

лет при отсутствии медико-генетической помощи численность носителей мутации в данной популяции не только не сократилась, но даже возросла до 700 чел. (рис. 2, а). Введение практики медико-генетического консультирования приводит к заметному снижению распространения СЦА1. При этом в отличие от ситуации без миграций в данном случае некоторое количество носителей мутации ежегодно поступает в популяцию извне, и мы можем лишь оценить время, когда все носители мутантного аллеля попадают под наблюдение в МГК. При 1% МГК все носители мутации были зарегистрированы в МГК через 183 года (1% МГК означает, что ежегодно в регистр МГК попадает около 4 носителей мутации), при 3% МГК – через 49 лет (регистрируется 12 носителей мутации ежегодно), и при 5% МГК – через 28 лет (21 чел. ежегодно) (рис. 2, б, с, д). При 3 и 5% МГК все носители мутантного аллеля были учтены в регистре МГК через относительно непродолжительное время, но такой объем оказания медико-генетической помощи трудно достижим в реальных популяциях.

Заключение

Рассмотренная серия имитационных экспериментов не противоречит выводу, что высокий уровень заболеваемости СЦА1 в популяциях Якутии может поддерживаться за счет особенностей их демографической структуры. На прогнозируемый период были заданы такие демографические параметры, при которых моделируемые популяции постепенно переходили от расширенного характера воспроизводства населения к простому и, затем, – к суженному. В этом случае элиминация носителей мутации из популяции лишь за счет сокращения продолжительности

жизни больных в последующих поколениях и, соответственно, меньшего числа оставляемых ими потомков-носителей мутации, может происходить в течение очень длительного периода времени, как минимум 37 поколений. Эффективной мерой снижения заболеваемости СЦА1 в популяции является медико-генетическая помощь населению, и результаты имитационного моделирования позволяют планировать необходимый ее объем. В смоделированной популяции, если ежегодно лишь 4 носителя мутации (1% МГК) проходят обследование, аналогичное пренатальной или преимплантационной диагностике, понадобится около 180 лет до момента, когда все носители мутантного аллеля будут учтены в регистре МГК. При наличии миграций ситуация полной элиминации мутации из популяции не достижима, а число носителей мутантного аллеля, остающихся в популяции, зависит от интенсивности миграционных процессов. Таким образом, при планировании работы МГК с реальными популяциями следует проводить работу по профилактике заболеваемости СЦА1 в улусах накопления данной патологии с учетом интенсивности миграционных процессов. В идеальном случае, в МГК должны быть зарегистрированы семьи с СЦА1 не только из улусов накопления, но и из тех популяций, где случаи заболевания единичны.

Литература

1. Винокурова Т.З., Федорова Е.Н. Возрастная структура населения Якутии: Геодемографическое исследование. Новосибирск: Наука, 2001. – 148 с.
2. Возрастно-половой состав населения Республики Саха (Якутия) в 2002 году. Часть I. Статистический сборник № 234/6000// Комстат Республики Саха (Якутия). – Якутск, 2003. – 28 с.
3. Возрастно-половой состав населения Республики Саха (Якутия) в 2002 году. Часть II. Статистический сборник № 262/6027// Комстат Рес-

публики Саха (Якутия). – Якутск, 2003. – 75 с.

4. Гоголев А.И. История Якутии (Обзор исторических событий до начала XX в.). Якутск: Изд-во Якутского ун-та, 1999. 201 с.

5. Горбунова В.Н., Савельева-Васильева Е.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология (заболевания координаторной, пирамидной и экстрапирамидной систем, болезни экспансии). СПб: «Интермедика», 2002. 364 с.

6. Кононова С.К., Федорова С.А., Коротов М.Н., Сидорова О.Г., Платонов Ф.А. К вопросам профилактики спиноцереbellарной атаксии I-го типа в Якутии // Якутский медицинский журнал. 2003. №1. С. 13-15.

7. Кучер А.Н., Данилова А.Л., Конева Л.А., Максимова Н.Р., Ноговицина А.Н. Генетико-демографическое изучение народонаселения Республики Саха (Якутия) // Там же. 2005. Т.2. №10. С.4-12.

