

*Полтавський державний медичний університет
Кафедра педіатрії №2*

*лекція для лікарів-інтернів II р.н.
на тему:*

***«Орфанні захворювання. Труднощі
діагностики. Сучасні принципи лікування.»***

План лекції

- *Визначення орфанних захворювань.*
- *Епідеміологія орфанних захворювань.*
- *Законодавча база по виявленню орфанних захворювань в Україні та світі.*
- *Поняття про масовий та селективний скринінг.*
- *Покази для проведення селективного скринінгу спадкових захворювань. Поняття про неонатальний скринінг.*
- *Методи діагностики орфанних захворювань (ферментний аналіз та молекулярно-генетичне дослідження).*
- *Принципи лікування орфанних захворювань.*

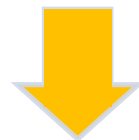
Захворювання, що зустрічаються з частотою не частіше, ніж 1: 2000 *, називаються рідкісними або Орфанними

У світі визнано до 8 тисяч нозологій, проте свій шифр у Міжнародній класифікації мають лише 250. В Україні затверджено 275 нозологій

Описано близько 8 000 рідкісних захворювань



Для 5% з них існує патогенетичне лікування



75% орфанних захворювань маніфестують в дитячому віці



**Закон України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» від 15.04.2014 № 1213-VII*

Пацієнт з рідкісним захворюванням - сирота системи охорони здоров'я, часто без діагнозу, без лікування, без наукових досліджень: а тому - без надії

Рідкісні захворювання - хронічні, життєзагрожуючі та викликаючі інвалідизуючі розлади захворювання, які настільки рідко зустрічаються в популяції, що необхідно застосування спеціальних зусиль для їх виявлення і запобігання захворюваності, ранньої смертності і підвищення якості життя хворих, а також специфічних засобів для лікування

Поняття про рідкості захворювання не повинно маскувати важливість проблеми, яку представляють рідкісні захворювання для громадського здоров'я

Шляхи виявлення спадкової патології

Два основні шляхи виявлення спадкової патології:

- 1-й шлях – **МАСОВИЙ СКРИНІНГ** - обстеження великих дитячих контингентів на виявлення спадкових хвороб незалежно від статі, віку, вказівок на захворюваність і т.д. Масовий скринінг проводиться найчастіше на спадкові хвороби обміну речовин серед новонароджених.
- 2-й шлях - **СЕЛЕКТИВНИЙ СКРИНІНГ** - обстеження хворих дітей з певною клінічною симптоматикою (наприклад, серед дітей з розумовою відсталістю) на спадкові хвороби. Селективний скринінг спрямовано на верифікацію етіологічних чинників, що обумовлюють наявні порушення у дітей

Покази для проведення селективного скринінгу

**діти у віці до 18 років при виявленні одного з основних критеріїв (симптомів)
або двох і більше додаткових критеріїв (симптомів)**

ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ (СИМПТОМИ):

1. Раптове погіршення клінічного стану дитини після періоду нормального розвитку (добу, тижні, місяці)
2. Гепатомегалія (гепатоспленомегалія)
3. Множинні переломи
4. Дитяча смертність в родині від захворювань зі схожими симптомами

ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ (СИМПТОМИ):

1. Кардіоміопатія.
2. Гіпоглікемія.
3. Тромбоцитопенія.
4. Підвищення рівня АЛТ, АСТ більш ніж в 1,5 рази від норми.
5. Підвищення рівня КФК більш ніж в 2 рази від норми.
6. Підвищення кетонових тіл в крові і (або) сечі.
7. Аномальний запах сечі, тіла, вушної сірки, будь-який незвичайний запах.
8. Порухення росту волосся, алопеція
9. Кістково-суглобові аномалії (тугоподвижність суглобів, деформація грудної клітки, рахітоподібних зміни).
10. Грижі (пупкова, пахово-мошоночна).
11. Часті відрижки (блювота).

ПОКАЗИ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦІЇ ЛІКАРЯ-ГЕНЕТИКА

- *Незвичайний зовнішній вигляд хворого («гарголоїдні» (грубі) риси обличчя, підвищений поріг стигматизації)*
- *Незвичайні симптоми (жорстке або ламке волосся, порушення росту волосся, незрозуміле випадання волосся, гіпо- та гіперпигментовані плями на шкірі, множинні ангіокератоми).*
- *Порушення з боку опорно-рухового апарату (аномалії розвитку скелета неррахітичного походження - контрактури, вітамін D-резистентний рахіт, часті переломи, порушення мінералізації кісткової тканини).*
- *Порушення органу зору (вивих або підвивих кришталика, катаракта, помутніння рогівки, ністагм, кільця Кайзера - Флейшера).*
- *Неврологічні порушення (втрата придбаних раніше навичок, атаксія, окорухові порушення, в тому числі офтальмопарез, птоз, апраксія погляду).*
- *Множинні вроджені пороки розвитку.*
- *Обтяжений спадковий анамнез*

ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ ОРФАННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

