

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

* * *

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»)

И.С. Тебиева, Р.А. Зинченко,
И.Ш. Джелиев

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Учебное пособие

Для студентов, обучающихся по специальностям
31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия»,
31.05.03 «Стоматология», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело»

Владикавказ 2021

ББК 57.303

Тебиева И.С., Зинченко Р.А., Джелиев И.Ш. Неонатальный скрининг: Учебное пособие / И.С. Тебиева, Р.А. Зинченко, И.Ш. Джелиев; ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России; ФГБНУ «МГНЦ». – Владикавказ: СОГМА МЗ РФ, 2021. – 77 с.

ISBN 978-5-00081-349-2

Рецензенты: **Акуленко Лариса Вениаминовна** – заведующая кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ доктор медицинских наук, профессор;

Чурносов Михаил Иванович – заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», доктор медицинских наук, профессор.

Данное учебное пособие посвящено актуальным вопросам профилактической медицины. В пособии подробно отражены вопросы организации неонатального скрининга, этиологии и патогенеза пяти наследственных заболеваний (фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, галактоземия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром). Детально разобраны современные подходы к диагностике и лечению скринируемой патологии. Освящены этапы проведения массового скрининга новорожденных в соответствии с существующими на данный момент нормативными актами. Приведены примеры мирового и отечественного опыта по данной проблеме. С целью лучшего усвоения материала предложены: краткий терминологический словарь, тестовые вопросы и ситуационные задачи.

Пособие соответствует требованиям Государственного образовательного стандарта и типовой программы по предмету и предназначено для самостоятельной подготовки студентов медицинских ВУЗов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Стоматология» и «Медико-профилактическое дело».

ББК 57.303

ISBN 978-5-0008-1349-2

©Тебиева И.С., Зинченко Р.А., Джелиев И.Ш., 2021

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| КРАТКИЙ ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ..... | 5 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 9 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 10 |
| НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ: МИРОВОЙ И ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ..... | 12 |
| ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ВХОДЯЩИХ В ПРОГРАММУ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В РОССИИ..... | 22 |
| ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ..... | 22 |
| ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ..... | 26 |
| ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ..... | 32 |
| ГАЛАКТОЗЕМИЯ..... | 42 |
| МУКОВИСЦИДОЗ..... | 49 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ..... | 55 |
| ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ..... | 56 |
| ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ..... | 62 |
| СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ..... | 63 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ. ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРОВЕДЕНИЮ I ЭТАПА МАССОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ НА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ..... | 71 |
| РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА..... | 76 |

КРАТКИЙ ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

- Агенезия (аплазия) – полное врожденное отсутствие органа или его части
- Адреногенитальный синдром (врожденная дисфункция коры надпочечников) – наследственное врождённое заболевание, обусловленное неполноценностью ферментных систем, участвующих в синтезе стероидных гормонов коры надпочечников и приводящих в различной степени к снижению выработки кортизола.
- Адrenокортикотропный гормон – тропный гормон, вырабатываемый базофильными клетками передней доли гипофиза, стимулирует функцию коры надпочечников (выработку кортикостероидов, в частности кортизола) и тем способствует нормальному течению процессов обмена веществ и повышению сопротивляемости организма человека и животных влиянию неблагоприятных условий.
- Брахидактилия (короткопалость) – аномалия развития в виде укорочения пальцев рук или ног.
- Брахицефалия – увеличение поперечного размера головы при относительном уменьшении её продольного размера, укорочение черепа.
- Врожденная дисфункция коры надпочечников – см. адрено-генитальный синдром.
- Врожденный гипотиреоз – заболевание щитовидной железы у детей, сопровождающееся относительной или абсолютной недостаточностью тиреоидных гормонов и характеризующееся задержкой физического и нервно-психического развития, метаболическими расстройствами и неврологическими нарушениями.
- Галактоза – один из простых сахаров, отличающийся от глюкозы пространственным расположением водородной и гидроксильной групп у 4-го углеродного атома.

- Галактоземия – группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушением превращения галактозы в глюкозу
- Гермафродитизм истинный – наличие половых клеток обоего пола и обоих половых аппаратов:
 - билатеральный – с каждой стороны овотестис или яичко и яичник;
 - латеральный – с одной стороны яичко, с другой – яичник;
 - унилатеральный – с одной стороны нормальная гонада, с другой – овотестис.
- Гермафродитизм ложный – несоответствие между структурой гонад и строением наружных половых органов.
- Гинекомастия – увеличение размеров молочных желез у мужчин, обычно двустороннее.
- Гиперальдостеронизм – состояние, возникающее вследствие гиперсекреции альдостерона или нарушении его метаболизма.
- Гипергидроз – избыточное образование пота вследствие повышенной активности потовых желез.
- Гиперкератоз – чрезмерное утолщение рогового слоя эпидермиса, локализующееся на отдельных частях тела – ладонях, подошвах, разгибательной поверхности суставов.
- Гипертония – равномерное повышение тонуса всех или отдельных групп мышц.
- Гипертрихоз – избыточное развитие волосяного покрова, проявляющееся чрезмерным количеством, длиной и/или толщиной волос, не свойственными данному участку кожи, полу или возрасту человека.
- Гипогенитализм – недоразвитие наружных половых органов.
- Гипогонадизм – недоразвитие гонад.
- Гипоспадия – нижняя расщелина мочеиспускательного канала со смещением его наружного отверстия.
- Гирсутизм – избыточное оволосение у женщин по мужскому типу.

- Гонады – половые железы (мужские-яички, женские-яичники).
- Дисгенезия гонад – отсутствие типичной морфологической структуры гонад.
- Катаракта – частичное или полное помутнение хрусталика и его капсулы, приводящее к снижению остроты зрения вплоть до полной его утраты.
- Крипторхизм – отсутствие одного или обоих яичек в мошонке.
- Муковисцидоз – наследственная болезнь с распространенным поражением экзокринных желез, характеризующаяся кистозным перерождением поджелудочной железы, желез кишечника и дыхательных путей из-за закупорки их выводных протоков вязким секретом, вызвана мутацией в гене белка, обеспечивающего функцию хлоридного канала.
- Мышечный тонус – это минимальное напряжение мышцы в состоянии покоя.
- Неонатальный скрининг – массовое обследование новорожденных на наследственные болезни обмена веществ.
- Потовая проба – определение концентрации ионов хлора в потовой жидкости
- Скрининг (от англ. «screen» – решето, просеивать) – специфический подход к диагностике, отличается: профилактической направленностью, массовостью, безвыборочностью, этапностью обследования; использованием малых количеств удобного для пересылки и длительного хранения биологического материала; применением методов высокой диагностической значимости. Проводится с целью досимптоматического выявления и формирования групп пациентов с высокой степенью риска развития той или иной патологии.
- Тиреотропный гормон – тропный гормон, вырабатываемый передней долей гипофиза и регулирующий секрецию тиреоидных гормонов щитовидной железы тироксина и трийодтиронина.

- Умственная отсталость – группа стойких не прогрессирующих патологических состояний, различных по этиологии и патогенезу, проявляющихся наследственным, врожденным и приобретенным в первые годы жизни интеллектуальным дефицитом, приводящим к социальной и трудовой дезадаптации.
- Фенилаланингидроксилаза – печеночный фермент, осуществляющий превращение фенилаланина в тирозин
- Фенилкетонурия – врожденное заболевание, вызванное нарушением перехода фенилаланина в тирозин и приводящее к задержке психического развития.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГС – адреногенитальный синдром
АКТГ – адренокортикотропный гормон
ВГ – врожденный гипотиреоз
ВГКН – врожденная гиперплазия коры надпочечников
Г – галактоза
ГАЛ – галактоземия
ГАЛК – галактокиназа
ГАЛТ – фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы
ИРТ – иммунореактивный трипсин
МВ – муковисцидоз
НБ – наследственные болезни
НБО – наследственные болезни обмена
Т3 – трийодтиронин
Т4 – тироксин
ТТГ- тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФАГ – фенилаланингидроксилаза
ФА – фенилаланин
ФКУ – фенилкетонурия
17-ОПГ – 17-оксипрогестерон

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в нашей стране остро обозначилась проблема демографического кризиса. Помимо социальных факторов, большой вклад в этот показатель вносят низкая рождаемость и высокая детская смертность. В структуре причин, приводящих к высокому уровню детской инвалидизации и смертности, важную роль играют наследственная и врожденная патология. Среди генетически детерминированных заболеваний человека важное место занимают наследственные болезни обмена веществ (НБО), имеющие тяжелые, порой фатальные проявления. Развитие тяжелых и необратимых осложнений, определяющих качество жизни и жизненный прогноз пациентов, позволяет, несомненно, отнести НБО к заболеваниям, имеющим медико-социальное значение. В настоящее время известно около 800 НБО. Общая частота их составляет 1:5000-1:7000.

Существенный вклад НБО в структуру детской заболеваемости, смертности и инвалидности обуславливает необходимость разработки и внедрения эффективных методов профилактики и лечения этих заболеваний.

В настоящее время для многих из них разработаны эффективные способы диагностики и лечения, позволяющие избежать летального исхода и предотвращать развитие тяжелой инвалидности, при условии начала лечения на раннем доклиническом этапе.

Массовое обследование новорожденных на НБО – основа профилактики наследственных болезней в популяциях, поскольку позволяет не только выявлять заболевания на доклинической стадии, своевременно начинать лечение, формировать контингенты, требующие систематического медико-генетического консультирования, но и способствует обнаружению гетерозиготного носительства мутантного гена, проведению пренатальной диагностики в генетически отягощенных семьях.

Заболевания, входящие в государственные скрининговые программы должны:

1. Обладать достаточно высокой частотой встречаемости в популяции;
2. Иметь четко очерченную клиническую и биохимическую характеристику;
3. Сочетаться приемлемостью и корректностью процедуры скрининга;
4. Выявляться относительно не дорогостоящими лабораторными тестами (экономическая эффективность тестирования);
5. При своевременном выявлении и начатом лечении предотвращение развития тяжелых проявлений заболевания и инвалидизацию, что также позволяет улучшить качество жизни больных и их социальную адаптацию.

Из ряда наследственных заболеваний обмена веществ в нашей стране для проведения неонатального скрининга были отобраны: фенилкетонурия, муковисцидоз, галактоземия, адреногенитальный синдром и врожденный гипотиреоз.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ: МИРОВОЙ И ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Скрининг (от англ. «screen» – решето, просеивать), как специфический подход к диагностике, отличается: профилактической направленностью, массовостью, безвыборочностью, этапностью обследования; использованием малых количеств удобного для пересылки и длительного хранения биологического материала; применением методов высокой диагностической значимости. Проводится с целью досимптоматического выявления и формирования групп пациентов с высокой степенью риска развития той или иной патологии.

История скрининга новорожденных на генетические заболевания началась во второй половине прошлого столетия, когда в 1962 году Роберт Гатри, организовал сбор бланков из фильтровальной бумаги с сухими пятнами крови от каждого новорожденного в США штате Массачусетс. Используя разработанный Р. Гатри метод определения фенилаланина, они проводили тестирование детей на фенилкетонурию (ФКУ).

Впервые скрининг на врожденный гипотиреоз (ВГ) был проведен в Канаде J. Dussault и С. Laberge в 1973 г. путем определения концентрации тироксина в капле крови на фильтровальной бумаге радиоиммунологическим методом.

Впервые тест для массового обследования на галактоземию был разработан в 1964 г. E. Beutler. В настоящее время чаще всего используют сочетание метаболического теста (определение концентрации галактозы и галактозо-1-фосфата) и ферментного теста Бутлера (определение активности галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы).

Предложенная в 1977 г. Pung, методика проведения скрининга 21-гидроксилазной недостаточности путем определения уровня 17-ОНР, к 1991 году распространилась на 29 стран мира.

Внедренный в 1979 году в Новой Зеландии, тест на определение иммунореактивного трипсина лежит в основе неона-

тального скрининга на муковисцидоз в ряде государств мира уже более 20 лет.

Концепция неонатального скрининга быстро завоевала передовые позиции в практике мирового здравоохранения, потому что результаты ее были убедительными, как с медицинской, так и с экономической точек зрения. На сегодняшний день программы неонатального скрининга внедрены более чем в 30 государствах во всем мире и насчитывают около 40 нозологий. Создаваемые в разных государствах, программы неонатального скрининга отвечают специфическим особенностям здравоохранения, наличию ресурсов и потребностям общества.

На сегодняшний день в США, в стране, первой в мире внедрившей скрининговое обследование, нет единой федеральной программы обследования новорожденных, а перечень скринируемой патологии в разных штатах включает в себя от 10 до 30 нозологий. Американская Коллегия медицинских генетиков провела анализ эффективности различных скрининговых программ и распределила все клинические формы на три группы:

- 1) заболевания с высокой эффективностью;
- 2) заболевания с умеренной эффективностью;
- 3) заболевания с низкой эффективностью.

В первую группу включены 29 форм, несомненно, подлежащих выявлению при неонатальном скрининге: 3 формы гемоглобинопатии, 6 аминокацидурий, 5 нарушений окисления жирных кислот, 9 органических ацидурий и еще 6 различных состояний: врожденный гипотиреоз (ВГ), муковисцидоз (МВ), галактоземия (ГАЛ), адено-генитальный синдром (АГС), дефицит биотинидазы и врожденная тугоухость. В настоящее время ведущие организации здравоохранения США работают над составлением единой общенациональной программы неонатального скрининга.

В Германии с 1997 г. накоплен значительный опыт проведения скрининга методом тандемной масс-спектрометрии для широкого диапазона болезней. Список заболеваний, на

которые исследуется проба крови, определен обязательным предписанием. Общегосударственная программа неонатального скрининга, утвержденная Федеральным министерством здравоохранения и социального обеспечения включает в себя ФКУ, ВГ, ГАЛ, АГС, МВ, дефицит биотинидазы, гомоцистиинурию, дефицит среднепочечной ацетил-СоА- дегидрогеназы.