8. Кучер А.Н., Данилова А.Л., Конева Л.А., Ноговицина А.Н., Пузырев В.П. Популяционная структура сельских населенных пунктов Республики Саха (Якутия): национальный и половозрастной состав, витальные статистики // Генетика. 2006. Т. 42. №. X. С. 1718-1726. (Kucher A.N., Danilova A.L., Koneva L.A., Nogovitsina A.N., Puzyrev V.P. Population Structure of Rural Settlements in the Sakha Republic (Yakutia): National, Sex and Age Composition, Vital Statistics // Rus. J. Genetics. 2006. V. 42. № 12. P. 1452-1459).

9. Кучер А.Н., Данилова А.Л., Конева Л.А., Ноговицина А.Н., Пузырев В.П. Популяционная структура сельских населенных пунктов Республики Саха (Якутия): миграционные процессы // Генетика. 2007. Т. 43. № 5. С. 706-714. (Kucher A.N., Danilova A.L., Koneva L.A., Nogovitsina A.N., Puzyrev V.P. Population Structure of Rural Settlements in the Sakha Republic (Yakutia): Migrations // Rus. J. Genetics. 2007. V. 43. № 5. P. 579-586.).

10. Платонов Ф.А. Наследственная мозжечковая атаксия в Якутии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003. 50 с.

11. Серошевский В.Л. Якуты. Опыт этнографического исследования М., 1993. 736 с.

12. Сукнева С.А., Мостахова Т.С. Демографическое развитие региона: оценка, прогноз, политика. Новосибирск: Наука, 2002. 192 с.

13. Федорова Е.Н. Население Якутии: прошлое и настоящее (геодемографическое исследование). Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1999. 207 с.

14. <http://www.ensembl.org>

15. Orr H., Chung M.-Y., Banfi S. et al. Expansion of an unstable trinucleotide GAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1 // Nature Genet. 1993. V. 4. P. 221-226.

16. Zoghbi H. Y., Orr H.T. Pathogenic Mechanisms of a Polyglutamine Mediated Neurodegenerative Disease: SCA1 <http://www.jbc.org/cgi/content/abstract/R800041200v1>

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА И ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, В.Д. Шерман НЕОБХОДИМОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И АДЕКВАТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИИ

УДК 616.-053.2

Муковисцидоз (МВ) в настоящее время стал национальной приоритет-

КАПРАНОВ Николай Иванович – д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, руковод. научно-клинического отдела Медико-генетического научного центра РАМН (г. Москва); **КАШИРСКАЯ Наталья Юрьевна** – д.м.н., проф., вед.н.с. МГ НЦ РАМН; **ШЕРМАН Виктория Давидовна** – к.м.н., врач-педиатр МГ НЦ РАМН, зав. отделением поликлиники ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова.

ной программой в Российской Федерации. Совершенствование лечебно-реабилитационных режимов способствует постоянному увеличению количества таких больных. Это ведет к трансформации некогда фатальной патологии детского возраста в хроническую болезнь взрослых. По данным J.Dodge, средняя ожидаемая продолжительность жизни больных МВ для рожденных в 2000 г. в Великобритании превысит 50

лет [4]. По данным M. Hodson (2007), имеется 50% вероятности того, что пациенты, достигшие возраста 40 лет, доживут до 53 лет, и 35%-ная вероятность достижения ими 60 лет.

Несмотря на существенные достижения в терапии муковисцидоза, диагностика заболевания все еще остается не на должном уровне. В Российском центре МВ на учете состоит около 2200 больных, а предполагае-

мое их число в стране - более 12000. По данным нашего центра (наблюдаются дети до 18 лет), возраст, в котором впервые был установлен диагноз муковисцидоза, колебался от первого дня жизни до 17,5 лет, и в среднем по группе составил $2,54 \pm 0,62$ года [2]. В Великобритании средний возраст постановки диагноза с 2001 г. составляет 4-5 месяцев жизни, при этом 64% всех вновь диагностированных в 2003 г. составили дети первого года жизни [3].

До настоящего времени сохраняются объективные сложности ранней диагностики заболевания, связанные как с генетической гетерогенностью основного дефекта в гене MBTP (регулятор белка трансмембранной проводимости муковисцидоза), низкой частотой распространенности большинства мутаций, нахождением их преимущественно в компаундном состоянии, так и проблемой проведения потового теста. Генетический полиморфизм заболевания, наряду с влиянием генов-модификаторов, факторов внешней среды (медикаментов, поллютантов, курения и др.) обуславливает выраженное фенотипическое разнообразие форм MB от тяжелых до субклинических, при последних хлориды потовой жидкости могут быть пограничными и даже нормальными. По нашим данным, среди российских больных (до 18 лет) положительный потовый тест отмечался у 89,2%, пограничные цифры - у 10,3%, а отрицательный потовый тест у 0,5% [2].

