



Неонатальный скрининг



Классификация наследственных заболеваний обмена веществ

- нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия и др.);
- нарушения обмена углеводов (гликогеновая болезнь, галактоземия и др.);
- нарушения обмена липидов (болезни Нимана—Пика, болезнь Гоше и др.);
- нарушения обмена стероидов (адреногенитальный синдром и др.);
- нарушения обмена пуринов и пиримидинов (синдром Леша—Нихана и др.);
- нарушения обмена соединительной ткани (мукополисахаридозы, синдром Марфана и др.);
- нарушения гема- и порфирина (гемоглобинопатии и др.);
- нарушения обмена в эритроцитах (анемия Минковского—Шоффара и др.);
- аномалии обмена металлов (болезнь Вильсона—Коновалова и др.);
- нарушения обмена билирубина (синдром Криглера—Найяра и др.);
- нарушения всасывания в пищеварительном тракте (муковисцидоз, целиакия, непереносимость лактозы и др.).

Признаки, требующие исключения НБО В неонатальном периоде и на первом году жизни

1. Рвота, дегидротация, желтуха , мышечная гипо и гипертония, нарушение дыхания, судороги, летаргия, кома, асцит, необычный запах мочи (исключить ВПР ЖКТ).
2. Диарея, гипотрофия (исключить экзогенные причины).
3. Гепато, сплено, гепатоспленомегалия.
4. Проградиентно развившаяся к году жизни умственная отсталость, мышечная гипо и гипертония, судорожные припадки, развившиеся в первые месяцы жизни.
5. Лабораторные данные : метаболический ацидоз, алкалоз, гипогликемия, сахар, белок, ацетон в моче.

После первого года жизни

- Умственная отсталость неясной этиологии.
- УО с задержкой физического развития, судорожными припадками, интоксикацией, летаргией, коматозным состоянием, рвотой, диареей, поражением печени, почек, экземой, вывихом, подвывихом хрусталика, глухотой, алалией, дизлексией.
- Сочетание УО с низким ростом, грубыми чертами лица, гидроцефальным черепом, тугоподвижностью суставов, сколиозом, гепатоспленомегалией, помутнением роговицы, тугоухостью.
- Проградиентное развитие УО и неврологической симптоматики после периода нормального развития разной длительности.
- Гипотрофия неясной этиологии.
- Непереносимость отдельных видов пищи, синдром мальабсорбции.
- Нефролитиаз у детей.

Симптомы и признаки болезней обмена веществ у детей

Центральная нервная система

- Летаргия, вялое сосание
- Повышенная возбудимость
- Мышечная гипо или гипертония
- Кома
- Судороги

Желудочно-кишечный тракт

- Непереносимость кормления
- Рвота
- Диарея

Органы дыхания и кровообращения

- Апноэ
- Тахипноэ
- Респираторный дистресс

Нарушение функции печени

- Желтуха
- Гипокоагуляция
- Гепатомегалия

Прочие нарушения

- Патологический запах кожи или мочи
- Грубые черты лица или его дизморфия
- Катаракта

Врожденные дефекты метаболизма

А. Острое начало в неонатальный период

- Заболевания встречаются редко, но все вместе значительно увеличивают неонатальную заболеваемость и смертность.
- Часто заканчиваются фатально, если их не лечить и могут вызывать развитие тяжелых осложнений, если распознаются поздно и начало их лечения запаздывает.
- В настоящее время возможна быстрая лабораторная диагностика и эффективное лечение.
- Для нормального неврологического развития в отдаленные сроки необходимы ранняя диагностика и своевременно начатое лечение.
- .Для ранней диагностики необходимо учитывать наличие дефекта метаболизма У ЛЮБОГО НОВОРОЖДЕННОГО.

Б. Скрытое начало в период младенчества или детства

- Некоторые заболевания неизлечимы и являются фатальными
- Большинство из них не заканчиваются смертью и имеют клинические проявления только в том случае, если их не диагностировать и не лечить
- Большинство скрининг-тестов, используемых у новорожденных, выявляют заболевания этой группы.

В. Появление симптомов у подростков, юношей, взрослых

Болезни обмена веществ у новорожденных

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

- Галактоземия
- Дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы
- Гликогенозы (1А и В типы)
- НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ
- Болезнь кленового сиропа
- Некетоновая гиперглицинемия
- Глютаровая ацидемия II типа
- Пироглутаминовая ацидемия
- (S-оксопролинурия)

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ

- изовалериановая ацидемия
- Пропионовая ацидемия
- Метилмалоновая ацидемия
- Множественный дефицит карбоксилазы

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ПИРУВАТА И ТРАНСПОРТА ЭЛЕКТРОНОВ В ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ

- Дефицит пируваткарбоксилазы
- Дефицит пируватдегидрогеназы
- Дефицит дыхательных цепей транспорта электронов
- **НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА МОЧЕВИНЫ**
- Дефицит карбомилфосфатсинтетазы (КФС)
- Дефицит орнитонтранскарбамилазы (ОТК)
- Дефицит аргининсукцинатсинтетазы (АС) (цитруллинемия)
- Дефицит аргининсукцинатлиазы (АЛ)
- Дефицит N-ацетилглутаматсинтетазы (N -АГС)
- Транзиторная гипераммониемия новорожденных (ТГАН)

РАЗЛИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА

- Адено-генитальный синдром (дефицит 21-гидроксилазы)
- Пиридоксинзависимое состояние
- Недостаточность альфа-1 антитрипсина
- Нарушение обмена билирубина (например, синдром Криглера-Найара)

Эффективность и целесообразность скрининга

Критерии скрининга

Заболевание четко очерчено

Известна частота в популяции (для России)


Высокие показатели болезненности и смертности

Имеется доступное эффективное лечение

Раннее лечение улучшает конечный исход

Этически приемлемый, безопасный, простой и надежный метод тестирования

Заболевания, на которые проводится неонатальный скрининг в России

- Фенилкетонурия
 - Врождённый гипотиреоз
 - Муковисцидоз
 - Галактоземия
 - Адреногенитальный синдром
- 

Результаты массового скрининга на наследственные болезни в РФ в 2007 году

Болезнь	Количество новорожденных Росстат	Кол-во новорожденных МГК	Обследовано новорожденных	Процент охвата		Выявлено больных	Частота заболевания
				Стат данные	МГК		
ФКУ	1 602387	1562441	1 516422	94,6	97,1	197	1:7697
ВГ			1 363 625	85,1	87,3	330	1:4132
АГС			1282005	80,1	82,1	148	1:8662
Гал			1340 692	83,6	85,8	41	1:32692
МВ			1239673	77,4	79,3	107	1:11585

