

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)  
ГБПОУ РС (Я) «ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ»

Допущен(а) к защите

Зам. Директора по УР



*Иванова М.Н.*

Иванова М.Н.

«ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ СКРИНИНГА НОВОРОЖДЕННЫХ»

Выпускная квалифицированная работа по специальности 31.02.02 -  
Акушерское дело

Выполнила: студентка группы

АД-32 Дарамасва Кэрэчээнэ

Научный руководитель:

Корнилова Л.Ф.

г. Якутск 2018г.

## Содержание:

<b>I. Введение .....</b>	<b>3</b>
<b>Глава I . Скрининг новорожденных .....</b>	<b>5</b>
1.1 История появления скрининга .....	5
1.2 Виды и методы скрининга.....	7
1.3 Проведение процедуры скрининга .....	36
<b>Глава II. Анализ статистические данных по скринингу новорожденных .....</b>	<b>41</b>
2.1 Статистические данные по материалам НЦМ №1 Медицинского центра за 2011-2017г.г .....	41
<b>Вывод .....</b>	<b>46</b>
<b>Заключение .....</b>	<b>47</b>
<b>Список использованной литературы .....</b>	<b>48</b>

## **I. Введение**

В настоящее время часто рождаются дети с наследственными заболеваниями. Для предупреждения инвалидизации детей при выявлении наследственных заболеваний начинают наблюдение и лечение. Для этого всем новорожденным проводят скрининг в первые дни после рождения.

Скрининг новорожденных важен, потому что большинство тестируемых заболеваний никак не проявляются при рождении и даже в течение первых месяцев жизни. Ребенок выглядит здоровым, хотя имеет наследственный дефект. Но со временем появляются необратимые симптомы болезни, такие, как умственная отсталость, нарушение роста и развития, поражение легких, сердца, слепота и даже смерть. В настоящее время программы неонатального скрининга внедрены более чем в 50 государствах мира и насчитывают около 45 скринируемых наследственных заболеваний (нозологических форм). Главная цель неонатального скрининга — предотвращение развития болезни и тем самым сохранение жизни родившемуся младенцу.

### **Актуальность**

Раннее обнаружение заболевания и немедленное лечение на доклинической стадии болезни дает возможность предотвратить развитие заболевания, или избежать многих серьезных осложнений.

В настоящее время в Российской Федерации проводят скрининг на 5 наследственных заболеваний:

- Врожденный гипотериоз; Фенилкетонурия-Адреногенитальный синдром;
- Муковисцидоз; Галактоземия.

(Приказ №185 Приложение №1 МЗ РФ).

**Цель работы:** исследование проведения скрининга новорожденных.

**Задачи:**

1. Изучить болезни новорожденных, по которым проводится скрининг в России;
2. Провести анализ статистических данных скрининга новорожденных в РС(Я) по данным Медико-генетического отделения НЦМ №1 по 2011-2017 г.г.

## Глава I. Скрининг новорожденных

### 1.1 История появления скрининга

История скрининга новорожденных на генетические болезни началась во второй половине прошлого столетия, когда в 1962 г. R. MacCreedy и R. Guthrie организовали тестирование детей на фенилкетонурию (ФКУ), осуществляя сбор бланков из фильтровальной бумаги с сухими пятнами крови от каждого новорожденного в штате Массачусетс. Скрининг новорожденных дебютировал в качестве программы общественного здравоохранения в Соединенных Штатах в начале 1960-х годов, и в дальнейшем получил распространение во всем мире, с некоторыми отличиями в списке тестируемых заболеваний для каждой страны. Это связано с генетической природой большинства расстройств, на что в свою очередь влияет расовая принадлежность населения той или иной страны. Поэтому список рекомендуемых тестов варьируется в зависимости от преобладания той или иной генетической группы с соответствующими рисками. Первым расстройством, обнаруженным современными программами скрининга новорожденных была фенилкетонурия. Роберт Гатри разработал простой метод с использованием бактериального ингибирования, с помощью которого можно было обнаружить повышенный уровень фенилаланина в крови вскоре после рождения ребенка.

Открытие фенилкетонурии связывают с именем норвежского врача Ивара Асбьёрна Фёллинга, описавшего в 1934 году гиперфенилаланинемию, ассоциированную с задержкой умственного развития [1]. В Норвегии заболевание также известно под названием «болезни Фёллинга» (норв. Føllingssykdom) в честь открывателя. Успешное лечение впервые было разработано и проведено в Англии (Бирмингемский детский госпиталь) группой медиков под руководством Хорста Биккеля в начале 50-х годов XX века, однако настоящий успех пришёл только после широкого применения ранней диагностики фенилкетонурии по повышенному содержанию

фенилаланина в крови у новорождённых (метод Гатри, разработанный и внедренный в 1958—1961 гг). Со временем и накоплением опыта в диагностике и лечении фенилкетонурии стало ясно, что за это заболевание «отвечает» единственный ген, называемый PAH; ген фенилаланингидроксилаз. Выделены и описаны атипичные формы фенилкетонурии, разработаны новые методы лечения, в ближайшей перспективе — генотерапия этого тяжёлого заболевания, ставшего классическим образцом успешного оказания медицинской и организационной помощи при наследственной патологии.

Впервые гипотиреоз как заболевание был описан в 1873 году, а термин «микседема» (слизистый отёк кожи) по отношению к тяжёлым формам гипотиреоза стал употребляться с 1878 года.

## 1.2 Виды и методы скрининга

Анализ берется в роддоме на 4-е сутки у доношенных и на 7-е сутки у недоношенных младенцев. Несколько капель крови из пяточки малыша наносятся на специальную тест-полоску, которая высушивается и отправляется в лабораторию. В том случае, если роды проходили дома, анализ, как правило, проводится в детской поликлинике по месту жительства.

После рождения ребенка выполняют 2 вида скрининга: **неонатальный** и **аудиологический**. Неонатальный скрининг помогает выявить генетические расстройства, нарушения в работе иммунной системы и метаболизма. Скрининг проводится всем новорожденным. Нарушение метаболизма и связанные с этим заболевания являются наследственными. Данная процедура очень важна, так как тестируемые заболевания могут не проявляться при рождении и даже через несколько месяцев. Малыш, имея наследственный дефект, выглядит здоровым. Исследование позволяет выявить аномальные гены. Также можно узнать отсутствие и наличие нормальных белков.

Выполняют скрининг преимущественно в роддоме, однако после выписки малыша данную процедуру можно осуществить на дому.

Аудиологический скрининг позволяет определить возможные отклонения слуха и речи. С появлением на свет малыша это предугадать очень трудно. При раннем выявлении проблемы, ее легче устранить.

С помощью аудиологического скрининга можно выявить у новорожденного проблемы со слухом. Как и неонатальный скрининг, его выполняют в роддоме. В некоторых случаях процедуру выполняют в поликлинике по месту жительства. Ранее аудиологический скрининг был показан новорожденным, находящимся в группе риска. На данный момент

данное обследование выполняют всем новорожденным. Для скрининга используют специальный прибор аудиометр. На кончик зонда, который вставляется в ухо, надевают насадку. Аппарат подает сигнал в ухо малыша. Затем этот сигнал улавливает определенные клетки, на которые и реагирует прибор. Важно, чтобы ребенок находился в спокойном состоянии. Обследование желательно проводить в спящем состоянии.

Чтобы успокоить ребенка можно использовать пустышку, но в момент процедуры ее необходимо вынуть изо рта, так как сосание снижает результативность прохождения теста

В роддоме после рождения выполняется УЗИ. С помощью этой процедуры можно выявить дисплазию тазобедренных суставов и врожденный вывих бедренной кости. При выполнении УЗИ на ранних этапах и своевременном лечении удастся избежать осложнений и полностью устранить патологию. Также ультразвуковое обследование позволяет исследовать головной мозг. Процедура проводится через родничок. Благодаря этому исследованию можно выявить врожденные аномалии или заболевания, которые были обнаружены во внутриутробном периоде или после родов.

УЗИ скрининг позволяет исследовать внутренние органы. В категорию риска входят малыши, у которых еще во внутриутробном периоде обнаружили порок или аномалии в развитии некоторых органов.

