

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ МЕТОДОМ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

С.Я. Сарычева, канд. мед. наук, **Д.И. Зелинская**, проф.
Российская медицинская академия последипломного образования
E-mail: svet55sar@mail.ru



Рассмотрены причины, клинические проявления, принципы лечения 5 наследственных болезней обмена веществ (фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, галактоземия, муковисцидоз), которые выявляются у новорожденных методом обязательного скрининга. Приводится алгоритм действий медсестры при взятии образцов крови на специальное исследование для выявления наследственных нарушений обмена веществ.

Ключевые слова: наследственные заболевания, неонатальный скрининг, взятие крови на исследование, медсестра, алгоритм действий.

Новые генетические технологии и методы диагностики заставляют пересматривать стратегию профилактики, лечения и реабилитации не только наследственных заболеваний, но и определенного круга болезней, обусловленных генетической предрасположенностью. В современный каталог болезней входит 2,5 тыс. наследственных заболеваний, среди которых заметное место занимают наследственные болезни обмена веществ, которые, как правило, имеют тяжелые и во многих случаях фатальные проявления, а также часто ведут к инвалидизации детей. Для многих из этих заболеваний разработаны эффективные методы диагностики и лечения.

Некоторые наследственные заболевания проявляются не сразу после рождения, а после периода относительно «нормального» развития ребенка. Генетики утверждают, что при рождении проявляется лишь 25% патологических наследственных син-

дромов. Чтобы выявить наследственную патологию в доклинической стадии и по возможности раньше начать лечение, используются разные методики.

В современной медицине для выявления наследственных болезней широко пользуются методом скрининга (от англ. to screen – просеивать). Скрининг – это быстрый, доступный, приближенный метод обследования, применяющийся для выявления нуждающихся в более точной диагностике или помощи. Скрининг может иметь разные цели, в зависимости от которых определяют группы обследуемых (по возрасту, состоянию здоровья, количеству обследуемых и др.) и технологию его проведения. Особенно велика роль скрининга наследственных болезней обмена, так как только раннее их выявление дает возможность эффективно лечить пациентов (иногда такое лечение начинают с момента рождения). Массовое обследование детей в период новорожденности на наследственную патологию имеет чрезвычайное значение не только для раннего выявления этих болезней и своевременного лечения, но и для предупреждения развития тяжелых клинических последствий, снижения смертности, а также для профилактики инвалидности.

Скрининг новорожденных с целью выявления генетических заболеваний в европейских странах применяется уже многие годы. В США он существует более 45 лет. Впервые новорожденных тестировали на фенилкетонурию (ФКУ). В России за последние 17 лет неонатальный скрининг проводился на ФКУ и врожденный гипотиреоз. В соответствии с Национальным проектом «Здоровье» и приказом Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 г. №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания», введено обследование новорожденных еще на 3 наследственных заболевания – адреногенитальный синдром (АГС), галактоземию и муковисцидоз.

При выборе именно этих заболеваний для массового обследования новорожденных учитывали такие факторы, как их частоту в популяции и тяжесть клинических проявлений (умственная отсталость, слепота, задержка роста и др.), а также наличие простых и достоверных методов диагностики, доступных и эффективных средств лечения.

Фенилкетонурия – наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена аминокислоты фенилаланина, вызванное недостатком фермента, необходимого для ее нормального расщепления. Продукты незавершенного обмена, накапливаясь в крови и спинномозговой жидкости, вызывают поражение нервной системы. Частота ФКУ среди новорожденных в разных странах колеблется от 1 на 5000 до 1 на 10 тыс. (в России – 1:6950). Симптомы ФКУ проявляются в раннем возрасте. При рождении ребенок выглядит здоровым. Первые при-

знаки классической формы болезни манифестируют в возрасте от 2–6 мес – как правило, это вялость, беспокойство, срыгивания, мышечная гипотония, судороги, признаки аллергического дерматита. Впоследствии появляется характерный «мышинный» запах, обусловленный присутствием в моче и поте больных промежуточных продуктов обмена фенилаланина. Постепенно, на протяжении нескольких недель или месяцев, формируются задержка моторного и нервно-психического развития, микроцефалия. Уже во 2-м полугодии жизни выявляется отставание в развитии. При отсутствии специфического лечения к концу 1-го года жизни резко нарушается умственное развитие. В конечном счете умственная отсталость достигает глубокой степени, и большинство детей нуждаются в социальной помощи. Примерно у 60% больных отмечают идиотию, у остальных – менее выраженные умственные нарушения. В психическом развитии больных наблюдаются несформированность игровой и предметной деятельности, отсутствие дифференцировки эмоциональных реакций, недостаточность речи. Раннее выявление нарушений обмена фенилаланина у новорожденных на доклинической стадии, своевременное и правильное ведение таких больных с первых дней жизни предупреждает задержку умственного развития.