В Великобритании экономическая прибыль от проведения комплексного скрининга только на ФКУ и дефицит среднепочечной ацетил-СоА-дегидрогеназы составляет 23312 фунтов стерлингов на 100 тыс. обследованных новорожденных.

Внедрение скрининговых технологии позволило повысить частоту выявляемой патологии до 1 случая на 1000 рождений. В то же время доступность генетических тестов с низкой стоимостью может привести к неоправданному расширению программ скрининга без организации соответствующей базы, которая обеспечивала бы необходимую информационную поддержку до скрининга и медико-генетическое консультирование после него. Поэтому комитет общественной и профессиональной политики (РРРС) Европейского общества генетики человека (ESHG) в мае 2000г определил основные критерии, необходимые для включения болезни в скрининговые программы:

1. Четкая клиническая и биохимическая очерченность;
2. Значимая проблематика (высокая степень инвалидизации и смертности);
3. Высокая распространенность (болезнь должна встречаться с частотой не менее 1:10000-1:15000 новорожденных);
4. Приемлемость и корректность процедуры скрининга для пациента и общества;
5. Адекватная стоимость;
6. Наличие готового, апробированного лечения, эффективного на доклиническом этапе.

В России неонатальный скрининг на фенилкетонурию и

врожденный гипотиреоз, в качестве пилотного исследования, стал применяться в отдельных регионах страны с 80-х годов прошлого столетия. Началу проведения скрининга на федеральном уровне в 1993 году послужила разработка и утверждение президентской программы «Дети России» и ее подпрограмм «Дети-инвалиды» и «Здоровый ребенок».

Новый этап развития диагностических обследований новорожденных пришелся на 2006 год, когда в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» программа неонатального скрининга была расширена до пяти заболеваний. Помимо уже существовавшего скрининга на ФКУ и ВГ исследования стали проводиться еще на адреногенитальный синдром (АГС), галактоземию (ГАЛ) и муковисцидоз (МВ) Краткая клинико-эпидемиологическая характеристика скринируемых в РФ заболеваний представлена в таблице 1.

Таблица 1. Краткая характеристика заболеваний, включенных в программу неонатального скрининга в РФ.

| Заболевание | Частота | Возраст манифестации | Симптомы | Лечение и сроки его начала |
|---|------------------|----------------------------|--|----------------------------|
| ФКУ (аминоацидурия) | 1:4500 – 1:20000 | 3-6 месяцев | Задержка развития, судороги, «мышинный запах» мочи, гипопигментация и изменения кожи, умственная отсталость. | Диетотерапия 1 месяц |
| ВГ (врожденная эндокринопатия) | 1:3000 – 1:6000 | 1-3 месяца | Макроглоссия, отечность, задержка развития, пупочная грыжа, гипотония мышц, сухость кожи, умственная отсталость. | Гормонотерапия 2-3 недели |
| МВ (болезнь нарушенного транспорта метаболитов) | 1:2500 – 1:3000 | С рождения 6-12 месяцев | Мекониальный илеус. Хронические обструктивные бронхолегочные и кишечные заболевания. Ранняя смертность. | Ферментотерапия 6 месяцев |

| | | | | |
|---------------------------------------|----------------------|------------------------------|--|---------------------------------|
| АГС (врожденная эндокринопатия) | 1:10000 – 1:15000 | 7-10 сутки 3-5 лет | Сольтеряющие кризы. Летальность у мальчиков Вирилизация гениталий у девочек. ППР у мальчиков | Гормоно- терапия 1 неделя |
| ГАЛ (нарушение углеводного обмена) | 1:14000 – 1:60000 | 7-14 сут- ки | Срыгивания, рвота, желтуха, гепато- и спленомегалия, цирроз печени, судороги, катаракта. Летальность. | Дието- терапия 1-2 неделя |

Соответствие заболеваний, подлежащих неонатальному скринингу в РФ, критериям включения в государственную программу обследования новорожденных на наследственные заболевания представлено в таблице 2.

Таблица 2. Анализ соответствия скринируемых в РФ заболеваний критериям включения в программу массового обследования новорожденных.

| Критерии | ФКУ | ВГ | МВ | АГС | ГАЛ |
|---|--------------------|-------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| Клиническая и лабораторная очерченность | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Степень инвалидизации / смертности | +++ | +++ | ++/+++ (при меконниальном илеусе) | ++/+++ (при сольтеряющем кризе) | +++/++ |
| Распространенность | Высокая 1:10000 | Высокая 1:4500 | Высокая 1:2500 | Средняя 1:14000 | Низкая 1:30000 |
| Приемлемость и корректность | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Приемлемая стоимость | +++ | + | ++ | ++ | ++ |
| Эффективное лечение | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ |

В то же время эффективность неонатального скрининга определяется не только повсеместным внедрением специального исследования новорожденных, оптимизацией материально-технической базы, но и соблюдением этапности входящего

в него комплекса мер – последовательным проведением организационных, лабораторно-диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Обследование детей по программе неонатального скрининга в России осуществляется в три этапа:

I этап – «Сбор образцов». Осуществляется сотрудниками родильных стационаров: у доношенных новорожденных в родильном доме на 4 день жизни, у недоношенных детей на 7 день жизни берется кровь из пятки и в виде капель наносится на специальную фильтровальную бумагу (тест-бланк). Все полученные образцы крови высушиваются и отправляются в лабораторию неонатального скрининга. Главные задачи I этапа:

- информационно-разъяснительная работа с беременными, родильницами и членами их семей;
- максимальный охват новорожденных;
- качественный забор проб крови;
- правильное заполнение, высушивание и упаковка бланков;
- своевременная доставка бланков в лабораторию МГК (в течение 3 дней с момента забора крови).

II этап. Проводится в условиях специализированной автоматизированной лаборатории оснащенной иммунофлуоресцентными анализаторами.

Главные задачи II этапа:

- контроль пригодности и регистрация образца;
- в случае непригодности – требование повторного образца;
- проведение анализа и оценки уровня содержания тестируемого вещества;
- в случае выявления отклонений – извещение координатора скрининга;

На рисунке 1 представлено специализированное оборудование фирмы «Wallak» (Финляндия) и прибор «Виктор-2», на котором измеряется уровень флуоресценции.

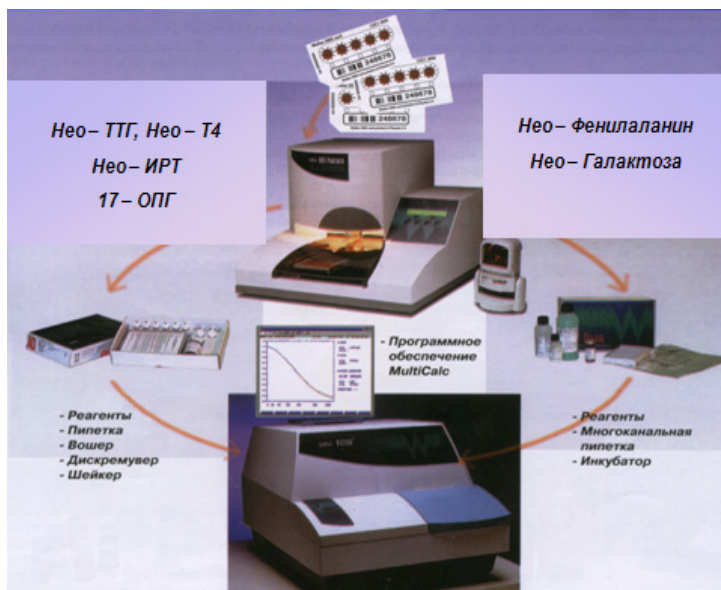


Рис. 1. Специализированное оборудование фирмы «Wallak» (Финляндия)

В таблице 3. представлена информация о пороговых значениях исследуемых биохимических маркёров при каждой патологии.

Таблица 3. Пороговые значения биохимических маркеров

| Вид патологии | Биохимический маркер | Пороговые значения |
|--|--------------------------------|--|
| Фенилкетонурия | Фенилаланин (ФА) | >2 мг% |
| Врожденный гипотиреоз | Тиреотропный гормон (ТТГ) | >20 мкМЕ/л |
| Муковисцидоз | Иммунореактивный трипсин (ИРТ) | >70 нг/мл. |
| Врожденная дисфункции коры надпочечников | 17-оксипрогестерон (17-ОПГ) | >30 нмоль/л для доношенных >60 нмоль/л для недоношенных |
| Галактоземия | Галактоза (ГАЛ) | >400 нмоль/л |

III-й этап. Осуществляется координаторами скрининга. Заключается в уточнении данных II-го этапа и постановке диагноза, обеспечении лечения и диспансерного наблюдения за больными. Главные задачи III-го этапа:

- извещение родителей и/или врача-педиатра;
- организация ретестирования детей;
- повторный забор образцов крови на тест-бланк или проведение подтверждающего (сывороточного) теста детям;

В последующем осуществляется консультация ребёнка специалистами: генетиком, неонатологом, диетологом, эндокринологом (в зависимости от выявленной патологии);

- решение вопроса о сроках начала лечения ребенка;
- консультирование и обучение родителей;
- организация диспансерного наблюдения за больными детьми;

• клинический и лабораторный контроль эффективности проводимого лечения;

- обучение сотрудников, задействованных в проведении скрининга

Медико-генетическое консультирование семьи проводится с целью:

- выявления мутаций, путем проведение подтверждающей ДНК-диагностики;
- расчета риска повторного рождения больного ребенка в семье;
- планирования следующей беременности и определение сроков пренатальной диагностики.

Таким образом, программу реализации массового обследования новорожденных на наследственные заболевания в Российской Федерации можно представить в виде ниже представленного алгоритма (рис.2):

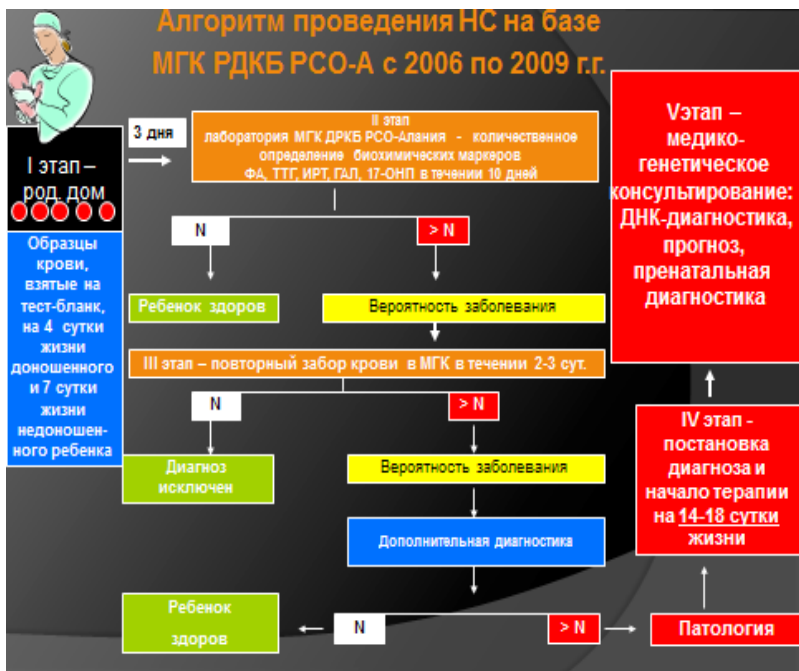


Рис. 2. Алгоритм реализации массового обследования новорожденных

Организация подобной системы работы требует немалых экономических затрат, которые в общегосударственном масштабе компенсируются за счет снижения детской смертности, уменьшения числа инвалидов детства, сохранения здоровья и работоспособности леченых индивидов, и как следствие увеличения производимого внутреннего валового продукта (ВВП). Многочисленные исследования, проведенные в разных странах, показали, что затраты на массовое обследование новорожденных обеспечивают государству 5-10-кратную экономию бюджетных средств.

В целом, проведение неонатального скрининга на наследственные заболевания позволило получить не только объективные данные о частоте скринируемых нозологий в разных популяциях мира, но и повысить выявляемость наследствен-

ных болезней обмена веществ, сократить сроки постановки диагнозов и начала лечения, тем самым предотвратить развитие тяжелых порой фатальных осложнений (таблица 4).

Таблица 4. Распространенность скринируемых заболеваний в некоторых популяциях мира (сводные данные по материалам разных источников)

| Страна | Частота встречаемости скринируемой патологии | | | | |
|----------------------------------|--|--------|---------|------------------|----------|
| | ФКУ | ВГ | МВ | АГС | ГАЛ |
| Великобритания | 1:14000 | 1:4700 | 1:2800 | 1:17000 | 1:44000 |
| США Аляска (эскимосы Юппи) | 1:13914 | 1:4000 | * | 1:11000 1:280 | * |
| Франция | 1:13715 | 1:3500 | 1:4700 | 1:13000 | 1:32000 |
| Швеция | 1:43000 | 1:3000 | 1:10000 | 1:9800 | 1:101000 |
| Япония | 1:100000 | 1:5700 | * | 1:18000 | 1:667000 |
| Частота в РФ в 2008 г. | 1:6749 | 1:3686 | 1:10501 | 1:9113 | 1:36925 |

* – нет данных

За весь период проведения неонатального скрининга в РФ обследовано более 15 млн. новорожденных. С целью идентификации генных болезней, которые не проявляются в неонатальном периоде, массовым обследованием новорожденных ежегодно охватываются 1,5-1,6 млн. детей, тысячи детей спасены от тяжелой инвалидизации и неминуемой гибели.

Можно однозначно утверждать, что неонатальный скрининг на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз является одним из наиболее действенных инструментов мировой и отечественной профилактической медицины.

Опыт России по проведению неонатального скрининга на муковисцидоз, галактоземию и адреногенитальный синдром еще недостаточен, но представляет огромный интерес, т.к. популяционно-генетические аспекты скринируемых заболеваний недостаточно изучены, а разработка вопросов генетической эпидемиологии НБ принципиально важна как с практической, так и с теоретической точек зрения.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ВХОДЯЩИХ В ПРОГРАММУ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В РОССИИ

Фенилкетонурия

Фенилкетонурия (фенилаланинемия, фенилпировиноградная олигофрения) – одна из наиболее распространенных аминокислотопатий, основным клиническим симптомом которой является нарушение и задержка психомоторного развития, слабоумие, ведущее к психической инвалидности.

