



# Скрининг новорожденных на муковисцидоз





# Содержание

- **Муковисцидоз**
- **Скрининг на муковисцидоз**
- **Скрининг по пятну крови**
- **Расширенный скрининг на муковисцидоз**
- **Стандартный национальный протокол (Великобритания)**
- **Возможные результаты и их потенциальное значение**
- **Алгоритм протокола скрининга**





# Муковисцидоз

- Поражает пищеварение и легкие. Больные дети отстают в развитии
- Скрининг помогает избежать задержки в установлении диагноза
- Раннее лечение помогает улучшить состояние здоровья, хотя и не предотвращает прогрессирования болезни
- Лечение проводят при помощи ферментотерапии, антибиотиков, муколитиков, пищевых добавок, и физиотерапии



# Что вызывает муковисцидоз?

- Ген муковисцидоза расположен в 7 хромосоме.
- Ребенок с муковисцидозом наследует два мутантных аллеля (по одному от каждого из родителей).
- Ген 'CF' кодирует белок, известный под названием CFTR (кистозно-фиброзный регулятор трансмембранной проводимости) или MTR (муковисцидозный трансмембранный регулятор) – этот белок обеспечивает транспорт солей и воды в клетках, выстилающих легкие и желудочно-кишечный тракт.
- При муковисцидозе белок CFTR функционирует ненормально. Он проводит слишком много солей и слишком мало воды, из-за чего липкая слизь закупоривает легкие, а пот становится очень соленым.



# Скрининг на муковисцидоз

- Частота этого заболевания в Великобритании составляет 1:2500 новорожденных (ежегодно рождается примерно 240 больных детей). В России частота примерно в 4-5 раз меньше.
- Наследственное заболевание – возможна идентификация носителей
- У некоторых детей, которые идентифицированы как носители, нельзя исключить муковисцидоз
- Анализы направляются на биохимическое выявление дефектного фермента или мутаций на уровне ДНК
- В гене CF распознано более 1200 различных мутаций
- Для развития муковисцидоза ребенок должен



# Первичный биохимический дефект при муковисцидозе

Скрининг основан на определении иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в пятне

- При муковисцидозе уровень ИРТ в крови повышен за счет избыточной секреции в поджелудочной железе.
- Чувствительность метода выше его специфичности, т.е. доля ложноположительных результатов высока.
- При аномальном результате анализа на ИРТ обычно проводят молекулярно-генетическое обследование (выявление мутаций в гене CF). Если при таком обследовании не удастся выявить две мутации, то проводят потовую пробу по достижении ребенком двухмесячного



# Скрининг новорожденных по пятну крови (Великобритания)

- Британская национальная программа скрининга новорожденных основана на анализе капли крови, нанесенной на фильтровальную бумагу и высушенной в виде пятна
- Цель такого скрининга – выявить редкие, но тяжелые заболевания еще до развития их симптомов и начать раннее профилактическое лечение
- В настоящее время проводится скрининг на следующие болезни:
  - Фенилкетонурия (ФКУ)
  - Врожденный гипотиреоз (ВГТ)
  - Серповидноклеточная анемия (СКА)
  - Муковисцидоз (CF)





# Скрининг в Великобритании

---

**В настоящее время:**

- Скринингом охвачены не все регионы страны
- Используется несколько разных протоколов скрининга

**Недавно были приняты решения:**

- Расширить скрининг на всю страну
- Использовать единый стандартный протокол



# Программа по муковисцидозу

- **Согласован стандартный национальный протокол**
  - В рамках скрининга новорожденные проходят одно или несколько обследований, включая первичный биохимический тест, двухэтапный анализ ДНК и более строгий окончательный биохимический анализ
- **Опорные клинические рекомендации**
- **На стандартный протокол в ближайшее время перейдут три английских лаборатории, уже осуществляющие скрининг**
- **Остальные лаборатории должны развернуть такой же скрининг как можно раньше**



# Стандартный национальный протокол (1)

1. Родителям выдается национальная памятка по скринингу...