МУКОВИСЦИДОЗ

- **Наследственное заболевание, наиболее распространенное среди белого населения**
- **1:2500 новорожденных (в РФ 1:12000)**
- **4% носителей (в РФ 1,5 %)**
- **Аутосомно-рецессивный тип наследования (гомозиготы, компаунды)**
- **Локализация мутации - длинное плечо 7 хромосомы (delF508) - утрата фенилаланина в 508 положении молекулы трансмембранного регулятора функции хлорного канала**

Тип наследования при муковисцидозе



Молекулярные последствия мутаций МВТР



Норма



Отсутствие синтеза
G542X, W1282X, R553X,
2143delT, 1677delTA



Нарушение созревания
dF508, dF507, N1303K, S541I, S549R



Нарушение регуляции
G551D, G1224E, S1255P



Нарушение проводимости
R117H, R334W, R347P

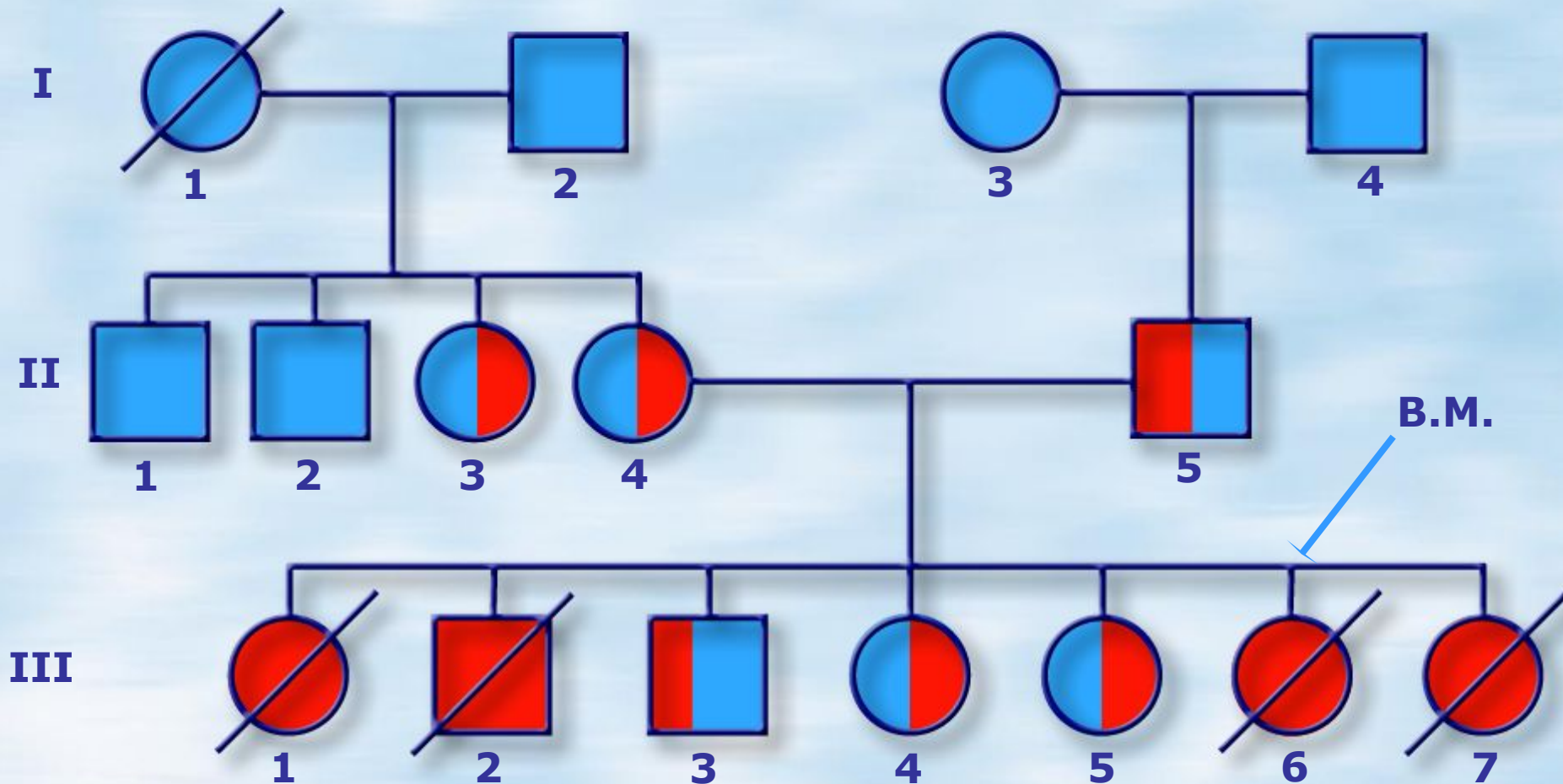


Снижение синтеза
A455E, 3849+10kbC - T

Частота мутаций гена МВТР у больных МВ

Мутация	Количество мутаций/ Количество хромосом	Частота среди МВ хромосом (%)
DelF508	494/932	53.0
CFTRdele2,3(21kb)	46/337*	6.3
N1303K	18/331*	2.6
G542X	14/331*	2.0
W1282X	13/327*	1.9
3849+10kbc-T	7/172*	1.9
2143delT	13/333*	1.8
2184insA	13/333*	1.8
R334W	5/329*	0.7
S1196X	5/332*	0.7
1677delTA	5/438*	0.5
394delTT	3/340*	0.4
G551D	2/331*	0.3
Dell507	0/438*	-
R553X	0/331*	-
R347P	0/250*	-
621+1G-T	0/55*	-
3821delT	3/58	-
Неидентифицированные	-	26.0

Генеалогическое дерево семьи В.М. (3 года 11 мес.), больного муковисцидозом



Генотип пробанда $\Delta F508/\Delta F508$: **III - 6** (болен муковисцидозом).
Гомозиготы по мутации $\Delta F508/\Delta F508$: **III - 1,2,7** (больны муковисцидозом).
Клинически здоровые гетерозиготные носители мутации $\Delta F508$:
II - 3,4,5; III - 3,4,5.