В настоящее время под термином «фенилкетонурия» (ФКУ) объединяют несколько клинически сходных, но генетически гетерогенных заболеваний: классическую ФКУ или ФКУ I типа, обусловленную дефицитом печеночного фермента – фенилаланингидроксилазы (ФАГ), и атипичные (злокачественные) формы болезни, связанные с дефектом птеринового кофактора: ФКУ II, III типов и некоторые другие варианты.

Первое заболевание было описано А. Folling в 1934 г., в 1953 г. G. Jervis установил ферментативный дефект, а Н. Vickel впервые использовал для лечения больных детей диету с низким содержанием фенилаланина.

Популяционная частота. Средняя частота встречаемости в европейской популяции составляет 1 на 10000 новорожденных, однако значительно варьирует в зависимости от популяции от 1:4560 в Ирландии до 1:100000 в Японии. Болезнь почти не встречается среди негров и евреев-ашкинази. В 98-99% случаев ФКУ обусловлена недостаточностью фермента ФАГ, оставшиеся 1-2% ФКУ представлены атипичными формами заболевания.

По данным скрининга в среднем по РФ частота патологии составляет 1:7297 новорожденных. Отмечается неравномерный характер территориального распределения фенилкетонурии.

Этиология. Заболевание вызвано мутацией гена ФАГ, который был идентифицирован в 1985 г. на длинном плече 12

хромосомы в области q 22-26.1. В гене ФКУ выявлено более 300 вариантов мутаций.

Патогенез. Дефицит печеночного фермента фенилаланин-гидроксилазы (ФАГ), осуществляющего превращение фенилаланина (ФА) в тирозин. При нарушении работы фермента ФАГ происходит накопление в клетках ФА, фенилпировиноградной, фенилмочевой, фенилуксусной кислот и вторичное нарушение обмена аминокислот, белков, липо- и гликопротеинов (рис.3). В основе поражения нервной системы при ФКУ лежит прямое токсическое влияние ФА и его дериватов, а также нарушение обмена моноаминовых нейромедиаторов (серотонина и катехоламинов).

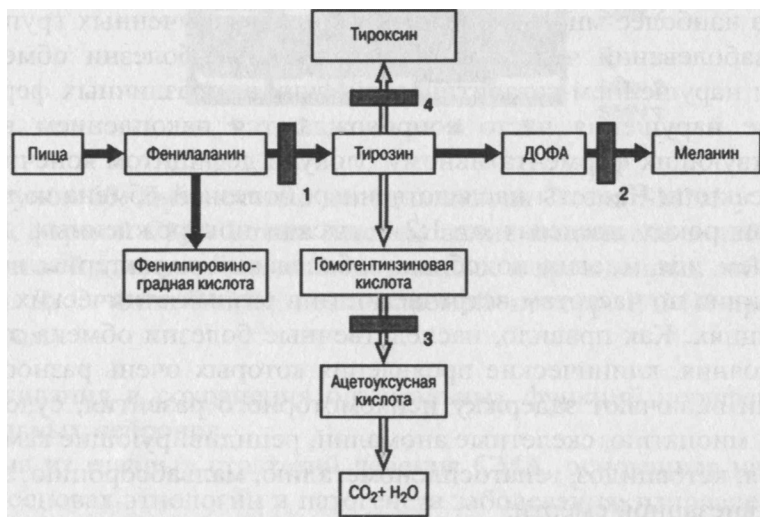


Рисунок 3. Обмен фенилаланина и тирозина

Клиника. Манифестация ФКУ происходит на первом году жизни, обычно в возрасте 2-6 мес. Первыми проявлениями болезни служат вялость ребенка, отсутствие интереса к окружающему, иногда повышенная раздражительность, беспокойство, срыгивания, нарушение мышечного тонуса (чаще мышечная гипотония), судороги, признаки аллергического дерматита.

Появляется характерный «мышинный» запах. Отчетливо формируется задержка статикомоторного и психоречевого развития. При отсутствии лечения умственная отсталость достигает, как правило, глубокой степени.

Ранним симптомом заболевания может стать рвота, иногда настолько сильная, что ее ошибочно расценивают как проявление пилоростеноза. В более старшем возрасте дети становятся гиперактивными, осуществляют бесцельные движения, ритмические покачивания, у них определяется атетоз.

При осмотре обращает на себя внимание то, что ребенок выглядит более белокурым, чем его здоровые сибсы: у него светлая кожа и голубые глаза. У некоторых больных появляется себорейная или экзематоидная кожная сыпь, обычно умеренно выраженная и исчезающая по мере роста ребенка. У большинства детей определяются гипертонус и повышение глубоких сухожильных рефлексов. Около 1/4 детей страдают судорогами и более чем у 50% появляются изменения на ЭЭГ. Часто у нелеченых детей определяют микроцефалию, выступающую верхнюю челюсть с широко расставленными зубами, гипоплазией эмали, отставание роста.

Диагностика ФКУ проводится путем проведения неонатального скрининга на данное заболевание. Протокол обследования на ФКУ включает:

1) первичный тест – при выявлении концентрации ФА в сухом пятне крови выше 2 мг% проводится повторное обследование;

2) ретест – если при повторном анализе уровень ФА в крови превышает 2 мг%, то новорожденному устанавливается диагноз гиперфенилаланинемия (ГФА);

3) молекулярно-генетическое исследование – прямая диагностика мутантного гена проводится с помощью синтетических олигонуклеотидных зондов, этот метод пригоден для дородовой диагностики ФКУ и выявления гетерозиготного носительства.

В зависимости от концентрации ФА в крови и переносимости пищевого ФА ГФА подразделяется на 4 формы:

1. Классическая ФКУ вызывается полной или почти полной недостаточностью ФАГ. Для поддержания безопасного уровня концентрации ФА в плазме (менее 5мг%), диета больных классической ФКУ должна содержать не более 350 мг ФА в день. Без соответствующего лечения у большинства индивидуумов развивается глубокая необратимая умственная отсталость;

2. Умеренная ФКУ – ребенок может получать 350-400 мг ФА в день;

3. Мягкая ФКУ – нагрузка ФА в день может составлять 400-600 мг.;

4. Мягкая гиперфенилаланинемия – дети имеющие концентрацию ФА в плазме менее 10 мг% не нуждаются в диетическом лечении.

Лечение. Главным способом лечения ФКУ является диетотерапия, ограничивающая поступление в организм пищевого белка фенилаланина до минимальной возрастной потребности. Сразу после подтверждения диагноза ФКУ необходимо начать незамедлительное, но постепенное (в течение 3-х дней) исключение из питания больного высокобелковых продуктов питания, заменяя их малобелковыми. Если ребенок находится в возрасте до 1-1,5 мес. и получает только грудное молоко или его заменитель – его постепенно приучают к лечебной молочной смеси, не меняя режима кормления. Существуют специальные лечебные продукты питания для больных ФКУ, которые производятся на основе гидролизата казеина или смеси аминокислот: Лофеналак, Фенил-Фри, Нофелан, отечественный Тетрафен и другие. В рацион больных входят овощи, фрукты, соки, а также специальные малобелковые продукты (саго, хлеб, вермишель, крупка, приготовленные на крахмальной основе). Однако, в период интенсивного роста и развития ребенка поступление белка в организм должно быть достаточным. Дефицит его незамедлительно отразится на процессе

формирования всех органов и систем. Поэтому нельзя полностью исключить из рациона новорожденного материнское молоко. Для коррекции питания детям даются белковые гидролизаты, лишенные фенилаланина, но содержащие все другие необходимые аминокислоты. Больные нуждаются в дополнительном введении витаминов, особенно, группы В, минеральных веществ и микроэлементов.

Прогноз для жизни, интеллекта и репродукции при условии своевременно начатого и адекватного лечения – благоприятный.

Врожденный гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз (ВГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы у детей, сопровождающееся относительной или абсолютной недостаточностью тиреоидных гормонов, характеризующееся задержкой физического и нервно-психического развития, метаболическими расстройствами и неврологическими нарушениями.

Этиология. ВГ – гетерогенная группа заболеваний, различающаяся по локализации, причинам возникновения и степени выраженности патологического процесса. Выделяют первичный, вторичный, третичный и периферический врожденный гипотиреоз. Наиболее широко распространен первичный ВГ, который развивается вследствие дисгенезии (аплазии, гипоплазии, дистопии) щитовидной железы, встречается с частотой от 1:2000-7000 и составляет 85-90% всех случаев ВГ. Вторичный и третичный гипотиреоз, обусловлен морфофункциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы и характеризуется изолированной недостаточностью тиреотропного гормона (ТТГ) или пангипопитуитаризмом, встречается не более чем у 3-4% больных с частотой 1:100000. Крайне редкой формой является наследственно обусловленная патология мембранных рецепторов, сопровождающаяся резистентностью тканей к тиреоидным гормонам – периферический ВГ.

Существуют также семейные, аутосомно-рецессивно наследуемые формы ВГ, обусловленные дисгормоногенезом, сопровождающиеся врожденным зобом и встречающиеся с частотой 1:30000-50000. Кроме того, следует отметить, что симптоматически гипотиреоз может входить в состав ряда моногенных и хромосомных синдромов: синдромы Йохансон-Близзара, Пендредда, Хоффмана, Дауна, Шерешевского-Тернера.

Особой формой заболевания является транзиторный гипотиреоз, обусловленный природным дефицитом йода в регионе, патологией щитовидной железы у матери, задержкой внутриутробного развития, гипоксией, перинатальным поражением ЦНС и т.д. Транзиторный гипотиреоз носит временный характер и проходит спонтанно, однако даже непродолжительный дефицит тиреоидных гормонов неблагоприятно сказывается на развитии ребенка.

Популяционная частота. Частота первичного ВГ варьирует от 1:2000 у латиноамериканцев до 1:30000 у лиц негроидной расы и в среднем составляет 1:2000-1:7000. Встречаемость ВГ среди новорожденных Европы и Северной Америки составляет 1:4000-5000, в Японии – 1:60000-70000. Врожденный изолированный дефицит ТТГ встречается у 3-4% больных с частотой 1:100000.

Патогенез. В основе любой формы гипотиреоза лежит дефицит тиреоидных гормонов, который ведет к грубым нарушениям процессов роста и дифференцировки органов и систем организма, при этом больше других страдает центральная нервная система. Гипотироксинемия приводит к задержке процессов миелинизации нервных волокон, снижает накопление липидов и гликопротеидов в нервной ткани, что в конечном итоге вызывает морфофункциональные нарушения в мембранах нейронов и проводящих путях мозга.

Клиника. Клинические симптомы болезни сразу после рождения незначительны, неспецифичны или вообще отсутствуют, что может быть обусловлено:

1) защитным действием материнских тиреоидных гормонов;

2) нормальным уровнем ТЗ на фоне сниженного уровня Т4.

Выраженность симптомов (если они есть) зависит от причины, тяжести и сроков возникновения гипотиреоза. Если явные симптомы отмечаются уже на первой неделе жизни, можно заподозрить тяжелый и продолжительный внутриутробный гипотиреоз.

Типичная клиническая картина ВГ у новорожденных, детей первого месяца жизни, когда крайне важно поставить диагноз, наблюдается всего в 10-15% случаев.

Наиболее типичными признаками заболевания в ранний постнатальный период являются:

- признаки незрелости при доношенной или переношенной беременности (примерно в 30% срок беременности более 40 недель);

- диспропорциональное телосложение, макросомия (массы тела при рождении более 3500 г., что выше 50-й перцентили, а окружность головы более 70-й перцентили);

- безразличие к приему пищи и жидкости;

- бледное одутловатое лицо, иногда со слизистыми отеками, полуоткрытый рот, макроглоссия (широкий «распластаный» язык);

- низкий, грубый голос;

- плоская или впалая переносица, гипертелоризм;

- увеличение родничков (особенно малого), расхождение швов черепа;

- нарушенной пропорцией тела: длинное туловище, короткие ноги, костный возраст отстает от паспортного.

- кожа сухая, холодная, пятнистая (мраморная кожа);

- желтуха (желтуха новорожденных с прямой гипербилирубинемией или стойкая желтуха с непрямой гипербилирубинемией из-за недостаточности глюкуронилтрансферазы);

- выпяченный живот, пупочная грыжа;

- мышечная гипотония, замедление сухожильных рефлексов за счет фазы расслабления;
- слабовыраженный или отсутствующий сосательный рефлекс;
- быстрая утомляемость;
- вялость движений;
- локализованные отеки в виде плотных «подушечек» в надключичных ямках, тыльных поверхностях кистей, стоп;
- позднее отпадение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки;
- позднее отхождение мекония, склонность к запорам
- галакторея, обусловленная повышением уровня пролактина.

Любой из симптомов встречается менее чем у 30% новорожденных с гипотиреозом.

Наиболее типичные клинические признаки врожденного гипотиреоза включены в шкалу Апгар, помогающую в раннем клиническом скрининге ВГ (таблица 5).

Таблица 5. Шкала Апгар для диагностики ВГ у новорожденных

| Клинический признак | Количество баллов |
|--|--------------------------|
| Пупочная грыжа | 2 |
| Отечное лицо | 2 |
| Запоры | 2 |
| Женский пол | 1 |
| Бледность, гипотермия кожи | 1 |
| Увеличенный язык | 1 |
| Мышечная гипотония | 1 |
| Желтуха более 3 недель | 1 |
| Шелушение и сухость кожи | 1 |
| Открытый задний родничок | 1 |
| Беременность более 40 недель | 1 |
| Масса тела при рождении более 3500 гр. | 1 |

При сумме более 5 баллов случай подозрителен на врожденный гипотиреоз.