Благодаря данной процедуре можно определить пять возможных наследственных заболеваний:

**1.Фенилкетонурия** (фенилпировиноградная олигофрения) — редкое наследственное заболевание группы ферментопатий, связанное с нарушением метаболизма аминокислот, главным образом фенилаланина. Сопровождается накоплением фенилаланина и его токсических продуктов, что приводит к тяжёлому поражению ЦНС, проявляющемуся, в частности, в



виде нарушения умственного развития. В большинстве случаев (классическая форма) заболевание связано с резким снижением или полным отсутствием активности печёночного фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, который в норме катализирует превращение фенилаланина в тирозин. До 1 % случаев фенилкетонурии представлено атипичными формами, связанными с мутациями в других генах, отвечающих за кодирование ферментов, обеспечивающих синтез кофактора фенилаланин-гидроксилазы — тетрагидробиоптерина (BH<sub>4</sub>). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения, болезнь Феллинга)-наследственное заболевание обмена аминокислот, в основе которого лежит нарушение перехода фенилаланина в тирозин. Частота заболевания среди новорожденных 1:10 000, в популяции 1-4:100 000, среди больных олигофренией - 2,4-4,2% случаев. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Патологоанатомически обнаруживают микроцефалию, микрогирию, нарушения миелинизации пирамидных и мозжечковых путей, ассоциативных и комиссуральных волокон зрительных нервов.

#### Патогенез фенилкетонурии

Основной метаболический блок при фенилкетонурии имеется в реакции перехода фенилаланина в тирозин, что является результатом наследственно обусловленной инактивации фермента фенилаланин-гидроксилазы. Недостаточное образование тирозина обуславливает нарушение миелинизации [Poser, 1962; Prensytal., 1968]. Нарушается также синтез адреналина, норадреналина и меланина из тирозина. В происхождении неврологических расстройств большое значение придается также токсическому влиянию недоокисленных продуктов метаболизма фенилаланина-фенилпировиноградной, фенилмолочной и

фенилуксусной кислот [Goldstein, 1962]. С. А. Нейфах и А. М. Шапошников (1965, 1969) отмечают также подавляющее действие кетокислот на ферменты, участвующие в метаболизме триптофана. В плазме крови больных фенилкетонурией понижено содержание ряда основных аминокислот на фоне резкого повышения фенилаланина [Лебедев В. Б., 1970]. Гиперфенилаланинемия приводит к повышенной экскреции фенилаланина с мочой.

### **Клиника фенилкетонурии**

Заболевание проявляется на первом году жизни отставанием в нервно-психическом развитии, нередко - судорожными припадками, нарушением пигментации кожи. Задержка психического развития выявляется уже к 3-5 мес. жизни: дети становятся безучастными к окружающему, не узнают родителей, не следят за игрушками. Судорожные припадки носят полиморфный характер (наряду с малыми припадками отмечаются большие развернутые припадки) и характеризуются устойчивостью к обычной антиконвульсивной терапии. В более позднем возрасте обращают на себя внимание повышенная возбудимость и раздражительность больных: дети постоянно находятся в движении, опрокидывают предметы, ломают игрушки. Становление двигательных функций происходит со значительным опозданием, особенно у детей с судорожными пароксизмами. Еще в большей степени выражена задержка речевых функций, словарный запас у детей в возрасте 2-4 лет ограничен отдельными простыми словами. В неврологическом статусе обнаруживаются изменения мышечного тонуса по спастическому или экстрапирамидному типу с феноменом «зубчатого колеса» (у части больных мышечный тонус понижен), разнообразные гиперкинезы. Отмечается также нарушение координации и плавности движений. Иногда у детей наблюдаются вялость, заторможенность, когда они часами остаются в одном положении.

Наиболее характерным является сочетание деменции с изменениями мышечного тонуса и гиперкинезами, у части больных - с судорожными припадками. Своеобразный признак фенилкетонурии - запах плесени или «мышинный» запах в палате или комнате, где находится больной, обусловленный наличием фенилуксусной кислоты в моче. Недостаток пигмента проявляется светлой окраской волос, кожи и голубым цветом радужной оболочки глаз. Слабая пигментация объясняется недостаточным образованием меланина из тирозина. Выделением аномальных метаболитов с кожей можно объяснить развитие экзематозных проявлений у части больных фенилкетонурией. Недостаточное образование адренергических гормонов из тирозина приводит к вялости детей, артериальной гипотонии.

### **Лабораторные исследования фенилкетонурии**

Для уточнения диагноза заболевания, особенно на ранних стадиях, проводится исследование аминокислот в 2 этапа: на первом используют экспресс-тесты, в частности с треххлористым железом на кетокислоты мочи, на втором - хроматографическое исследование аминокислот плазмы крови и мочи. Качественные пробы на фенилпировиноградную кислоту положительны у 2/3 нелеченных больных с фенилкетонурией. У всех больных обнаружено резкое повышение содержания фенилаланина в моче: его суточная экскреция в отдельных случаях превышает 300 мг (у здоровых детей 2,8-19 мг/сут). Диагностика фенилкетонурии должна включать не только экспресс-тесты, но и хроматографические методы. Это дает возможность проследить в динамике уровень фенилаланина и тирозина в плазме, поскольку гиперфенилаланинемия может оказаться вторичной и быть связанной с нарушениями метаболизма тирозина. Концентрация фенилаланина в крови определяет также показание к диетотерапии в случаях атипичной и скрытой фенилкетонурии.

## Лечение фенилкетонурии

Назначают диету с ограниченным содержанием фенилаланина и препараты цимогран, лофеналак и отечественный препарат гипофенат. Диета содержит главным образом овощные блюда, мед, фрукты и витамины. Под влиянием лечения у всех больных отмечается определенное улучшение состояния, выражающееся в урежении, а затем прекращении судорожных припадков, нормализации мышечного тонуса, увеличении двигательной активности, улучшении умственного развития. Одновременно наблюдаются более интенсивная пигментация кожных покровов, потемнение волос.

Отрицательных реакций на прием указанных препаратов обычно не отмечается, за исключением рвоты в первые дни приема у отдельных больных.

Следует отметить, что лечение фенилкетонурии, начатое ребенку после 1 года, устраняет ряд клинических проявлений болезни, однако интеллект полностью не нормализуется, что, по-видимому, связано с развитием необратимых изменений в мозге. Kang с соавт. (1970) считают, что диетическое лечение, начатое больным фенилкетонурией в возрасте 8 мес и старше, не приводит к сохранению нормального интеллекта, однако у половины детей наблюдалось уменьшение неврологических симптомов. Отмена диеты к 6-7-летнему возрасту больных не влияет на показатели их дальнейшего развития [Johnson, 1972].

**2. Гипотиреоз** (от гипо- и лат. (glandula) thyreoidea — щитовидная железа) — состояние, обусловленное длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы, противоположное тиреотоксикозу. Крайняя степень проявления клинической симптоматики гипотиреоза у взрослых — микседема, у детей — кретинизм. Гипотиреоз — это синдром, специфическое состояние организма, связанное с реакцией на низкий уровень концентрации гормонов щитовидной железы. При компенсации необходимого уровня

гормонов эти симптомы обычно исчезают. Гипотиреоз может быть связан с функциональной недостаточностью гормонов щитовидной железы или с патологическими процессами, влияющими на гормональный обмен.

Основная причина спонтанного гипотиреоза — аутоиммунный тиреоидит. Заболевание чаще поражает пожилых людей, преимущественно женщин. Патогенез различен, в зависимости от характера поражения:

- Первичный гипотиреоз связан с патологией щитовидной железы, ведущей к уменьшению массы железистой ткани щитовидной железы и торможению синтеза гормонов тироксина и трийодтиронина. Это может быть следствием аплазии или агенезии щитовидной железы, аутоиммунных процессов, йододефицита, дефицита селена;

- Вторичный гипотиреоз («центральный»), связан с выпадением тропной функции гипофиза (снижение продукции тиреотропина). Недостаточное поступление в организм гормонов щитовидной железы приводит к нарушению белкового, углеводного обмена, уплощению сахарной кривой после нагрузки глюкозой, к нарушению липидного, водно-солевого обмена.

Гипотиреоз - гетерогенный синдром, характеризующийся снижением или полным выпадением функции щитовидной железы и изменениями различных органов и систем, обусловленными недостаточным содержанием в организме тиреоидных гормонов.