Диагностика муковисцидоза базируется на наличии:

- Хронического бронхолегочного процесса**
- Кишечного синдрома**
- Положительного потового теста**
- МВ у сибсов**

Группы «риска» для дифференциальной диагностики муковисцидоза

I. БРОНХО-ЛЕГОЧНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

1. Повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением
2. Абсцедирующие пневмонии, особенно у детей грудного возраста
3. Хронические пневмонии, особенно двусторонние
4. Бронхиальная астма, рефрактерная к традиционной терапии
5. Рецидивирующие бронхиты, бронхолиты, особенно с выделением *Ps.aeruginosa*

II. ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

1. Мекониальный илеус и его эквиваленты
2. Синдром нарушенного кишечного всасывания неясного генеза
3. Желтуха обструктивного типа у новорожденных с затяжным течением
4. Циррозы печени
5. Сахарный диабет
6. Гастроэзофагальный рефлюкс
7. Холелитиаз
8. Выпадение прямой кишки

III. ИЗМЕНЕНИЯ ДРУГИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

1. Нарушение роста и развития
2. Задержка полового развития
3. Мужское бесплодие
4. Хронический синусит
5. Полипы носа

IV. СИБСЫ ИЗ СЕМЕЙ, В КОТОРЫХ ЕСТЬ БОЛЬНЫЕ МВ

Важность ранней диагностики МВ

- Ранняя адекватная терапия улучшает течение и прогноз заболевания, что позволяет избежать развития необратимых бронхолегочных поражений
- Своевременная коррекция нарушений ЖКТ предупреждает развитие гипотрофии
- Правильный ранний диагноз МВ позволяет избежать ненужных, обременительных, дорогостоящих диагностических и терапевтических мероприятий
- Своевременное вовлечение родителей в лечебно-реабилитационный процесс
- Своевременное решение проблемы пренатальной диагностики в перспективных и информативных семьях

Обязательные составляющие лечения больных муковисцидозом

- **Лечебная физкультура
(физиотерапия, кинезитерапия)**
- **Муколитическая терапия**
- **Антимикробная терапия**
- **Ферментотерапия препаратами
поджелудочной железы**
- **Витаминотерапия**
- **Диетотерапия**
- **Лечение осложнений МВ**

Микробный пейзаж бронхиального секрета при МВ

- Стафилококк - 61%
- Гемофильная палочка - 46%
- Псевдомонас - 77%

- Антибиотикочувствительность варьирует

Билиарный цирроз печени у детей, больных МВ

- Частота: 7,5%
- Возраст установления диагноза: от 3 до 14,5 лет
- Пол:
м – 59%, ж – 41%
- Синдром портальной гипертензии: 54%
- Вирусные гепатиты (В и С): 26%
- МРИ: $84,59 \pm 2,01\%$
- ФЖЕЛ - $68,3 \pm 6,12\%$
ОФВ₁ - $59,98 \pm 7,64\%*$



* Достоверно ниже, чем в общей выборке ($P < 0,05$)



План регулярного амбулаторного осмотра в поликлинике Российского центра муковисцидоза (региональный центр)

Обязательный уровень обследования (при амбулаторном осмотре)	Кратность	Дополнительный уровень обследования (по показаниям)
1. Анализ крови общий с гемосиндромом	1 раз в 3 месяца	Рентгенограмма органов грудной клетки
2. Анализ мочи общий клинический	так же	Рентгенограмма придаточных пазух носа
3. Копрология	так же	Фиброгастродуоденоскопия
4. Посев мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам	так же	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
5. Функция внешнего дыхания	так же	Эхокардиография
6. Определение сатурации кислорода (пульсоксиметр)	так же	Электрокардиография
		Потовый тест
7. Антропометрия	так же	Глюкозотолерантный тест ДНК-диагностика МВ, определение информативности семьи для пренатальной диагностики

Задачи врача при амбулаторном приеме

- Коррекция терапии**
- Госпитализация**
- Внутривенная терапия на дому**

Продолжительность жизни больных муковисцидозом в европейских странах и России

	Число больных	Медиана выживаемости (лет)	% больных старше 15 лет
Нидерланды	954	27	42
Германия	2447	Н/Д	38
Дания	330	>40	47
Великобритания	5200	27	41
Швеция	408	>25	Н/Д
Россия	3046	>25	40
Московский регион и С.-Петербург	1460	Н/Д	12
	561	26,4	26

