

# Пренатальная и неонатальная диагностика

# 11

## МАРКЕРЫ, ОПИСАННЫЕ В ТОМЕ КАТАЛОГА

*ТТГ неонатальный / Хорионический гонадотропин (ХГЧ) / Альфа-фетопротеин / Свободный эстриол / Ингибин А / РАРР-А, (ассоциированный с беременностью плазменный белок А) / Плацентарный лактоген / Плацентарный фактор роста (PIGF) / Прогестерон / Гликоделин (ПАМГ-2, РР14) / IGFBP-I, определение в сыворотке и амниотической жидкости (РР12, ПАМГ-1) / Гомоцистеин / Экспресс-тест для диагностики преждевременного разрыва околоплодного пузыря Actim PROM / Экспресс-тест для диагностики преждевременных родов Actim Partus*

## НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ



Программа обязательного скрининга новорожденных на наиболее тяжелые наследственные заболевания (фенилкетонурия, гипотиреоз, аденогенитальный синдром, муковисцидоз, галактоземия) принята во многих странах, несмотря на большие финансовые затраты. При выборе заболеваний для неонатального скрининга в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения учитываются такие факторы, как тяжесть болезни, распространенность, простота и достоверность применяемых методов диагностики, а также доступных и эффективных средств лечения. Эти программы в перспективе экономически окупаемы (5-10-кратно) во-первых, за счет уменьшения инвалидизации, во-вторых, за счет снижения количества вновь родившихся больных детей в семьях с уже больным ребенком благодаря медико-генетическому консультированию (на 30-50%). Для неонатального скрининга (см. ри-

сунок) используют образцы капиллярной крови новорожденных, высушенной на специальной бумаге (S&S#903).

### Фенилаланин

Фенилкетонурия (PKU) – это одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний, связанных с нарушением метаболизма аминокислот. Тип наследования аутосомно-рецессивный, встречаемость от 1/2600 до 1/25000, в зависимости от исследуемой популяции.

Основной причиной заболевания (до 99% случаев) является снижение уровня или отсутствие ферментного комплекса фенилаланингидроксилазы, ответственного за превращение незаменимой аминокислоты фенилаланина в тирозин. Последний является предшественником катехоламинов, меланина и тиреоидных гормонов. Вследствие блока основного пути метаболизма происходит значительное накопление в тканях фенилаланина и таких его производных, как фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислоты, фенилэтиламин, фенилацетилглутамин и др., образующихся в результате альтернативного метаболизма.

Признаки фенилкетонурии обнаруживаются уже в первые недели и месяцы жизни, дети отстают в физическом и нервно-психическом развитии. Одной из причин этого является неадекватная миелинизация нейронов головного мозга вследствие нарушений белкового метаболизма. Другими признаками фенилкетонурии являются недостаточная пигментация кожных покровов, более светлый цвет волос и глаз, более сильная предрасположенность к кожным заболеваниям из-за нарушения синтеза меланина.

Очень важно установить диагноз фенилкетонурии у новорожденного как можно быстрее, на доклинической стадии, т.к. повреждение центральной нервной системы может быть предотвращено соблюдением специальной диеты с низким содержанием фенилаланина. Именно поэтому скрининговый тест для выявления повышенного уровня фенилаланина в крови должен быть проведен в период между 3-5 днями жизни ребенка. В случае положительного результата необходимо провести подтверждающий тест для выявления определенных мутаций на 12 хромосоме.

Для анализа используются пятна крови на бумаге, длина волны измерения – 570 нм.

### Иммунореактивный трипсин

Скрининг новорожденных на муковисцидоз (МВ) в ряде государств осуществляется уже более 20 лет. Частота встречаемости МВ в европейских странах составляет 1/3000 – 1/10000 новорожденных в зависимости от этнической принадлежности и географической зоны, отмечаются значительные колебания частоты и гетерогенность по наиболее часто встречающимся мутациям гена трансмембранного регулятора проводимости МВ (МВТР). У больных МВ в неонатальном периоде течение заболевания нередко бывает малосимптомным, в связи с этим обнаруженное в 1970-е гг. повышение уровня иммунореактивного трипсина (ИРТ) в плазме крови больных МВ послужило толчком к началу массового скрининга новорожденных.