#### **Этиология гипотиреоза:**

1. Первичного — обусловлен поражением самой щитовидной железы:

а) врожденного: гипоплазия или аплазия щитовидной железы; наследственно обусловленные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов

(врожденные дефекты ферментных систем, дефекты биосинтеза тиреоглобулина)

б) приобретенного: послеоперационный (струмэктомия); лечение радиоактивным йодом и ионизирующее облучение щитовидной железы (пострадиационный гипотиреоз); воспалительные заболевания щитовидной железы (тиреоидиты, особенно аутоиммунный); недостаточное поступление йода в организм (эндемический зоб и кретинизм); воздействие лекарственных препаратов (тиреостатиков, амиодорона); неопластические процессы в щитовидной железе

2. Вторичного – обусловлен поражением гипофизарной зоны и снижением секреции тиреотропина:

а) ишемия аденогипофиза вследствие обильной кровопотери во время родов или травмы

б) воспалительные процессы в области гипофиза

в) опухоль, исходящая из тиреотропинпродуцирующих клеток гипофиза

г) лекарственные воздействия (длительное лечение большими дозами резерпина, леводопы, парлодела)

д) аутоиммунное поражение гипофиза

3. Третичного – обусловлен поражением гипоталамуса и снижением секреции тиреолиберина:

а) воспалительные процессы в области гипоталамуса

б) черепно-мозговые травмы

в) опухоли головного мозга

г) лекарственные воздействия (лечение препаратами серотонина)

4. Периферического – обусловлен инактивацией тиреоидных гормонов в процессе циркуляции или снижением чувствительности периферических тканей к тиреоидным гормонам (семейное снижение чувствительности рецепторов тиреоидзависимых периферических тканей к тиреоидным гормонам; избирательная резистентность к Т4 и др.)

У 95% больных – первичный гипотиреоз, в 5% случаев – остальные этиологические формы.

#### **Патогенез гипотиреоза:**

Дефицит тиреоидных гормонов □

а) замедление синтеза и распада белка, накоплению в тканях гликопротеина муцина, гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, задерживающих воду и вызывающих слизистый отек тканей и органов

б) замедление распада и снижение утилизации липидов □ гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия □ быстрое развитие и прогрессирование атеросклероза

в) уменьшение всасывания глюкозы в кишечнике, замедление утилизации глюкозы клетками □ снижение процессов окислительного фосфорилирования и обмена глюкозы по пути гликолиза.

Все вышеперечисленное приводит к нарушению энергообразования, выраженным дистрофическим изменениям во всех органах и тканях, значительным изменениям функционального состояния нервной и эндокринной систем, изменениям электролитного обмена (гипокалиемии, гипернатриемии).

Патоморфология первичного гипотиреоза: атрофия железистой ткани щитовидной железы, значительное уменьшение фолликулов, разрастание фиброзной ткани, плоский фолликулярный эпителий

## **Клиническая картина гипотиреоза:**

### **1. Больные предъявляют следующие жалобы:**

- прогрессирующая общая и мышечная слабость, повышенная утомляемость, сонливость,
- ощущение постоянной зябкости
- увеличение массы тела, отечность лица, рук
- снижение памяти, затруднение речи
- запоры
- сухость кожи, выпадение волос
- нарушение половых функций
- изменение тембра голоса на низкий, грубый, снижение слуха (в связи с отеком евстахиевой трубы и структур среднего уха)

### **2.Объективно при осмотре:**

- больные адинамичны, апатичны, заторможены, сонливы, медлительны
- речь замедлена, больные с трудом произносят слова; голос низкий, грубый
- кожа бледно-желтоватая (бледная из-за анемии, желтоватая из-за снижения образования витамина А из провитамина А каротина), холодная (особенно кисти, стопы), выраженное шелушение и гиперкератоз в области локтевых, коленных суставов, пяточной области
- волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях (симптом Хертога), конечностях, растут очень медленно; ногти тонкие, легко ломаются, тусклые с продольной или поперечной исчерченностью



- лицо одутловато, с выраженным периорбитальным отеком, веки припухшие, губы утолщены

- температура тела снижена

- руки и ноги отечны (после надавливания углубления не остается)

- часто признаки гипотиреоидной миопатии – синдром Хоффмана: 1. гипертрофия проксимальных мышц; 2. мышечная слабость, болезненные мышечные спазмы; 3. скованность мышц после физической нагрузки; 4. замедленное расслабление мышц после физической нагрузки; 5. брадикардия

### 3. Исследование органов и систем:

а) сердечно-сосудистая система: кардиалгия вплоть до типичных приступов стенокардии; аритмии (характерна брадикардия, экстрасистолия); увеличение границ сердца (из-за миокардиодистрофии); гидроперикард (15-100 мл и более); глухость тонов сердца, интенсивный систолический шум в области верхушки сердца; ЭКГ: брадикардия, низкий вольтаж зубцов, снижение сегмента ST книзу от изолинии; нормальное или пониженное АД

б) дыхательная система: затруднение носового дыхания, вазомоторный ринит (из-за отека слизистой носа); предрасположенность к ОРВИ и пневмониям

в) пищеварительная система: хроническим гастрит (снижение аппетита, чувство тяжести в эпигастрии после еды, отрыжка воздухом, снижение кислотности и объема желудочного сока), нарушение всасывательной способности кишечника, нарушение моторной функции ЖКТ (тошнота, рвота, выраженные запоры, в тяжелых случаях – мегаколон и паралитическая кишечная непроходимость)

г) мочевыделительная система: снижение диуреза, задержка в организме жидкости и натрия (из-за уменьшения СКФ); предрасположенность к хроническому пиелонефриту

д) нервная система: мононейропатии (парестезии, онемение рук, ног, снижение сухожильных рефлексов); снижение памяти, умственной работоспособности, критичности к себе и окружающим, необщительность, заторможенность, сонливость; в тяжелых случаях – депрессия, галлюцинации, бред

е) эндокринная система: снижение образования кортизола и уменьшение его метаболизма; аменорея, бесплодие у женщин, отсутствие полового влечения, импотенция у мужчин; инсулинзависимый СД с частыми гипогликемическими состояниями

ж) система кроветворения: гипохромная анемия (из-за снижения всасывания железа в кишечнике и отсутствия стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на эритропоэз)

#### **Диагностика гипотиреоза:**

1) ОАК: гипохромная анемия, тенденция к лейкопении, лимфоцитоз, увеличение СОЭ

2) ОАМ: уменьшение диуреза, возможна протеинурия

3) БАК: увеличение содержания в крови холестерина, триглицеридов, пребета- и беталипопротеинов, снижено содержание общего белка и альбуминов

4) ЭКГ: брадикардия, низкий вольтаж зубцов, снижение интервала ST книзу от изолинии

5) ЭхоКГ: увеличение размеров сердца, признаки снижения сократительной способности миокарда, наличие гидроперикарда.

6) УЗИ щитовидной железы: уменьшение размеров при первичном гипотиреозе

7) рефлексометрия: удлинение рефлекса ахиллова сухожилия более 300 мс

8) исследование функционального состояния щитовидной железы: снижение в крови общего и свободного Т3 и Т4, снижение захвата <sup>131</sup>I щитовидной железой, повышение тироксин-связывающей способности сыворотки; тесты со стимуляцией тиреотропином (при первичном гипотиреозе уровень тиреоидных гормонов не повышается, при вторичном и третичном – повышается) и тиреолиберином (при первичном и третичном гипотиреозе уровень тиреоидных гормонов повышается, при вторичном – не повышается).

**Лечение первичного гипотиреоза** - заместительная терапия тиреоидными препаратами: L-тироксин / эутирокс таб. 50 и 100 мкг; трийодтиронин таб. 20 и 50 мкг; тиреотом (в 1 таб. 40 мкг Т4 и 10 мкг Т3) и тиреотом форте (в 1 таб. 120 мкг Т4 и 30 мкг Т3).

**3.Адреногенитальный синдром.** Развивается при недостаточной выработке гормонов корой надпочечников. Возникает при дефиците С21-гидроксилазы. Избыточное количество андрогенов влияет на формирование половых признаков. Органы малого таза начинают формироваться. В результате наблюдается рождение детей с гипертрофированным клитором. Лечение заключается в применении специальных лекарственных препаратов.

Адреногенитальный синдром (АГС) – наследственная патология, связанная с недостаточной выработкой ферментов корой надпочечников, сопровождающееся избытком половых гормонов и недостатком глюкокортикоидов.

Причина недостаточной секреции нормальных гормонов коры надпочечников у больных с адреногенитальным синдромом - врожденный дефицит активности ключевых ферментов синтеза кортизола, 21-гидроксилазы или 11-бета-гидроксилазы. Адреногенитальный синдром — это моногенное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. При нем надпочечники не обладают адекватной потребностям организма способностью синтезировать нормальный кортизол. Падение концентрации гормона во внеклеточной жидкости и плазме крови служит стимулом для роста секреции аденогипофизом кортикотропина.