У больных MB в неонатальном периоде течение заболевания может быть малосимптомным или бессимптомным. Обнаружение в 70-е гг. повышенного уровня иммунореактивного трипсина (ИРТ) в плазме крови больных MB послужило началом массового скрининга новорожденных на данное заболевание [5]. Первым этапом во всех протоколах является определение ИРТ в высушенном пятне крови новорожденного. Повышение в первую неделю жизни в крови ИРТ является весьма чувствительным (85-90%), но не специфичным признаком. Поэтому обязательен второй этап обследования (ретест на ИРТ на 3-4 неделе жизни), позволяющий исключить здоровых детей [6]. Практически во всех протоколах неонатального скрининга в качестве основного этапа используется потовая проба - золотой стандарт прижизненной диагностики MB. Особое значение потовый тест приобретает в случае неинформативности ДНК-диагностики [7].

В соответствии с рекомендациями

Всемирной организации здравоохранения, при неонатальном скрининге учитываются такие факторы, как тяжесть проявления заболеваний, частота их распространения, а также простота и достоверность применяемых методов диагностики, наличие доступных и эффективных средств лечения. Муковисцидоз не полностью отвечает этим требованиям, тем не менее в развитых странах он включен в перечень наследственных болезней, подлежащих неонатальному скринингу (Франция, Дания, Австрия, Новая Зеландия, Великобритания, США, Австралия, Италия, Испания, Бельгия, Польша, Чехия) [7,8].

С 2006 г. в ряде регионов, а с первого января 2007 г. во всех субъектах Российской Федерации, в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» проводится массовый скрининг новорожденных на муковисцидоз. Как правило, скрининг на MB интегрируется в уже существующие программы. Так, и в нашей стране MB, наряду с фенилкетонурией, галактоземией, гипотиреозом и адреногенитальным синдромом, был включен в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу. Протокол скрининга на MB в России включает 4 этапа: ИРТ, повторный ИРТ, потовый тест и ДНК-диагностику, причем только первые три являются обязательными.

Потовая проба - ключевой компонент протокола скрининга на MB.

В настоящее время в большинстве европейских центров для подтверждения диагноза используют определение концентрации хлоридов в поте биохимическим методом (Гибсон-Кук, 1959), который до сих пор считается золотым стандартом прижизненной диагностики муковисцидоза. Тест позволяет количественно определить концентрацию хлора и натрия в потовой жидкости. У большинства здоровых детей концентрации натрия и хлора в поте не превышают 40 ммоль/л, а нередко не достигают и 20 ммоль/л. В случае пограничных значений (40-60 ммоль/л) требуется повторное проведение потовой пробы. Диагностическими считаются значения, превышающие 60 ммоль/л, хотя у большинства детей, больных муковисцидозом, концентрация хлора оказывается выше 80 ммоль/л.

Сложностью классического теста является его четырехэтапность и необходимость достаточной навески пота, используемой для расчетов. При навесках от 50 до 75 мг увеличивается вероятность получения ложноположи-

тельных результатов, поэтому потовую пробу рекомендуется повторить. Навеска обязательно должна быть отражена в записи результатов потового теста. При соблюдении необходимых условий данный тест позволяет получить точные результаты. Ошибки обычно связаны с такими техническими погрешностями, как недостаточная очистка кожных покровов, неаккуратность при сборе пота, транспортировке и взвешивании фильтров, определении концентрации электролитов. Для избежания ошибок и как следствия - гипо- (до 30%) и гипердиагностики (до 50%) MB, потовую пробу необходимо проводить в медицинских центрах и лабораториях, в которых накоплен достаточный опыт регулярного проведения таких исследований: не менее 3-4 анализов в неделю. Безусловно, необходимо учитывать как возраст, так и массу тела тестируемого, особенно в случае обследования новорожденных (табл.1).

В последние годы разработаны аппараты, которые позволяют унифицировать методику, упростить и удешевить ее проведение, уменьшить количество пота, необходимое для проведения теста, время его постановки.

