

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Г.Д. Алиева, Г.А.Халилова, Д.Г. Дадашева

Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: новорожденные, неонатальный скрининг, профилактика

Проведение в государственных и частных учреждениях здравоохранения неонатального скрининга в целях раннего выявления наследственных заболеваний (фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, галактоземия, муковисцидоз), их своевременное лечение, профилактики инвалидности и развития тяжелых клинических последствий, а также снижения детской смертности от наследственных заболеваний имеет в Республике наиважнейшее значение в данный период времени [1,2].

Массовый скрининг новорожденных на генетические болезни обязан своим появлением Р. Маккриди (R. MacCready), директору Диагностической лаборатории в отделе здравоохранения штата Массачусетс (США), и Р. Гатри (R. Guthrie), американскому доктору. Методику микробиологического анализа определения концентрации фенилаланина в крови (Гатри-тест), которые в 1962 г. организовали сбор бланков из фильтровальной бумаги с пятнами сухой крови от каждого новорожденного в штате Массачусетс. Их тестировали на наличие фенилкетонурии [3]. За свою полувековую историю неонатальный скрининг из простого биохимического теста превратился в передовую современную технологию, стоящую на страже сохранения здоровья нации, со своими научной и производственной базой, четкими диагностическими программами, высокими требованиями к лабораторной диагностике, соблюдению этических норм и др. Однако необходимо признать, что бурное, если не сказать взрывное, развитие молекулярной биологии в конце прошлого века, появление технологии тандемной масс-спектрометрии (ТМС), метода секвенирования (определение биополимеров) следующего поколения (next generation sequencing, NGS) и повышение общедоступности генетических тестов с низкой стоимостью открыли возможность бесконтрольного роста числа скрининговых

программ на определение заболеваний. На повестке дня стоит вопрос об организации соответствующей правовой базы для определения необходимости введения той или иной нозологии в программу скрининга, для обеспечения родителей информационной поддержкой до начала скрининга и качественным медико-генетическим консультированием после него. Исходя из этого, Комитет общественной и профессиональной политики Европейского общества генетики человека (ESHG) в мае 2000 г. опубликовал разработанную экспертами 15 европейских стран систему правил, стандартов и мер безопасности для организации и проведения генетических скрининговых программ. Основными критериями, необходимыми для включения болезни в программу скрининга, названы следующие:

- болезнь должна быть четко очерчена клинически и биохимически;
- болезнь должна представлять собой значимую проблему (высокую степень инвалидизации и смертности);
- болезнь должна быть распространенной (встречаться с частотой не менее 1:10 000–1:15 000 новорожденных);
- процедура скрининга должна быть приемлемой и корректной для пациента и общества;
- процедура скрининга должна иметь адекватную стоимость;
- болезнь должна иметь готовое, апробированное лечение, эффективное на доклиническом этапе» [4,5].

Согласно современным представлениям, тестирование на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз является «золотым стандартом» скрининга. Указанные нозологии включены в списки скринируемых заболеваний всех стран, имеющих государственные программы массового обследования новорожденных, потому что полностью соответствуют критериям, описанным выше.

Наследственные болезни обмена (НБО) представляют собой фенотипически и генетически гетерогенную группу заболеваний, возникающих в результате генетических повреждений, приводящих к недостаточной функции или отсутствию ферментативной активности различных метаболических процессов. Из-за тяжелых клинических последствий НБО являются важной причиной заболеваемости и смертности, а во многих случаях имеют долгосрочные последствия для здоровья [1, 2]. На сегодняшний день известно более 1000 нозологий НБО, суммарная частота которых может быть выше 1 на 800. В связи с этим во многих странах мира проводится неонатальный скрининг (НС) новорожденных на НБО [5]. НС — это диагностическая технология сплошного безвыборочного лабораторного обследования всех новорожденных. Целью НС является выявление детей с серьезными врожденными нарушениями на доклинической стадии для предотвращения развития симптомов и коррекции осложнений заболевания (5-7). Для максимального выявления всех больных чувствительность скринингового теста максимизируется за счет установления относительно низких порогов концентрации анализируемых веществ. Это приводит к получению большого числа ложноположительных результатов. Еще одной проблемой скрининга является недостаточная специфичность исследуемых маркеров — метаболический профиль при различных нозологиях может частично совпадать, из-за чего возможно замедление постановки правильного диагноза [6].

С целью повышения диагностической точности для оценки находок скрининга большинства заболеваний используются несколько методов: биохимические тесты и генотипирование [7]. С 2006 г. в рамках национального проекта «Здоровье» во всех регионах России программа массового обследования новорожденных включает следующие заболевания: врожденный гипотиреоз, фенилкетонурию (ФКУ), галактоземия (ГАЛ), адреногенитальный синдром и муковисцидоз (МВ).

Скрининг включает количественное определение уровней биохимических маркеров соответствующих заболеваний: иммунореактивного трипсиногена (ИРТ)-муковисцидоз, фенилаланина (ФА)-фенилкетонурия, общей галактозы (ГАО)-галактоземия, тиреотропного гормона-врожденный гипотиреоз и 17-ОН-прогестерона-

адреногенитальный синдром в образцах сухих пятен крови. При положительных результатах проводятся повторный забор крови и исследование вышеуказанных метаболитов (ретест). Подтверждающий этап диагностики скринируемых заболеваний подразумевает проведение молекулярно-генетических исследований, однако данный этап является вариативной частью и четко не регламентирован. Вследствие того, что используемые на первых двух этапах биохимические маркеры наряду с высокой чувствительностью обладают низкой специфичностью, после скрининга получается примерно 20% ложноположительных результатов.