Рост секреции кортикотропина обуславливает гиперплазию надпочечников. При этом надпочечники интенсивно образуют и высвобождают аномальные стероиды, обладающие биологической активностью андрогенов. В результате у женщин с адреногенитальным синдромом развивается вирилизм. Вирилизм (лат. *virilis*, мужской) - наличие у женщин вторичных мужских половых признаков, то есть гирсутизма (мужского типа оволосения), характерного для мужчин строения скелета и произвольных мышц, массивного клитора, а также низкого тембра голоса. Рост содержания стероидов со свойствами андрогенов в циркулирующей крови ведет к падению секреции аденогипофизом гонадотропинов. В результате у больных девочек не происходит становления нормального менструального цикла.

Врожденный дефицит активности 21-гидроксилазы как причина адреногенитального синдрома может приводить к низкому синтезу корой надпочечников альдостерона. Дефицит альдостерона обуславливает потерю организмом натрия. Снижение содержания натрия в организме ведет к падению объема внеклеточной жидкости.

## **Классификация адреногенитального синдрома:**

Врождённый адреногенитальный синдром

Неосложнённая (простая) вирилизирующая форма.

Вирилизм с гипертензивным синдромом

Вирилизм с гипотензивным синдромом

Приобретённый адреногенитальный синдром)

## **Симптомы адреногенитального синдрома:**

1. Вирильная форма – наиболее распространенная форма адреногенитального синдрома. Связана с недостаточностью 21-гидроксилазы. Данная форма поддается корректировке, при своевременном обнаружении и в среднем составляет 2/3 от всех пациентов с данной патологией. 2. Сольтерная форма – отличается более тяжелым течением, встречается на много реже, дети без правильного лечения погибают в первые месяцы жизни. К основным симптомам примешиваются симптомы диспепсии, снижением АД ит.д.

3. Гипертоническая форма – довольно редко встречающаяся форма, не всегда выделяемая в отдельную группу. При данной форме рано начинает проявляться стойкая артериальная гипертензия, не купируемая приемом «сердечных» препаратов, которая, при отсутствии должного лечения, может привести к почечной недостаточности и нарушениям церебрального (мозгового) кровообращения.

Среди основных симптомов можно выделить следующие:

1. Отставанием в росте и массе тела – больные в раннем детском возрасте отличаются сравнительно высоким ростом и большой массой тела, однако в среднем к 12 годам жизни рост прекращается или замедляется, и, как следствие во взрослом возрасте больные отличаются небольшим ростом.

2. Стойкая артериальная гипертензия – часто проявляется уже в раннем детском возрасте, однако сам по себе симптом не может считаться патогномоничным.

### **Диагностика:**

1. Первичный осмотр – обращает на себя внимание явная андрогенизация ребенка, оволесение, огрубение голоса, ярко выраженное увеличение в размерах половых органов.

2. Клинические анализы – определение уровня 17-ОПН (17-гидрокси-прогестерона), 17-КС в моче (17-кетостероидов), высокий уровень АКТГ, повышение уровня ДЭА (предшественник тестостерона).

3. УЗИ – не самый информативный метод, можно оценить состояние надпочечников (крайне сложно на УЗИ).

4. Рентгенография – оценивают точки окостенения, соответствия их с возрастной нормой (как правило, наблюдается ускорение роста).

5. МРТ и КТ – позволяет обследовать область надпочечников, определиться с имеющейся патологией, исключить опухолевый процесс.

### **Лечение**

Лечение адреногенитального синдрома включает в себя пожизненную заместительную терапию глюкокортикоидами. Доза препаратов подбирается индивидуально под контролем в суточной моче 17-кетостероидов. При сольтеряющей форме в дополнение назначают минералокортикоиды, а также хлорид натрия. При гипертонической форме в рационе ограничивают хлорид натрия (не более 3 грамм в сутки). При желании родителей или больного проводится пластика наружных половых органов – клиторэктомия, пластика влагалища. Огромное значение в лечении адреногенитального синдрома имеет психотерапия.

Вирильный синдром (вирилизм) - появление у женщин вторичных мужских половых признаков.

Гипертрихоз — заболевание, проявляющееся в избыточном росте волос, не свойственном данному участку кожи, не соответствующему полу и/или возрасту. Диспепсические проявления – неспецифичный симптом.

**4. Галактоземия** — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена веществ на пути преобразования галактозы в глюкозу (мутация структурного гена, ответственного за синтез фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы). Галактоза, поступающая с пищей в составе молочного сахара — лактозы, подвергается превращению, но реакция превращения не завершается в связи с наследственным дефектом ключевого фермента. Галактоза и её производная накапливаются в крови и тканях, оказывая токсическое действие на центральную нервную систему, печень и хрусталик глаза, что определяет клинические проявления болезни. Тип наследования галактоземии аутосомно-рецессивный. Заболевание проявляется в первые дни и недели жизни выраженной желтухой, увеличением печени, рвотой, отказом от еды, снижением массы тела, неврологической симптоматикой (судороги, нистагм (непроизвольное движение глазных яблок), гипотонией мышц; в дальнейшем обнаруживается отставание в физическом и нервно-психическом развитии, возникает катаракта. Тяжесть заболевания может значительно варьировать; иногда единственным проявлением галактоземии бывают лишь катаракта или непереносимость молока. Классическая галактоземия часто носит жизнеугрожающий характер. [1] Один из вариантов болезни — форма Дюарте — протекает бессимптомно, хотя отмечена склонность таких лиц к хроническим заболеваниям печени. При лабораторном исследовании в крови определяется галактоза, содержание которой может достигать 0,8 г/л; специальными методами (хроматография) удается обнаружить галактозу в

моче. Активность ферментов в эритроцитах резко снижена или не определяется, содержание ферментов увеличено в 10—20 раз по сравнению с нормой. При наличии желтухи нарастает содержание как прямого (диглюкуронида), так и непрямого (свободного) билирубина. Характерны и другие биохимические признаки поражения печени (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, положительные пробы на нарушение коллоидоустойчивости белков). Значительно снижается сопротивляемость по отношению к инфекции. Возможно проявление и геморрагического диатеза из-за уменьшения протеиносинтетической функции печени и уменьшения числа тромбоцитов — петехии.

Галактоземия — наследственная патология обмена веществ, обусловленная недостаточностью активности ферментов, принимающих участие в метаболизме галактозы. Неспособность организма утилизировать галактозу приводит к тяжелым поражениям пищеварительной, зрительной и нервной системы детей в самом раннем возрасте. В педиатрии и генетике галактоземия относится к редким генетическим заболеваниям, встречающимся с частотой один случай на 10 000 - 50 000 новорожденных.

Впервые клиника галактоземии была описана в 1908 году у ребенка, страдавшего сильным истощением, гепато- и спленомегалией, галактозурией; при этом заболевание исчезло сразу после отмены молочного питания. Позднее, в 1956 г. ученый Герман Келкер определил, что в основе заболевания лежит нарушение метаболизма галактозы.

### **Причины галактоземии**

Галактоземия является врожденной патологией, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу, т. е. заболевание проявляется только в том случае, если ребенок наследует две копии дефектного гена от каждого из родителей. Лица, гетерозиготные по мутантному гену, являются носителями



заболевания, однако у них тоже могут развиваться отдельные признаки галактоземии в легкой степени.

Превращение галактозы в глюкозу (метаболический путь Лелуара) происходит при участии 3-х ферментов: галактоза-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT), галактокиназы (GALK) и уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы (GALE). В соответствии с дефицитом этих ферментов различают 1 (классический вариант), 2 и 3 тип галактоземии.

Выделение трех типов галактоземии не совпадает с порядком действия ферментов в процессе метаболического пути Лелуара. Галактоза поступает в организм с пищей, а также образуется в кишечнике в процессе гидролиза дисахарида лактозы. Путь метаболизма галактозы начинается с ее превращения под действием фермента GALK в галактозо-1-фосфат. Затем при участии фермента GALT галактозо-1-фосфат преобразуется в УДФ-галактозу (уридилдифосфогалактозу). После этого с помощью GALE метаболит превращается в УДФ – глюкозу (уридилдифосфоглюкозу).

При недостаточности одного из названных ферментов (GALK, GALT или GALE) концентрация галактозы в крови значительно повышается, в организме накапливаются промежуточные метаболиты галактозы, которые вызывают токсическое поражение различных органов: ЦНС, печени, почек, селезенки, кишечника, глаз и др. Нарушение метаболизма галактозы и составляет суть галактоземии. Наиболее часто в клинической практике встречается классический (1 тип) галактоземии, обусловленный дефектом фермента GALT и нарушением его активности. Ген, кодирующий синтез галактоза-1-фосфатуридилтрансферазы, находится в околоцентромерном участке 2-ой хромосомы.