*Клінічні та діагностичні проблеми більшості рідкісних
хвороб схожі:*

- *недоступність вірної діагностики*
- *запізнілий діагноз*
- *відсутня якісна інформація, часто і наукові знання про захворювання*
- *тяжкі остаточні наслідки для пацієнтів з соціальної точки зору*
- *відсутнє відповідне якісне надання медичної допомоги*
- *помилки та труднощі в отриманні лікування та догляді*

НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ - найточнішим на сьогоднішній день спосіб ранньої діагностики генетично обумовлених патологій

Муковісцидоз – системне спадкове захворювання, обумовлене мутацією гена, яка призводить до порушення структури і функції синтезованого білка, в результаті чого секрет, що виділяється цими залозами, стає надмірно густим і в'язким. Характеризується ураженням залоз зовнішньої секреції, важкими порушеннями функцій органів дихання і шлунково-кишкового тракту.

Фенілкетонурія – спадкове захворювання, пов'язане з дефіцитом ферменту фенілаланінгідроксилази, що призводить до накопичення амінокислоти фенілаланіну і її метаболітів в крові. Токсична дія цих продуктів на мозок немовляти призводить до серйозних неврологічних порушень і розумової відсталості.

Природжений гіпотиреоз – це клінічний синдром, обумовлений дефіцитом гормонів щитовидної залози або порушенням їх ефекту. Клінічними ознаками вродженого гіпотиреозу є значна затримка росту і відставання в психічному розвитку, що веде до розумової відсталості.

Адреногенітальний синдром – розвивається в разі зниженого продукування гормонів (глюкокортикоїдів і/або мінералокортикоїдів). Захворювання обумовлене гіперфункцією кори надниркових залоз з надмірною секрецією адрогенів і проявляється найчастіше неправильною будовою зовнішніх статевих органів, прискоренням фізичного розвитку і темпів окостеніння, безпліддям.

Стратегія діагностики спадкових патологій

1. Виявлення дефектної ланки метаболічного шляху за допомогою аналізу (кількісного, напівкількісного або якісного) відповідних метаболітів;
2. Виявлення дисфункції білка за допомогою оцінки його кількості і / або активності;
3. З'ясування природи мутації, тобто характеристика мутантного алеля на рівні гена.

- Ферментний аналіз («золотий стандарт»)
 - Визначення активності специфічних ферментів в лейкоцитах, плазмі крові, біохімічний скринінг на основі вивчення специфічних ферментів в сухих плямах крові
- Молекулярно-генетичне дослідження
- Клініко-генеалогічний метод діагностики
- Цитогенетичні методи дослідження
- Неонатальний скринінг

Центр метаболічних захворювань НДСЛ «Охматдит» (створений за Наказом МОЗ України №76 від 29.08.2008 з метою удосконалення надання медичної допомоги хворим зі спадковими та набутими метаболічними захворюваннями)

Лікування орфанних захворювань

- *патогенетична терапія*
- *симптоматична терапія*
- *замісна фармакотерапія*
- *профілактична корекція*

Для деяких рідкісних захворювань, навіть при добре вивченому патогенезі захворювання, відсутні ефективні методи лікування, наприклад, кістозного фіброзу або серповидноклітинної анемії.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. Philadelphia, PA: Saunders. 2004.
Dietz HC. New therapeutic approaches for Mendelian disorders. New Engl J Med. 2010; 1: 852–63.

Орфаний препарат (ліки-сирота) - це медичний продукт, призначений для діагностики, профілактики і лікування рідкісного захворювання, що не має комерційних перспектив, але відповідає потребам суспільного здоров'я.

Орфанні (сирітські) ліки призначені для діагностики, профілактики або лікування небезпечних для життя і здоров'я, рідкісних захворювань у невеликої частини населення.

Література

- Касян СМ, Петрашенко ВО, Загородній МП. Вибрані аспекти медичної генетики : навчальний посібник; за ред. д-ра мед. наук, проф. О. І. Сміяна. Сумський державний університет; 2019. 164 с.
- Каминіна ІВ. Орфанні хвороби та лікарські засоби: бібліографічний покажчик. Запоріжжя: ЗДМУ-наукова бібліотека; 2017. 99 с.
- Гоженко А, Козирєв А, Цебржинський О, Гоженко О, Жуков В. Основи молекулярної біології та персональна геноміка фізичних і психічних здібностей людини. Навчальний посібник. RSW. Одеса. Бидгощ. 2017. 340 с.
- Основи педіатрії за Нельсоном: переклад 8-го англ. вид. : у 2 томах. Том 1 / Карен Дж. Маркданте, Роберт М. Клігман; наук. ред. перекладу В.С. Березенко, Т.В. Починок. - К. : ВСВ "Медицина", 2019. - XIV, 378 с.
- Основи педіатрії за Нельсоном: переклад 8-го англ. вид. : у 2 томах. Том 2 / Карен Дж. Маркданте, Роберт М. Клігман; наук. ред. перекладу В.С. Березенко, Т.В. Починок. - К. : ВСВ "Медицина", 2020. - XIV, 426 с.