Муковисцидоз

- распространенность в последующие 10 лет

рождается 150/год

погибает 100/год

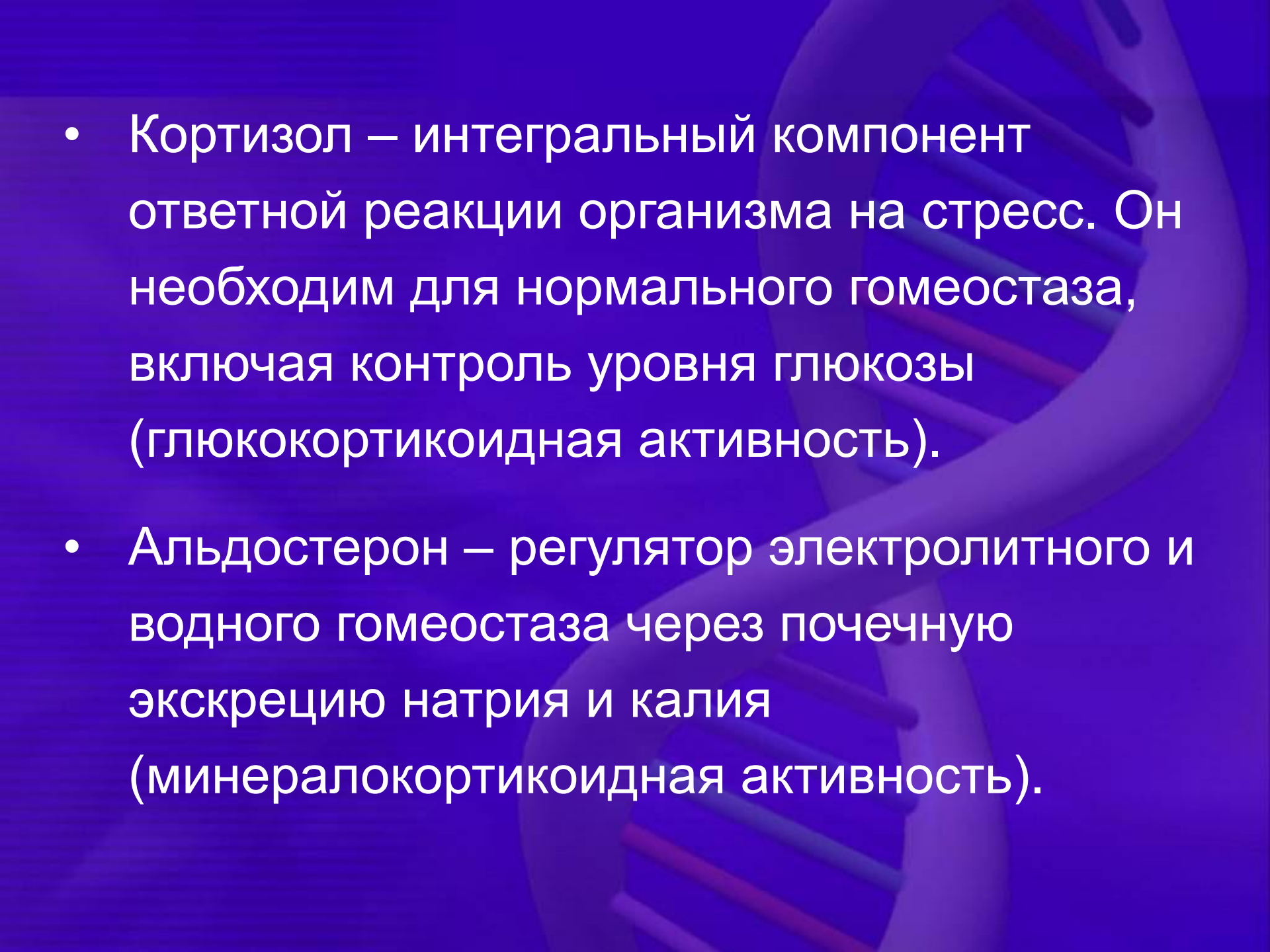


Врожденная гиперплазия надпочечников или адреногенитальный синдром (АГС)

- Группа аутосомно-рецессивных дефектов биосинтеза адренокортикостероидов.
- Общее название данной группы заболеваний связано с гиперплазией надпочечников, которая обнаруживается при вскрытии умерших больных.
- Два конечных продукта биосинтеза, кортизол и альдостерон, имеют несколько общих ферментативных этапов контроля.

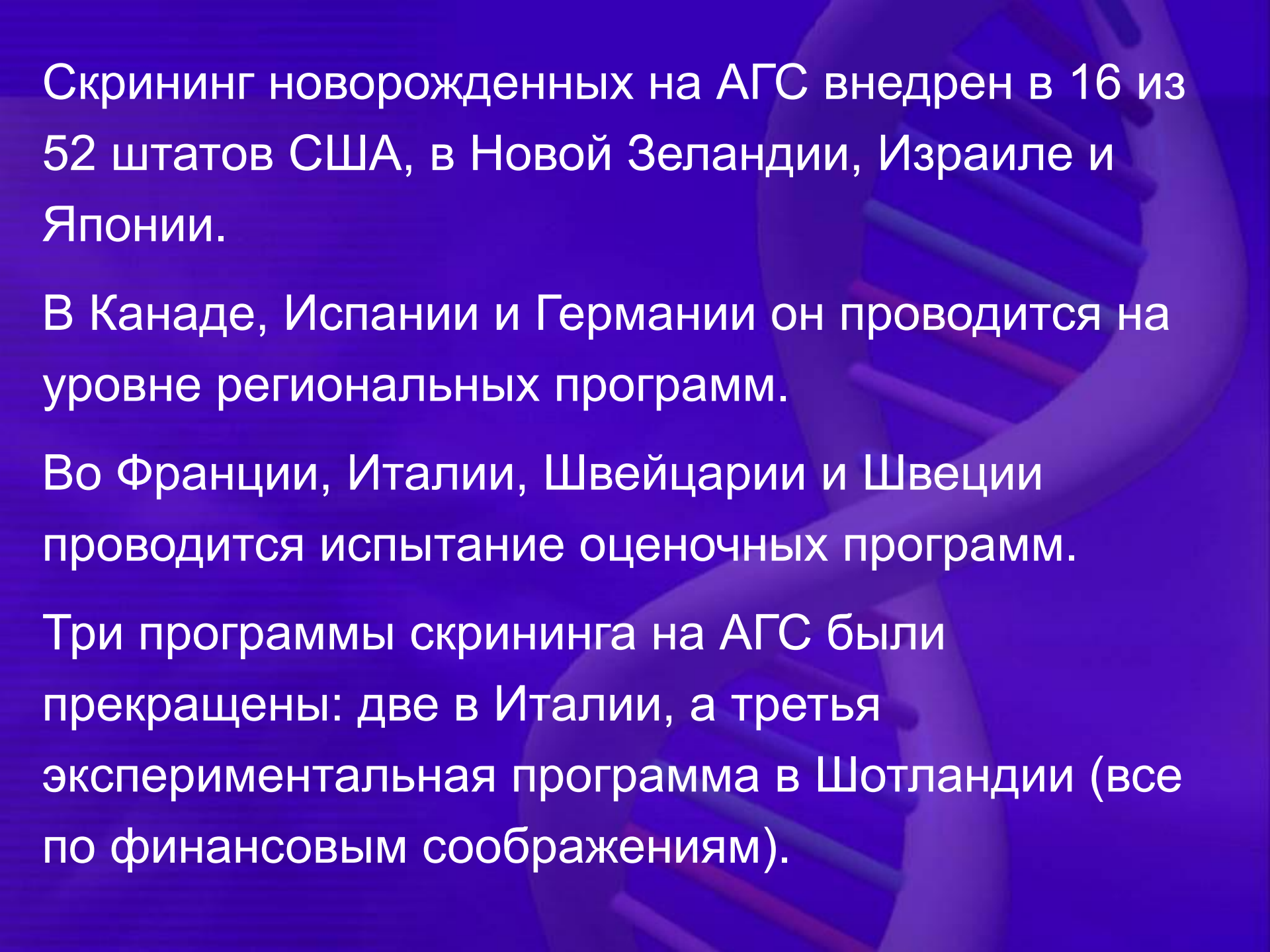
Недостаточность 21-гидроксилазы

- >90% всех случаев АГС
- вносит нарушения в пути синтеза как кортизола, так и альдостерона и приводит к накоплению ее субстрата, 17-альфа-гидроксипрогестерона (17ОНР).

- 
- Кортизол – интегральный компонент ответной реакции организма на стресс. Он необходим для нормального гомеостаза, включая контроль уровня глюкозы (глюкокортикоидная активность).
 - Альдостерон – регулятор электролитного и водного гомеостаза через почечную экскрецию натрия и калия (минералокортикоидная активность).

Частота АГС

- Популяционная частота АГС в мире варьируется от 1:7500 в Бразилии до 1:21000 в Новой Зеландии.
- В странах Европы частота АГС практически одинакова и составляет от 1:10000 до 1:14000 живорожденных детей.
- В четырех ретроспективных исследованиях, проведенных в Великобритании, популяционная частота АГС была оценена на уровне 1:12000



Скрининг новорожденных на АГС внедрен в 16 из 52 штатов США, в Новой Зеландии, Израиле и Японии.