Диетотерапия – единственный эффективный метод лечения классической формы ФКУ; при своевременном назначении она способна предотвратить поражение центральной нервной системы (ЦНС). Установлено, что уровень интеллектуального развития больных детей зависит от соблюдения диетических требований, предусматривающих употребление продуктов с минимальным количеством белковой пищи, содержащей аминокислоту фенилаланин. С 1951 г. для лечения детей с ФКУ применяется диета, включающая продукты с низким содержанием фенилаланина. В основе пищевого рациона – резкое ограничение белковых продуктов животного и растительного происхождения. Полностью исключены мясо, рыба, сыр, творог, яйца, бобовые. В рацион входят овощи, фрукты, соки, а также специальные малобелковые продукты на основе кукурузного и картофельного крахмала.

Диетотерапия должна начинаться в первые 3 нед жизни ребенка и продолжаться не менее 10 лет, если не в течение всей жизни. Это особенно важно для женщин с ФКУ во избежание рождения ими умственно отсталых детей. На российском рынке представлены **лечебные продукты** для детей разного возраста, больных ФКУ: от 0 до 12 мес – МД мил ФКУ-0, афенилак, ХР аналог, лофеналак; от 1 года до 6 лет – тетрафен-40, фенил фри, МД мил -1; после 6 лет и для взрослых: МД мил ФКУ-3, ПАМ-Универсал. Для беременных женщин

с ФКУ: МД мил ФКУ-3, ХР-МАКСА-МУМ. Женщине с ФКУ, желающей иметь ребенка, во время беременности придется придерживаться более строгой диеты, чем в детстве.

Врожденный гипотиреоз – наиболее частое заболевание, выявляемое в рамках неонатального скрининга: 1 случай на 4000–5000 новорожденных. В России ежегодно рождается примерно 400 детей с врожденным гипотиреозом. В основе заболевания лежит полная или частичная недостаточность гормонов щитовидной железы (ЩЖ), приводящая к задержке развития всех органов и систем. В первую очередь страдают ЦНС и развитие интеллекта. Ведущие клинические признаки нелеченого врожденного гипотиреоза – задержка роста и психического развития. Тяжесть и необратимость повреждения ЦНС при нелеченом врожденном гипотиреозе связана с особенностями развития мозга. Самый быстрый рост развивающегося мозга происходит в первые 6 мес жизни. Именно в период быстрого роста мозг оказывается особенно чувствительным к неблагоприятным воздействиям, в том числе и к недостатку гормона ЩЖ – тироксина. Поэтому тиреоидная недостаточность в критический период максимального роста мозга задерживает его созревание, обуславливая необратимую психическую отсталость. При поздней диагностике и несвоевременном лечении ребенок становится инвалидом с детства с полной утратой способности к обучению в общеобразовательной школе, трудоспособности и социальной адаптации.

Лечение заключается в заместительной терапии фармакологическими средствами – синтезированными гормонами ЩЖ. **Своевременно начатое лечение тиреоидными гормонами предотвращает развитие умственной отсталости.** Эффективность лечения зависит от срока постановки диагноза, так как уже в первые месяцы жизни наступают необратимые изменения в умственном развитии и росте скелета. Это стало основным поводом для включения врожденного гипотиреоза в число заболеваний, выявляемых в результате неонатального скрининга.

Адреногенитальный синдром – наследственное заболевание, обусловленное снижением активности ферментов, участвующих в выработке гормонов надпочечников (кортизола и альдостерона). Распространенность, по данным разных авторов, колеблется от 1 случая на 5000 до 1 на 20 тыс. новорожденных. Клинические проявления зависят от уровня ферментной недостаточности. Наиболее тяжелой, опасной для жизни является сольтеряющая форма, частота которой составляет 1: 27 000. При этой форме синтез кортизола и альдостерона блокирован. Болезнь начинается в 1-ю неделю жизни ребенка, протекает остро, с выраженным обезвоживанием, падением артериального давления,

судорогами и требует немедленного проведения реанимационных мероприятий с целью коррекции водно-электролитного баланса. Жизнеугрожающие кризы с тяжелой дегидратацией часто повторяются на 3-й неделе жизни. При отсутствии адекватной терапии больные погибают на 1–2-м месяцах жизни.

