



Неонатальный скрининг

Подготовила студентка группы 2.6.02в Деликова Г.Ю.

Что такое неонатальный скрининг?

- Массовое лабораторные обследование новорожденных на некоторые врожденные заболевания



Основные принципы скрининга

- К общим требованиям выполнения программ скрининга новорождённых на наследственные болезни обмена, согласно документам ВОЗ, относятся:
 - частота заболевания в популяции должна быть достаточно высокой
 - заболевание клинически и лабораторно должно быть хорошо изучено;
 - программа скрининга должна быть направлена на тяжёлые или летальные заболевания, чтобы польза от её применения превышала затратность;
 - лабораторные тесты не должны давать ложноотрицательных (не пропускать ни одного больного) и большого количества ложноположительных результатов (для обеспечения высокой экономической эффективности программы);
 - лабораторные тесты должны быть простыми, безопасными и этически приемлемыми;
 - должно быть разработано эффективное лечение скринируемых заболеваний;
 - должен быть точно установлен возраст больного, до достижения которого лечение даёт положительный результат;
 - скрининг должен быть экономически эффективным («цена-выгода»).

Этапы скрининга новорожденных

- ❖ 1-й этап — забор крови у новорождённых из пятки в родовспомогательных учреждениях
- ❖ Взятие образцов крови у новорожденных детей осуществляется специально подготовленным ответственным медицинским сотрудником.
- ❖ Забор крови проводится утром, натощак, через 3 часа после кормления **на 4 день жизни у доношенного и на 7 день у недоношенного ребенка.**
- ❖ Взятие крови у новорожденного проводят только на специальные тест-бланки, выдаваемые лабораторией неонатального скрининга.



Four dashed circles for blood sampling.

Не дотрагивайтесь до области внутри кружков
Не используйте поврежденные тест-бланки

Кружки на бланке пропитывают равномерно, обильно и аккуратно по одной капли кровью на кружке, взятой обычным способом. Капли могут быть побольше, чем кружки, но ни в коем случае меньше. Кровяные пятна высыхают на воздухе.

Учреждение _____

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

пол: ☐ Жен. ☐ Муж.

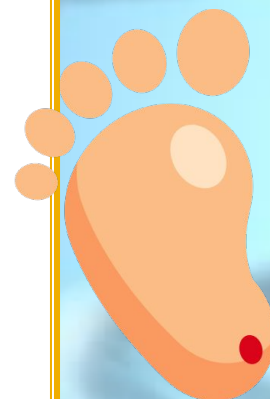
Дата рождения: _____ г.

Дата взятия пробы: _____ г.

Icons: biohazard, information, no smoking, factory.

Этапы скрининга новорожденных

- ❖ 2-й этап — быстрое проведение первичного скрининга по определению соответствующих лабораторных показателей. Анализ делается в лабораториях медико-генетических консультаций.
- ❖ 3-й этап — подтверждающая диагностика при положительных результатах, которая должна проводиться в тех же лабораториях МГК в максимально короткие сроки.