В РФ зарегистрированы и успешно применяются две системы для анализа проводимости пота. Система для сбора и анализа пота Макродакт в комплексе с потовым анализатором Sweat-Chek фирмы Вектор (США) позволяет провести потовую пробу вне лаборатории, время сбора пота составляет 30 мин, успешно применяется и у детей первых месяцев жизни. Специально для обследования ново-

Таблица 1

Результативность потовых тестов у новорожденных

Возраст	Кол-во	% успешного сбора пота
Все дети < 35 нед.		
Гестационный возраст < 35 нед.		
35-36 нед.		
> 35 нед.		
Возраст в день пробы 3-7 дней		
8-14 дней		
15-42 дня		
Масса тела в день пробы < 2000 г		
2000-3500 г		
> 3500 г		

Eng W., et al. Presented at: North American Cystic Fibrosis Conference, 2004

рожденных фирмой Вектор был разработан аппарат «Нанодакт», объединяющий в себе систему для стимуляции потоотделения путем электрофореза 1,5 % раствора пилокарпина и анализатор проводимости пота. Для теста необходимо минимальное количество потовой жидкости, всего 3-6 мкл, что делает этот аппарат незаменимым при обследовании новорожденных в рамках массового скрининга. Важно помнить, что проводимость пота определяется совокупностью всех ионов, присутствующих в потовой жидкости (калий, натрий, хлор, бикарбонат, аммоний и др.), и полученный результат превышает истинную концентрацию хлоридов натрия и калия примерно на 15-20 ммоль/л. Таким образом, положительными считаются результаты выше 80 ммоль/л, а показатели 60-80 ммоль/л – пограничными, менее 60 ммоль/л – отрицательные.

При отрицательном результате потовой пробы (менее 40 ммоль/л при классическом методе Гибсона-Кука и/или 60 ммоль/л при работе с потовыми анализаторами) ребенок в течение первого года жизни наблюдается по месту жительства с диагнозом неонатальной гипертрипсиногенемии для исключения случаев гиподиагностики.

В случае пограничных результатов потового теста (40-60 ммоль/л – Гибсон-Кук и 60-80 ммоль/л – потовые анализаторы) потовую пробу следует повторить 2-3 раза. Кроме того, целесообразна ДНК-диагностика. Генетическое обследование в РФ в настоящее время осуществляется лишь в ряде регионов. Доступность генодиагностики ограничена еще и высокой стоимостью (ДНК-анализ на 23 мутации гена MBTP, встречающиеся у больных MB, в России стоит 2500-3000 руб.).

По данным нашей лаборатории (Н.В. Петрова, 2008), в Москве и Московской области удается идентифицировать 83% мутаций (F508del-58,8%, CFTRdele2,3(21kb)-8,8%, W1282X-2,8%, N1303K-1,9%, 3821delT-0,31%, 2143delT-2,2%, 2184insA-1,25%, 3849+10kb-T-1,25%, G542X-1,57% и др.).

При положительном результате потовой пробы, а также при обнаружении мутаций гена MBTP (при пограничном результате потовой пробы) ребенку ставится диагноз MB. В сомнительных случаях могут помочь дополнительные методы обследования (анализ кала на панкреатическую эластазу 1, микроскопическое копрологическое исследование, компьютерная томография или рентгенография органов грудной клетки, посев мазка из зева на микрофлору).

Постановка диагноза MB, равно как и приглашение семьи для проведения потовой пробы после положительных тестов на ИРТ, является большой психологической проблемой для родителей, особенно когда это касается новорожденных без клинических проявлений заболевания. В странах, где скрининг новорожденных проводится в течение нескольких лет, процедура сообщения результатов обследования родителям отработана до мелочей. Мы считаем эту тактику оправданной и рекомендуем ее внедрение в региональных центрах MB.