Если диагноз гипотиреоза не был установлен своевременно, то рост и развитие ребенка задерживаются. Задержка роста заметна уже в возрасте 3-4 мес. Следует ожидать также задержки психического развития и появления неврологических симптомов – атаксии, нарушения координации движений, пирамидных симптомов (спастическая диплегия), гипотонии и спастичности мышц, нейросенсорной тугоухости и косоглазия. Наблюдаются сниженный аппетит, затруднения при глотании, плохая прибавка в массе тела; метеоризм, запоры; сухость, бледность, шелушение кожных покровов; гипотермия (холодные кисти, стопы); сухие, тусклые волосы, мышечная гипотония.

В более поздние сроки, после 5-6 месяцев жизни на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного и физического развития. Пропорции тела у детей с ВГ приближаются к хондродистрофическим, отстает развитие лицевого скелета (широкая запавшая переносица, гипертелоризм, позднее закрытие родничков). Запаздывает прорезывание, а позднее и смена зубов. У больных ВГ отмечается кардиомегалия, глухость сердечных тонов, снижение артериального давления, брадикардия.

При рентгенологическом исследовании конечностей отмечается задержка появления ядер окостенения, их асимметрия, нарушение последовательности появления. Патогномоничным признаком является эпифизарный дисгенез.

Страдает умственное развитие: ребенок поздно и с трудом узнает мать, с большим опозданием развивается речь. При отсутствии адекватного лечения возникает нарушение интеллекта, которое носит необратимый характер, иногда вплоть до развития олигофрении.

Заподозрить гипотиреоз у новорожденного только на основании клинических признаков удастся не более чем в 5-10% случаев.

Диагностика ВГ основывается на данных гормонального

статуса (гипертиреотропинемия и гипотироксинемия), результатах УЗИ щитовидной железы (аплазия, гипоплазия, дистопия) и радиоизотопного сканирования. При отсутствии визуализации щитовидной железы при проведении радиоизотопного сканирования диагноз не вызывает сомнений. Этот метод исследования (в отличие от УЗИ) позволяет выявить дистопически расположенную ткань щитовидной железы. В диагностических целях высокоинформативным методом является определение тиреоглобулина в сыворотке крови как маркера наличия ткани щитовидной железы/

Диагностика. Неонатальный скрининг. Протокол обследования на ВГ включает:

1) первичный тест – при выявлении концентрации ТТГ в сухом пятне крови выше 20 мкМЕ/мл проводится повторное обследование;

2) ретест – если при повторном анализе уровень ТТГ в крови превышает 20 мкМЕ/мл, то новорожденного включают в группу риска по ВГ.

3) рекомендуется определение уровня ТТГ Т 4 св. в образцах сыворотки крови и при выявлении гипертиреотропинемии и гипотироксинемии – устанавливается диагноз врожденный гипотиреоз.

4) с целью визуализации щитовидной железы рекомендовано проведение УЗИ щитовидной железы или сцинтирование.

Лечение. Принимая во внимание высокую чувствительность фетального и неонатального мозга к недостаточности тиреоидных гормонов, проведение заместительной гормональной терапии является неотложным мероприятием и осуществляется препаратами левотироксина, с учетом индивидуальных клинических и лабораторных данных.

К настоящему времени установлено несколько факторов, влияющих на IQ у детей с ВГ. Наиболее значимыми из них оказались доза L-T4 и время начала лечения (таблица 6). Однако,

появились данные, свидетельствующие о том, что прогноз интеллектуального развития ребенка с ВГ зависит также от других причин: тяжесть пренатального дефицита тиреоидных гормонов, адекватность проводимой заместительной гормональной терапии (особенно в первые годы жизни ребенка), патология беременности и родов, наследственность и социальное окружение.

Таблица 6. Дозы L-тироксина для лечения детей с ВГ

| Возраст | L-тироксин, мкг/сут | L-тироксин, мкг/кг/сут |
|------------------|---------------------|------------------------|
| Для недоношенных | | 8-10 |
| 0-3 месяца | 15-50 | 10-15 |
| 3-6 месяцев | 25-50 | 8-10 |
| 6-12 месяцев | 50-75 | 6-8 |
| 1-3 года | 75-100 | 4-8 |
| 3-10 лет | 100-150 | 4-6 |
| 10-15 лет | 100-150 | 3-4 |
| Старше 15 лет | 100-200 | 2-3 |

В комплекс лечебных мероприятий при ВГ следует включать симптоматическую терапию (антианемическая, антирахитическая, витаминотерапия), ЛФК, массаж, ноотропные препараты.

Прогноз для жизни, интеллекта и репродукции при условии своевременно начатого и адекватного лечения – благоприятный.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) (адреногенитальный синдром, врожденная дисфункция коры надпочечников) – группа заболеваний, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Хронический дефицит кортизола приводит к повышению секреции АКТГ, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному эта-

пу стероидогенеза, а также к активации альтернативных путей синтеза стероидов.

Классификация. Выделяют шесть клинических форм ВДКН, в основе классификации лежат нарушения ферментов катализирующих различные этапы стероидогенеза, обусловленные дефектами семи генов:

1. **Липоидная гиперпалазия надпочечников** (дефект StAR-протеина или синдром Прадера) – *гены STAR и CYP11A*;
2. **Дефицит 3βГСД (3β-гидроксистероиддегидрогеназы)** – *ген HSD3B2*;
3. **Дефицит P450c17 (17α-гидроксилазы/17,20-лиаза или синдром Беглиери)** – *ген CYP17A1*;
4. **Дефицит P450c21 (21-гидроксилазы)** – *ген CYP21A2*;
5. **Дефицит P450c11 (11β -гидроксилазы)** – *ген CYP11B1*;
6. **Дефицит P450 оксидоредуктазы** – *ген POR*.

Наиболее распространенными являются формы обусловленные дефектами генов *CYP21A2* (более 90%) и *CYP11B1* (около 5%), контролирующие надпочечниковый стероидогенез. Мутации генов *HSD3B2*, *CYP17A1*, *CYP17A1*, *STAR* и *POR* встречаются гораздо реже и влекут за собой нарушение стероидогенеза надпочечниках и в гонадах.

Три формы ВДКН приводят к развитию первичной надпочечниковой недостаточности с минералкортикоидным компонентом: липоидная гиперпалазия надпочечников, дефицит 3βГСД, дефицит CYP21.

Дефицит 21-гидроксилазы (P450c21) – одно из самых частых врожденных ферментативных нарушений стероидогенеза, составляет более 90-95% всех случаев ВДКН. Клинически известны два классических варианта недостаточности 21-гидроксилазы (сольтеряющая и простая вирильная форма) и один неклассический.

Популяционная частота классических вариантов заболевания, рассчитанная по данным неонатального скрининга, в различных популяциях колеблется от 1:10000 до 1:18000 но-

ворожденных. Чрезвычайно высокая частота выявлена в двух изолированных популяциях: у эскимосов Юппи, проживающих в западной Аляске – 1:280 и у жителей острова Ла Руньон в Индийском океане – 1:2100.

Частота встречаемости неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы в общей популяции очень высока до – 0,3%, в среднем колеблется от 1:27 до 1:333. А в некоторых этнических группах еще выше: 1,6% в Югославии, 1,9% в Испании, 3,7% у евреев западной Европы (Ashkenazi).

Этиология. Ген 21-гидроксилазы (CYP21A2) картирован на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3) внутри сложного комплекса HLA-генов, кодирующих белки главного комплекса гистосовместимости. В настоящее время известно около 100 мутаций, обуславливающих развитие ВДКН.

Для пренатальной диагностики молекулярно-генетический метод является единственным достоверным способом выявления заболевания и его формы у плода.

Патогенез. При недостаточности 21-гидроксилазы блокируется превращение 17-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол и прогестерона в дезоксикортикостерон. В первом случае происходит снижение образования кортизола и накопление его предшественников, таких, как 17-гидроксипрогестерон и 17-гидроксиpregненолон. Во втором – возникает дефицит альдостерона и накапливаются pregненолон и прогестерон. Их избыток в сетчатом слое коры надпочечников приводит к повышению уровня надпочечниковых андрогенов. Дефицит 21-гидроксилазы приводит к недостаточной продукции кортизола, что вызывает повышение секреции АКТГ и приводит к гиперплазии надпочечников (рис. 4).

Минералокортикоидная недостаточность различной степени выраженности выявляется у детей с дефицитом 21-гидроксилазы. Снижение уровня дезоксикортикостерона и альдостерона приводит к снижению реабсорбции натрия в почках,

концентрация натрия в сыворотке крови падает и возрастает почечная реабсорбция калия. Результатом этих нарушений является гипонатриемия, гиперкалиемия, ацидоз, потеря жидкости. В ответ на снижение выработки минералокортикоидов возрастает рениновая активность плазмы, повышается уровень ангиотензина II.

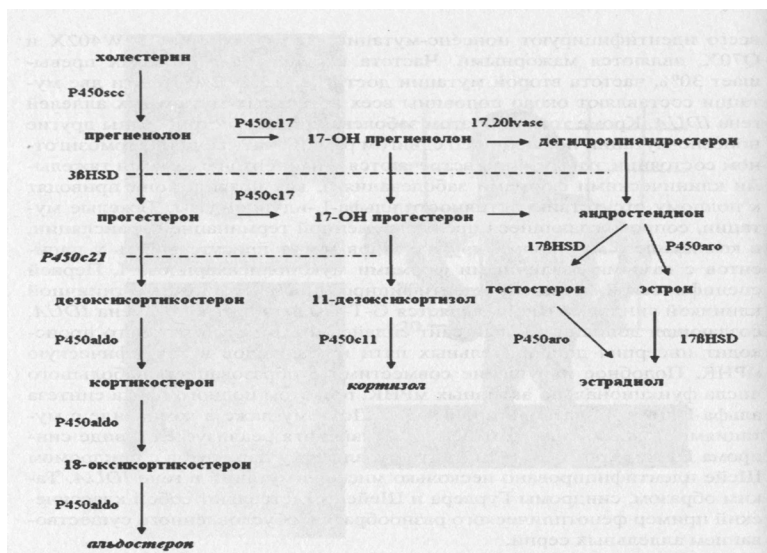


Рисунок 4. Метаболизм стероидов и генетические варианты адреногенитального синдрома

Клинические проявления дефицита 21-гидроксилазы.

Пренатальная вирилизация

Классический вариант 21-гидроксилазной недостаточности приводит к выраженной гиперандрогении, формирующейся еще внутриутробно. Предполагается, что активная вирилизация плода начинается с 20-25 недели гестации, когда формируется влияние АКТГ на эмбриональный надпочечник и начинает синтезироваться кортизол. Внутриутробная гиперандрогения приводит к активной вирилизации наружных гениталий, что наиболее драматично выражено у девочек. К моменту

рождения наружные гениталии девочки имеют бисексуальное строение: клитор гипертрофирован, отмечается различной степени выраженности сращение скротолабиального шва. В некоторых случаях внутриутробная андрогенизация настолько выражена, что наружные гениталии практически соответствуют мужским, и девочка ошибочно регистрируется и воспитывается как мальчик. Варианты различной степени вирилизации наружных гениталий ранжируются на 5 степеней (Prader). Точкой отсчета являются нормальные наружные гениталии девочки (вирилизация отсутствует). Максимальная степень вирилизации соответствует нормальному строению гениталий мальчика. 1-я степень вирилизации – гипертрофия клитора и нормальный вход во влагалище. 2-я степень вирилизации – гипертрофия клитора и частичное сращение больших половых губ (высокая задняя спайка). 3-я степень вирилизации – клитор гипертрофирован и сформирована его головка, сращение половых губ формирует уrogenитальный синус – единое мочеполювое отверстие у основания клитора. 4-5 степень вирилизации – гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член, однако, имеется его искривление (фиксация к промежности), уrogenитальный синус открывается на стволе или головке полового члена (пинеальная уретра). Степень выраженности вирилизации у детей с 21-гидроксилазным дефицитом значительно варьирует и обусловлена характером мутации гена CYP21.

У мальчиков при рождении наружные гениталии соответствуют полу ребенка, может отмечаться небольшое увеличение полового члена.

Постнатальная вирилизация

После рождения симптомы андрогенизации нарастают у детей обоего пола. У девочки увеличиваются размеры клитора, отмечается его напряжение. У мальчиков увеличиваются размеры полового члена, появляются эрекции. Следует отме-

тить, что симптомы андрогенизации могут не проявляться в первые 1,5 года жизни ребенка. К 2-3 годам у детей обоего пола появляются половое оволосение и *acne vulgaris*, грубеет голос, гипертрофируется мускулатура. В первые годы жизни линейный рост детей ускорен, однако степень костной дифференцировки опережает рост, зоны роста закрываются к 9-10 годам.

Степень пре- и постнатальной андрогенизации у пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы может иметь значительные индивидуальные колебания даже у больных сибсов в одной семье с одинаковым генетическим дефектом. Это может быть связано с индивидуальными особенностями метаболизма предшественников андрогенов и различием в активности рецепторов андрогенов у конкретного пациента.

Синдром потери соли

Полная потеря активности 21-гидроксилазы, имеющаяся у 75% детей с дефицитом P450c21, приводит к снижению биосинтеза альдостерона. Альдостерон необходим для нормального натриевого гомеостаза, его дефицит приводит к потере натрия через почки, кишечник, потовые железы. Наличие выраженного сольтеряющего компонента, связанного с минералокортикоидной недостаточностью, представляет серьезную угрозу жизни ребенка с первых дней жизни. Через 3-4 дня после рождения нарастает гиперкалиемия, спустя несколько дней развивается гипонатриемия и гипернатриурия. Потеря соли приводит к выраженному обезвоживанию, потере веса. Дегидратация усугубляется частыми и массивными рвотами, вызванными гиперкалиемией. При отсутствии терапии может наступить смерть ребенка в результате коллапса и кардиогенного шока.

Диагностика 21-гидроксилазной недостаточности основана на:

- анализе клинических проявлений

- анализе электролитных показателей: гиперкалиемия, гипонатриемия
- данных гормонального статуса: гипокортицизм, гиперандрогения (высокий уровень 17-ОПГ, ДГА-сульфата, тестостерона)
- молекулярно-генетическом анализе.