Этапы скрининга новорожденных

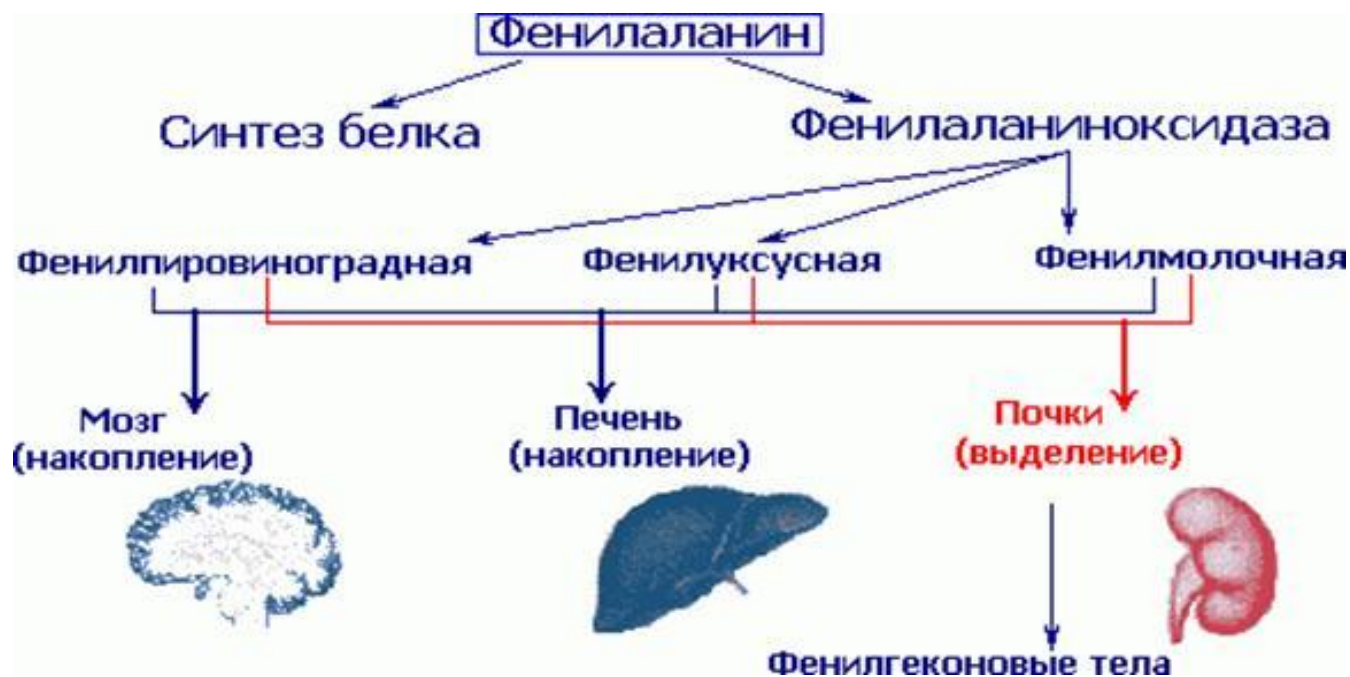
- ❖ 4-й этап — лечение выявленных больных, которое должны осуществлять врачи-генетики, неонатологи, педиатры и эндокринологи. Лечение должно быть назначено в течение 1-го месяца жизни. Контроль эффективности лечения должен проводиться с использованием клинических и лабораторных данных.
- ❖ 5-й этап — МГК и пренатальная ДНК-диагностика в семьях, где родился больной ребёнок.

Наследственные болезни обмена веществ:

- ❖ Фенилкетонурия
- ❖ Гипотериоз
- ❖ Муковисцидоз
- ❖ Галактоземия
- ❖ Гипоплазия надпочечников

Фенилкетонурия

- группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина, приводящие к поражению главным образом ЦНС.



Фенилкетонурия: патогенез

Поступление фенилаланина в организм(с пищей)

НОРМАЛЬНЫЙ
ФЕРМЕНТ

ПРЕВРАЩЕНИЕ
ФЕНИЛАЛАНИНА В
ТИРОЗИН

ДЕФЕКТНЫЙ
ФЕРМЕНТ
(МУТАЦИЯ ГЕНА)

НЕТ ПРЕВРАЩЕНИЯ
ФЕНИЛАЛАНИНА В ТИРОЗИН

НАКОПЛЕНИЕ
ФЕНИЛАЛАНИНА И
ТОКСИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ
ЕГО ОБМЕНА В ОРГАНИЗМЕ

ТОКСИЧЕСКОЕ
ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЦНС,
ПРИВОДЯЩЕЕ К
НАРУШЕНИЮ
УМСТВЕННОГО РАЗВИТИЯ

Фенилкетонурия: клиника

Фенилкетонурия проявляется на первом году жизни.

- отсутствие интереса к окружающему;
- повышенная раздражительность;
- беспокойство;
- срыгивания;
- мышечные судороги;
- дерматит, экзема
- появляется характерный «мышиный» запах ;
- признаки аллергического дерматита ;
- задержка статикомоторного и психоречевого развития
- гипопигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз ;
- атаксия ;
- гиперкинезы ;
- тремор ;
- эпилептические припадки ;
- микроцефалия ;
- умственная отсталость ;

Лечение

- Диетотерапия – патогенетически обоснованный и наиболее эффективный метод лечения классической ФКУ.
- Диетотерапия должна быть начата не позднее первых недель жизни ребенка.

