,

заведующая лабораторией

молекулярно-генетической

диагностики № 1, к.м.н.

[schagina@med-gen.ru](mailto:schagina@med-gen.ru)



### Основания для исследования

**1.** Пациенты с диагнозом HAO

**2.** Члены семьи пробанда, носителя мутации в генах *SERPING1* (*C1NH*), *F12* или *PLG*. Возможны досимптоматическая и подтверждающая диагностика



### Материал для анализа

Незамороженная венозная кровь в пробирке с ЭДТА.

### Срок диагностики

1–2 месяца



### Документы

Направление на генетическое исследование и медицинские документы пациента, заключение с результатами ДНК-диагностики

### Добровольные

**информированные согласия**

**1** Каждое согласие должно быть подписано



### Тип диагностики

ДНК-диагностика

### Метод

Анализ всей кодирующей последовательности гена *SERPING1* (*C1NH*) методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру, количественный анализ для поиска крупных делеций/дупликаций в гене *C1NH*, таргетный поиск частых мутаций в генах *F12* и *PLG*.

### Критерии включения в программу

→ Гражданство РФ



### Горячая линия

**+7 (800) 100 28 55**

Оператор программы

Aston-Health при поддержке

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

04:00–19:00, понедельник–пятница

Звонок по России бесплатный

[aston-health.com](http://aston-health.com)



В последние годы разрабатывается все больше препаратов, эффективность которых зависит от генотипа пациента. Поэтому даже при установленном клинико-биохимическом диагнозе важно провести молекулярно-генетическое обследование пациентов с такими заболеваниями, как муковисцидоз, болезнь Фабри и многих других.

# Другие наследственные болезни и синдромы



# Болезнь Фабри

МКБ-10: E75.2; МКБ-11: 5C56.01

Наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления.

Оно обусловлено недостаточностью фермента альфа-галактозидазы А.

Болезнь носит прогрессирующий мультисистемный характер



Дерматолог из Германии Иоханнес Фабри и британский хирург Вильям Андерсон в 1898 году независимо друг от друга описали заболевание

В половине случаев первым признаком болезни Фабри является инсульт



## Клинические проявления и основные симптомы

Болезнь Фабри болеют мужчины и женщины, но клинические проявления у женщин выражены в меньшей степени и, как правило, проявляются в более позднем возрасте.

### Внешние особенности

У мужчин часто выявляют особенности фенотипа, напоминающие пациентов с акромегалией: выступающие супраорбитальные дуги, лобные бугры, нижняя челюсть, увеличенные губы, запавшая переносица.

### Кожные поражения

Это ангиокератомы, которые появляются в детстве и увеличиваются с возрастом.

### Нарушение потоотделения

Часто снижается или полностью отсутствует.

### Сильные боли в конечностях

Появляются у большинства пациентов и нередко сопровождаются акропарестезиями – спонтанно возникающими ощущениями покалывания, онемения и жжения в ступнях, кистях рук. Также типичны болевые кризы,

которые часто возникают при перемене погоды, лихорадке, физической нагрузке, стрессе и после приема алкоголя.

### Ишемический и геморрагический инсульты

Их риск у пациентов с болезнью Фабри повышен начиная с подросткового возраста. В половине случаев именно инсульт оказывается первым проявлением болезни.

### Поражение почек

Его первым признаком обычно становится появление в моче белка (протеинурия). Проявляется примерно в возрасте 20 лет. А после 40 лет практически у всех мужчин развивается почечная недостаточность, требующая гемодиализа.

### Поражение сердца

На первом месте среди причин смерти пациентов с болезнью Фабри (34% среди мужчин и 57% среди женщин) – гипертрофия левого желудочка миокарда.

### Офтальмологические нарушения

Почти у 90% больных описывают помутнение роговицы глаза в виде завитков. Реже появляются задняя субкапсулярная катаракта и поражение сосудов сетчатки.