К примеру, биохимический маркер для диагностики муковисцидоза — ИРТ — может повышаться при ряде врожденных патологий, таких как: конъюгационная желтуха новорожденных, внутриутробные инфекции и др. Кроме того, при таком частом осложнении муковисцидоза, как меконияльный илеус, уровень ИРТ может быть нормальным, обуславливая ложноотрицательные результаты скрининга. Материалом для биохимических методов исследования (иммунофлюоресцентный, флуориметрический, флуоресцентный методы) является капиллярная кровь на бланках фильтровальной бумаги, взятая в родильном доме из пятки новорожденного на 4—5-й день жизни у доношенных и 7—9-й день у недоношенных (прибор Victor 2, «Perkin Elmer», США; наборы реагентов «ИРТ-Неоскрин», «Галактоза-Неонатал», «ФКУ-Неоскрин», Россия). Для проведения ретестов на МВ используют капиллярную кровь, взятую на 21—28-й дни жизни независимо от срока гестации.

Материалом для молекулярно-генетического исследования служили образцы ДНК, выделенные из сухих пятен крови. Оптимизация методов молекулярно-генетической диагностики и реформирование организационной структуры подтверждающего этапа для усовершенствования на этой основе программ массового скрининга на наследственные болезни позволят повысить диагностическую эффективность НС.

Профилактическая направленность скрининга подразумевает идентификацию бессимптомных детей и последующее проведение подтверждающих тестов (биохимических или генетических). В то время как дети, у которых симптомы уже проявились, сначала проходят первичную клиническую оценку и

последовательное диагностическое тестирование на основании представления анамнеза заболевания или клинических заключений, что способствует снижению скорости постановки диагноза и ограничивает диагностическую эффективность. Появление технологии NGS создает беспрецедентные возможности проведения полного скрининга наследственных заболеваний. Таргетное секвенирование следующего поколения (TNGS) является перспективным методом экономически эффективного решения диагностического тестирования новорожденных второго уровня, благодаря возможности выборочного секвенирования геномных областей, представляющих интерес, как правило, экзонов (это участки ДНК, копии которых составляют зрелую РНК, в белке являются первичными генетическими единицами, рекомбинация которых приводит к возникновению новых генов и соответственно белков). Такое селективное исследование

ДНК имеет преимущество экспресс-теста (4,5 рабочих дня), более низкую стоимость, а кроме того, позволяет избежать материальных и этических проблем, связанных с полногеномным секвенированием.

Таким образом, проведение данной скрининговой программы является важным моментом в определении и своевременном лечении наследственных болезней обмена. В Азербайджане планируется проведение данной скрининговой программы с вовлечением максимально большего количества родовспомогательных учреждений. Проведены семинары по методике сбора крови с последующим направлением материала в НИИ Акушерства и Гинекологии, где и будет проводиться лабораторное исследование с выдачей результатов. Полученные данные будут представлены в последующих статьях.

XÜLASƏ

Doğum evlərdə neonatal skriningin aparılmasının ardıcılığı

G.C. Əliyeva, G.A. Xəlilova, D.Q. Dadaşova
Elmi-Tədqiqat Məməliq və Ginekologiya İnstitutu,
Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər : yenidoğulmuşlar, neonatal skrining,
profilaktika

Azərbaycanda erkən neonatal skriningin aparılması irsi xəstəliklərin aşkarlanmasında və fəsadlarının qarşısının alınmasında əsas rol oynayır. Biokimyəvi müayinə üçün kapilyar qan istifadə olunur. Bu ekspress test müayinəsi maddi və etik problemlərin yaranmamasına kömək edir

SUMMARY

Procedure of Conducting Neonatal Screening in Obstetric Institutions

Q.J. Aliyeva, Q.A. Khalilova, D.A. Dadashova
Scientific-Research Institute of Obstetrics and
Gynecology, Baku, Azerbaijan

Key words: newborn, neonatal screening,
prophylaxis

Early mass neonatal screening for hereditary diseases is important in reducing their severe consequences among children in Azerbaijan. The material for biochemical research is capillary blood. This analysis with the help of a rapid test enables us to avoid a lot of material and ethical problems.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. - Москва: Мир, 2002. -589 с.
2. Денисенкова Е.В., Бочков Н.П., Калинин Н.Ю., и др. Результаты скрининга новорожденных на наследственные болезни в г. Москве. Мед. генетика.2008: 6(10);3-12.
3. Pandor A., Eatham J., Beverley C., et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a sistematik review. Health technol. Assess. 2004;8(11): 1-121.

4. Дерябина С.С. Неонатальный скрининг: этические вопросы расширения спектра скринируемых заболеваний. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (6): 714-723.
5. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М: РОО Центр социальной адаптации и реабилитации детей "Фохат", 2005;364 с.
6. Чурюмова Ю.А., Вавилова Т.В., Вохмянина Н.В. Совершенствование алгоритма неонатального скрининга на наследственные болезни обмена с помощью технологии секвенирования следующего поколения. *Лабораторная служба*. 2017;6(3):190-197.
7. Матулевич С.А. Массовый скрининг новорожденных на наследственные заболевания как часть системы медико-генетического консультирования: Автореф.дисс. ...докт. мед. наук. М.2009 г