Врождённый гипотиреоз

заболевание, обусловленное полным отсутствием или уменьшенной продукцией тиреоидных гормонов щитовидной железой либо снижением их действия на ткани-мишени.

Патогенез наследственного ВГ

**Дефект генов на 1- ой и 22- ой
хромосомах**

**Нарушение синтеза тиреоидных
гормонов**

Недостаточность тиреоидных гормонов

**Нарушение дифференцировки мозга и
периферической НС. Снижение:
образования энергии, синтеза белка,
липогенеза и липолиза, глюконеогенеза,
ферментов и
гормонов**

Клиническая картина

- вялое, неэффективное сосание
- плохая прибавка массы тела
- мышечная гипотония
- пониженная устойчивость к гипотермии
- пролонгированная транзиторная желтуха

Клиническая картина

- сухость и бледность кожи
- отечность
- склонность к запорам
- брадикардия
- анемия
- гипербилирубинемия
- гиперхолестеринемия

Лечение

(**L-тироксин, левотироксин**), реже **трийодтиронин** или комбинированные препараты — **тиреотом, тиреокомб**.

Первоочередная цель — как можно быстрее повысить уровень T_4 до нормы, чтобы предотвратить или свести к минимуму поражение ЦНС.



Гипоплазия коры надпочечников



- ❖ Наследственное заболевание, которое вызывается мутацией в гене, картированном на хромосоме 6p21.3.
- ❖ Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, т.е. больные в семье накапливаются в одном поколении.
- ❖ В результате недостаточности фермента стероид 21-гидроксилазы нарушается превращение холестерина в кортизол и альдостерон, контролируемое этим ферментом.
- ❖ Программа скрининга использует в качестве первичного теста для исследования концентрации 17-гидроксипрогестерон в образцах пятен высушенной крови.

Патогенез

Дефект гена NR0B1



Дефект фактора DAX1



Нарушение закладки коры надпочечников
(+ яичек у мальчиков)



Гипоплазия коры надпочечников
(+ крипторхизм и гипогонадизм у мальчиков)

Клиническая картина

Таблица 2. Клиническая и гормональная характеристика разных форм ВДКН

Форма ВДКН	Ген	Минерало-кортиконды	Половые стероиды	Клиническая картина		Гормональный маркер	
				46XY-наружные гениталии, функция гонад	46XX-наружные гениталии, функция гонад		
Дефект STAR-протеина (липоидная гиперплазия надпочечников)	STAR 8p11.2	↓	↓	Синдром потери соли	Женские, гипогонадизм	N, гипогонадизм	Нет
Дефицит 20,22-десмолазы	CYP11A1 15q23—q24	↓	↓	Синдром потери соли	Женские, гипогонадизм	N, гипогонадизм	Нет
Дефект CYP17	CYP17 10q24.3	↑	↓	Артериальная гипертензия	Промежуточные ближе к женским, гипогонадизм	N, гипогонадизм	Дезоксикортикостерон, кортикостерон
Дефект 3βГСД	HSD3B2 1p13.1	↓	↓	Синдром потери соли	Промежуточные с андрогенизацией в пубертате	Промежуточные ближе к женским	Δ5-стероиды: прегненолон, 17ОН-прегненолон, ДНЕА
Дефицит 21-гидроксилазы	CYP21 6p21.3	↓/N	↑	Синдром потери соли/N	N	Промежуточный	17ОНР
Дефицит 11β-гидроксилазы	CYP11B1 8q21	↑	↑	Артериальная гипертензия	N	Промежуточный	11-ДОК 11-дезоксикортикостерон
Дефицит оксидоредуктазы	POR 7q11.2	N/↓	↓	N	Промежуточный	Промежуточный	17ОНР, прогестеролон, 17ОН-прегненолон

Муковисцидоз

- Муковисцидоз (кистозный фиброз) – аутосомно- рецессивное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости), характеризующееся поражением экзокринных желез, жизненно важных органов и систем, имеющее тяжелое течение и прогноз.