## Симптомы галактоземии

По тяжести клинического течения выделяют тяжелую, среднюю и легкую степени галактоземии.

Первые клинические признаки галактоземии тяжелой степени развиваются очень рано, в первые дни жизни ребенка. Вскоре после кормления новорожденного грудным молоком или молочной смесью возникает рвота и расстройство стула (водянистый понос), нарастает интоксикация. Ребенок становится вялым, отказывается от груди или бутылочки; у него быстро прогрессируют гипотрофия и кахексия. Ребенка могут беспокоить метеоризм, кишечные колики, обильное отхождение газов.

В процессе обследования ребенка с галактоземией неонатологом выявляется угасание рефлексов периода новорожденности. При галактоземии рано появляется стойкая желтуха различной степени выраженности и гепатомегалия, прогрессирует печеночная недостаточность. К 2-3 месяцу жизни возникают спленомегалия, цирроз печени, асцит.

Нарушения процессов свертывания крови приводит к появлению кровоизлияний на коже и слизистых оболочках. Дети рано начинают отставать в психомоторном развитии, однако степень интеллектуальных нарушений при галактоземии не достигает такой тяжести, как при фенилкетонурии. К 1-2 месяцам у детей с галактоземией выявляется двусторонняя катаракта. Поражение почек при галактоземии сопровождается глюкозурией, протеинурией, гипераминоацидурией. В терминальной фазе галактоземии ребенок погибает от глубокого истощения, тяжелой печеночной недостаточности и наложения вторичных инфекций.

При галактоземии средней тяжести также отмечается рвота, желтуха, анемия, отставание в психомоторном развитии, гепатомегалия, катаракта, гипотрофия. Галактоземия легкой степени характеризуется отказом от груди, рвотой после приема молока, задержкой речевого развития, отставанием

ребенка в массе и росте. Однако даже при легком течении галактоземии продукты обмена галактозы токсическим образом воздействуют на печень, приводя к ее хроническим заболеваниям.

Галактоземия может протекать в моносимптомной форме, при которой обнаруживается только поражение ЦНС, катаракта или диспепсические расстройства. Описан вариант бессимптомной (асимптоматической) галактоземии Дюарте, при которой недостаточность ферментов выявляется только при биохимическом исследовании крови.

Осложнения галактоземии включают цирроз печени, сепсис, кровоизлияния в стекловидное тело, первичную аменорею, синдром истощения яичников. При галактоземии у 50% детей дошкольного возраста выявляется моторная алалия, характеризующаяся трудностью организации и координации речевых движений, бедностью словарного запаса, обилием парафазий и персевераций при сохранном понимании обращенной речи.

### **Диагностика галактоземии**

Для снижения риска развития осложнений при галактоземии необходимо как можно более раннее выявление патологии. Возможна пренатальная диагностика галактоземии, включающая проведение биопсии хориона, амниоцентеза с последующим исследованием ворсин и амниотической жидкости.

В России, согласно современным стандартам, осуществляется скрининг новорожденных на следующие наследственные заболевания: фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, галактоземию, адреногенитальный синдром и муковисцидоз. Неонатальный скрининг проводится на 3-5 сутки у доношенных детей и 7-10 сутки – у недоношенных. С этой целью производится забор капиллярной крови, которая переносится на фильтровальную бумагу и в виде высушенных пятен отправляется в генетическую лабораторию.

Если при неонатальном скрининге у ребенка выявляется подозрение на галактоземию, проводится повторное решающее тестирование. В случае повторного обнаружения высокого уровня галактозы в крови или низкого уровня исследуемого фермента, ребенку устанавливается диагноз галактоземии. Сведения о таком ребенке сообщаются участковому педиатру, а семья новорожденного приглашается на консультацию генетика в медико-генетическую консультацию. Врач-генетик проводит подробный анализ родословной, выполняет генетическое тестирование для выявления мутантного гена, объясняет специфику питания ребенка с галактоземией.

Иногда для диагностики галактоземии прибегают к определению уровня галактозы в моче, проведению нагрузочных проб с галактозой и глюкозой. Мониторинг биохимических показателей крови и общего анализа крови и мочи при галактоземии позволяет определить степень повреждения внутренних органов (почек, печени и др.).

Дети с галактоземией нуждаются в консультации детского невролога, детского офтальмолога, проведении электроэнцефалографии, УЗИ органов брюшной полости, биомикроскопии глаза. В некоторых случаях показана пункционная биопсия печени.

Галактоземию следует дифференцировать от других гликогенозов, сахарного диабета I типа, врожденной атрезии желчных протоков, гепатита, гемолитической болезни новорожденных.

### **Лечение галактоземии**

Основная роль в лечении галактоземии принадлежит диетотерапии. Особенность питания при галактоземии заключается в пожизненном исключении из рациона продуктов, содержащих лактозу и галактозу: любого молока (женского, коровьего, козьего, детских молочных смесей, низколактозных смесей и пр.), всех молочных продуктов, хлеба, выпечки, колбас, конфет, маргаринов и др. При галактоземии запрещается

употребление растительных и животных продуктов, содержащих потенциальные источники галактозы - галактозиды (бобовые, соя) и нуклеопротеины (почки, печень, яйца и др.).

Дети, страдающие галактоземией, обеспечиваются специальными смесями на основе изолята соевого белка, гидролизата казеина, синтетических аминокислот, а также безлактозными казеинпреобладающими молочными смесями. С 4-х месячного возраста вводятся фруктовые и ягодные соки; с 4,5 месяцев - фруктовое пюре; с 5 месяцев - овощное пюре; с 5,5 месяцев - безмолочные каши из кукурузной, гречневой или рисовой муки в разведении специализированной смесью; с 6 месяцев - мясной прикорм на основе мяса кролика, цыпленка, индейки, говядины; с 8 месяцев - рыба. Альтернативным источником углеводов для пациентов с галактоземией служат продукты на основе фруктозы.

Для улучшения метаболических процессов назначаются поливитамины, кокарбоксилазу, АТФ, оротат калия. Лицам с галактоземией противопоказан прием спиртовых настоек и гомеопатических препаратов, поскольку последние содержат лактозу.

Дети с речевыми нарушениями нуждаются в консультации логопеда и целенаправленной работе по коррекции ОНР.

### **Прогноз и профилактика галактоземии**

Лечение галактоземии, начатое с первых дней жизни позволяет избежать развития цирроза, катаракты, олигофрении. Если лечение начато в более поздние сроки, когда уже произошло поражение печени и ЦНС, с помощью рациональной диетотерапии прогрессирование заболевания можно замедлить. При тяжелых формах галактоземии может быть летальный исход.

Диспансерное наблюдение ребенка с галактоземией осуществляется педиатром, генетиком, диетологом, детским окулистом и детским неврологом. Детям с галактоземией присваивается инвалидность.

Учитывая наследственную обусловленность галактоземии, медико-генетическое консультирование рекомендуется пройти будущим родителям, в чьих семьях есть родственники или дети с данным заболеванием. Беременным с высоким риском рождения ребенка с галактоземией, следует ограничить употребление молочных продуктов.

**5. Муковисцидоз (кистозный фиброз)** — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желёз внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания. Муковисцидоз представляет собой особый интерес не только из-за широкой распространенности, но и потому, что это одно из первых наследственных заболеваний, которое пытались лечить. 70 % случаев муковисцидоза выявляются в течение первых 2 лет жизни ребёнка. С внедрением неонатального скрининга время выявления значительно сократилось. Общие признаки: отставание в физическом развитии, рецидивирующие хронические заболевания органов дыхания, полипы носа, упорно текущий хронический гайморит, хронический бронхит, рецидивирующий панкреатит, дыхательная недостаточность. Хронические колиты, холециститы у родственников.

Муковисцидоз (кистозный фиброз) - заболевание, сопровождающееся генерализованным поражением экзокринных желёз. Это распространённое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание наблюдают у детей с частотой от 1:2000 до 1:12 000 новорождённых. Муковисцидоз широко распространён как в индустриально развитых странах Западной Европы, так

и в США, где количество диагностированных больных составляет 7-8:100 000 населения.