В Канаде, Испании и Германии он проводится на уровне региональных программ.

Во Франции, Италии, Швейцарии и Швеции проводится испытание оценочных программ.

Три программы скрининга на АГС были прекращены: две в Италии, а третья экспериментальная программа в Шотландии (все по финансовым соображениям).

КЛАССИЧЕСКАЯ ГАЛАКТОЗЕМИЯ

McKusick - 230400

Аутосомно-рецессивный тип наследования

Обусловлена недостаточностью
галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы

Частота 1: 30 000-1:70 000

МЕТАБОЛИЗМ ГАЛАКТОЗЫ



Недостаточность галактокиназы

McKusick - 230200

Аутосомно-рецессивный тип наследования

Обусловлена недостаточностью
галактокиназы

Частота ?

1: 50 000

МЕТАБОЛИЗМ ГАЛАКТОЗЫ



Недостаточность эпимеразы



McKusick - 230350

Аутосомно-рецессивный тип наследования

Обусловлена недостаточностью
УДФ-галактозо-4 эпимеразы

Частота 1:70 000 - 1: 100 000

МЕТАБОЛИЗМ ГАЛАКТОЗЫ



Congenital Adrenal Hyperplasia



Определение: ВГН - недостаточность ферментной активности коры надпочечников, вызванное отсутствием кортизола и минералокортикоидов

Congenital Adrenal Hyperplasia

ВГН

Аутосомно рецессивное заболевание нарушающее синтез гормонов коры надпочечников

Различные стероидные гидроксилазы повреждаются, наиболее часто

недостаточность 21-гидроксилазы

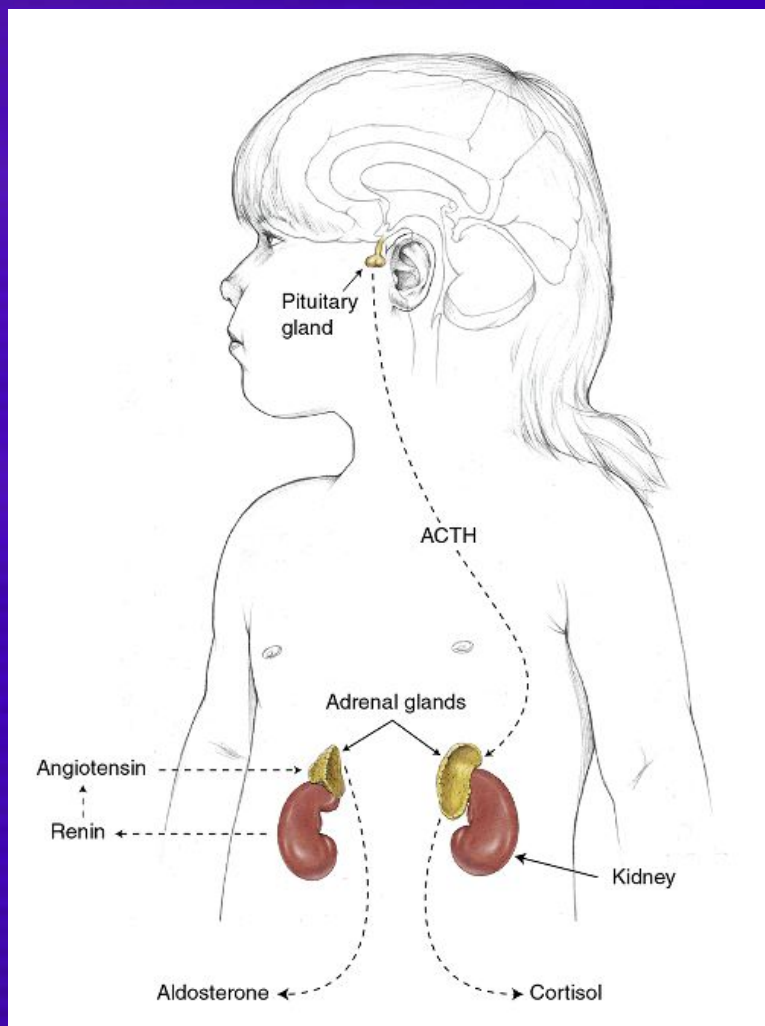
Недостаточность 21-гидроксилазы вызывает увеличение уровня 17-ОН-прогестерона и снижает уровень кортизола и альдостерона

Уровень АКТГ повышен, он стимулирует синтез андрогенов надпочечника; гиперпластическая реакция надпочечниковой железы



ВГН частота в различных странах

- США 1:15 300
- ГЕРМАНИЯ 1:7 000
- ИТАЛИЯ 1:5 558
- ШВЕЦИЯ 1:12 800
- ФРАНЦИЯ (mainland) 1:20 700
- БРАЗИЛИЯ 1: 7533
- ЯПОНИЯ 1:18 827
- НОВАЯ ЗЕЛАНДИЯ 1:21 269
- ФРАНЦИЯ (Reunion island) 1:4 100
- Yupik Eskimos (Alaska) 1:272



АКТГ стимулирует секрецию желез надпочечников. Продукция АКТГ ингибируется кортизолом. Если уровень кортизола низкий, происходит увеличение секреции АКТГ

Недостаточность 21-ОН-гидроксилазы клинически разделяется на следующие формы:

- классическая**
- тяжелая соль-теряющая форма ВГН**
- не соль теряющая форма ВГН (простая вириллизация)**
- не классическая, с началом на поздних сроках, умеренная не-соль теряющая**

Тяжелая соль-теряющая форма ВГН может приводить к надпочечниковой коме, которая обычно наблюдается примерно через неделю после рождения; опасно для жизни

Дефицит 21-гидроксилазы



- 42-летняя низкорослая (146 см) пациентка с адреногенитальным синдромом (АГС) с мужской внешностью, низким голосом, выраженной мускулатурой, широкой грудной клеткой, неполной лысиной и мужским типом оволосения (гирсутизм).
- У пациентки в возрасте 6 лет возникли признаки преждевременного полового созревания, в 8 лет прекратился рост (преждевременное закрытие эпифизов).

Соль-теряющая форма ВГН – наиболее часто встречаемая - 60 -80%

Тяжелая соль-теряющая форма ВГН может приводить к надпочечниковой коме, которая происходит через неделю после родов, сопровождаемая потерей натрия и обезвоживанием.

Проблемы с питанием, летаргия, рвота ведут к нарушению развития и смерти, что обычно происходит к 3-ему месяцу жизни.

