

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РАННЮЮ ДИАГНОСТИКУ МУКОВИСЦИДОЗА В УЗБЕКИСТАНЕ

Н.Т. Хаитбаева¹

М.Т. Исамухамедова¹

У.Т. Омонова²

1. Республиканский Специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка.

2. Ташкентский Педиатрический медицинский институт

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11517431>

Актуальность: Муковисцидоз (МВ, CF; OMIM:219700) – частая наследственная полиорганная патология, обусловленная мутацией в гене трансмембранного регулятора проводимости *CFTR*, манифестирующая, как правило, в раннем детском возрасте. Частота муковисцидоза в Европе и Северной Америке составляет 1 : 2000 рождений, в России - в 6 раз ниже (1: 12000 рождений). Ирландии частота возникновения МВ составляет 1: 1800 новорожденных, а в Финляндии – 1 : 26000 (1,3). В настоящее время описано около 2000 мутаций и 200 полиморфизмов в гене *CFTR*, причем их частота и спектр широко варьируют у разных этнических групп и популяций. Очень важна ранняя диагностика заболевания, только в случае своевременного адекватного лечения можно рассчитывать на качественную и продолжительную жизнь данного контингента больных. Таким образом, активный поиск генов, оказывающих влияние на клинические проявления, решение вопросов связанных с распространенностью и выявление гено-фенотипических корреляций, разработка оптимальный алгоритм молекулярной диагностики, включая пренатальную (дородовую) диагностику на основе молекулярно-генетической диагностики МВ представляется актуальным.

Цель исследования: проанализировать литературные сведения о современных взглядах ранней диагностики муковисцидоза у детей.

Наблюдаемый в последние годы интенсивный рост заболеваемости среди детей и взрослых, а также снижение качества жизни больных придает этому заболеванию определенное социальное значение. В последние годы в зарубежной литературе появились сообщения о внедрении в практику пренатальной диагностики муковисцидоза, который в основном проводится в крупных медико-генетических центрах чаще в развитых странах (4,6). Пренатальная диагностика является по сути и профилактикой этого заболевания. В последние годы в развитых странах достигнут существенный прогресс в диагностике и терапии больных МВ, что позволило перевести это заболевание из абсолютно летальной патологии детского возраста в разряд хронических болезней взрослых. При этом, даже несмотря на своевременную диагностику и рано начатое лечение у большинства пациентов с МВ болезнь быстро прогрессирует, приводя к тяжелому поражению поджелудочной железы, дыхательной и гепатобилиарной систем, развитию портальной гипертензии и значительным отклонениям в физическом и половом развитии, что требует разработки эффективных мер профилактики и внедрение пренатальной диагностики заболевания (5). Протокол скрининга на муковисцидоз включает четыре этапа, при чём только первые три являются обязательными:

— первое определение концентрации иммунореактивного трипсина;

- повторное определение концентрации иммунореактивного трипсина;
- проведение потового теста;

— ДНК-диагностика (2,4). На сегодняшний день в Узбекистане благодаря улучшению научно-технической обеспеченности и созданию благоприятных условий для проведения исследовательской деятельности, достигнуты значительные успехи в решении актуальных научно-практических проблем врожденных и наследственных заболеваний. В рамках государственной программы ПП- 3440 от 25 декабря 2017 года « Раннего выявления врожденных и наследственных заболеваний у детей на период 2018-2022 годы» предусмотрено совершенствование мероприятий по профилактике и ранней диагностике врожденных и наследственных заболеваний у плода путем проведения массового дородового ультразвукового обследования женщин и поэтапное внедрение биохимического обследования беременных на генетические синдромы на ранних этапах беременности. В Узбекистане селективное обследование новорожденных на МВ проводится с 2007 года. Наиболее оптимальным признан протокол скрининга иммунореактивный трипсин, ретестирование (ИРТ/ИРТ), потовый тест. Однако, причиной повышения уровня ИРТ в крови-новорожденных, помимо МВ, может быть ряд врожденных и наследственных патологий, таких как: внутриутробная гипоксия плода, внутриутробные инфекции, перинатальный стресс, незрелость плода, конъюгационная желтуха новорожденных, хромосомные перестройки и др., а также гетерозиготное носительство мутаций в гене *CFTR*, как следствие функциональной недостаточности поджелудочной железы (4,5). В нашей стране при проведении генетического анализа у 53 детей больных МВ изучена частота 8 наиболее частых мутаций гена *CFTR*, ассоциированных МВ. *CFTR*_ F508del; *CFTR*_ G542X; *CFTR*_ N_1303K; *CFTR*_ W1282X, *CFTR*_ 2143 del T; *CFTR*_ 2184 ins A; *CFTR*_ 3849 +10 kb C > T; *CFTR*_ dele 2,3(21kb), из которых было выявлено только два *CFTR*_ F508del и *CFTR*_ N_1303K; гена МВ в узбекской популяции гомозиготном положении (4,5). В последние годы в зарубежной литературе появились сообщения о внедрении в практику пренатальной диагностики муковисцидоза, который в основном проводится в крупных медико-генетических центрах чаще в развитых странах (5,6). В основном это получение плодного материала. Используют три основных метода: трансабдоминальная аспирация ворсин хориона/плаценты, амниоцентез или кордоцентез. В настоящее время в связи с возможностью ДНК-диагностики у каждого конкретного больного муковисцидозом и его родителей реальна дородовая диагностика этого заболевания у плода. Пренатальная диагностика является по сути и профилактикой этого заболевания. Медико-генетическое обследование включает кариотипирование супругов: определение мутаций муковисцидоза (1,2). Также существует пренатальная мажорная диагностика с помощью исследования образца ворсин хориона в срок 11 нед гестации, если обе мутации известны. Если известна одна мутация или неизвестно ни одной, диагноз муковисцидоза надежный и отцовство установлено, можно предложить анализ групп сцепления, чтобы выявить не идентифицированный аллель (и) и осуществить пренатальную диагностику. Во многих центрах выполняют генетическую диагностику до имплантации на гомозиготы по AF508. Его применяют у младших sibсов ребенка с недавно диагностированным муковисцидозом, принимая во внимание эффекты