### **Этиология и патогенез**

Ген муковисцидоза открыли в 1989 г. В результате мутации гена нарушается структура и функция специфического белка (трансмембранного регулятора МВ), локализующегося в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки поджелудочной железы, желёз кишечника, бронхолёгочной системы, мочевого тракта, и регулирующего транспорт ионов хлора между этими клетками и межклеточной жидкостью. Патогенез поражения отдельных органов и систем при муковисцидозе связан с выделением слизеобразующими железами секрета повышенной вязкости. Ранние лёгочные изменения (на 5-7-й неделе жизни ребёнка) связаны с гипертрофией бронхиальных слизистых желёз и гиперплазией бокаловидных клеток. Вязкий бронхиальный секрет тормозит работу реснитчатого эпителия и приводит к нарушению дренажной функции бронхов. Присоединение патогенной микрофлоры (чаще всего золотистого стафилококка, синегнойной и гемофильной палочек) приводит к развитию хронического воспалительного процесса. Для муковисцидоза характерно формирование диффузного пневмофиброза, бронхоэктазов, что в сочетании с эмфиземой приводит к развитию лёгочной гипертензии, лёгочного сердца, правожелудочковой недостаточности.

Обтурация выводных протоков поджелудочной железы вязким секретом нарушает её внешне- и внутрисекреторную деятельность. Это проявляется в основном нарушением ассимиляции жиров и стеатореей. Аналогичные изменения желёз кишечника в сочетании с нарушением функции поджелудочной железы вызывают мекониальную кишечную непроходимость у новорождённых, выпадение прямой кишки и дистальную интестинальную обструкцию у детей более старшего возраста.

## Клиническая картина

Выделяют три основные клинические формы муковисцидоза.

Смешанная форма с поражением ЖКТ и бронхолёгочной системы (78-80%).

Преимущественное поражение лёгких (15-20%).

Преимущественное поражение ЖКТ (5%).

В период новорождённости у детей может развиваться кишечная непроходимость (мекониевый илеус), сопровождающаяся рвотой, вздутием живота, неотхождением мекония, нарастающим токсикозом и эксикозом. Однако чаще муковисцидоз манифестирует в грудном возрасте в связи с переводом ребёнка на смешанное вскармливание. Появляются обильный зловонный замазкообразный жирный стул (изменения связаны с нарушением внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы), увеличение печени, прогрессирует дистрофия, возможно выпадение прямой кишки. Характерен внешний вид детей: сухая серовато-землистая кожа, худые конечности с деформацией концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек», расширенная, нередко деформированная грудная клетка, большой вздутый живот. Затем в клинической картине начинают преобладать бронхолёгочные изменения, определяющие прогноз более чем у 90% больных муковисцидозом. Больных беспокоят упорный навязчивый кашель, бронхорея, одышка. Чрезмерная вязкость мокроты способствует присоединению вторичной инфекции и развитию прогрессирующего хронического бронхолёгочного процесса с диффузным пневмофиброзом, бронхоэктазами, кистами, ателектазами, зонами ограниченного пневмосклероза. Постепенно нарастает лёгочно-сердечная недостаточность.

Муковисцидоз может осложниться развитием пневмоторакса, пиопневмоторакса, кровохарканья, лёгочного кровотечения.



## **Лабораторные и инструментальные исследования**

Для диагностики муковисцидоза применяют определение концентрации хлоридов в потовой жидкости, которое проводят не менее трёх раз. При муковисцидозе концентрация хлоридов в потовой жидкости превышает 60 ммоль/л. При получении пограничных значений концентрации хлоридов в поте (40-60 ммоль/л) необходимо провести анализ ДНК. В настоящее время с успехом применяют пренатальную ДНК-диагностику.

При рентгенографии органов грудной клетки выявляют эмфизему, мигрирующие ателектазы, участки инфильтрации лёгочной ткани и пневмосклероза, усиление и деформацию лёгочного рисунка. При бронхоскопии обнаруживают диффузный гнойный эндобронхит, при бронхографии - распространённый деформирующий бронхит и двусторонние бронхоэктазы. В копрограмме выявляют большое количество нейтрального жира.

### **Диагностика и дифференциальная диагностика**

Основные диагностические критерии муковисцидоза:

муковисцидоз у sibсов;

- рано развившийся, торпидный к терапии хронический бронхолёгочный процесс;

- типичный кишечный синдром;

- положительный тест на определение хлоридов в поте.

Дифференциальную диагностику проводят с врождёнными бронхолёгочными дисплазиями и пороками развития, коклюшем, затяжным бронхообструктивным синдромом.

## Лечение

Лечение при муковисцидозе включает постоянное очищение бронхиального дерева, антибиотикотерапию и нормализацию питания больных.

Для очищения бронхиального дерева показаны муколитики в больших дозах перорально и в аэрозолях, постуральный дренаж, вибромассаж, аутогенный дренаж, форсированная экспираторная техника дыхания, бронхоскопические санации.

Антибиотикотерапию следует проводить с учётом результатов микробиологического исследования. При муковисцидозе назначают высокие дозы антибиотиков бактерицидного действия, пролонгированные (2-3 нед) курсы лечения, комбинации препаратов для преодоления резистентности микрофлоры; при обострениях заболевания показано внутривенное введение антибиотиков в сочетании с ингаляционным. В последнее время антибиотики назначают не только во время обострения, но и с профилактической целью при хронической колонизации бронхиального дерева синегнойной палочкой. Используют цефалоспорины II-III поколения, аминогликозиды, карбапенемы. Широко применяют курсы ингаляционной антибактериальной терапии, перорального приёма антисинегнойных препаратов из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин), внутривенное введение антибиотиков в домашних условиях, что позволяет уменьшить возможность перекрёстного инфицирования и материальные затраты, повысить качество жизни больных.

Для нормализации питания больных необходимы высококалорийная диета без ограничения жиров, постоянный приём ферментных препаратов, покрытых оболочкой, резистентной к желудочному соку (например, креон, панцитрат), приём жирорастворимых витаминов А, D, E, K.

В настоящее время разработана генно-инженерная терапия муковисцидоза.

## **Диспансерное наблюдение**

Больных муковисцидозом необходимо наблюдать в специализированных центрах, сеть которых создаётся в нашей стране. Больных с периодичностью 1 раз в 3 мес подвергают детальному обследованию, включающему антропометрию, определение функции внешнего дыхания, общие клинические анализы крови и мочи, копрограмму, анализ мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. По результатам обследования корректируют лечебно-реабилитационный режим. Не реже 1 раза в год необходимо проводить рентгенографию грудной клетки, определение костного возраста, биохимический и иммунологический анализы крови, ЭхоКГ и УЗИ органов брюшной полости. В последние годы больных активно наблюдают и лечат в дневных стационарах и назначают антибактериальную терапию на дому.

## **Прогноз**

Прогноз при муковисцидозе остаётся неблагоприятным и определяется тяжестью бронхолёгочных изменений. Рано манифестировавший муковисцидоз протекает тяжелее, особенно у детей, перенёсших мекониевый илеус. Значительно ухудшается прогноз при хронической колонизации бронхиального дерева синегнойной палочкой. В то же время успехи диагностики и терапии муковисцидоза привели к значительному увеличению выживаемости больных. Так, если в 50-е гг. XX века около 80% больных умирали в возрасте до 10 лет, то в настоящее время средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом составляет 29 лет и более.

### 1.3 Проведение процедуры скрининга

1. Для проведения неонатального скрининга производится забор образцов крови у новорожденных детей в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь женщинам в период родов, в соответствии с Рекомендациями по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания.

2. В случае отсутствия в документации новорожденного ребенка отметки о взятии образца крови при его поступлении под наблюдение в детскую поликлинику по месту жительства или переводе по медицинским показаниям в больничное учреждение забор образцов крови для проведения исследования осуществляется в соответствии с Рекомендациями по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания.

3. Лабораторные исследования образцов крови новорожденных детей, лабораторный контроль качества лечения больных детей, медико-генетическое консультирование с последующей пренатальной диагностикой семьи, имеющей ребенка с наследственным заболеванием, осуществляется медико-генетической консультацией (центром).

4. Для проведения неонатального скрининга необходимо обеспечить:

- укомплектование штата медико-генетической консультации (центр должностями врачей-генетиков, врачей-лаборантов-генетиков, фельдшеров-лаборантов и лаборантов в связи с расширением задач по проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания и с учетом увеличения объема работы;

- включение в штат медико-генетической консультации (центр должностей врача детского эндокринолога, врача-диетолога, медицинского психолога, биолога, химика-эксперта;

- оснащение медико-генетической консультации (центра) необходимыми оборудованием и расходными материалами;

- выделение отдельных помещений для забора крови у новорожденных детей, проведения лабораторных исследований, хранение образцов крови, обучение медицинского персонала, участвующего в проведении неонатального скрининга;

- направление образца крови или новорожденного ребенка, независимо от места его пребывания, на подтверждающую диагностику в срок до 4 часов по получении вызова из медико-генетической консультации (центра);

- госпитализацию в больничное учреждение новорожденного ребенка, нуждающегося в дополнительном обследовании и уточнении диагноза наследственного заболевания, по направлению медико-генетической консультации (центра).