Для лечения применяется заместительная терапия гормонами надпочечников и внутривенное введение физиологического раствора и 5% глюкозы. С возрастом выраженность синдрома потери солей снижается. К обычной диете больных детей добавляется 3–5 г поваренной соли.

Галактоземия – наследственное заболевание, связанное с отсутствием или резким снижением активности ферментов, которые в процессе сложных биохимических реакций превращают галактозу (углевод молока) в глюкозу. Вследствие неполного расщепления промежуточные продукты обмена оказывают токсическое воздействие на организм. Частота болезни – 1 случай на 15–20 тыс. новорожденных. Болезнь проявляется тяжелым поражением печени, нервной системы, глаз и других органов. В период новорожденности отмечаются повторная рвота, изменения со стороны печени. Значительная часть больных, не получающих адекватной терапии, умирают в грудном возрасте от бактериального сепсиса, обычно вызываемого кишечной палочкой. У другой части детей уже в 1-м полугодии жизни формируется тяжелая инвалидизирующая патология: катаракта, цирроз печени, задержка нервно-психического развития. При ранней постановке диагноза и рано начатом лечении сохраняется нормальный интеллект, не формируются нарушения глаз и печени.

Лечение галактоземии заключается в удалении галактозы из диеты. Так как молоко (материнское и коровье) содержит лактозу, которая под действием ферментов расщепляется до галактозы, то с первых дней жизни с момента установления диагноза ребенок должен быть переведен на безмолочное питание. **Следует немедленно прекратить грудное вскармливание!** В качестве заменителей молока рекомендуются смеси на основе соевого белка или смеси с удаленной лактозой: Хайнц соевая смесь с рождения, Алсой, Энфамил-соя, Нутрилак-соя, Фрисосой, Алл-110 и др.

Муковисцидоз (кистозный фиброз) характеризуется поражением желез внешней секреции. Заболевание встречается с частотой 1 случай на 2000–3000 новорожденных. В основе заболевания – нарушение транспорта ионов хлора и натрия, что приводит к дегидратации и утолщению слизистых оболочек легких, поджелудочной железы, кишечника и потовых желез. Утолщение слизистых оболочек, в свою очередь, ведет к прогрессирующей патологии легких и дисфункции поджелудочной железы, других органов и систем. Клиническая кар-

тина разнообразна и зависит от возраста ребенка, тяжести поражения, продолжительности заболевания, а также адекватности терапии. В протоках поджелудочной железы и бронхах скапливается вязкая слизь. У новорожденных из-за отсутствия фермента поджелудочной железы (трипсин) первородный кал – меконий становится плотным, вязким, часто скапливается в тонкой кишке. У небольшой части больных развиваются симптомы кишечной непроходимости: рвота, вздутие живота, отсутствие выделения первородного кала. Как правило, присоединяется кашель с трудноотделяемой мокротой. Для большинства детей грудного возраста характерно наличие триады симптомов: респираторный, кишечный (диарея с большим количеством непереваренных жировых компонентов), отставание в физическом развитии.

В комплексном лечении используются ферменты поджелудочной железы и диета с ограничением жира. В качестве основного питания для грудных детей наряду с материнским молоком рекомендуются смеси Алфаре, Прегестимил, Пепти-юниор, Хумана ЛП+СЦТ.

В первые годы после описания заболевания муковисцидоз считался фатальным, так как большая часть больных детей погибала, не дожив до 5 лет. В настоящее время благодаря раннему выявлению и совершенствованию лечебно-реабилитационных мер заболевание эффективно лечится. Следствием этого является неуклонное увеличение средней продолжительности жизни – более 30 лет. На сегодняшний день родившемуся с муковисцидозом больному в Великобритании, Канаде и США гарантируется 40 лет жизни, в России – 16 лет.

Изложенное показывает, насколько важно то, что на эти заболевания введен неонатальный скрининг, позволяющий уже в период новорожденности выявить грозную патологию и повлиять на судьбу каждого больного ребенка.