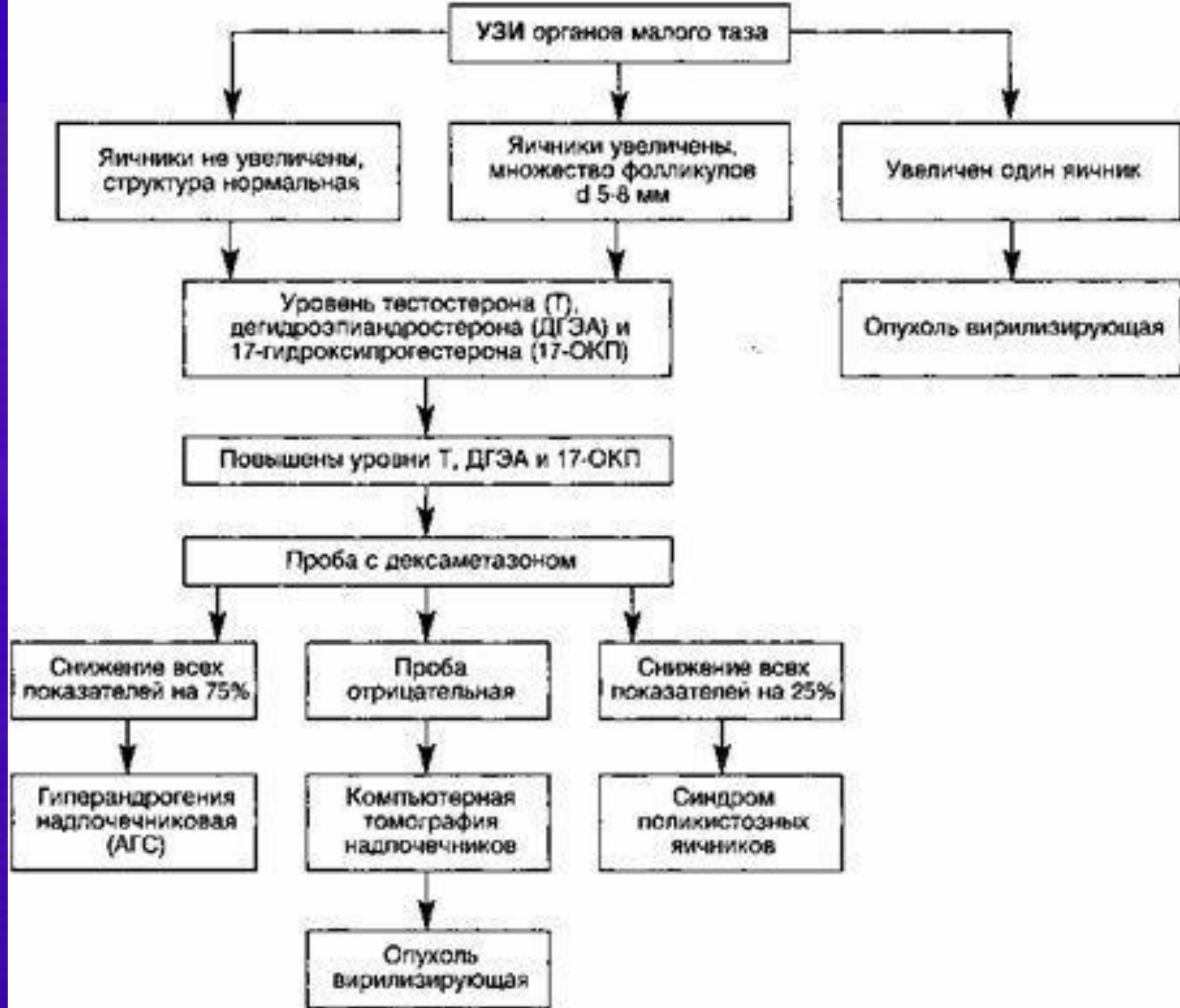


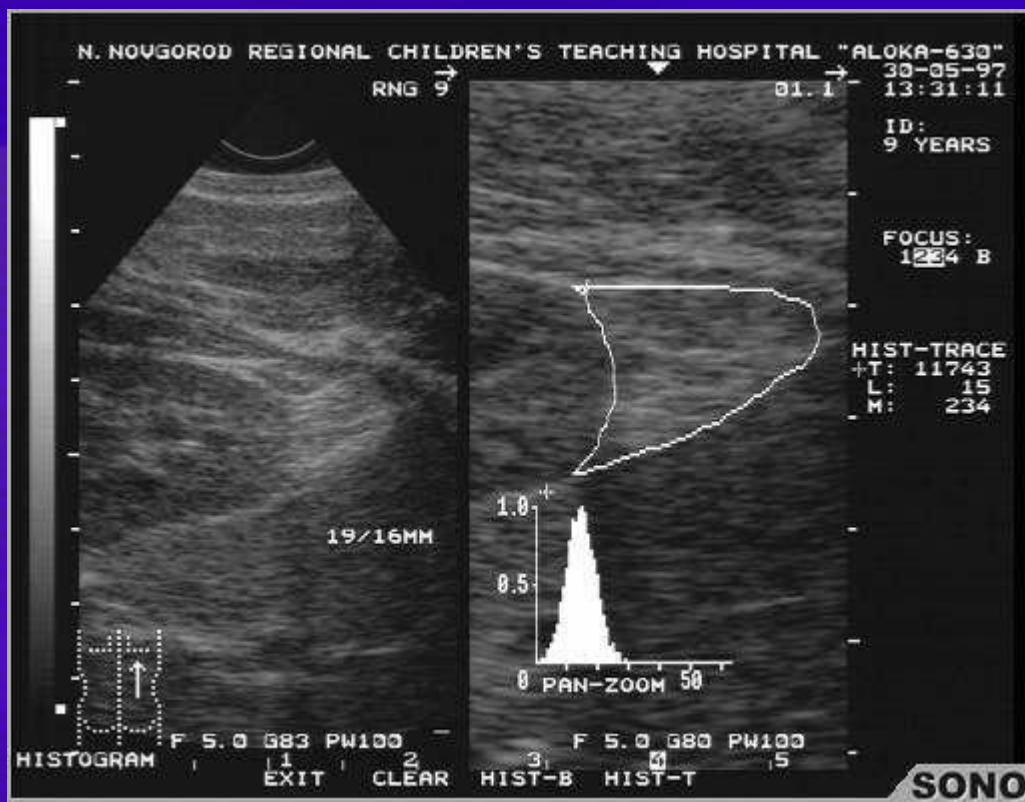
Классическая ВГН

Классическая ВГН (и соль-теряющая и не соль-теряющая) – имеет вирилизирующую форму, т.е. гиперпродукция андрогенов вызывает у девочек нарушение развития гениталий.