## Лабораторная диагностика

### Определение активности лизосомного фермента-галактозидазы А

Является основным методом диагностики болезни Фабри у мужчин. Однако у большинства женщин с болезнью Фабри не выявляют снижения его активности.

### Определение концентрации глоботриаозилфингозина (Lyso-GB3)

позволяет диагностировать болезнь Фабри у мужчин. Его концентрация также повышена у большинства женщин.

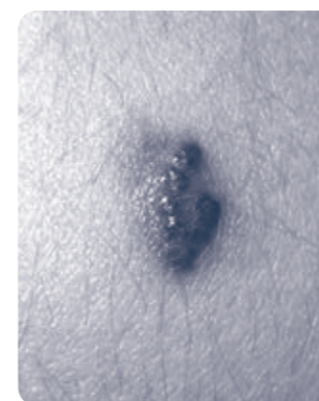
### Подтверждение диагноза и пренатальная диагностика

При помощи методов молекулярно-генетической диагностики проводят поиск в семье патогенных вариантов в гене *GLA*.



## Лечение

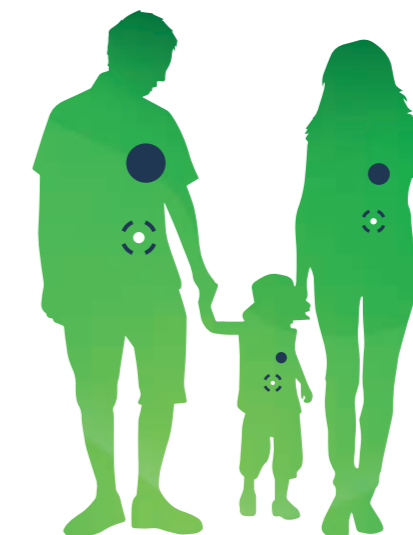
Имеется патогенетическое лечение – это пожизненная ферментная заместительная терапия человеческой и рекомбинантной альфа-галактозидазой.



Ангиокератомы – это скопления расширенных подкожных сосудов, плоские или слегка приподнятые над кожей

## Программа диагностики

Болезнь Фабри



1 отягощенный семейный анамнез (гипертрофическая кардиомиопатия, хроническая болезнь почек)



2 поражение почек (протеинурия, почечная недостаточность)



3 гипертрофическая кардиомиопатия



2 невропатические боли в кистях, стопах, животе



**1:10 000–40 000**  
частота болезни Фабри в мире





## Программа диагностики

Болезнь Фабри, болезнь Гоше и мукополисахаридоз II типа



### Куратор программы

**Захарова  
Екатерина Юрьевна**  
заведующая лабораторией  
наследственных болезней  
обмена веществ, д.м.н.  
[Fabry-program@med-gen.ru](mailto:Fabry-program@med-gen.ru)



### Материал для анализа

Кровь на карточке-фильтре № 903  
на первичном этапе и/или цельная  
незамороженная кровь с ЭДТА (3–5 мл).  
Образец утренней порции мочи  
на вторичном этапе  
**Срок диагностики**  
Биохимическая диагностика – 14 дней  
ДНК-диагностика – 21 день



### Тип диагностики

Биохимическая  
ДНК-диагностика  
**Метод**  
Тандемная масс-спектрометрия  
(Lysob3, активность фермента)  
ДНК-диагностика  
**Критерии включения в программу**  
→ гражданство РФ  
→ без ограничений по возрасту



### Документы

Направление на генетическое  
исследование и согласие на обработку  
персональных данных и передачу  
биологического материала  
**Добровольные  
информированные согласия**  
→ на медико-генетическое  
консультирование и генетическое  
обследование  
→ на обработку персональных данных  
→ на участие в научном исследовании

**Каждое согласие должно  
быть подписано**



### Основания для исследования Клинические симптомы и лабораторные показатели

1. Отягощенный семейный анамнез  
(гипертрофическая кардиомиопатия,  
хроническая болезнь почек в семье)
2. Невропатические боли в кистях,  
стопах, животе
3. Ангиокератомы
4. Поражение почек (белок в моче,  
почечная недостаточность)
5. Гипертрофическая кардиомиопатия
6. Инсульты в молодом возрасте,  
до 55 лет
7. Плохая переносимость жары