Неонатальный скрининг. Протокол обследования на АГС включает:

1) первичный тест – при выявлении концентрации 17-ОПГ в сухом пятне крови >30 нмоль/л для доношенных и >60 ммоль/л для недоношенных проводится повторное обследование

2) ретест – если при повторном анализе уровень 17-ОПГ в крови превышает >30 нмоль/л для доношенных и >60 ммоль/л для недоношенных, то новорожденного включают в группу риска адреногенитального синдрома.

Ребенок, рожденный с бисексуальным строением наружных гениталий, должен быть немедленно осмотрен педиатром-эндокринологом и педиатром-урологом, имеющих опыт диагностики и ведения больных с ВДКН. Проводится ультразвуковое исследование органов малого таза. Наличие матки и пальпируемых гонад свидетельствует о дисгенезии тестикул (редко – о истинном гермафродитизме). Отсутствие матки при пальпируемых гонадах свидетельствует о ложном мужском гермафродитизме. Отсутствие пальпируемых гонад у ребенка с бисексуальным строением наружных гениталий значительно повышает вероятность 21-гидроксилазного дефицита. В этом случае необходимо немедленное гормональное обследование. Основным критерием гормональной диагностики 21-гидроксилазной недостаточности является повышение уровня 17-ОПГ в сыворотке крови. Содержание 17-ОПГ при классических формах заболевания в десятки и сотни раз превышает нормативные для возраста ребенка показатели.

У недоношенных детей, детей, перенесших тяжелую ро-

довую травму, рожденных с низким весом при нормальных сроках гестации уровень 17-ОПГ может быть повышенным при отсутствии дефицита 21-гидроксилазы. В этих случаях рекомендуется кратное определение уровня 17-ОПГ (2-3-4 раза с интервалом 5-7 дней). Снижение уровня 17-ОПГ в динамике позволяет исключить 21-гидроксилазную недостаточность.

Определение уровня 17-ОПГ показано всем новорожденным детям, имеющим anomальное строение гениталий при отсутствии пальпируемых тестикулов. Параллельно проводится кариотипирование. Выявление кариотипа 46XX у ребенка с бисексуальным строением наружных гениталий с 95% вероятностью свидетельствует о наличии 21-гидроксилазной недостаточности. Высокий уровень 17-ОПГ окончательно подтверждает диагноз. Развитие сольтеряющего криза при дефиците 21-гидроксилазы редко наблюдается у новорожденных и детей первых 7 дней жизни.

До получения гормональных данных, подтверждающих или исключающих 21-гидроксилазную недостаточность, всем детям, имеющим anomальное строение гениталий при отсутствии пальпируемых тестикулов необходимо проводить мониторинг уровня электролитов в крови.

Наращение уровня К и снижение уровня Na, сопровождающиеся клиническими проявлениями сольтеряющего синдрома у ребенка с бисексуальным строением гениталий, следует рассматривать как проявление дефицита 21-гидроксилазы и немедленно назначать терапию, не дожидаясь результатов гормонального анализа.

Наличие 21-гидроксилазного дефицита у новорожденных мальчиков возможно заподозрить лишь при наличии сольтеряющего синдрома. При появлении таких симптомов, как плохая прибавка в весе, обильные срыгивания, жидкий стул, нарастающая дегидратация, необходимо немедленное определение электролитов крови.

При выявлении гиперкалиемии, гипонатриемии и нарастающей дегидратации всем новорожденным мальчикам необходимо проводить определение 17-ОПГ.

Лечение дефицита 21-гидроксилазы

Общей целью лечения врожденной дисфункции коры надпочечников является:

- заместить дефицит стероидов, секреция которых снижена в результате ферментативного дефекта;
- снизить уровень стероидов, секреция которых повышена в результате ферментативного дефекта;
- подавить избыточную секрецию АКТГ при минимально эффективных дозах глюкокортикоидов;
- оптимизировать рост больных;
- предотвратить вирилизацию гениталий;
- обеспечить нормальное половое созревание и фертильность.

Основным методом терапии 21-гидроксилазного дефицита является применение глюкокортикоидов, подавляющих гиперсекрецию АКТГ и нормализующих выработку андрогенов надпочечниками. Используются различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: преднизолон, кортизон, дексаметазон. Однако эти синтетические аналоги кортизола оказывают негативное влияние на процессы роста, их пролонгированный эффект может быстро привести к симптомам передозировки. Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортизона (кортеф, Pharmacia). Первоначальная суточная доза гидрокортизона, необходимая для подавления АКТГ у детей первого года жизни, может достигать 20-25 мг/м². Однако следует избегать длительного применения этих доз у ребенка. В среднем у детей старше 1 года суточная доза гидрокортизона должна составлять 10-15 мг/м². Препарат дается три раза

в день в равных дозах. Более высокие дозы гидрокортизона приводят к стойкой задержке роста и другим кушингоидным проявлениям. У детей с зонами роста, близкими к закрытию, следует применять пролонгированные глюкокортикоидные препараты, оказывающие более выраженный АКТГ-подавляющий эффект. Суточная доза этих препаратов должна соответствовать эквивалентной дозе гидрокортизона 10-15 мг\м² в день (преднизолон – 2-4 мг\м², дексаметазон – 0,25-0,35 мг\м²). Для максимального подавления секреции АКТГ 1\3 суточной дозы преднизолон назначается в утренние часы и 2\3 дозы – перед сном (таблица 7).

Таблица 7. Сравнительная характеристика биологической активности препаратов кортикостероидов

| Сравнительная активность | Гидрокортизон | Кортизон | Преднизолон | Дексаметазон | Флудрокортизон |
|--------------------------------|---------------|----------|-------------|--------------|----------------|
| Время биологической активности | 8 | 8 | 18 | 36 | 18 |
| Глюкокортикоидная | 1 | 0,8 | 4 | 30 | 15 |
| Минералокортикоидная | 1 | 0,8 | 0,5 | 0,05 | 150 |
| АКТГ-подавляющая | + | + | ++ | +++ | - |
| Ростопо-давяющая | 1 | 0,8 | 5 | 80 | - |

Все дети с сольтеряющей формой недостаточности 21-гидроксилазы требуют дополнительного назначения минералокортикоидных препаратов. Показанием для назначения минералокортикоидной терапии являются:

- развитие клинических симптомов сольтеряющего криза;
- высокий уровень К⁺ в сыворотке крови при отсутствии клинических симптомов потери соли;

– высокий уровень рениновой активности плазмы крови при нормальном уровне K^+ и отсутствии клинических симптомов потери соли.

Доза флюдроксикортизона (кортинафа) составляет 0,05-0,3 мг\сутки. Такая терапия позволяет компенсировать недостаток минералокортикоидов, добиться более быстрого подавления избыточной секреции АКТГ при применении менее высоких доз глюкокортикоидов. Потребность в минералокортикоидах максимальна у детей первого года жизни и составляет 0,1-0,3 мг в сутки. Суточная доза назначается в три приема (в 7.00-15.00-23.00). Дополнительно вводят в рацион избыточное количество поваренной соли – до 2 г в сутки.

В дальнейшем необходимость продолжения терапии минералокортикоидами основывается на показателях рениновой активности плазмы крови. У старших детей доза минералокортикоидов снижается до 0,05-0,15 мг в сутки. Суточная доза назначается в два приема (в 8.00 и 18.00).

Прогноз для жизни и интеллекта при условии своевременно начатого и адекватного лечения – благоприятный, для репродукции – относительно благоприятный.

Галактоземия

Галактоземия (ГАЛ) – клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушением превращения галактозы в глюкозу, сопровождающихся накоплением в организме продуктов аномального углеводного обмена, вызывающих тяжелое поражение печени, нервной системы, глаз и других органов.

В зависимости от **вида аномального фермента** различают три типа галактоземии. Вследствие полного отсутствия фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (ГАЛТ) развивается галактоземия I типа или классическая галактоземия. При снижении активности фермента ГАЛТ от 5 до 50% развивается галактоземия типа Лос-Анджелес или Дуарте. При

изменениях активности галактокиназы (ГАЛК) возникает галактоземия II типа.

Популяционная частота. Частота разных типов галактоземии варьирует от 1:667000 до 1:3800. Средняя частота классической галактоземии I типа варьирует от 1:23500 в Ирландии и, 1:44000 новорожденных в Великобритании до 1:101000 в Швеции и 1:667000 в Японии.

Галактоземии типа Дуарте и вследствие системной недостаточности ГАЛЕ более распространены и встречаются в популяции в среднем с частотой 1:10000 новорожденных (1:9200 в Германии, 1:3800 в Австралии, 1:23000 в Японии) Популяционная частота недостаточности ГАЛК не вполне ясна и приблизительно определяется как 1:100000 новорожденных.

Достоверные сведения о распространенности галактоземии в российских популяциях на настоящий момент отсутствуют, и по обобщенным данным литературы частота ее составляет приблизительно 1:16242. Предполагаемая популяционная частота гетерозиготного носительства составляет 1:300.

Этиология. Причиной галактоземии являются мутации структурных генов, кодирующих ферменты галактозного оперона. Ген цитозольного фермента ГАЛТ картирован на 9p13, ген митохондриального фермента ГАЛЕ – на 1p36-p35, ген ГАЛК – на 17q24. В настоящее время подтверждено наличие не менее 10 мутаций в гене ГАЛЕ, порядка 20 в гене ГАЛК и около 200 в гене ГАЛТ.

Метаболизм галактозы в норме. Галактоза относится к углеводным соединениям, является важным источником энергии для клетки и служит необходимым пластическим материалом при синтезе гликопротеинов, гликолипидов и других комплексных соединений, используемых организмом для формирования клеточных мембран, нервных окончаний, в процессах миелинизации нейронов и т.д. Основным источником пищевой или экзогенной галактозы являются молочные продукты, содержащие лактозу (дисахарид глюкозы и галактозы), и в мень-

шей мере – овощи и фрукты. Некоторые количества эндогенной галактозы образуются в ходе реакций внутриклеточного катаболизма гликосахаридов, гликопротеинов и гликолипидов.

У здоровых людей галактоза под действием фермента ГАЛК фосфорилируется в галактозо-1-фосфат, из которого вместе с УДФ-глюкозы под действием бифункционального фермента ГАЛТ образуются глюкозо – 1-фосфат и УДФ-галактоза, которая при участии фермента ГАЛЕ обратимо восстанавливается в УДФ-глюкозу и далее в глюкозо-1-фосфат. Часть глюкозо-1-фосфата под действием фосфоглюкомутазы превращается в глюкозо-6-фосфат, который активно используется в процессах внутриклеточного метаболизма или накапливается в виде гликогена (рис. 5).

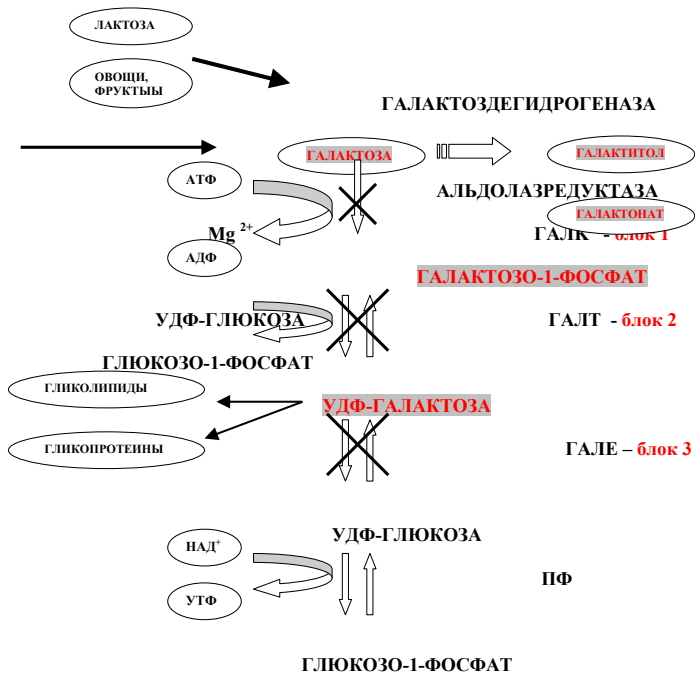


Рис. 5. Метаболизм галактозы

Патогенез. Продукты нарушенного метаболизма галактозы – галактоза, галактоза-1-фосфат, УДФ-галактоза, галактитол, галактонат являются токсическими соединениями нарушают функционирование многих тканей организма – кишечника, печени, почек, мозга, глаз и других органов проявляясь диспептическим, гепатотоксическим, нефротоксическим и нейротоксическим синдромами, а также вторично развивающимися иммунодефицитом, геморрагическим диатезом, гемолитической анемией и сепсисом.

Нейротоксическое действие проявляется экстрапирамидными и мозжечковыми нарушениями, отеком мозга, прогрессирующей задержкой психомоторного и интеллектуального развития.

Гепатотоксическое действие галактозо-1-фосфата галактозы приводит к циррозу, печеночной недостаточности, сопровождающейся повышением уровня неконъюгированного билирубина в крови, гипопротромбинемией, гипопропротеинемией.

Нефротоксическое действие этих метаболитов заключается в реабсорбции аминокислот в проксимальных почечных канальцах и повреждении капилляров клубочков. В результате наблюдается протеинурия, аминоацидурия

Геморрагический диатез обусловлен нарушениями в свертывающей системе крови и токсическим повреждением стенок капилляров. Возможно присоединение гемолитической анемии. Снижение бактерицидной активности нейтрофилов, токсическое повреждение стенок капилляров обуславливают развитие иммунодефицита и развитием сепсиса.

Накопление галактитола в хрусталике глаза является основной причиной развивающейся катаракты, так как галактитол приводит к изменению осмотического давления и набуханию хрусталиковых волокон.

Клиника. С клинической точки зрения выделяют не менее 5 вариантов или форм галактоземии. Галактоземия типа Дуарте и доброкачественная форма недостаточности ГАЛЕ

считаются асимптоматичными. Галактоземия вследствие галактокиназной недостаточности проявляется преимущественно катарактой. Клинически выраженными формами галактоземии являются классическая и тяжелая неонатальная форма вследствие недостаточности ГАЛЕ, которые манифестируют в неонатальном периоде, носят прогрессирующий характер и в отсутствии своевременной и адекватной диетотерапии рано приводят к смерти пациента.