Неонатальный скрининг в абсолютном большинстве случаев проводится в родильном доме. Однако некоторым детям по разным причинам его вынуждены провести в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей стационара или в поликлинике. В любой ситуации родителям необходимо разъяснить всю важность данного обследования и его обязательность.

Проведение неонатального скрининга на наследственную патологию основано на определении дефектов ферментов, участвующих в обмене белков и углеводов, в сухом пятне крови на специальной фильтровальной бумаге (тест-бланке). Исследование проводится одновременно на ФКУ, врожденный гипотиреоз, АГС, галактоземия, муковисцидоз в медико-генетической консультации (центре), куда направляют образцы крови новорожденных.

В случае обнаружения в крови маркера заболевания родители с ребенком приглашаются в медико-генетическую консультацию для проведения повторного исследования, подтверждения диагноза и назначения лечения. Образцы крови новорожденных в роддоме или в отделении выхаживания недоношенных и патологии новорожденных детских больниц, в поликлинике берет специально подготовленная медсестра. Кровь берут из пятки новорожденного через 3 ч после кормления на 4-й день жизни у доношенного ребенка и на 7-й день – у недоношенного.

Алгоритм действий медсестры при взятии образцов крови:

- 1. Вымыть руки, надеть перчатки.**
- 2. Вымыть пятку новорожденного.**
- 3. Протереть пятку стерильной салфеткой, смоченной 70% спиртом, промокнуть ее сухой стерильной салфеткой.**
- 4. Проколоть пятку стерильным одноразовым скарификатором.**
- 5. Снять 1-ю каплю крови стерильным сухим тампоном.**
- 6. Мягко надавить на пятку для получения 2-й капли крови.**
- 7. Приложить перпендикулярно тест-бланк к капле крови и пропитать его кровью насквозь.**
- 8. Нанести на тест-бланк 6–8 капель, вид пятен крови должен быть одинаковым с обеих сторон.**
- 9. Высушивать тест-бланк следует в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности не менее 2 ч без применения тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей.**
- 10. Упаковать тест-бланки, избегая соприкосновения пятен крови, в чистый конверт.**

До забора образцов крови медсестра разборчиво записывает шариковой ручкой на тест-бланке, не затрагивая пятен крови, следующие сведения: наименование учреждения, в котором взяты образцы крови; фамилию, имя, отчество и адрес выбытия матери ребенка; порядковый номер тест-бланка с образцом крови; дату и номер истории родов; дату взятия образца крови; состояние ребенка (здоров/болен); доношенный/недоношенный (срок гестации); массу тела ребенка на момент взятия крови. В заключение указываются фамилия, имя, отчество лица, осуществлявшего забор крови.

В истории новорожденного и при выписке из роддома в обменной карте делается запись о том, что у ребенка взята кровь на наследственные болезни обмена веществ методом скрининга.

Сестринская часть неонатального скрининга – забор крови – является очень важным и ответственным этапом, так как от тщательности пропитки кровью пятна на тест-бланке зависят точность диагностики и в конечном счете – здоровье ребенка, его жизненные перспективы.

Рекомендуемая литература

Адреногенитальный синдром у детей /Пособие для врачей. – М., 2006.

Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни обмена веществ. В 2 т. – М., 1995.

Гузев Г.Г. Эффективность генетического консультирования. – М., 2005.

Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ /Справочное пособие для врачей. – М., 2005.

Новые специализированные лечебные продукты питания детей, больных фенилкетонурией /Пособие для врачей. – М., 2005.

Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 г. №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания».

Специализированные продукты питания для детей с различной патологией. Каталог. – М., 2000.

Шабалов Н.П. Детские болезни. – СПб., 2007.

HEREDITARY METABOLIC DISEASES DETECTABLE BY NEONATAL SCREENING

S.Ya. Sarycheva, Cand. Med. Sci.; Prof. D.I. Zelinskaya

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

The paper considers the causes, clinical manifestations, and treatment principles of 5 hereditary metabolic diseases (phenylketonuria, congenital hypothyroidism, adrenogenital syndrome, galactosemia, and cystic fibrosis) detectable in newborn infants through screening.

Key words: hereditary diseases, neonatal screening, blood sampling, a nurse, action algorithm.