5. Проведение молекулярно-генетических или клинических исследований при выявлении у новорожденного ребенка наследственного заболевания может быть осуществлено на базе действующих или вновь создаваемых молекулярно-генетических лабораторий медико-генетических консультаций (центров) или в лабораториях (отделениях) федеральных специализированных медицинских учреждений, федеральных государственных высших учебных заведений.

Образец крови берут из пятки новорожденного через 3 часа после кормления на 4 день жизни у доношенного и на 7 день - у недоношенного ребенка.

Забор образцов крови осуществляется на специальные фильтровальные бумажные тест-бланки (далее - тест-бланк)

Перед забором образца крови пятку новорожденного ребенка необходимо вымыть, протереть стерильной салфеткой, смоченным 70-градусным спиртом.

Во избежание гемолиза крови обработанное место следует промокнуть сухой стерильной салфеткой.

Прокол пятки новорожденного ребенка осуществляется одноразовым скарификатором, первая капля крови снимается стерильным сухим тампоном.

Мягкое надавливание на пятку новорожденного ребенка способствует накоплению второй капли крови, к которой перпендикулярно прикладывается тест-бланк, пропитываемый кровью полностью и насквозь в соответствии с указанными на тест-бланке размерами (5 пятен). Вид пятен крови должен быть одинаковым с обеих сторон тест-бланка. Тест-бланк высушивается в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности не менее 2 часов, без применения дополнительной тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей.

Работник, осуществляющий забор образцов крови, не затрагивая пятен крови, шариковой ручкой, разборчиво, записывает сведения о ребенке

Тест-бланки ежедневно собираются и проверяются на качество забора крови и правильность их заполнения.

Во избежание загрязнения тест-бланки упаковываются не соприкасаясь пятнами, герметично, в чистый конверт и в специальной упаковке с соблюдением температурного режима (+2° - +8° С) доставляются для проведения исследований в медико-генетическую консультацию не реже одного раза в 3 дня с 8 часов до 15 часов ежедневно.

Исследование образцов крови проводится в медико-генетической консультации в срок до 10 дней после забора образца крови.

## **Направление проб крови.**

Забор крови осуществляется натощак или через 3 часа после еды в любое время в количестве 3-6 мл. в вакуумную пробирку Vacutainer. Используются два типа пробирок:

- BD Vacutainer для получения сыворотки без геля, пластиковые, красная крышка.

- BD Vacutainer II с разделительным гелем для получения и отделения сыворотки, пластиковые, желтая крышка.

Порядок использования пробирки без геля (с красной крышкой):

- После забора крови образец перемешать путем переворачивания пробирки 5-6 раз для лучшего смешивания с активатором свертывания;

- Дождаться полного свертывания крови, минимум 60 мин;

- Центрифугировать в стандартной гематологической центрифуге в течение 10 мин;

Пробирки с красной крышкой доставляются в лабораторию в течении 24 часов, не более 3 суток после получения образца при условии хранения при температуре от +2 до +8С. При транспортировке поддерживать температуру от +2 до +8С, для чего использовать термоконтейнеры ихладопакеты. Пробирки с красной крышкой не замораживать. Замораживание пробирки без геля приводит к гемолизу и невозможности использования образца.

Порядок использования пробирки с разделительным гелем (с желтой крышкой):

Для лучшего отделения сгустка крови от сыворотки в пробирки добавлен гель, предназначенный для образования стойкого барьера между клеточными компонентами и сывороткой во время центрифугирования. Гель

твердеет и образует барьер между форменными элементами крови и сывороткой. Устойчивый барьер формируется через 5 мин после окончания центрифугирования.

- После забора крови образец перемешать путем переворачивания пробирки 5-6 раз для лучшего смешивания с активатором свертывания;

- Дождаться полного свертывания крови, минимум 30 минут;

- Центрифугировать в стандартной центрифуге в течение 15 минут при 2500-2700 об/мин. Повторное центрифугирование не допускается, может произойти гемолиз.

Пробирки с желтой крышкой доставляются в лабораторию в течение 24 часов, но не более 3 суток после получения образца при условии хранения при температуре от +2 до +8С. При невозможности доставки образцов в лабораторию в течение 3 суток с момента забора крови, пробирки необходимо заморозить при температуре -20С.

При транспортировке в лабораторию сохранять температурный режим, для чего использовать термоконтейнеры и хладопакеты. Оттаивание и повторное замораживание образцов не допускается.

Все пробирки необходимо маркировать этикетками со штрих-кодами. Этикетки парные: один экземпляр приклеивается на направлении, второй- на пробирке. Пробирки сопровождаются специальным направлением реестром согласно приказу МЗ РС(Я).

Результаты исследований на каждую беременную необходимо получить при следующей поставке образцов в лаборатории медико-генетической консультации.