Непосредственно при рождении какие-либо проявления патологии, как правило, отсутствуют. В тяжелых случаях, симптомы заболевания появляются на первой неделе жизни ребенка после нескольких кормлений женским молоком или его заменителями (молочными смесями). Симптоматика периода новорожденности включает трудности вскармливания и затянувшуюся желтуху, к которым вскоре присоединяются срыгивания, рвота, диарея, мышечная гипотония и нарушения глотания. Дети плохо прибавляют и даже теряют в весе, желтуха сохраняется и усугубляется, сопровождаясь гепатомегалией и признаками печеночной недостаточности – гипербилирубинемией, гипогликемией, повышением активности трансаминаз и содержания в плазме аминокислот, особенно фенилаланина, тирозина и метионина.

В отсутствии срочных мер по снижению концентрации галактозы и продуктов ее неполного метаболизма, у пациентов с классической галактоземией вторично развиваются спленомегалия, нарушения свертываемости крови, картина геморрагического диатеза и гемолитической анемии, симптомы ренальной тубулопатии – протеинурия, аминоацидурия. Плохая прибавка в весе перерастает в гипотрофию и кахексию, нарастают явления токсикоза и эксикоза. На фоне повышенной восприимчивости к инфекциям, вызываемым грамположительными микроорганизмами (в 90% случаев *Escherichia coli*), развиваются сепсис и шок, заканчивающийся летальным исходом. У 10-30% больных при офтальмоло-

гическом обследовании с помощью щелевой лампы выявляется катаракта, которая, как правило, бывает двусторонней, почти в половине случаев описывается как «мягкая» или «транзиторная». Наличие и тяжесть катаракты зависят от сроков начала диетотерапии, при этом не менее 10% детей с галактоземической катарактой все же нуждаются в хирургическом лечении. При раннем (до 7-10 дня жизни) назначении диеты, ограничивающей поступление в организм лактозы, наблюдается редукция диспептических симптомов и катаракты, предотвращается развитие печеночной недостаточности, сепсиса и неонатальной смерти.

В случае доброкачественного течения и на фоне проводимой диетотерапии тяжелых форм галактоземии, больные выживают, у них формируется самоограничение в потреблении молока, но могут развиваться и отдаленные осложнения: задержка психомоторного развития, нарушения речи, овариальная дисфункция, затруднения в обучении, неврологические расстройства и психические изменения.

Диагностика. Неонатальный скрининг. Протокол обследования на ГАЛ включает 4 последовательных этапа:

- 1) определение концентрации галактозы в высушенных пятнах крови;
- 2) ретест на ГАЛ;
- 3) определение активности галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы;
- 4) ДНК-диагностика.

Пороговый уровень галактозы составляет 7,2 мг/дл, галактозо-1-фосфата – 2 мг/дл. Проведение исследования обоих сахаров является более предпочтительным, поскольку позволяет не только установить диагноз галактоземии, но и уточнить ее тип. Повышение содержания галактозы имеет место при всех типах галактоземии. Сочетанное повышение уровней галактозы и галактозо-1-фосфата указывает на классическую галактоземию или недостаточность фермента ГАЛЕ, повышение

галактозы при относительно нормальном содержании галактозо-1-фосфата – на недостаточность фермента ГАЛК.

Анализ уровня активности ферментов, участвующих в метаболизме галактозы, в частности фермента ГАЛТ, позволяет не только подтвердить или опровергнуть диагноз классической галактоземии, но и оценить прогноз для жизни ребенка.

Уточняющая молекулярно-генетическая диагностика может проводиться по-разному: в форме поиска наиболее частых мутаций и секвенирование гена GALT в отсутствии таковых, либо в форме изначального секвенирования, причем не только гена ГАЛТ, но и других генов галактозного оперона (в первую очередь ГАЛК).

Лечение галактоземии заключается в немедленном назначении новорожденным детям диеты, ограничивающей поступление лактозы. Женское молоко (содержание лактозы до 8%), коровье молоко (до 4%) и молочные смеси (до 7%) исключаются полностью. В рацион вводятся безлактозные смеси на основе натуральной сои, содержащие сахарозу, фруктозу и безгалактозные поликарбонидраты. Диетотерапия включает также ограничение потребления ряда овощей и фруктов, содержащих существенные количества галактозы. В комплекс лечения включают препараты, стимулирующие ЦНС, сосудистые средства, гепатопротекторы, антиоксиданты, а так же урацил-4-карбоновую (оротовую) кислоту и производные тестостерона, повышающие активность ГАЛТ. Лекарственные препараты, снижающие уровень эндогенной галактозы, находятся в стадии разработки.

Строгая диетотерапия проводится до 3-х летнего возраста с постепенным расширением рациона питания под контролем уровня галактозы и галактозо-1-фосфата. При классической галактоземии и снижении уровня активности фермента ГАЛТ до 10% и менее по сравнению с контрольными значениями, соблюдение диеты рекомендуется пожизненно.

Прогноз для жизни, интеллекта и репродукции при условии своевременного начатого и адекватного лечения – относительно благоприятный.

Муковисцидоз

Муковисцидоз (МВ) – распространенное, наследственное, социально значимое заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем, отличающееся ранней манифестацией, малой продолжительностью жизни пациентов, тяжестью течения и прогноза.

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения, Международная ассоциация муковисцидоза, Европейская ассоциация муковисцидоза используют следующую классификацию:

- Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания) – E84.8.

- Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания) – E84.0.

- Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз – E84.9.

- Заболевания, ассоциированные с геном CFTR: – изолированная обструктивная азооспермия; – хронический панкреатит; – диссеминированные бронхоэктазы.

В 2014 году в России, по инициативе ФБГНУ МГНЦ и Общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» был создан экспертный совет для разработки Консенсуса по актуальным аспектам этого заболевания. Результатом длительной работы 47 экспертов стало создание единого документа с обоснованными рекомендациями по основным вопросам диагностики

и терапии муковисцидоза. В 2016 году Консенсус сформирован, а в 2018 году вышло его второе издание.

Популяционная частота. Частота встречаемости МВ в европейских странах варьирует в значительных пределах: от 1:25000 в Финляндии до 1:1800 в Ирландии. В среднем составляет примерно 1 случай на 2500-3000 новорожденных.

В России заболевание встречается с частотой от 1:4900 до 1:12000 новорожденных. МВ характеризуется значительным разнообразием генетических мутаций, спектр и частота которых существенно варьируют в разных популяциях в зависимости от этнической принадлежности населения и географической зоны.

Этиология. Причиной МВ являются патогенные варианты гена CFTR – муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости. Ген картирован в 1989 году в длинном плече 7-ой хромосомы (7q31.2). В настоящее время, по данным Консорциума по МВ, описано более 20000 мутаций гена CFTR.

Патогенез. Следствием этого является сгущение секретов желез внешней секреции, затруднение эвакуации секрета и изменение его физико-химических свойств, что, в свою очередь, и обуславливает клиническую картину заболевания. Изменения в поджелудочной железе, органах дыхания, желудочно-кишечном тракте регистрируются уже во внутриутробном периоде и с возрастом пациента неуклонно нарастают. Выделение вязкого секрета экзокринными железами приводит к затруднению оттока и застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани и развитием прогрессирующего фиброза. Активность ферментов кишечника и поджелудочной железы значительно снижена. Наряду с формированием склероза в органах имеет место нарушение функций фибробластов. Установлено, что фибробласты больных муковисцидозом продуцируют цилиарный фактор, или М-фактор, который

обладает антицилиарной активностью – он нарушает работу ресничек эпителия.

Патологические изменения в лёгких характеризуются признаками хронического бронхита с развитием бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза. В просвете бронхов находится вязкое содержимое слизисто-гнойного характера. Нередкой находкой являются ателектазы и участки эмфиземы. У многих больных течение патологического процесса в лёгких осложняется наслоением бактериальной инфекции (патогенный золотистый стафилококк, гемофильная и синегнойная палочка) и формированием деструкции.

В поджелудочной железе выявляется диффузный фиброз, утолщение междольковых соединительнотканых прослоек, кистозные изменения мелких и средних протоков. В печени отмечается очаговая или диффузная жировая и белковая дистрофия клеток печени, желчные стазы в междольковых желчных протоках, лимфогистиоцитарные инфильтраты в междольковых прослойках, фиброзная трансформация и развитие цирроза.

При мекониевой непроходимости выражена атрофия слизистого слоя, просвет слизистых желез кишечника расширен, заполнен эозинофильными массами секрета, местами имеет место отёк подслизистого слоя, расширение лимфатических щелей. Нередко муковисцидоз сочетается с различными пороками развития желудочно-кишечного тракта.

Клиника. Клинические проявления представляют собой мультисистемную патологию, характеризующуюся прогрессирующим повреждением легких с развитием дыхательной недостаточности, нарушениями функций поджелудочной железы, поражением печени вплоть до развития цирроза. Мужчины, страдающие МВ, теоретически бесплодны, вследствие атрезии или полного отсутствия семенных канатиков. Выделяют кишечную, легочную и смешанную формы МВ.

Наиболее тяжелым проявлением кишечной формы заболевания является мекониевый илеус, который развивается у 5-10% новорожденных в связи с неспособностью продвижения мекония по кишечнику. Наблюдается большой, выступающий живот, рвота желчью, абдоминальные боли, возможно, развитие перфорация кишечника, перитонита.

На первом году жизни наблюдается синдром дистальной интестинальной обструкции, который связан с неспособностью пассировать кишечные массы, и сопровождается острыми болями, растяжением живота и рвотой. У детей, имевших в анамнезе хирургические операции, может развиваться инвагинация кишечника. Аппендицит и периаппендикулярный абсцесс нередко развивается у больных с МВ из-за накопления секрета в аппендиксе.

Смерть при поражении желудочно-кишечного тракта может наступить внутриутробно, в первые дни жизни, в возрасте до года, или до 3 лет и с меньшей вероятностью – в более поздние сроки при острой кишечной непроходимости и сопутствующих осложнениях.

Поражение респираторного тракта вначале носит интермиттирующее, а потом хроническое течение. На 1-ом году жизни наблюдается сначала перемежающийся кашель, связанный с остро протекающей инфекцией дыхательных путей, а затем – хронический кашель, усиливающийся ночью. Мокрота вязкая, гнойная и часто зеленого цвета.

Осложнения, провоцируемые сопутствующими инфекциями, нарастают с возрастом. Прогрессирует бронхоэктатическая болезнь, тяжесть обструктивной легочной болезни увеличивается, приводя к ограничению подвижности и эмфиземе легких, постоянной гипоксемии, одышке, легочной гипертензии, легочному сердцу и смерти к концу второго десятилетия от декомпенсации легочно-сердечной недостаточности.

Диагностика. Неонатальный скрининг.

Неонатальный скрининг на МВ основан на значительном повышении концентрации иммунореактивного трипсина (ИРТ) в крови новорожденных, страдающих этим заболеванием, которое можно определить в высушенной капле крови на фильтровальной бумаге. Протокол обследования на МВ включает в себя 4 этапа:

- 1) первичный тест на ИРТ;
- 2) ретест на ИРТ;
- 3) потовая проба;
- 1) ДНК-диагностика.

Повышение в первую неделю жизни ИРТ (более 70 нг/мл) в крови является весьма чувствительным (в 85-90% случаев), но неспецифичным признаком. Поэтому обязательно проведение ретеста на 3-4-й неделе жизни. ИРТ более 40 нг/мл является показанием для проведения потовой пробы с помощью систем для сбора и анализа пота Macroduct или Nanoduct. Положительными считаются результаты выше 80 ммоль/л, показатели 60-80 ммоль/л являются пограничными, менее 60 ммоль/л – отрицательными. В случае пограничных результатов потового теста его следует повторить 2-3 раза, кроме того, целесообразна ДНК-диагностика. При положительном результате потовой пробы, а также при обнаружении мутаций гена МВТР (при пограничном результате потовой пробы) ребенку ставится диагноз МВ. В сомнительных случаях могут помочь дополнительные методы обследования: анализ кала на панкреатическую эластазу-1, микроскопическое копрологическое исследование, компьютерная томография или рентгенография органов грудной клетки, посев мазка из зева.

Лечение ребенка, больного МВ, нужно начинать сразу после постановки диагноза. Объем терапии зависит от клинических проявлений и результатов лабораторных и инструментальных методов обследования. У 97% больных первые клинические проявления возникают на первом году жизни:

как правило – в первые месяцы. Всем пациентам показана кинезитерапия независимо от наличия у них признаков бронхолегочного поражения. У детей с малейшими симптомами бронхиальной обструкции применяются терапия муколитическими препаратами и бронходилататорами. Возможно раннее назначение дорназы альфа (Пульмозим) в связи с наличием у этого препарата наряду с выраженным муколитическим эффектом противовоспалительного действия, характеризующегося снижением в бронхоальвеолярной жидкости маркеров воспаления (нейтрофильная эластаза, интерлейкин-8). С первых месяцев жизни для ингаляционной муколитической терапии может широко применяться физиологический раствор хлорида натрия.

Всем новорожденным с МВ, имеющим клинические проявления кишечного синдрома или низкие показатели фекальной эластазы-1, показана заместительная терапия микросферическими панкреатическими ферментами под контролем копрограммы, частоты и характера стула, ежемесячной прибавки веса. Обязательным является назначение жирорастворимых витаминов.

Прогноз для жизни, интеллекта и репродукции, при условии своевременного начатого и адекватного лечения – относительно благоприятный.

ПЕРСПЕКТИВЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ведущие специалисты-генетики в нашей стране считают необходимым увеличение числа скринируемых заболеваний с 5 до 30 нозологий. Так в Москве список заболеваний, диагностируемых при неонатальном скрининге, расширен до 11 пунктов. Таким образом, с 2018 года новорожденные дети в столице нашей страны обследуются на 11 наследственных и врожденных патологий, которые можно выявить до начала развития болезни, тем самым предотвратив развитие угрожающих жизни осложнений. Согласно приказу Департамента здравоохранения Москвы № 935 от 26.12.2017 г., в столичных родильных домах неонатальный скрининг включает в себя диагностику еще шести заболеваний из группы органических ацидурий, аминокислотопатий и группы нарушений обмена жирных кислот:

1. Лутаровая ацидурия тип 1
2. Тирозинемия тип 1
3. Лейциноз
4. Метилмалоновая/пропионовая ацидурия
5. Недостаточность биотинидазы
6. Недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот

В настоящее время проводится анализ выявленных данных и, возможно в перспективе, расширение спектра скринируемой патологии будет доступно всем регионам нашей страны.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

Выберите один или несколько правильных ответов

1. В РОССИИ БИОХИМИЧЕСКОМУ СКРИНИНГУ НОВОРОЖДЕННЫХ ПОДЛЕЖАТ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 1) адреногенитальный синдром
- 2) синдром Дауна
- 3) фенилкетонурия
- 4) галактоземия
- 5) синдром Элерса-Данло
- 6) муковисцидоз
- 7) врожденный гипотиреоз

2. ЗАБОР КРОВИ НА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ НА

- 1) 1 сутки
- 2) 3 сутки
- 3) 4 сутки
- 4) 7 сутки
- 5) 11 сутки

3. ЗАБОР КРОВИ НА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ НА:

- 1) 1 сутки
- 2) 3 сутки
- 3) 4 сутки
- 4) 7 сутки
- 5) 11 сутки

4. ПОПУЛЯЦИОННАЯ ЧАСТОТА ФЕНИЛКЕТОНУРИИ В ЕВРОПЕЙСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 1: 700

- 2) 1: 1000
- 3) 1: 2000
- 4) 1: 4000
- 5) 1: 10000

5. ОСНОВНЫМ СПОСОБОМ ЛЕЧЕНИЯ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) диетотерапия с исключением фруктов
- 2) диетотерапия с ограничением/исключением молока
- 3) диетотерапия с ограничением сахара
- 4) диетотерапия с исключением животного белка
- 5) диетотерапия с ограничением естественного белка и введением гидролизатов белка

6. ДЛЯ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ ХАРАКТЕРНЫ

- 1) высокий уровень фенилаланина трипсина в крови, взятой по скринингу
- 2) задержка психомоторного развития, микроцефалия
- 3) гипопигментация радужки, волос, кожи
- 4) судороги
- 5) «мышинный запах»
- 6) бисексуальное строение наружных половых органов

7. ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОГО РОЖДЕНИЯ В СЕМЬЕ РЕБЕНКА БОЛЬНОГО ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ ВКЛЮЧАЕТ

- 1) ДНК- диагностика мутаций у имеющегося больного ребенка и родителей
- 2) инвазивная пренатальная диагностика в сроке 10-13 недель беременности с проведением прямой ДНК – диагностики в случае обнаружения мутаций у уже имеющегося больного ребенка и родителей
- 3) инвазивная пренатальная диагностика в сроке 10-13 недель беременности с проведением косвенной ДНК – диа-

гностики в случае не обнаружения мутаций у уже имеющегося больного ребенка и родителей

4) прием фолиевой кислоты за 3-4 месяца до наступления планируемой беременности

5) УЗИ плода в 12 недель беременности

8. ВЕРОЯТНОСТЬ ПОВТОРНОГО РОЖДЕНИЯ БОЛЬНОГО РЕБЕНКА У СУПРУГОВ, ИМЕЮЩИХ РЕБЕНКА, СТРАДАЮЩЕГО МУКОВИСЦИДОЗОМ, СОСТАВЛЯЕТ

1) 75%

2) 50%

3) 25%

4) близко к 0%

9. ДЛЯ МУКОВИСЦИДОЗА ХАРАКТЕРНЫ

1) высокий уровень иммунореактивного трипсина в крови взятой по скринингу

2) высокая концентрация хлоридов в потовой жидкости

3) мекониевый илеус

4) пневмония

5) крипторхизм

10. МУКОВИСЦИДОЗ ЕЩЕ НАЗЫВАЮТ

1) кистозный фиброз поджелудочной железы

2) синдром «соленого ребенка»

3) гликогеноз

4) гемохроматоз

5) аденомиоз

11. ПРИ АДРЕНО-ГЕНИТАЛЬНОМ СИНДРОМЕ НАБЛЮДАЕТСЯ ДЕФИЦИТ ФЕРМЕНТА

1) 20-десмолаза

2) глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

- 3) 21- гидроксилаза
- 4) фенилаланингидроксилаза
- 5) креатининфосфокиназа

12. АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ЕЩЕ
НАЗЫВАЮТ

- 1) острая надпочечниковая недостаточность
- 2) хроническая надпочечниковая недостаточность
- 3) врожденная гиперплазия коры надпочечников
- 4) синдром Иценко-Кушинга
- 5) болезнь Аддисона

13. УКАЖИТЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АДРЕНО-
ГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА

- 1) сольтеряющая
- 2) гемолитическая
- 3) простая – вирильная
- 4) поздняя
- 5) латентная

14. ЛЕЧЕНИЕ АДРЕНО-ГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА
ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В

- 1) коррекции водно-электролитного баланса
- 2) пожизненной коррекции гормонального статуса
- 3) проведении пластической операции с целью коррекции пола
- 4) диетотерапии с ограничением/исключением молока
- 5) диетотерапий с ограничением естественного белка и введением гидролизатов белка

15. ПРИ ГАЛАКТОЗЕМИИ ВОЗМОЖЕН ДЕФИЦИТ
ФЕРМЕНТОВ

- 1) 21-гидроксилаза
- 2) галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза

- 3) галактокиназа
- 4) УДФ- галактозо-4-эпимераза
- 5) фруктозо-1-фосфат альдолаза В

16. ВЕРОЯТНОСТЬ РОЖДЕНИЯ БОЛЬНОГО РЕБЕНКА В ИЗОБРАЖЕННОЙ НИЖЕ РОДОСЛОВНОЙ СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 0%
- 2) 25%
- 3) 50%
- 4) 100%
- ?

17. ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ГАЛАКТОЗЕМИИ ХАРАКТЕРНО

- 1) желудочно-кишечные проявления
- 2) патология печени
- 3) патология опорно-двигательного аппарата
- 4) поражение ЦНС
- 5) поражение почек.

18. ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА ХАРАКТЕРНО:

- 1) пупочная грыжа
- 2) макроглоссия
- 3) сухость кожи
- 4) бисексуальное строение наружных гениталий
- 5) «мышинный запах»
- 6) мекониевый илеус.

19. ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В

- 1) коррекции водно-электролитного баланса

- 2) пожизненной коррекции гормонального статуса препаратами левотироксина
- 3) проведении пластической операции с целью коррекции пола
- 4) диетотерапии с ограничением/исключением молока
- 5) диетотерапии с ограничением естественного белка и введением гидролизатов белка

1. ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА ПРИМЕНЯЮТ

- 1) МРТ головного мозга
- 2) УЗИ щитовидной железы
- 3) определение уровня кортизола, 17-ОПГ.
- 4) определение уровня ТТГ, Т4, Т3.
- 5) сканирование щитовидной железы.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

| НОМЕР ТЕСТОВОГО ЗАНЯТИЯ | ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ |
|-------------------------|------------------|
| 1 | 1,3,4,6,7 |
| 2 | 3 |
| 3 | 4 |
| 4 | 5 |
| 5 | 5 |
| 6 | 1,2,3,4,5 |
| 7 | 1,2,3 |
| 8 | 3 |
| 9 | 1,2,3,4 |
| 10 | 1,2 |
| 11 | 3 |
| 12 | 3 |
| 13 | 1,3,4,5 |
| 14 | 1,2,3 |
| 15 | 2,3,4 |
| 16 | 1 |
| 17 | 1,2,4,5 |
| 18 | 1,2,3 |
| 19 | 2 |
| 20 | 2,4,5 |

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Ситуационная задача №1

В медико-генетическую консультацию обратилась женщина, имеющая больного ребенка для уточнения диагноза и прогноза. Девочка родилась от 2 нормально протекавшей беременности, вторых родов в сроке 41 неделя. Масса при рождении 3900 гр., длина 54 см., оценка по шкале Апгар 7 баллов. В выписке из родильного дома имеется информация о позднем отхождении мекония, медленной эпителизации пупочной ранки, пупочной грыже, пролонгированной желтухе. С рождения мать отмечает отечность лица, сухость и шелушение кожи, низкий голос, склонность к запорам. В последующем наблюдались вялость, снижение аппетита, затруднение при глотании, плохая прибавка массы тела, мышечная гипотония. Голову начала держать в 6 месяцев, сидеть в 10 месяцев, не ходит, первые зубы в 11 месяцев.

При осмотре в 11 мес. рост – 69 см., вес – 7900 гр., диспропорционального телосложения. Кожные покровы бледные, сухие. Тургор тканей снижен. Отмечается мышечная гипотония, гипотермия кистей и стоп. Глазные щели узкие, веки отечные, рот полуоткрыт, макроглоссия. Волосы тусклые, ногти ломкие. Голос грубый, низкий. Большой родничок открыт. Аускультативно дыхание проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ЧСС-60 в мин. Живот увеличен в размерах, асимметричен, визуализируется выпячивание в области пупка. Печень и селезенка не пальпируются. Стул 1 раз в 4-5 дней, после клизмы. Диурез в норме.

В медицинской карте ребенка отметка о заборе крови на наследственные заболевания не обнаружена.

Вопросы к задаче №1.

1. Ваш предположительный диагноз.
2. Какая программа, входящая в состав приоритетного на-

ционального проекта «Здоровье» позволяет диагностировать данную патологию на ранней, доклинической стадии?

3. Какие еще заболевания диагностируется в рамках этой программы?

4. В какие сроки осуществляется забор крови?

5. Какие дополнительные исследования необходимо провести для подтверждения диагноза?

6. Каковы ожидаемые результаты?

7. Обозначьте терапевтическую тактику.

Ситуационная задача №2

Врач-генетик приглашен в отделение патологии новорожденных с целью консультирования пациента К. в возрасте 5 дней. Ребенок от 1-й беременности, первых срочных родов. Масса при рождении 3000 г, рост 51 см. При осмотре кожные покровы бледные с сероватым оттенком, сухие, отмечается гиперпигментация белой линии живота и наружных гениталий. Тургор тканей снижен, мышечная гипотония, гипорефлексия. Дыхание поверхностное, ослабленное. Тоны сердца приглушены. Сосет вяло, на 4 сутки жизни появились частые, обильные срыгивания, рвота. Живот при пальпации мягкий, печень +2 см. Стул жидкий, обычной окраски.

Отмечается вирилизации наружных гениталий (2 степень по Prader): гипертрофия клитора и частичное сращение больших половых губ (высокая задняя спайка)

Ребенок переведен в отделение реанимации новорожденных для верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

Общий анализ крови: НЬ – 115 г/л, Эр – $5,0 \times 10^{12}/л$, Лейк – $9,5 \times 10^9/л$; нейтрофилы: п/я – 2%, с/я – 50%; э – 2%, л – 38%, м – 8%.

Биохимический анализ крови: общий белок – 55 г/л, холестерин – 4,7 ммоль/л, глюкоза – 4,4 ммоль/л, натрий – 127,0 ммоль/л, калий – 6,5 ммоль/л.

Результаты I этапа неонатального скрининга: ФА – 1,2 мг%, ТТГ – 18 мкМЕ/л, ИРТ – 29 нг/мл, 17-ОПГ – 115 ммоль/л, ГАЛ – 312 нмоль/л.

Вопросы к задаче №2.

1. Ваш предположительный диагноз?
2. Какой тип наследования данного заболевания и какая вероятность рождения в этой семье в второго больного ребенка?
3. Чем обусловлена тяжесть состояния ребенка на 4 сутки после рождения?
4. Какова интерпретация результатов неонатального скрининга?
5. Какими гормональными препаратами проводится заместительная терапия?
6. Методы подтверждающей диагностики?

Ситуационная задача №3

Ребенок Т. поступил в реанимационное отделение детской клинической больницы на 10 сутки жизни с жалобами на кашель, одышку, субфебрильную температуру, снижение аппетита, слабость.

При обследовании в отделении была диагностирована левосторонняя нижнедолевая пневмония, ДН 1-2.

Результаты I этапа неонатального скрининга: ФА – 0,9 мг%, ТТГ – 8 мкМЕ/л, ИРТ – 186 нг/мл, 17-ОПГ – 15 ммоль/л, ГАЛ – 112 нмоль/л.

Вопросы к задаче №3.

1. Сформулируйте возможный предварительный диагноз.
2. Какой биохимический маркер свидетельствует в пользу данного диагноза?
3. Обозначьте дальнейший диагностический алгоритм?
4. Методы подтверждающей диагностики.

Ситуационная задача №4

В медико-генетическую консультацию по направлению

окулиста с диагнозом: катаракта обоих глаз, обратились родители больного ребенка 2000 г.р., в возрасте 3-х месяцев, для уточнения диагноза и прогноза. Родители здоровы, состоят в кровнородственном браке, матери 24 года, отцу 25 лет, Ребенок от третьей беременности, третьих срочных родов. Вес при рождении 3570г, рост 53 см. Из роддома девочка выписана на 6 сутки. Раннее развитие ребенка с задержкой. С рождения отмечались частые срыгивания, рвота, неустойчивый стул, плохая прибавка в весе, желтуха новорожденных до 2-х месяцев. Наблюдается у невропатолога с диагнозом перинатальное поражение ЦНС. Показатели физического развития: рост 55 см, вес 4900 г, телосложение пропорциональное, кожные покровы бледные, подкожно-жировой слой истончен. Печень выступает из под реберной дуги на 3 см. Стул неустойчивый.