Как подчеркивается в Европейском консенсусе по диагностике и лечению MB, подробные и щадящие объяснения диагноза следует давать в присутствии обоих родителей, акцентируя внимание на существенное улучшение прогноза, успешных разработках новых методов лечения, необходимости длительного активного диспансерного наблюдения у специалистов регионального (межрегионального) центра MB [9]. Кроме того, не рекомендуется сообщать о подтверждении диагноза MB семье накануне выходных или праздничных дней. Следует предоставить номера телефонов, по которым можно обратиться родителям при их беспокойстве и/или в экстренных случаях. В течение первых дней с момента установки диагноза ребенок должен быть детально обследован для оценки общего состояния и тяжести заболевания, после чего необходимо назначить лечение и дать заключение об инвалидности. Особое внимание нужно уделить образованию членов семьи больного MB. Образовательная программа должна начинаться с подробного обсуждения заболевания, включая патофизиологию вовлеченных органов, осложнения, обоснование терапии, генетические механизмы и прогноз в аспекте возможных вариантов течения и выживаемости. Для получения дополнительной информации следует сообщить родителям адреса соответствующих интернет-сайтов, одновременно заверив их, что специалисты будут готовы и в будущем ответить на любые вопросы. Очень важно подчеркивать готовность сотрудников центра MB прийти на помощь и их доступность. Стратегию терапии нужно объяснять в оптимистичной манере, подчеркивая успех в предотвращении или, как минимум, замедлении развития осложнений. Также необходимо обсудить в доступной форме текущие и будущие направления научных исследований, что помогает повысить мотивацию и вселяет надежду. В ряде

случаев родителям может потребоваться консультация психолога. Членам семей больных MB следует предложить обратиться в генетическую службу. Показано проведение потовых проб у сибсов.

Внедрение в последние годы массового скрининга новорожденных в ряде стран Европы свидетельствует о значительном разбросе частоты MB по странам (табл.2).

По данным МЗ и СР РФ, за 2006-2008 гг. в России было обследовано 3 074 402 новорожденных. Предварительная частота заболевания по России составляет 1 на 11 тыс. новорожденных. Следует отметить, что еще не всем детям с повторными высокими значениями ИРТ проведены потовые пробы, т.к. по разным причинам родители отказываются от данного исследования. Следовательно, истинная частота MB в России будет уточняться и варьировать по регионам (табл.2).

Европейской ассоциацией MB создана рабочая группа по неонатальному скринингу, в 2007 г. в нее вошла и Россия. Задачей этой группы является анализ данных разных стран и регионов Европы и оптимизация программ по скринингу.

Результаты скрининга на MB в России могут быть оценены только через несколько лет. В странах, где скрининг проводится уже около 20 лет (Италия, Франция, Англия), удалось снизить среднюю частоту MB на 30-50% [10].

Для контроля за состоянием больного MB, в том числе за новорожденными без клинических проявлений заболевания, необходимо регулярное наблюдение специалистами центра MB. По нашему мнению, осмотры должны проводиться каждые 2 недели до 3 месяцев жизни ребенка, далее ежемесячно до полугодия, каждые 2 месяца с полу-

Таблица 2

Частота муковисцидоза по данным неонатального скрининга в Европе (2007 г.)

Страна	Частота встречаемости на кол-во новорожденных
Западная Чехия	1: 9100
Великобритания	1: 2700 – 1: 2850
Италия	1: 2500 – 1: 5200
Австрия	1: 3500
Испания	1: 4000 – 1: 10500
Франция	1: 4700
Польша	1: 5000
Приморский край	1: 4000
Омская область	1: 6000
Оренбургская область	1: 14 000
Татарстан	1: 8 000
Кемеровская область	1: 11 500
Свердловская область	1: 5500
Астраханская область	1: 6000

года до 1 года и далее ежеквартально. При условии полного комплексного обследования ребенка в условиях специализированного стационара или регионального центра МВ сразу после подтверждения диагноза, в течение последующих месяцев, особенно важно динамическое наблюдение за прибавкой массы тела, результатами копрологического исследования (не менее 1 раза в месяц до 1 года), показателями панкреатической эластазы 1 в стуле (каждые полгода при изначальных нормальных значениях), результатами исследования микрофлоры в посевах мазка из ротоглотки и клиническими анализами крови (1 раз в 3 месяца). В случае манифестации респираторного синдрома, развития обострения бронхолегочного процесса или отсутствия желаемого контроля над симптомами заболевания может потребоваться и дополнительное обследование (рентгенографическое исследование легких или компьютерная томография, липидограмма кала, биохимический анализ крови, протеинограмма и др.).

Классический муковисцидоз характеризуется прогрессированием бронхолегочных изменений, панкреатической дисфункцией, увеличением хлоридов пота и мужским бесплодием. До 20% новорожденных с МВ имеют меконияльный илеус. Другие диагностируются с иными проявлениями, начиная от периода новорожденности и до взрослого состояния.