профилактического лечения антибиотиками, ферментами поджелудочной железы и витаминными добавками. Если у индивидуума диагностируют муковисцидоз и выполняют анализ мутаций, общепринята практика — предлагать исследование на носительство обоим родителям. Затем предлагают скрининг расширенной семьи на мутации, идентифицированные у родственников. Если индивидуума считают носителем муковисцидоза, партнеру предлагают популяционный скрининговый тест, чтобы определить риск у их потомства. У детей исследование на носительство обычно откладывают до 16-летнего возраста, когда они смогут участвовать в принятии решения и понять значение результата (3,6,7). Неинвазивная пренатальная диагностика МВ с помощью бесклеточной фетальной ДНК (cff -DNA) в материнской плазме очень перспективные для ранней диагностики МВ. В последние годы благодаря успешному развитию цитогенетики, биохимии и молекулярной биологии, оказалось возможным выявлять хромосомные и генные мутации у человека не только в постнатальном периоде, но и на разных сроках пренатального развития, т.е. дородовая диагностика наследственной патологии стала реальностью. Значительное различие спектров *CFTR* мутаций и частоты заболевания вносит объективные сложности в разработку протоколов проведения ДНК-диагностики МВ и проведения генетического консультирования среди населения.

References:

1. Леднева Вера Сергеевна. Эффективность современных технологий ранней диагностики муковисцидоза, возможности оптимизации терапии и прогноза: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.08 / Леднева Вера Сергеевна; Воронежская государственная медицинская академия им.Н.Н.Бурденко.- Воронеж, 2013
2. Максимычева Татьяна Юрьевна. Индивидуализированная коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом: диссертация ... кандидата Медицинских наук: 14.01.08 / Максимычева Татьяна Юрьевна; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020
3. Самсонова Марина Сергеевна. Новые подходы к оценке качества жизни детей с муковисцидозом: диссертация ... кандидата Медицинских наук: 14.01.08 / Самсонова Марина Сергеевна; Научный центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации.- Москва, 2016.- 151 с.
4. Шамсиев Ф. М. Динамика цитокинов у детей с муковисцидозом на фоне проводимой терапии : научное издание / Ф. М. Шамсиев, Н. Я. Файзуллаева, Д. А. Мусаходжаева // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2013. - N5. - С. 111-113
5. Шамсиев Ф. М. Клинико-иммунологические особенности муковисцидоза у детей : научное издание / Ф. М. Шамсиев, Р. А. Мусажанова [и др.] // Достижения, проблемы и перспективы охраны здоровья детей и подростков: Материалы Республиканской науч.-практ. конференции (Тошкент, 25 марта 2010 г.). - Ташкент, 2010. - С. 146-149
6. Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology.

Curr Opin Pulm Med. 2018 Nov;24(6):574-578. doi: 10.1097/MCP.0000000000000520.
PMID: 30281026.

7. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. Pediatr Rev. 2021 Feb;42(2):55-67. doi:
10.1542/pir.2019-0212. PMID: 33526571; PMCID: PMC8972143.