**Горячая линия**  
**+7 (800) 100 28 55**

Оператор программы Aston-Health  
при поддержке компании  
ООО «Такеда Фармасьютикалс»  
04.00–19.00, понедельник–пятница  
Звонок по России бесплатный



## Важно помнить

### Укажите почту пациента или его законного представителя

Пациент или его законный представитель  
должен подписать отдельное информиро-  
ванное согласие на научное исследование,  
которое будет проводиться в ФГБНУ «МГНЦ»,  
если оно выходит за рамки вышеуказанной  
программы.

В согласии должна быть указана электрон-  
ная почта, на которую отправят результаты  
генетического исследования.

Результаты анализов направляются на адрес  
электронной почты, которые указаны в ин-  
формированном добровольном согласии на  
медицинское вмешательство и генетическое  
исследование.

# Муковисцидоз

## Кистозный фиброз

МКБ-10: E84

Наследственное заболевание, которое характеризуется поражением  
желез внешней секреции, а также жизненно важных органов,  
в первую очередь легких



## Клинические проявления и основные симптомы

Причиной заболевания является недоста-  
точность белка-регулятора трансмембран-  
ной проводимости, кодируемого геном  
*CFTR*. При недостаточности функции белка  
*CFTR* происходит нарушение транспорта  
ионов и воды через мембрану эпителиаль-  
ных клеток. Наиболее частой мутацией яв-  
ляется F508del, который обнаруживается  
у половины пациентов с муковисцидозом  
в России, у 30% в гомозиготном состоянии.  
Муковисцидоз наследуется по аутосомно-  
рецессивному типу.

### Преимущественно легочная форма

Проявляется кашлем, который постепенно  
усиливается и сопровождается отделением  
густой мокроты.

### Мекониевая непроходимость кишечника

Закупорка тонкой кишки новорожденного  
чрезмерно густым содержимым кишечника  
может быть одним из первых проявлений  
муковисцидоза.

### Синдром потери солей

Проявляется в раннем возрасте, требует ин-  
тенсивной терапии.

### Смешанная форма

Протекает с поражением поджелудочной  
железы и органов дыхания. Наблюдаются  
тяжелые бронхиты и пневмонии с затяжным  
течением, постоянный кашель, кишечный  
синдром и расстройство питания.

### Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы

Наблюдается у 85% больных и характери-  
зуется частыми дефекациями, полифекали-  
ей со стеатореей. Суточный объем каловых  
масс может превышать возрастную норму  
в 2–8 раз.

### Осложнения

Цирроз печени, муковисцидоз-ассоцииро-  
ванный сахарный диабет, остеопороз.



В 1938 году американский  
педиатр и патологоанатом  
Дороти Андерсен описала  
кистозную дегенерацию  
поджелудочной железы  
в сочетании с патологией легких  
у маленьких детей, предложив  
термин «кистозный фиброз».  
В 1946 году американский  
педиатр Сидни Фарбер  
предложил назвать болезнь  
«муковисцидоз»: mucus –  
«слизь», viscus – вязкий

# 1:10 000

частота новорожденных  
с муковисцидозом в России



## Лабораторная диагностика

### Неонатальный скрининг

Определение иммунореактивного трипсина и ассоциированного с панкреатитом белка.

### Потовая проба

Высокоспецифичный тест на муковисцидоз; золотой стандарт диагностики.

### Поиск мутаций в гене CFTR

Подтверждающая диагностика, выбор таргетной терапии.



## Лечение

К обязательным группам препаратов относятся муколитики, панкреатические ферменты и антибиотики. Большое значение имеют кинезитерапия и дренаж респираторного тракта. Добавление в рацион витаминов, соли и высококалорийных продуктов улучшает состояние и нутритивный статус. Новейшие модуляторы белка-регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе восстанавливают функцию хлоридных каналов примерно у 85% пациентов с муковисцидозом (в России), способствуют повышению функции легких или профилактируют ее снижение.