Лечение ребенка, больного МВ, нужно начинать сразу после постановки диагноза. Объем терапии зависит от клинических проявлений и результатов лабораторных и инструментальных методов обследования. Всем новорожденным и детям первых месяцев жизни с МВ показана кинезитерапия, независимо от наличия у них признаков бронхолегочного поражения. У грудных детей применяется пассивная техника кинезитерапии, включающая терапевтические положения, контактное дыхание, легкую вибрацию, поглаживания, а также занятия на мяче. На этом этапе очень важен тесный контакт с ребенком, все занятия должны быть приятны малышу. У детей с малейшими симптомами бронхиальной обструкции кинезитерапия применяется в комплексе с муколитическими препаратами и бронходилататорами.

По данным Verhaeghe С. с соавторами из Бельгии, в легочной ткани плодов с МВ отмечено достоверное повышение уровня провоспалительных белков, что говорит о раннем начале воспалительных процессов,

предшествующих развитию инфекции [11]. В связи с этим, как свидетельствуют наши клинические наблюдения и исследования, оправдано раннее назначение Дорназы-альфа, так как у этого препарата наряду с выраженным муколитическим и противомикробным эффектом отмечено противовоспалительное действие, характеризующееся снижением в бронхоальвеолярной жидкости маркеров воспаления (нейтрофильная эластаза, ИЛ-8).

По данным ряда авторов [2, 10], Дорназа-альфа препятствует образованию биофильма вокруг микроколоний *Ps.aeruginosa*. Таким образом, раннее назначение Дорназы-альфа способствует снижению бактериальной колонизации и инфекции бронхального тракта.

Результаты многолетнего изучения и клинического наблюдения в рамках эпидемиологического исследования (ESCF), проведенного Konstan M. в 2007 г., убедительно показали значительное замедление (на 35%, $p < 0,001$) ежегодного падения ОФВ1 у больных, получавших Дорназу-альфа, тогда как у контрольной группы в возрасте 8-17 лет падение ОФВ1 нарастало ($p < 0,001$), а у взрослых не изменилось.

Клинические наблюдения [1,2,10] и специальные исследования эффективности Дорназы-альфа указывают на улучшение общего состояния, увеличение показателей функции легких, снижение числа обострений хронического бронхолегочного процесса у больных с легким и среднетяжелым течением МВ. Однако, положительная динамика наблюдается не у всех больных, получающих Дорназу-альфа. Ученые из Бельгии, изучая роль ряда факторов, влияющих на лечебный эффект Дорназы-альфа, нашли, что низкое содержание в бронхолегочном секрете Mg^{2+} и в меньшей степени K^{+} снижает эффективность Дорназы-альфа [12]. Более того, добавление Mg^{2+} (прием внутрь) этой группе больных МВ увеличивает эффективность Дорназы-альфа.

Не потерял своего клинического значения и всем хорошо известный муколитик N-ацетилцистеин и амброксол (например, АЦЦ или амброгексал, фирмы Sandoz, группы Но-вартис). Как свидетельствуют работы отечественных и зарубежных авторов, N-ацетилцистеин оказывает наряду с муколитическим выраженное антиоксидантное действие [2,13]. Более того, в связи с разным механизмом действия мы сами, нередко, в период обострения и/или у тяжелых детей с МВ, назначаем

Дорназу-альфа вместе с N-ацетилцистеином и видим синергизм их эффекта.

Всем новорожденным с МВ, имеющим низкую массу тела и/или клинические проявления кишечного синдрома (49%), или низкие значения фекальной Эластазы 1, показана заместительная терапия микросферическими панкреатическими ферментами с Рн-чувствительной оболочкой (например Креон, фирмы Солвей Фарма) под контролем ко-программы, частоты и характера стула, ежемесячной прибавки веса. Обязательным является назначение жирорастворимых витаминов [14]. Следует заметить, что в 2009 г. в РФ появится новая, более активная по липазе, форма Креона. Таким образом, на российском рынке будут присутствовать Креон 10 000, Креон 25000 и Креон 40 000.

До настоящего времени открытым остается вопрос о целесообразности профилактического назначения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), в частности препарата Урсосан, фирмы ПроМедПрага.ЦС, для предупреждения и/или замедления формирования цирроза печени. Наши многолетние наблюдения убеждают в необходимости раннего назначения УДХК больным со смешанной формой муковисцидоза.