Неправильно определяется пол у девочек, т. е. плодам определяемым как мальчики (они имеют также и нормальные женские гениталии) – требуется хирургическая коррекция пола.

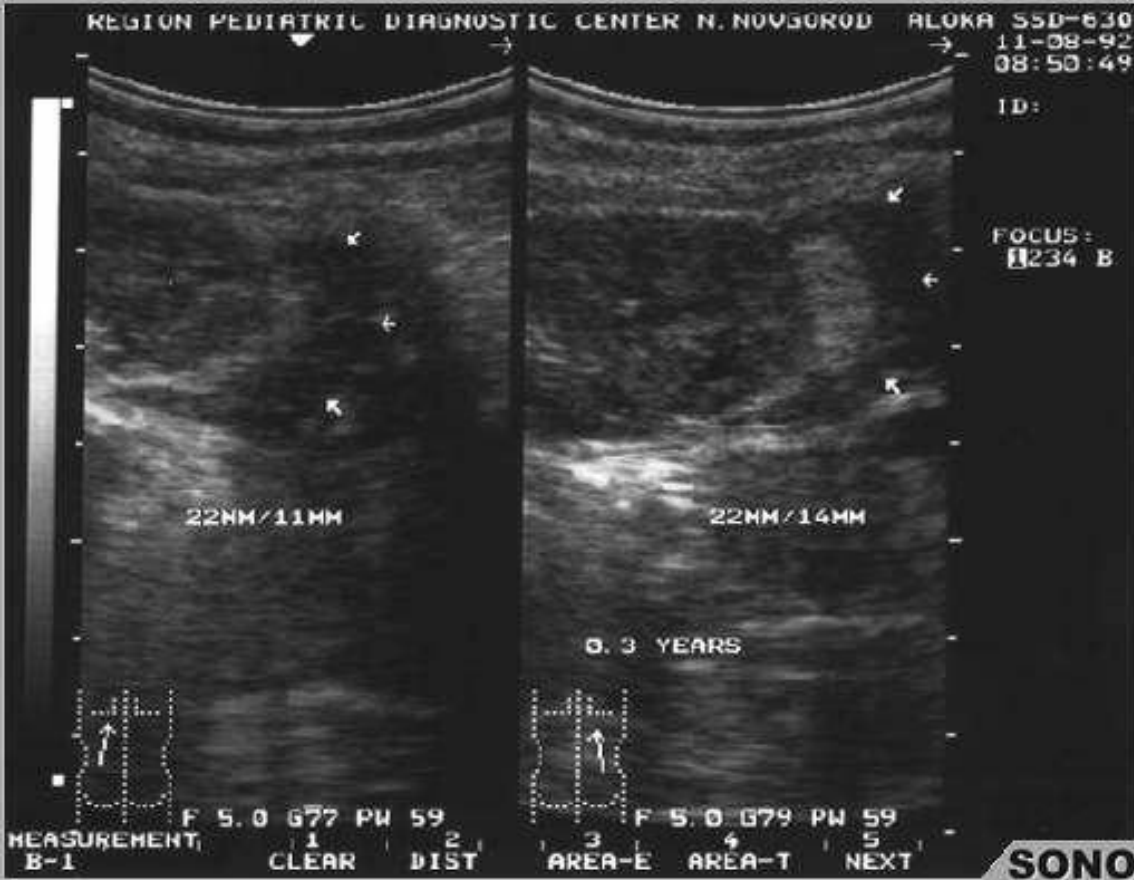






Гиперплазия надпочечников у пациента с вирильной формой врожденного АГС

- На снимке показано продольное сечение правого надпочечника с различной степенью увеличения изображения. Контур надпочечника обведен и показана гистографическая оценка эхоструктуры. Эхогенность ткани не изменена, размеры диффузно увеличены.



Надпочечники при АГС у пациента 3 мес.

- Надпочечники значительно увеличены в размерах (верхняя граница отмечена стрелками). Отчетливо дифференцируются медуллярный и корковый слои ткани надпочечника (различие эхогенности медуллярного и коркового слоев является вариантом нормы у детей в возрасте до года).

17-ОН-прогестерон: пороговые уровни

- Концентрация 17-ОН-прогестерона зависит от срока беременности – недоношенные дети имеют более высокий уровень 17-ОН-прогестерона (значения даются в нг/мл 17-ОН-прогестерона в сыворотке крови):