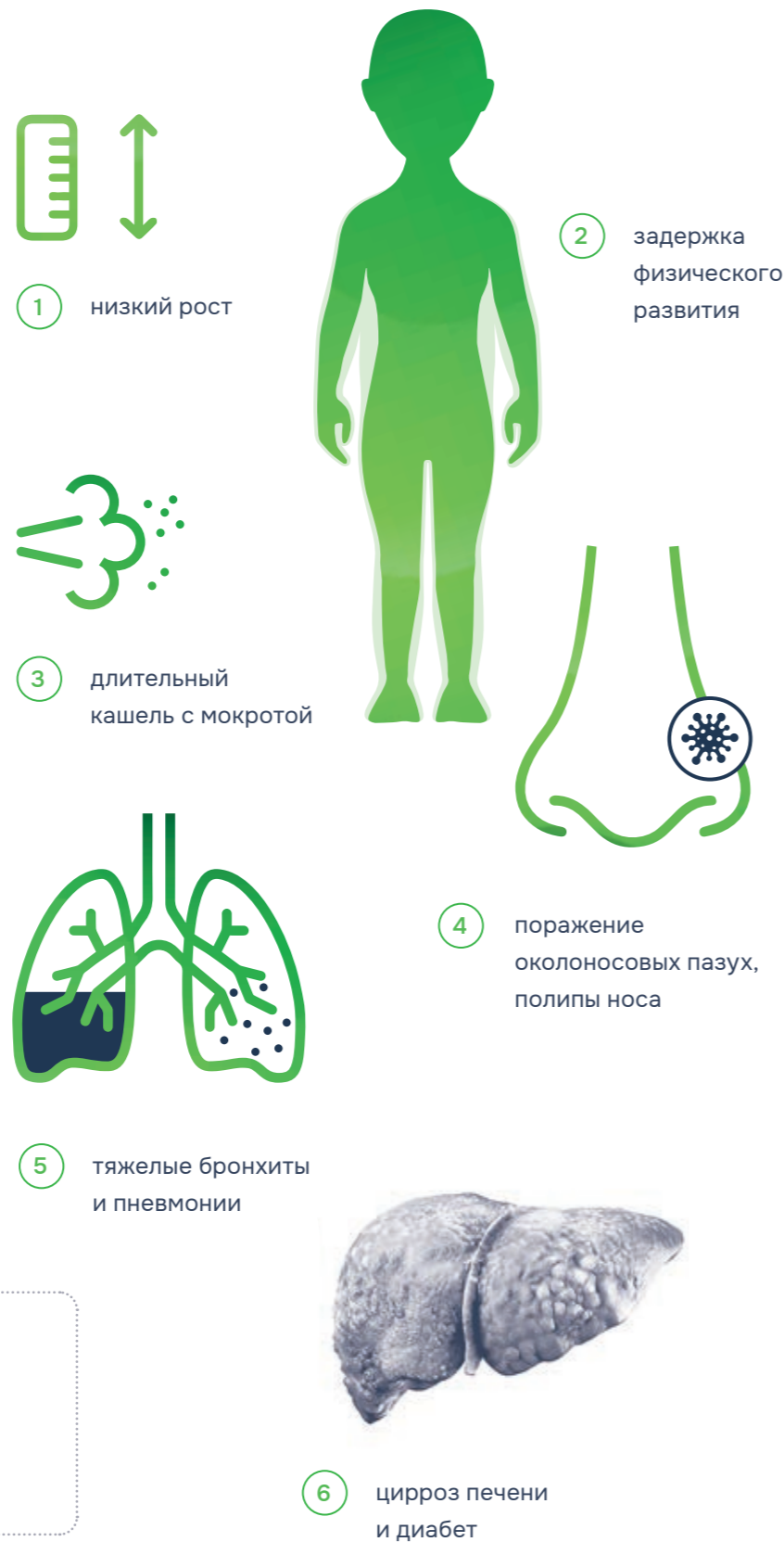


# 1:2500

частота болезни в Европе  
и некоторых странах мира

## Программа диагностики

Больные муковисцидозом



# 70%

пациентов с муковисцидозом выявляется в рамках неонатального скрининга



Горячая линия  
8 (800) 100 24 94  
04:00–19:00  
Понедельник–пятница  
Звонок по России бесплатный