Очень важным является вопрос о рациональной антибиотикотерапии. Хорошо известно, что больным МВ нецелесообразно часто госпитализироваться по ряду социальных, медицинских, психологических и экономических причин. Поэтому появление ингаляционных эффективных антибиотиков (Брамитоб, фирма КБЕЗИ; ТОБИ, фирма Новартис; Колистин, производитель фирма Грюненталь, дистрибьютер Витафарм) на российском фармацевтическом рынке, безусловно, является прорывом в эффективном лечении первичного высева, интермиттирующей колонизации и хронической *Ps.aeruginosa* инфекции.

В заключение следует отметить, что 2006-2007 гг. в России, безусловно, войдут в историю значимыми государственными решениями вопросов ранней диагностики и лекарственного обеспечения больных МВ всех возрастов. Беспрецедентное решение Правительства РФ и соответствующий Приказ МЗ и СР РФ №185 о включении МВ в Перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному скринингу новорожденных, следует признать поворотным пунктом в кардинальном решении ранней диагностики муковисцидоза.

Закон «О внесении изменений в Федеральный закон N 238-ФЗ «О Фе-

деральном бюджете на 2007 год» с последующим распоряжением Правительства РФ N 1328-р утвердил дорназу-альфа как препарат, централизованнокупаемый за счет средств федерального бюджета лекарственных средств, предназначенных для лечения больных муковисцидозом на 2008-2009 гг. Т.е. наиболее дорогостоящий препарат дорназа-альфа будет предоставляться всем больным при наличии диагноза муковисцидоз, вне зависимости от наличия инвалидности. В совокупности с продолжением действия Национальной программы дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) жизненно важными медикаментами больных МВ создается реальная возможность значительного повышения не только качества, но и средней продолжительности их жизни.

Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что для получения ощутимых результа-

тов по улучшению жизни больных МВ, сопоставимых с экономически развитыми странами, необходимо понимание государством важности не только своевременного выявления больных МВ, но и создания необходимых условий для их наблюдения и лечения на всей территории России.

Литература

1. Капранов Н.И. Муковисцидоз – современное состояние проблемы//Пульмонология 2006, с. 3-11 (приложение по муковисцидозу).
2. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Метод. рекомендации. Издание второе (первое 2001) переработанное и дополненное / Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю. и др. М.: 2005. – 109с.;
3. Cystic Fibrosis Trust. UK CF Database Annual Data Report 2003. Bromley, UK, 2005.
4. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003// Eur Respir J. 2006 Dec 20.
5. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the new-born. Lancet 1979;1(8114):472-4.

6. Rock MJ, Mishler EH, Farrell PM et al. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. Pediatrics 1990;85(6):1001-7.

7. Parad RB, Comeau AM, Dorkin HL et al. Sweat testing infants detected by cystic fibrosis newborn screening. J Pediatr 2005;147(3 Suppl):S69-72

8. Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis: techniques and strategies. J Inher Metab Dis. 2007 Aug;30(4):537-43.

9. Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus // Journal of Cystic Fibrosis 4 (2005) 7 – 26.

10. Bush A., Gotz M. Cystic fibrosis// Chapter 15, p. 234-289 In Eur Resp Mon, 2006; 37.

11. Verhaeghe C, Delbecq K, de Leval L, et al. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus // J Cyst Fibros. 2007 Jul;6(4):304-8.

12. Sanders NN, Franckx H, De Boeck K, et al. Role of magnesium in the failure of rDNase therapy in patients with cystic fibrosis // Thorax. 2006 Nov;61(11):962-8.

13. Smyth A, Elborn J. Exacerbations in cystic fibrosis: 3. Management// Thorax.2008; 63: 180-184.

14. Kosciak RL, Lai HJ, Laxova A. et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. J.Pediatr 2005;147(3 Suppl):S51-6.