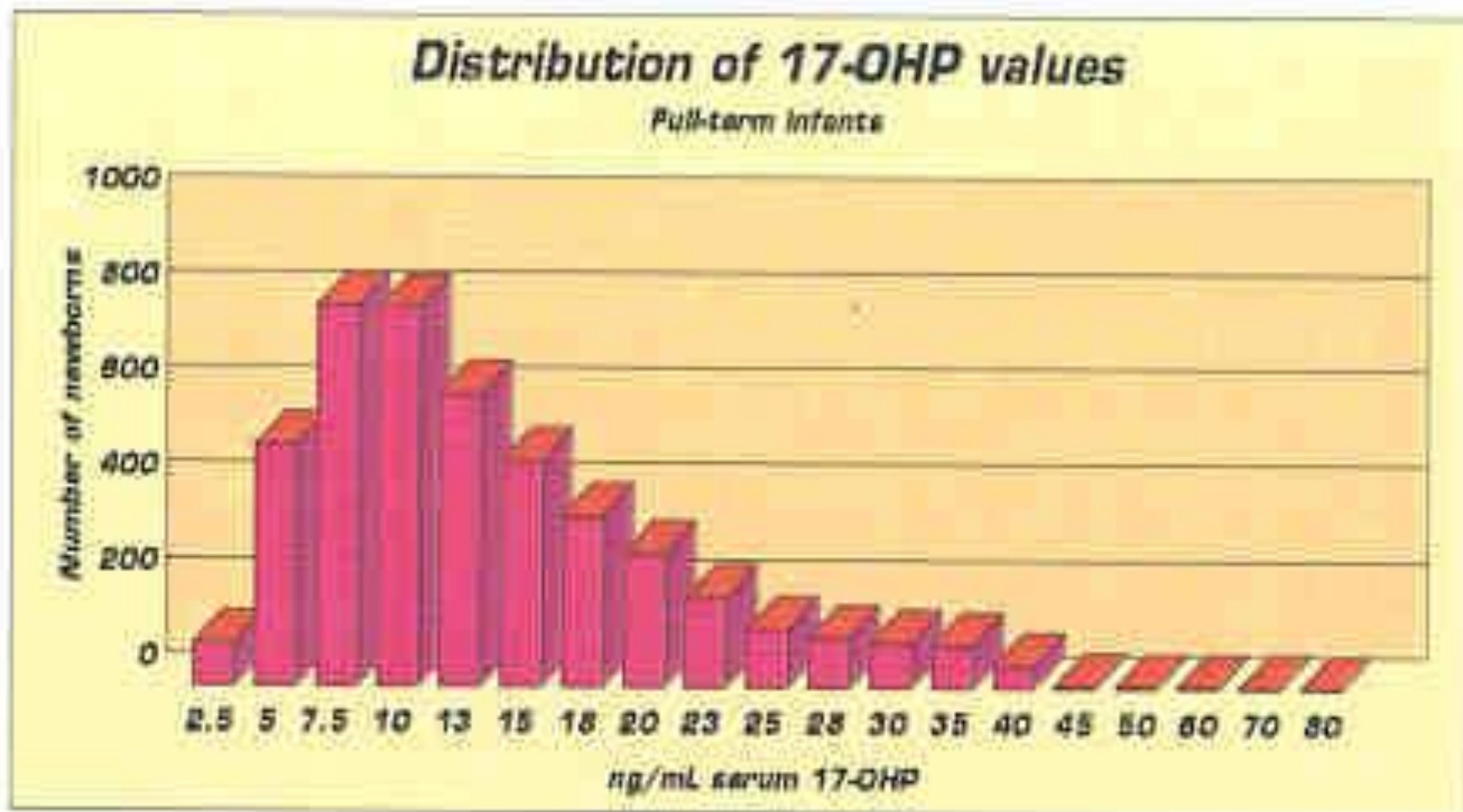
доношенные недоношенные*

Норма	< 22	< 44
Ретест	22 - 44	44 -73
Консультация врача	> 44	> 73

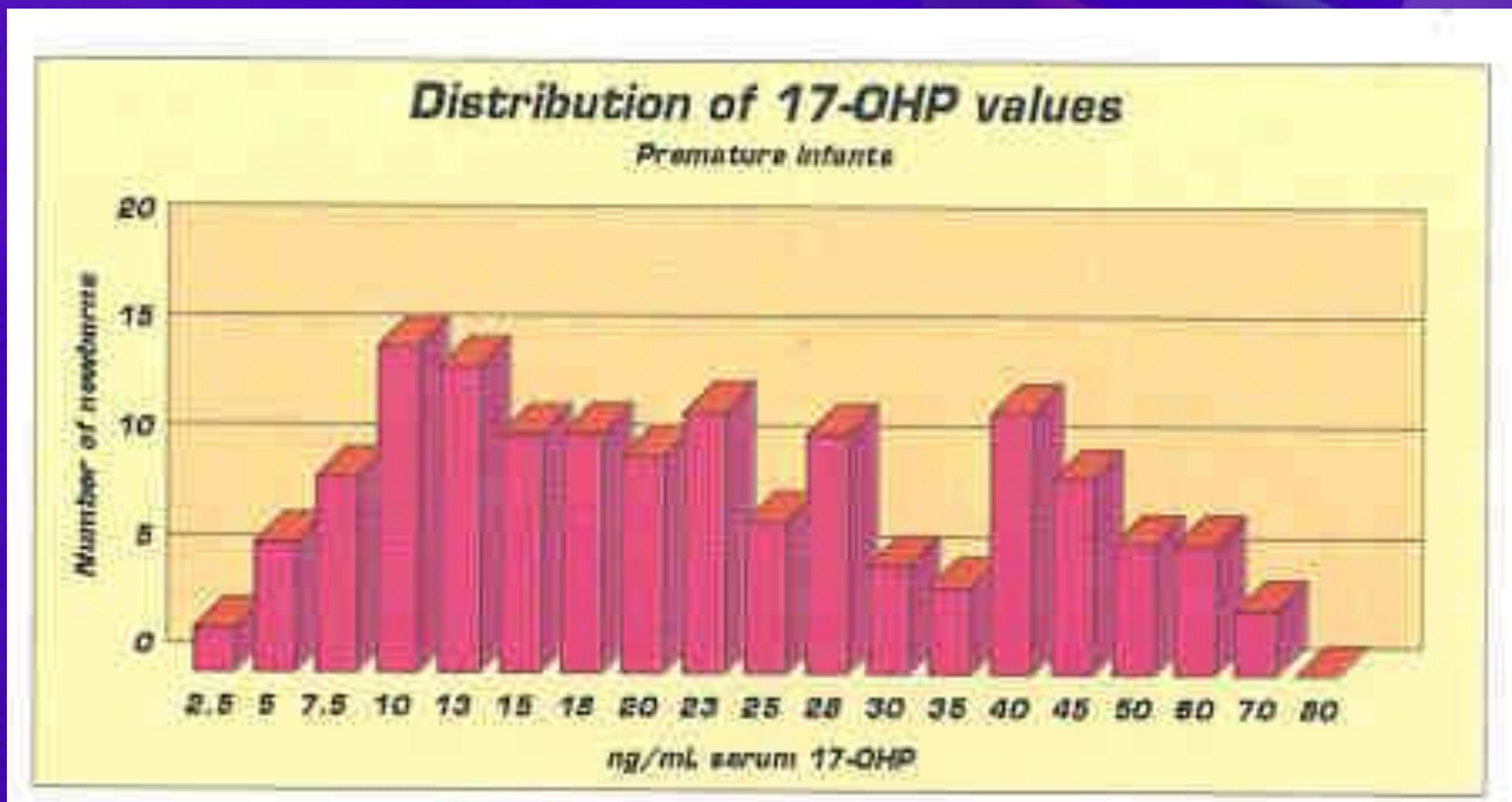
* вес < 2000 г;

можно также использовать и срок беременности в неделях

17-ОН-прогестерон распределение у новорожденных Доношенные, 4619 плодов



17-ОН-прогестерон распределение у новорожденных Недоношенные (153 плодов, < 33 нед.)



Лечение ВГН

- Гормонозаместительная терапия :
 - Глюкокортикоиды
 - Минералокортикоиды
- Девочкам требуется хирургическая коррекция
пола



Неонатальный скрининг методом ТМС

Применение ТМС позволяет выявлять одновременно в одном образце крови не менее 20 заболеваний.

Применение ТМС для целей популяционного скрининга расширяет ставит ряд новых задач, поскольку для многих заболеваний, выявляемых этим методом, эффективное лечение в настоящее время отсутствует.

С одной стороны, рано поставленный диагноз избавляет семью от долгих и трудных диагностических процедур в будущем. Семья оказывается в сфере медико-генетической помощи с возможностью пренатальной диагностики при последующих беременностях. Ранняя диагностика таких состояний, возможно,



Благодарю за внимание