## Программа диагностики

Больные муковисцидозом с гомозиготной мутацией c.1521\_1523delCTT (F508del; p.Phe508del)



### Кураторы программы

**Кондратьева**

**Елена Ивановна**

заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, профессор, врач высшей категории, д.м.н.  
[mucoviscidozRF@med-gen.ru](mailto:mucoviscidozRF@med-gen.ru)

**Поляков**

**Александр Владимирович**

заведующий лабораторией ДНК-диагностики, профессор, член-корреспондент РАН, д.б.н.  
[polyakov@med-gen.ru](mailto:polyakov@med-gen.ru)

**Щагина**

**Ольга Анатольевна**

в.н.с. лаборатории ДНК-диагностики, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, к.м.н.  
[schagina@med-gen.ru](mailto:schagina@med-gen.ru)



### Основания для исследования

Наличие гомозиготной мутации c.1521\_1523delCTT (F508del; p.Phe508del), выявленной при любом предварительно проведенном молекулярно-генетическом анализе



### Материал для анализа

Цельная незамороженная кровь с ЭДТА (2 мл)

### Срок диагностики

До 21 дня



### Документы

Направление на бесплатную ДНК-диагностику от наблюдающего пациента врача. Заключение (копия) ранее проведенного молекулярно-генетического анализа с выявленной мутацией c.1521\_1523delCTT (F508del; p.Phe508del) в гомозиготном состоянии

### Добровольные информированные согласия

→ на медико-генетическое консультирование и генетическое обследование  
→ на обработку персональных данных

📌 Каждое согласие должно быть подписано

📌 Каждое согласие должно быть подписано



### Тип диагностики

ДНК-диагностика

### Метод

Таргетный поиск вариантов нуклеотидной последовательности c.1521\_1523delCTT (F508del; p.Phe508del) и c.1399C>T (L467F; p.Leu467Phe), а также анализ числа копий экзона 11 гена CFTR (NM\_000492), кодирующего белок муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости

### Критерии включения в программу

→ Гражданство РФ  
→ Наличие в генотипе мутации c.1521\_1523delCTT (F508del; p.Phe508del) в гомозиготном состоянии

# Научные диагностические программы



ФГБНУ

Медико-генетический научный центр  
имени академика Н.П. Бочкова

При поддержке



Российское общество  
медицинских генетиков



АМГ  
Ассоциация медицинских  
генетиков

Идея издания  
и научная редакция

**Куцев**  
**Сергей Иванович**

директор ФГБНУ «МГНЦ»,  
президент АМГ, главный внештатный  
специалист по медицинской генетике  
Министерства здравоохранения РФ,  
академик РАН

**Ижевская**  
**Вера Леонидовна**

заместитель директора  
по научной работе ФГБНУ «МГНЦ»,  
председатель РОМГ, д.м.н.

**Захарова**  
**Екатерина Юрьевна**

заведующая лабораторией  
наследственных болезней обмена  
веществ ФГБНУ «МГНЦ», заведующая  
кафедрой биохимической генетики  
и НБО ИВИДПО ФГБНУ «МГНЦ», д.м.н.

Над изданием  
работали

Абелева Е.С.  
Ижевская В.Л.  
Захарова Е.Ю.  
Кадышев В.В.  
Кондратьева Е.И.  
Крылова Т.Д.  
Поляков А.В.  
Стрельников В.В.  
Щагина О.А.



РЕДКОЕ АГЕНТСТВО

Завьялова Е.Б.  
руководитель медиагруппы  
Кутын А.В.  
дизайн и верстка  
Чепелкина И.И.  
редактор-корректор