Генеалогический анамнез: двое старших родных братьев пробанда умерли в возрасте 1 месяца, предположительно причиной смерти в обоих случаях стала печеночная недостаточность, сепсис (от вскрытия умерших детей родители отказались).

Вопросы к задаче №4

1. Ваш предположительный диагноз?
2. Какие клинические симптомы свидетельствуют в пользу диагноза?
3. Что могло стать причиной смерти сибсов пробанда?
4. Определение каких биохимических маркеров необходимо в данной ситуации?
5. Методы подтверждающей диагностики?
6. Каков прогноз потомства у данной семейной пары?

Ситуационная задача №5

В медико-генетическую консультацию обратилась женщина, имеющая больную дочь 3-х лет, для уточнения диагноза и прогноза. Девочка родилась от 4-й, нормально протекавшей беременности. Роды 2-е физиологические. Родители здоровы,

на момент рождения пробанда матери 20 лет, отцу 31 год. Вес при рождении 3200 г, рост 52 см. Из родильного дома девочка выписана по настоянию матери на 3 сутки жизни. Период новорожденности протекал без особенностей, находилась на грудном вскармливании до 10 месяцев. В возрасте 4 месяцев ребенок стал вялым, перестал интересоваться игрушками, реагировать на мать. В 9 месяцев на фоне ОРЗ с субфебрильной температурой наблюдался приступ генерализованных тонико-клонических судорог продолжительностью до 2-х минут. Девочка осмотрена невропатологом, получала лечение фенобарбиталом. Приступ повторился через 3 месяца. В связи с выраженной задержкой статико-моторного развития направлена на консультацию в МГК. При осмотре правильного телосложения, кожные покровы бледные, на щеках диатезные высыпания, волосы светлые, глаза бледно-голубые. Печень и селезенка не увеличены. Мать обращает внимание на специфический запах мочи у ребенка. Отмечается значительное отставание психо-речевого и моторного развития, мышечная гипотония.

Вопросы к задаче №5.

1. Ваш предположительный диагноз?
2. Возможна ли диагностика данного заболевания на ранней доклинической стадии?
3. Что стало причиной поздней постановки диагноза.
4. Какова дальнейшая диагностическая тактика?
5. Методы подтверждающей диагностики?
6. Лечебные мероприятия.
7. Ваш прогноз.

Ответы к задаче №1

1. Врожденный гипотиреоз, тяжелая форма.
2. Неонатальный скрининг новорожденных на наследственные заболевания.
3. Муковисцидоз, адреногенитальный синдром, галактоземия, врожденный гипотиреоз, фенилкетонурия.
4. На 4 сутки у доношенных детей и на 7 сутки жизни у недоношенных.
5. Исследование гормонального статуса: ТТГ, Т4св., Т3; УЗИ щитовидной железы.
6. Гипертиротропинемия, гипотироксинемия; аномалии развития щитовидной железы
7. Пожизненная заместительная гормональная терапия препаратами левотироксина: Эутирокс или L-тироксин 10-15 мкг\кг\сут.

Ответы к задаче №2

1. Адреногенитальный синдром. Дефицит 21-гидроксилазы, сольтеряющая форма.
2. Аутосомно-рецессивный тип наследования; риск рождения второго больного ребенка – 25%.
3. Развитием сольтеряющего криза.
4. В результате обследования в рамках программы неонатального скрининга на наследственные и врожденные заболевания выявлено повышение уровня 17-ОПГ значительно превышающее нормативные значения: 17-ОПГ – 30 ммоль/л.
5. Заместительная гормональная терапия проводится глюкокортикоидами и минералокортикоидами (кортеф и кортинеф).
6. ДНК-диагностика гена СYP 21.

Ответы к задаче №3

1. Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания) ИРТ – 186 нг/мл (норма до 70 нг/мл)

2. Ретестирование в рамках программы неонатального скрининга;

3. При получении высоких показателей ИРТ на II этапе неонатального скрининга рекомендовано проведение повторной пробы (положительными считаются результаты выше 80 ммоль/л, показатели 60-80 ммоль/л интерпретируются как пограничные, а менее 60 ммоль/л – как отрицательные; в случае пограничных результатов потового теста его повторяют 2-3 раза, с интервалом в 2-3 дня).

4. При пограничных результатах потового теста рекомендована ДНК-диагностика.

Ответы к задаче №4.

1. Галактоземия.

2. Катаракта, сложности вскармливания, срыгивания, рвоты, пролонгированная желтуха, неустойчивый стул, плохая прибавка веса.

3. Недиагностированная галактоземия, осложненная печеночной недостаточностью и сепсисом.

4. Определение уровня галактозы в крови и анализ уровня активности фермента ГАЛТ.

5. Молекулярно-генетическое исследование: секвенирование гена ГАЛТ, а при необходимости и других генов галактозного оперона (в первую очередь ГАЛК).

6. Риск рождения второго больного ребенка в данной семье составляет 25%.

7. Ответы к задаче №5

1. Фенилкетонурия.

2. Ранняя диагностика возможна, при условии обследования ребенка в рамках программы неонатального скрининга.

3. Ранняя выписка из родильного дома, до сроков забора крови на наследственные и врожденные заболевания.

4. Определение уровня фенилаланина в крови и моче.

5. ДНК диагностика.
6. Назначение диетотерапии с ограничением продуктов содержащих фенилаланин.
7. Прогноз для жизни благоприятный, для интеллектуального развития неблагоприятный.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРОВЕДЕНИЮ I ЭТАПА МАССОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ НА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1. Массовое обследование (*скрининг*) новорожденных на *наследственные заболевания* осуществляется на основании приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 марта 2006 года №185.

2. Новорожденные обследуются в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения на *5 наследственных заболеваний* (адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз, галактоземию, муковисцидоз и фенилкетонурию) в целях их раннего выявления, своевременного начала лечения, профилактики смертности, инвалидности и развития тяжелых клинических последствий.

3. Диагностика перечисленных наследственных заболеваний предполагает *количественное определение содержания* в крови обследуемого уровней некоторых параметров: *17-оксипрогестерона* (17-ОПГ) при адреногенитальном синдроме, *тиреотропного гормона* (ТТГ) при врожденном гипотиреозе, *галактозы* (Гал) при галактоземии, *иммунореактивного трипсина* (ИРТ) при муковисцидозе и *фенилаланина* (ФА) при фенилкетонурии.

4. Обследованию на наследственные заболевания подлежат *каждый живорожденный* ребенок, независимо от пола, национальности, фенотипических особенностей и состояния здоровья.

5. Забор образцов крови осуществляется на основании *информированного согласия матери* с учетом положений ста-

тей 32,33 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. №5487-1.

6. Забор крови производится **строго натощак** или **через 3 часа после кормления** на **4 день** жизни **доношенного** и на **7 день** жизни **недоношенного** ребенка в лечебном учреждении, в котором он в этот момент находится (родильный дом, детская больница, поликлиника).

7. Заполнение бланков проводится **непосредственно** перед забором крови, **шариковой** ручкой, **разборчивым почерком** на лицевой и обратной стороне бланка с указанием следующих сведений:

- название населенного пункта;
- наименование учреждения здравоохранения, в котором произведен забор образцов крови;
- номер истории родов;
- порядковый номер тест-бланка (соответственно номеру в журнале регистрации забора крови у новорожденных по программе неонатального скрининга в ЛПУ);
- фамилия, имя, отчество матери (указать обе фамилии);
- дата родов;
- дата взятия образца крови;
- доношенный / недоношенный – срок гестации;
- вес ребенка;
- отметка о наличии асфиксии, желтухи, приема антибиотиков, сульфонамидов
- адрес реального проживания семьи после выписки и стационара;
- номер контактного телефона семьи;
- дополнительная информация о родах и новорожденном (прием матерью и/или ребенком дексаметазона, выраженная билирубинемия, в/в трансфузии до забора крови на бланк)
- состояние здоровья ребенка (здоров / болен – диагноз);
- фамилия, имя, отчество лица, осуществляющего забор крови.

Заполнять печатными и буквами

Не оставлять область пропитанной кровью. Не использовать, если повреждена.
 Вставить ватный шарик в центр стороны Бланка

ФИО матери, Дата

Для лаборатории

Идентификационный номер ребенка

Дата родов

Пол

М Ж

Как только Со временем

Вес

Если повторный образец (+)

Тип питания в момент взятия образца крови (+)

Грудное Искусство Другое

Ребенок находится (+)

в больнице Неонатальный

Проводилась ли ребенку переливание крови (+)

Если да - Дата переливания

до Нет

Клиентский (свой) номер

Дата взятия пробы

Проба взята повторно

Контактный телефон

Для лаборатории

Роддом

Телефон родителей

Род.дом !

Поликлиника

Родов

0710306448

PerkinElmer 226

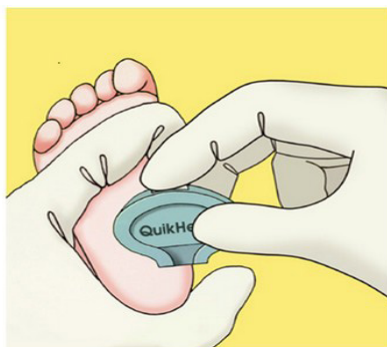
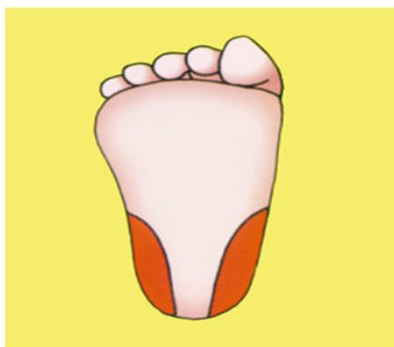
LOT 102277 313407

Срок годности

С1-2016-06

8. Перед забором крови **пяточки** новорожденного следует **тщательно вымыть с мылом**.

9. Кровь берется **стерильным одноразовым скарификатором** из области **наружного края пятки** новорожденного после предварительной обработки кожи **70° спиртом** и **сухим ватным шариком** (во избежание гемолиза).



10. **Первая капля** крови **снимается** стерильным сухим ватным тампоном или шариком.

11. Мягким надавливанием на пятку получают **вторую и последующие капли** крови, перпендикулярно к которым прикладывают тест-бланк, обильно (**насквозь и полностью**) пропитывая **5 кружков** размером **не менее 1 см** в диаметре.



12. Бланки с пятнами крови **высушиваются** на воздухе **при комнатной температуре** по отдельности, **не соприкасаясь** с какой-либо поверхностью, без применения дополнительной тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей, в течение **3 часов** до появления **темно коричневого** окрашивания крови.

13. В истории новорожденного делается отметка: «**Кровь по скринингу взята**» с указанием **даты** взятия крови и **подписи** работника, взявшего кровь.

14. Высушенные и заполненные бланки с пробами крови обследуемого **передаются** лицу, назначаемому приказом главного врача ЛПУ **ответственным** за проведение неонатального скрининга по учреждению (старшая медсестра детского отделения родильного дома или отделения стационара).

15. Ответственный по ЛПУ за проведение скрининга новорожденных **контролирует правильность забора** крови и **заполнения бланков**, после чего упаковывает их в герметич-

ный чистый **конверт** (полиэтиленовый пакет).

16. Пакеты с пробами крови до момента отправки **хранятся в холодильнике и доставляются в лабораторию** неонатального скрининга медико-генетической консультации не реже 1 раза в 3 дня в специальной упаковке (**термоконтейнере**) с соблюдением температурного режима (+2 – +8°C).

17. В каждом ЛПУ в обязательном порядке ведется **журнал регистрации** забора проб крови новорожденных по программе массового скрининга по прилагаемой форме.

18. Ежемесячно, не позднее 10 числа, в МГК представляется отчет о проведении массового скрининга новорожденных по учреждению **за предыдущий календарный месяц**.

19. Если по просьбе лаборатории анализ крови необходимо взять ребенку **повторно**, то на бланке рядом с пятнами крови ставится отметка «**В**» – **возврат**. Повторно взятый анализ должен иметь прежний номер по Вашему регистрационному журналу.

Правильная организация массового скрининга новорожденных обеспечит раннее выявление больных, своевременное лечение, профилактику развития умственной отсталости, тяжелых клинических последствий, детской смертности и инвалидности.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. *Бочков Н. П.* Медицинская генетика. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2019. – 224 с.
2. *Новиков П. В.* Врожденные и наследственные заболевания. – М.: Издательский Дом «Династия», 2007. – 554.
3. *Тебиева И. С.* Эффективность неонатального скрининга в выявлении клинико-эпидемиологических особенностей наследственных болезней и оптимизации системы их диагностики, лечения и реабилитации в РСО-Алания. Автореф. дисс. на соискание степени к.м.н. Москва, 2012 г.

Дополнительная:

1. *Шабалов Н. П.* Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. – М.: «МЕДпресс-информ», 2018. – 416с.
2. *Дедов И. И., Петеркова В. А.* Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринологическими заболеваниями. – М.: Практика, 2014. – 442 с.
3. Специализированные продукты лечебного питания для детей с ФКУ. Методическое письмо. – М., 2012. – с.84.
4. *Розинова Н. Н., Мезерницкий Ю. Л.* Орфанные заболевания легких у детей. – М. ИД «МЕДПРАКТИКА», 2015. – 240 с.
5. Национальный консенсус (2-е издание) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»2018. Под редакцией Е. И. Кондратьевой, Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова. М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2018. 356 с.

Учебное издание

**Тебиева Инна Сосланбековна,
Зинченко Рена Абульфазовна,
Джелиев Игорь Шамильевич**

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ
Учебное пособие

Издано в авторской редакции
Технический редактор — *Е.Н. Маслов*
Компьютерная верстка — *А.В. Черная*
Дизайн обложки — *Е.Н. Макарова*

Подписано в печать 05.02.2021.
Формат 60×84 ¹/₁₆. Бумага офс. Печать цифровая.
Гарнитура Times. Усл. печ. листов 4,8.
Тираж 100 экз. Заказ № 21.

ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России
362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

Отпечатано в ИПЦ ИП Цопановой А.Ю.
362002, г. Владикавказ, пер. Павловский, 3