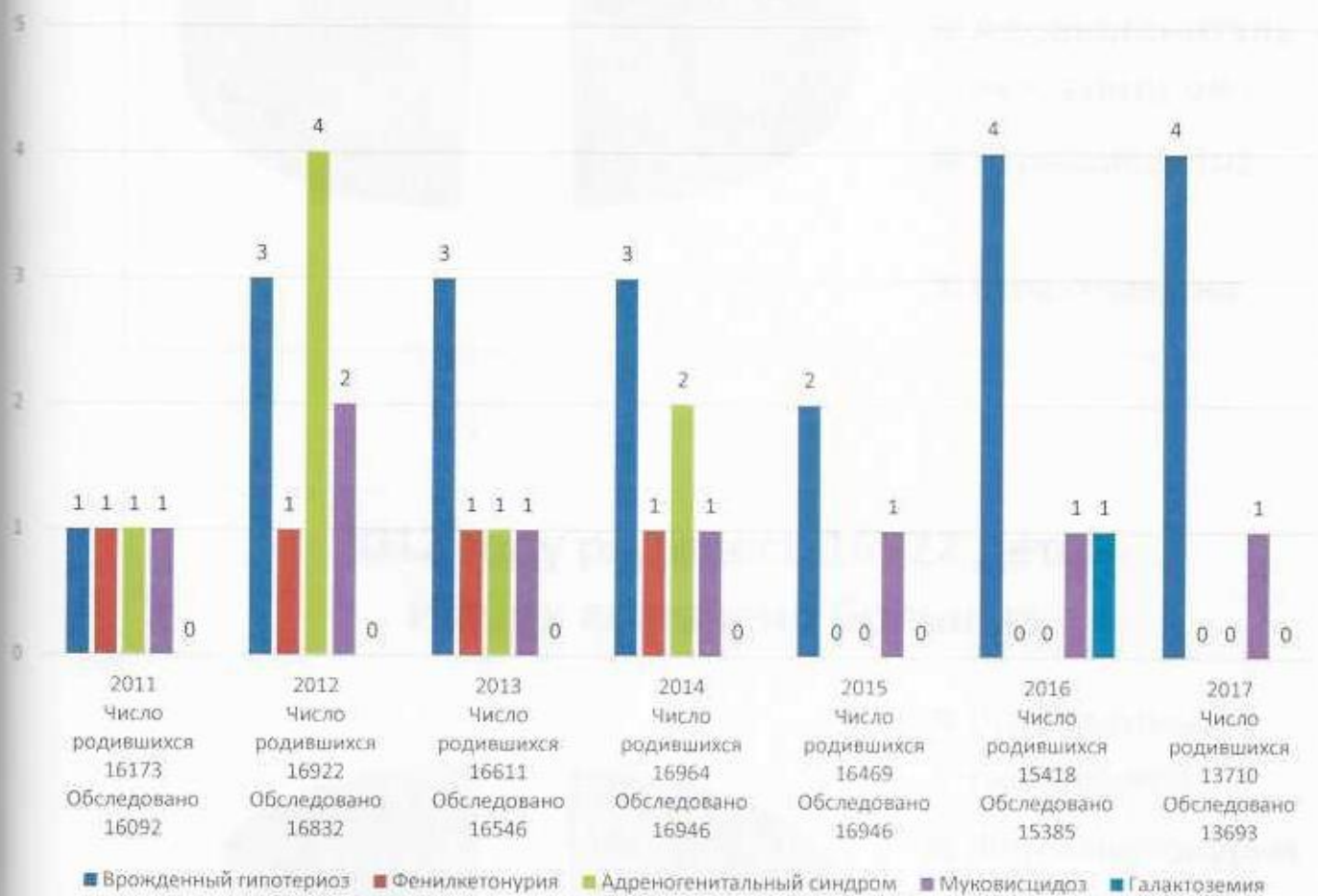


## Глава II. Анализ статистических данных скрининга новорожденных РС(Я)

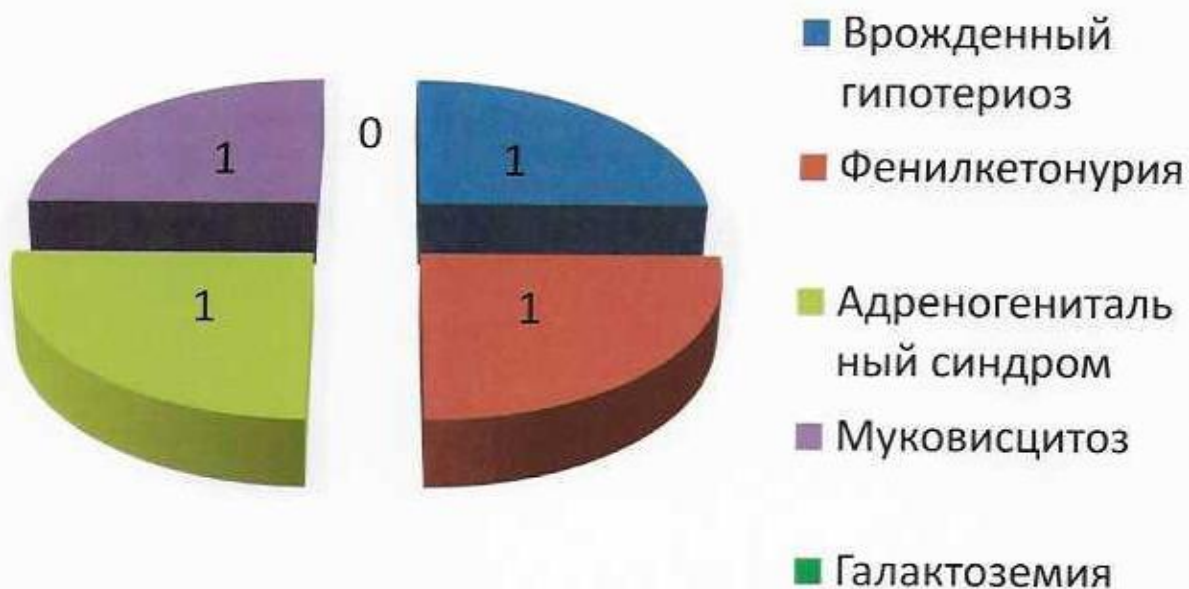
### 2.1 Статистические данные по материалам НЦМ №1 Медицинского центра г.Якутска

#### Неонатальный скрининг в Республике Саха (Якутия) по годам

Выявлено больных



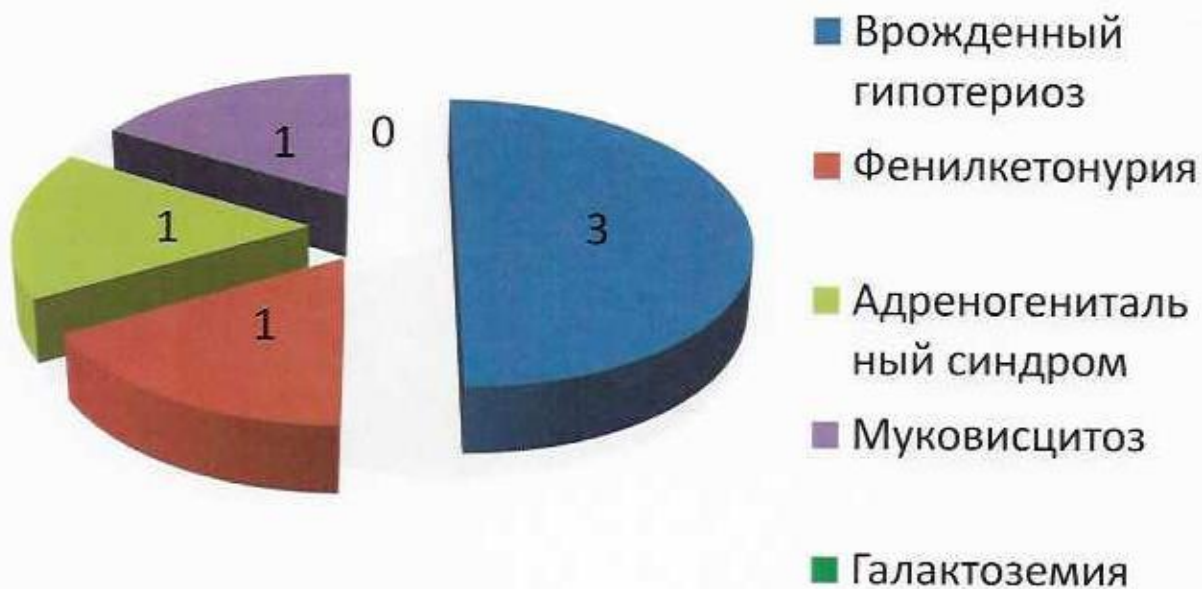
**2011 году родилось 16173 детей  
Из них выявлено больных**



**2012 году родилось 16922 детей  
Из них выявлено больных**



**2013 году родилось 16611 детей  
Из них выявлено больных**



**2014 году родилось 16964 детей  
Из них выявлено больных**



**2015 году родилось 16469 детей  
Из них выявлено больных**



**2016 году родилось 15418 детей  
Из них выявлено больных**



## 2017 году родилось 13710 детей Из них выявлено больных



Итого с 2011 по 2017 года родилось 112267 детей, из них выявлено больных детей 41:

- Врожденный гипотериоз – 20 детей
- Фенилкетонурия – 4 детей
- Адреногенитальный синдром – 8 детей
- Муковисцитоз – 8 детей
- Галактоземия – 1 ребенок

## **Вывод**

1. Раннее обнаружение заболевания и немедленное лечение на доклинической стадии болезни даст возможность предотвратить развитие заболевания, или, избежать многих серьезных осложнений

2. По статистическим данным за 2011-2017 г. выявлено детей с наследственными заболеваниями всего 41. С каждым годом число выявленных детей уменьшается.

По диаграмме:

Врожденный гипотериоз увеличивается по годам

Фенилкетонурия за последние 3 года не выявлено

Адреногенитальный синдром за последние 3 года не выявлено

Муковисцидоз и Галактоземия за последние годы уменьшается.

## Заключение

На сегодняшний день детей с наследственными заболеваниями рождается все меньше. В том числе в результате работы медико-генетической консультации и врачей акушерско-педиатрической службы.

Инвалидизация уменьшается по этим врожденным заболеваниям так как при раннем выявлении заболевания в период новорожденности и при адекватном лечении эти дети вырастают здоровыми членами общества.

## Список литературы

1. Неонатология. Учебное пособие для студентов, обучающихся по специальности 040200 – Педиатрия. Автор Шабалов Н. П. Год издания: 2009.
2. Новорождённый. Уход и воспитание. Автор Цереградская Ж. В. Год издания 2005.
3. Педиатрия. Автор Шабалов Н. П. учебное пособие для студентов высших учебных заведений.
4. Первый год жизни ребёнка. Авторы Вальман Б., Томас Р. Год издания 2006.
5. Сестринский уход за здоровым новорождённым ребёнком в амбулаторно-поликлинических условиях. Под редакцией профессора Д. И. Зелинской. Учебное пособие для медицинских училищ и колледжей.
6. Балаболкин М.И. Эндокринология. -М.: Универсум паблишинг, 1998. -352 с .
7. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Андреева Е. Н, Арапова С. Д. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей. / Под общ. ред. И. И. Дедова. Г. А. Мельниченко. - М.: Литера, 2006. - 1080 с.
8. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М.Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. - М.: Медицина. 2002. - 752 с.
9. Клиническая эндокринология. Руководство для врачей. 3-е изд., испр. и доп. Под ред. Н. Т. Старковой. - СПб: Медицина, 2002 - 576 с.
10. Алгоритмы неонатального скрининга и диспансерного наблюдения детей с врожденным гипотиреозом // Пособие для врачей; Москва; -2002 год; - С.4-5.



11. Матулевич С.А. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена как часть системы медико-генетической помощи населению: автореферат дисс. . д-ра мед. наук / С.А. Матулевич. - Москва, 2009. 44 с.