Трипсин синтезируется и секретируется ацинарными клетками поджелудочной железы в виде профермента трипсиногена (м.м. 24 кДа). Известно две формы трипсиногена, которые конвертируются в активный трипсин под действи-

ем дуоденальной энтерокиназы. В присутствии ионов кальция эта энтерокиназа отщепляет от трипсиногена гексапептид с образованием активного трипсина. Часть трипсина поступает в кровь и связывается специфическими ингибиторами активности трипсина ( $\alpha$ 1-антитрипсин,  $\alpha$ 2-макроглобулин и др.). В крови белок может быть определен иммунохимическим методом.

Повышение в первую неделю жизни ИРТ в крови является достаточно чувствительным (около 85%), но неспецифичным признаком. Поэтому обязательно нужен второй этап обследования (повторный тест на ИРТ на 3-4-й неделе жизни), позволяющий исключить здоровых детей.

Несмотря на существенные достижения в лечении МВ в России, диагностика заболевания все еще остается не на должном уровне. По данным Российского центра муковисцидоза, в котором наблюдаются дети до 18 лет, возраст, в котором впервые был установлен диагноз МВ, в среднем по России составил 30,3 месяца, по Москве – 23,0 месяца, тогда как в странах Западной Европы и Северной Америки этот показатель равняется 11 месяцам. При развитии у большинства пациентов клинической картины заболевания уже на первом году жизни диагноз в этом возрасте устанавливался только у трети из них. С 2006 г. в ряде регионов и с 2007 г. во всех субъектах РФ в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» внедрен массовый скрининг новорожденных на МВ. Как правило, скрининг на МВ интегрируется в уже существующие скрининговые программы. Так, и в нашей стране наряду с фенилкетонурией, галактоземией, гипотиреозом и адреногенитальным синдромом МВ был включен в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательно неонатальному скринингу. Протокол скрининга на МВ включает четыре этапа: ИРТ, повторный ИРТ, потовый тест и ДНК-диагностику.

Неонатальный скрининг на МВ – экономически выгодное мероприятие с достаточно выраженным клиническим эффектом. Средняя продолжительность жизни таких пациентов в развитых странах достигла уже 40-50 лет, в России – 27 лет по сравнению со средним сроком жизни без лечения – 12 лет 40 лет назад.

• см. главу «Молекулярные методы диагностики наследственных заболеваний» стр. 953

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА**



Кат.№	Производитель	Наименование, количество/упаковка
RE80015	IBL	Фенилаланин (неонатальный скрининг - ФКН), 480
IM58012	IBL	Иммунореактивный трипсин, 192
F9901	Savyon	Пронто CF Basic, муковисцидоз (ΔF508, G542X, W1282X, N1303K, 3849+10Kb), 24
F9946	Savyon	Пронто CF Euro-1, муковисцидоз (ΔF508, G542X, R1162X, W1282X, N1303K, 1717-1(G>A), 24
499-9004	Monobind	ТТГ неонатальный, 192
449-8300	DSL	Хорионический гонадотропин (ХГЧ), 96
413-4003	Monobind	Хорионический гонадотропин (ХГЧ), 96
413-4013	Monobind	Хорионический гонадотропин, свободная бета субъединица, 96
411-2005	Monobind	Альфа-фетопротеин, 96
449-3700	DSL	Свободный эстриол, 96
449-2810	DSL	Ингибин А, 96
449-2710	DSL	РАРР-А, (ассоциированный с беременностью плазменный белок А), 96
425-8524	Bioserv	Плацентарный лактоген, 96
DPG00	BCM Diagnostics	Плацентарный фактор роста (PIGF), 96
749-3900	DBC	Прогестерон, 96
425-3020	Bioserv	Гликоделин (ПАМГ-2, РР14), 96
425-3010	Bioserv	IGFBP-I, определение в сыворотке и амниотической жидкости (РР12, ПАМГ-1), 96
414-8880	Axis-Shield	Гомоцистеин, 96
30831ETAC	Medix	Экспресс-тест для диагностики преждевременного разрыва околоплодного пузыря Actim PROM, 10
31931ETAC	Medix	Экспресс-тест для диагностики преждевременных родов Actim Partus, 10
220	Bio-Rad	Контроль «материнская сыворотка» (лиоф.), уровни I, II, III, 3x2x5 мл
499-1104	BCM Diagnostics	T4 неонатальный, 192