...в третьем триместре беременности и ее наличие проверяется за 24 часа до взятия образца крови из пятки ребенка

Содержание памятки:

- Разъяснения о пользе скрининга
- Описание сущности муковисцидоза
- Объяснение того, что скрининг может выявлять носителей
- Упоминание о необходимости повторного взятия образца крови в отдельных случаях
- Разъяснение того, что при подозрении на муковисцидоз родители узнают об этом, когда ребенку исполнится 4 недели



# Памятка о скрининге

Выпущена на 11 языках

Английский  
Французский  
Португальский  
Сомалийский  
Турецкий  
Бенгальский

Арабский  
Урду  
Греческий  
Гуджарати  
Румынский

## Analyse de sang des nouveaux-nés pour votre bébé

Durant la première semaine après la naissance, on vous proposera un test de dépistage pour votre bébé.



### Pourquoi devrais-je faire examiner mon bébé ?

L'analyse de sang des nouveaux-nés identifie les bébés qui peuvent avoir des maladies rares mais graves.

La plupart des bébés examinés n'ont pas ces maladies mais, pour le petit nombre de bébés affectés, les avantages d'un dépistage sont énormes. Un traitement précoce peut améliorer leur santé et prévenir un handicap grave ou même leur mort.



# Стандартный национальный протокол (2)

## 2. Согласие родителей на скрининг

Акушерка:

Получает письменное согласие родителей, берет образец крови на фильтровальную бумагу и отправляет его в лабораторию.

Если родители отказываются от скрининга, она делает запись на карточке 'отказ ХХ' где ХХ – заболевание, в отношении которого родители отказались от обследования ребенка, и отправляет эту карточку в лабораторию, как обычно, а также информирует об отказе родителей семейного врача и/или медицинского опекуна





# Стандартный национальный протокол (3)

## 3. Биохимический анализ крови

- При низких показателях биохимического теста **сообщается результат: Муковисцидоз не заподозрен**
- При высоких показателях биохимического теста проводится анализ крови на ДНК





# Стандартный национальный протокол (4)

## 4. Кровь проходит первый этап анализа ДНК на мутации

Анализ на 4 наиболее распространенные мутации ДНК

- Если выявляются 2 мутации (мутантных аллеля) ДНК **сообщается результат: Муковисцидоз заподозрен**
- Если не выявлено ни одной мутации ДНК, а показатели первого биохимического анализа не слишком высоки **сообщается результат: Муковисцидоз не заподозрен**
- Если не выявлено ни одной мутации ДНК, но показатели первого биохимического анализа очень высоки, у ребенка берут второй образец крови, объясняя причину родителям
- Если обнаружена только 1 мутация ДНК, проводится второй этап молекулярно-генетического анализа



# Стандартный национальный протокол (5)

## 5. Кровь проходит второй этап анализа ДНК на мутации

При повторном анализе исследуются 29 или 31 наиболее распространенных мутаций ДНК

- Если выявляется вторая мутация ДНК (т.е. всего 2) **сообщается результат: Муковисцидоз заподозрен**
- Если вторая мутация ДНК не выявлена (т.е. всего 1), у ребенка берут второй образец крови, объясняя причину родителям



# Стандартный национальный протокол (6)

## 6. Получен второй образец крови ребенка

Проводится повторный биохимический анализ

- Если он дал низкий результат, то для детей, у которых не обнаружены мутации ДНК

**сообщается результат: Муковисцидоз не заподозрен**

Для детей, у которых обнаружена одна мутация ДНК,

**сообщается результат: носительство гена муковисцидоза, вероятность заболевания невелика**

- Если этот биохимический анализ дал высокий результат,

**сообщается результат: обнаружена 1 мутация ДНК – вероятность заболевания высока / клиническое наблюдение**





# Возможные результаты

**А. Муковисцидоз не заподозрен**

**В. Муковисцидоз заподозрен**

**С. Обнаружена 1 мутация ДНК – высокая  
вероятность муковисцидоза**

**Д. Носительство гена CF – низкая вероятность  
заболевания**

**Е. Не обнаружено ни одной мутации ДНК при  
нормальных биохимических результатах:  
муковисцидоз не заподозрен**



# Результаты и последующая тактика

## А. Муковисцидоз не заподозрен

- При явном результате по одному образцу крови: надо информировать родителей при контрольном осмотре ребенка в возрасте 6-8 недель
- При взятии второго образца крови: надо информировать родителей о результатах как можно скорее из-за возможного страха

Что надо говорить родителям:

- Муковисцидоз у ребенка не выявлен
- Точность скрининга не равна 100%
- Если родители продолжают выражать тревогу о здоровье ребенка, надо связаться с семейным врачом





# Результаты и последующая тактика

**В. Муковисцидоз заподозрен и  
С. Выявлена 1 мутация ДНК – вероятность болезни высока**

Лаборатория: информирует центр муковисцидоза

Центр муковисцидоза: направляет семью на прием к специалисту по муковисцидозу и контактирует с местной акушеркой или патронажной сестрой

Местная акушерка или патронажная сестра:

посещает семью и как можно раньше сообщает результат, выдает родителям национальную памятку 'Подозрение на муковисцидоз'

Дает родителям направление на диагностическое обследование

**Внимание: При подозрении на муковисцидоз лечение надо начинать не позже 28 дней (если выявлены две мутации ДНК) и не позже 35 дней (если у ребенка брали второй образец крови)**



# Муковисцидоз заподозрен

Информационная  
памятка для родителей,  
если у их ребенка по  
результатам скрининга  
заподозрен муковисцидоз

## Results of Newborn Blood Spot Screening

### **Cystic fibrosis is suspected**



#### What does my baby's screening result mean?

When your baby was about a week old, your midwife took some blood from your baby's heel. The blood was used to test for some rare conditions, including cystic fibrosis (CF).

The screening test results suggest that your baby has cystic fibrosis, though further tests will be needed to confirm this. This leaflet gives you some information about your baby's screening result, and what you can expect to happen next.



# Результаты и последующая тактика

## **D. Носительство гена CF (вероятность муковисцидоза невелика)**

Квалифицированный медицинский работник: Как можно быстрее посещает семью и сообщает родителям результат;  
По возможности привлекает к сообщению такой информации патронажную сестру;  
Выдает родителям национальную памятку 'Носительство гена муковисцидоза'  
Записывает результаты в медицинскую карту ребенка  
Дает родителям направление в местный генетический центр  
Вероятность заболевания для ребенка остается низкой  
Семейный врач должен получить ту же информацию



# Носитель гена муковисцидоза

Информационная  
памятка для родителей,  
если по результатам  
скрининга их ребенок  
был идентифицирован  
как носитель гена CF

## Results of Newborn Blood Spot Screening

### Carrier of cystic fibrosis gene



#### What is my baby's screening result?

When your baby was about a week old, your midwife took some blood from your baby's heel. The blood was used to test for some rare conditions, including cystic fibrosis (CF).

The screening result suggests that your baby is a carrier of the CF gene. This leaflet gives you some information about what your baby's screening result means.



# Результаты и последующая тактика

**Е. Мутации ДНК не обнаружены, результат второго биохимического анализа (ИРТ) в норме – подозрений на муковисцидоз нет**

У ребенка был очень высокий результат первого биохимического анализа, но мутаций ДНК не выявлено, Потребовался второй биохимический анализ, который дал нормальный результат.

Таким образом, подозрение на муковисцидоз снято. Поскольку у ребенка брали повторный образец крови, надо информировать родителей о результатах анализа как можно быстрее во избежание необоснованного роста страхов





# Стандартный национальный протокол скрининга новорожденных на муковисцидоз - алгоритм

Образец крови на бумаге (5 день): анализ на ИРТ

ИРТ < 99,5 перцентиля

ИРТ > 99,5 перцентиля

Вывод: муковисцидоз не заподозрен

Анализ ДНК на 4 самые частые мутации

Две мутации гена CF

Одна мутация гена CF

Мутации не выявлены

Анализ ДНК на 29 или 31 мутацию

Одна мутация гена CF

Предположительный диагноз муковисцидоза

ИРТ по 2-му образцу крови

ИРТ > 99,9 перц.

ИРТ по 2-му образцу крови

Ср. > порога 2

Ср. < порога 2

Ср. > порога 2

Ср. < порога 2

“Высокая вероятность” клиническое наблюдение

“Низкая вероятность”  
Консультирование

Вывод: муковисцидоз не заподозрен

“Высокая вероятность” клиническое наблюдение

Вывод: муковисцидоз не заподозрен

Внимание: Скрининг не выявляет 0,25 детей с муковисцидозом (при мекониальном илеусе ИРТ определяется неточно)



**Спасибо за внимание!**