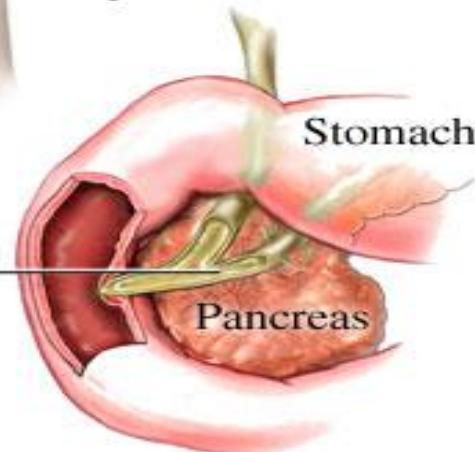


Mucus blocks
air sacs (alveoli)
in the lungs



Pancreatic
duct

Mucus blocks
pancreatic ducts



Классификация

■ Формы МВ

- смешанная (легочно-кишечная) (80% всех случаев);
- с преимущественно легочными проявлениями (15%);
- с преимущественно кишечными проявлениями (5%).



Патогенез

Мутация гена .



Дисфункция кодируемого белка.



Нарушение транспорта и секреции ионов хлора, нарушения электрического потенциала.



Сгущение секрета в клетках поджелудочной железы, эпителии бронхов, слизистой оболочки ЖКТ, семенных канальцев.



Формирование вторичных изменений .

Клинические проявления

- Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка
- Повторные пневмонии
- Мекониальный илеус
- Отставание в физическом развитии
- Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул
- Хроническая диарея
- Выпадение прямой кишки
- Затяжная неонатальная желтуха
- Соленый вкус кожи
- Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде

Диагностика

- Неонатальная диагностика.
 - первое определение концентрации иммунореактивного трипсина (на первой неделе жизни);
 - повторное определение концентрации иммунореактивного трипсина (3–4-я неделя жизни);
 - проведение потового теста;
 - ДНК-диагностика.

- Галактоземия- наследственное аутосомно-рецессивное нарушение обмена углеводов, при котором накапливается избыток галактозы и ее метаболитов, что обуславливает клиническую картину заболевания и формирует отсроченных осложнений.



Классификация

- Классическая - галактоземия I типа, обусловленная дефицитом фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (ГАЛТ).
- Галактоземия II - недостаточность галактокиназы (ГАЛК).
- Галактоземия III - дефицит уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы.

Клиническая картина

Галактоземия I тип.

- Манифестация на 1 -2 неделе
- Частые срыгивания
- Диарея
- Гепатоспленомегалия
- Гипербилирубинемия
- Гипоальбунемия
- Асцит
- Катаракта
- Острая печеночная недостаточность
- Сепсис
- Затруднена организация речевых движений
- Гипергонадотропный гипогонанизм



Клиническая картина

Галактоземия II тип.

- Единственное проявление заболевания-катаракта.

Галактоземия III тип.

Доброкачественная

Дефицит фермента
только в циркулирующих
клетках крови.