Н.А. Барашков, Л.У. Джемилева, С.А. Федорова, Ф.М. Терютин, Э.Е. Федотова, А.М. Тазетдинов, С.К. Кононова, А.Л. Сухомясова, Е.Е. Гуринова, С.П. Алексеева, А.Н. Ноговицына, Н.Р. Максимова, Э.К. Хуснутдинова

НАСЛЕДСТВЕННАЯ НЕСИНДРОМАЛЬНАЯ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ГЛУХОТА В ЯКУТИИ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОПЫТ КОХЛЕАРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

УДК 616-036.22; 616/618; 61:575

Цель исследования: изучение причин возникновения одной из частых моногенных патологий в Республике Саха (Якутия) - наследственной несиндромальной аутосомно-рецессивной глухоты

Материал и методы: проведен поиск мутаций в кодирующей области гена GJB2 (коннексин-26) с помощью анализа конформационных полиморфизмов однонитчатых фрагментов (SSCP-анализ) с последующим определением нуклеотидной последовательности на автоматическом секвенаторе ABI Prism 310 (Applied Biosystems) у 79 пациентов из 65 неродственных семей с диагнозом «несиндромальная

двухсторонняя сенсоневральная тугоухость III-IV степени»

Результаты. Спектр мутаций гена GJB2 у больных в Республике Саха (Якутия) представлен пятью рецессивными мутациями - 35delG, V37I, 312-326del14, 333-334delAA, R127H и 3 полиморфными вариантами - V27I, M34T, E114G. В исследованной выборке больных показана этническая неоднородность по спектру и частоте идентифицированных мутаций и полиморфных вариантов. Мутации гена GJB2 выявлены у 50.1% не родственных больных европеоидного происхождения (русские, украинцы, ингуши) и 7.2% - у пациентов якутов. В работе представлен первый отечественный опыт проведения кохлеарной имплантации ребенку с врожденной наследственной несиндромальной аутосомно-рецессивной сенсоневральной потерей слуха обусловленной мутацией 35delG

Заключение. Низкий вклад мутаций гена GJB2 в развитие несиндромальной сенсоневральной глухоты в популяции якутов, вероятно, определяется мутациями в других генах, контролирующих процесс звуковосприятия

Ключевые слова: глухота, ген GJB2, кохлеарная имплантация, Республика Саха (Якутия)

Aim of study: To study the reasons of nonsyndromic sensorineural hearing loss, one of frequent hereditary pathologies in the Republic of Sakha (Yakutia), the search of mutations is conducted in the coding region of GJB2 gene in 79 patients from 65 families with a sensorineural hearing loss of III-IV degree (moderate and profound).

Results. In GJB2 gene in patients from the Republic of Sakha (Yakutia) we identified 5 different recessive mutations 35delG, V37I, 312-326del14, 333-334delAA, R127H and three sequences variant V27I, M34T, E114G. In Caucasian patients (Russians, Ukrainians, Ingush) the mutations 35delG (41.7%), 312-326del14 (4.2%), 333-334delAA (4.2%) were found. In Yakut patients with non-syndromic sensorineural hearing loss the mutations 35delG (2.1%), V37I (2.1%), R127H (1.0%) and sequences variants V27I (6.3%), M34T (1.0%), E114G (1.0%) were identified. GJB2 mutations were found in 50.1% Caucasians patients and 7.2% Yakut patients.

Conclusion. Low frequency of GJB2 mutations in Yakut individuals with non-syndromic sensorineural hearing loss, can testify to the presence in Yakut population of mutations in other genes, responsible for infringement of sound perception process.

Keywords: deafness, GJB2 gene, cochlear implantation, Republic Sakha (Yakutia)

БАРАШКОВ Николай Алексеевич – к.б.н., н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН; **ДЖЕМИЛЕВА Лиля Усеиновна** – к.м.н., с.н.с. Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН; **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – врач сурдолог-оториноларинголог Сурдологического центра РБ №1 – НЦМ; **ФЕДОТОВА Эльвира Егоровна** – к.м.н., зав. Сурдологическим центром РБ №1 – НЦМ; **ТАЗЕТДИНОВ Андрей Маулетдзиевич** – к.б.н., стажер-исследователь Института биохимии и генетики УНЦ РАН; **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., с.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН; **СУХОМЯСОВА Айтилина Лукична** – к.м.н., зав. МГК РБ №1 – НЦМ; **ГУРИНОВА Елизавета Егоровна** – врач генетик МГК РБ №1 – НЦМ; **АЛЕКСЕЕВА Светлана Петровна** – врач генетик медико-генетической консультации РБ №1 – НЦМ; **НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна** – к.м.н., зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН; **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – к.м.н., гл.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН; **ХУСНУТДИНОВА Эльза КАМИЛЕВНА** – д.б.н., проф., зав. Отделом геномики Института биохимии и генетики УНЦ РАН.