Тяжелая

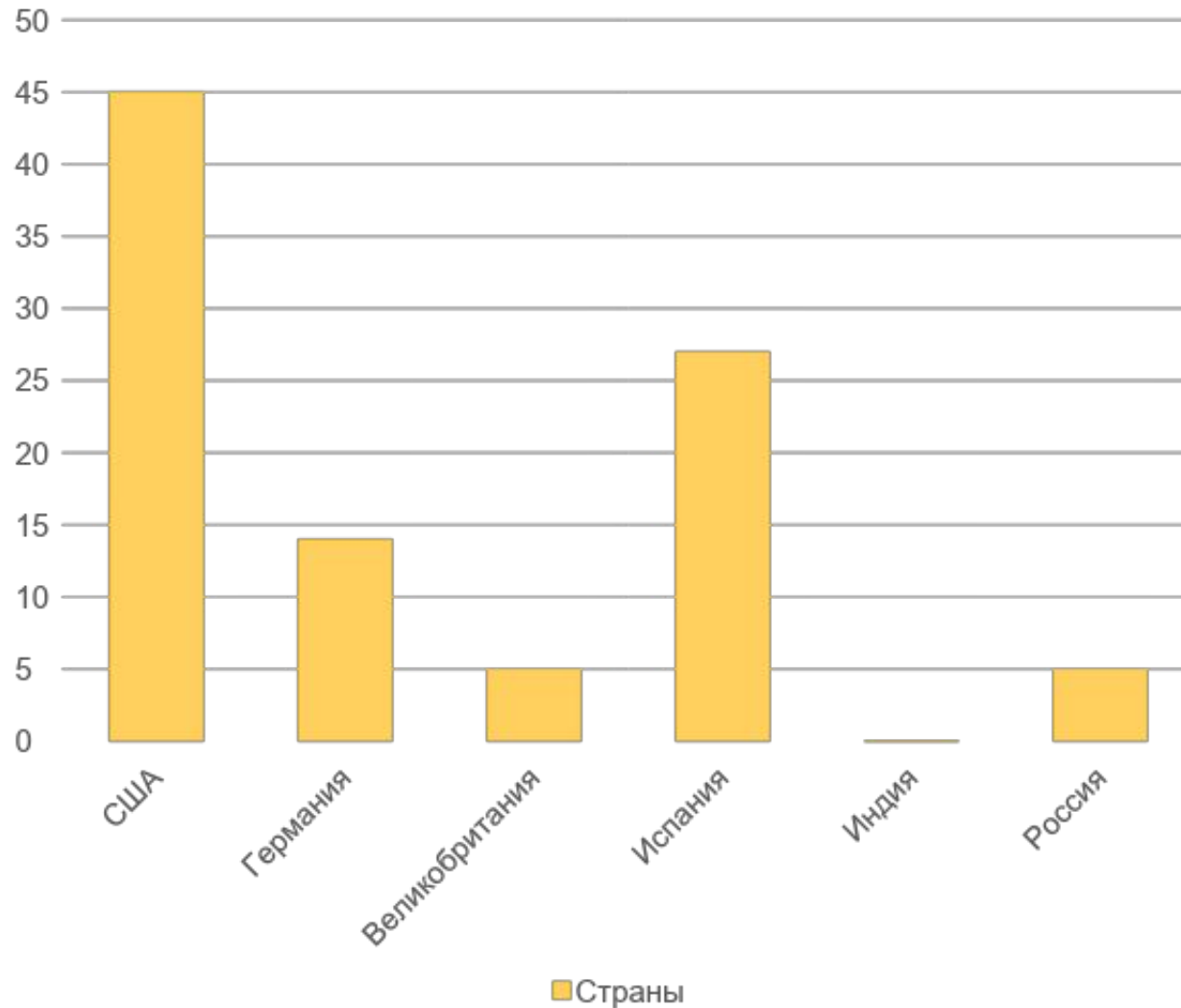
желтуха
рвота
задержка развития
гепатоспленомегалия
катаракта
сепсис
нейросенсорная глухота

Лечение

- Диетотерапия
- Урацил-4-карбоновая кислота
- Гепатопротекторы
- Антиоксиданты
- Хирургическое лечение катаракты

Скрининг в мире

Ситуация в мире по количеству исследуемых нозологий:



Пилотный проект по скринингу новорожденных в Свердловской области от 2012 года:

РАСШИРЕНИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ ДО 16 НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СВЯЗИ С ВВОДОМ В ЭКСПЛУАТАЦИЮ НОВОГО ОБОРУДОВАНИЯ - ТАНДЕМНОГО МАСС-СПЕКТРОМЕТРА В ЛАБОРАТОРИИ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ГБУЗ СО "КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР "ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА"



16 наследственных заболеваний

- Фенилкетонурия.
- Врожденный гипотиреоз.
- Адено-генитальный синдром.
- Муковисцидоз.
- Галактоземия.
- Лейциноз.
- Тирозинемия (тип 1).
- Цитруллинемия.
- Множественная карбоксилазная недостаточность.
- Недостаточность очень длинных и средних цепей ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот.
- Недостаточность митохондриального трифункционального белка.
- Недостаточность длинных цепей гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот.
- Глютаровая ацидурия (тип 1).
- Изовалериановая ацидемия.
- Метилмалоновая ацидемия.
- Пропионовая ацидемия.

Дополнительные исследования:

- Желательно проведение аудиологического и офтальмологического скрининга на врождённую и раннюю неонатальную патологию слуха и зрения у детей. Идеальной моделью аудиологического скрининга новорождённых является регистрация и анализ задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ).
- Также при желании родителей есть возможность на договорной основе расширить круг исследуемых заболеваний.

