

Результаты и перспективы скрининга новорожденных на муковисцидоз в рамках приоритетного национального проекта

В.Д.Толстова¹, О.В.Чумакова², Н.И.Капранов¹, Н.Ю.Каширская¹, А.А.Ходунова², Е.В.Денисенкова³

¹Медико-генетический научный центр РАМН, Москва;

²Минздравсоцразвития Российской Федерации;

³Центр неонатального скрининга при Детской психиатрической больнице №6, Москва

В статье подробно освещено современное состояние вопроса о неонатальном скрининге на муковисцидоз. В большинстве развитых стран он проводится уже давно; разработаны протоколы, этапы и методы этого скрининга. В нашей стране массовый неонатальный скрининг на муковисцидоз внедрен в существующие программы скрининга наследственных заболеваний в 2007 г. в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье».

Ключевые слова: новорожденные, муковисцидоз, неонатальный скрининг

Results and prospects of screening the neonate for mucoviscidosis within the framework of the priority national project

V.D.Tolstova¹, O.V.Chumakova², N.I.Kapranov¹, N.Yu.Kashirskaya¹, A.A.Khodunova², E.V.Denisenkova³

¹Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation;

³Center of Neonatal Screening, Children's Psychiatric Hospital No 6, Moscow

The article dwells on the current state of the issue of neonatal screening for mucoviscidosis. In many developed countries it has become common; protocols, stages and methods of such screening has been developed. In Russia, in 2007 mass neonatal screening for mucoviscidosis was included in the current programs of screening for hereditary diseases within the framework of the top-priority national project «Health».

Key words: neonate, mucoviscidosis, neonatal screening

Основная цель программ по массовому скринингу новорожденных на наследственные болезни – выявление заболевания на доклинической стадии и раннее начало терапии. Программы массового обследования требуют от здравоохранения больших экономических затрат, которые в общегосударственном масштабе компенсируются за счет уменьшения инвалидизации. Несмотря на 5–10-кратную экономическую выгоду, определенную по результатам многочисленных исследований, массовое обследование новорожденных детей доступно только в странах с развитым здравоохранением.

Первая программа массового обследования новорожденных была начата в США уже более четверти века назад. За прошедшее время в разных странах стали использоваться программы по скринингу более чем 10 наследственных болезней. В результате этого были отработаны критерии их массовой диагностики и определен круг заболеваний, скрининг в отношении которых является целесообразным. При выборе за-

болеваний для неонатального скрининга, в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, учитываются такие факторы, как тяжесть проявления заболеваний, частота их распространения, а также простота и достоверность применяемых методов диагностики, наличие доступных и эффективных средств лечения.

Несмотря на то, что муковисцидоз (МВ) не полностью отвечает этим требованиям, в большинстве развитых стран он включен в число наследственных болезней, подлежащих неонатальному скринингу (табл. 1).

Муковисцидоз – тяжелое моногенное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. В настоящее время насчитывается более 1550 мутаций гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР), выполняющего функцию хлорного канала. Частота заболевания в европейских странах составляет примерно 1 случай на 3000 новорожденных, причем в разных регионах в зависимости от этнической принадлежности населения отмечаются значительные колебания частоты и гетерогенность по наиболее часто встречающимся мутациям этого гена [1] (табл. 2).

Классический МВ характеризуется тяжелым прогрессирующим течением с поражением экзокринных желез всех жизненно важных органов. В зависимости от типа наследуемых мутаций гена МВТР, в эпителиальных клетках нарушается транс-

Для корреспонденции:

Толстова Виктория Давидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Телефон: (495) 254-9049

Статья поступила 01.11.2007 г., принята к печати 06.05.2008 г.

Таблица 1. Страны, в которых проводится массовый скрининг новорожденных на муковисцидоз

Национальная программа по скринингу	Региональная программа по скринингу
Новая Зеландия	США
Шотландия	Австралия
Уэльс	Италия
Франция	Испания
Дания	Бельгия
Австрия	Англия
Россия с 2007 г.	Польша
	Западная Чехия

Таблица 2. Частота муковисцидоза по данным неонатального скрининга в Европе (2007 г.)

Страна	Частота встречаемости на количество 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

порт хлора и натрия, что ведет, в свою очередь, к сгущению секрета вырабатываемого железами. Клинически это проявляется развитием хронического поражения бронхолегочной системы, хронической панкреатической недостаточностью с нарушением переваривания в кишечнике жиров и белков, дефицитом в организме жирорастворимых витаминов (А, D, E, K), синдромом холестаза с последующим развитием у 20% больных цирроза печени, азооспермией у 97% больных мужского пола, снижением фертильности у женщин, а также целым рядом осложнений, существенно утяжеляющих течение болезни [2]. При отсутствии своевременного комплексного лечения летальный исход большинства больных наступает в первые 10–15 лет жизни, при этом в 90% случаев причиной смерти является легочно-сердечная недостаточность. Поэтому прогноз заболевания во многом зависит от успеха своевременно начатой адекватной терапии хронической инфекции бронхолегочной системы.

Протоколы программ по скринингу. Этапы. Методы

МВ в неонатальном периоде зачастую протекает без характерных симптомов, даже при дальнейшем тяжелом течении болезни, в связи с этим обнаруженное в 70-е годы повышение уровня иммунореактивного трипсина (ИРТ) в плазме крови больных МВ послужило толчком к началу массового скрининга новорожденных [3]. В настоящее время в мире насчитывается около 15 вариантов программ по скринингу новорожденных, включающих от 2 до 4 последовательных этапов обследования (табл. 3). Первым этапом во всех протоколах является определение иммунореактивного трипсина в высушенном пятне крови новорожденного. Повышение в первую неделю жизни в крови ИРТ является весьма чувствительным (85–90%), но не специфичным признаком. Поэтому обязательно нужен второй этап обследования, позволяющий исключить здоровых детей. Раньше в большинстве протоколов повторно проводился тест на ИРТ на 3–4-й нед жизни [4]. Однако с 1989 г., когда был идентифицирован ген МВ, в качестве второго этапа скрининга стали широко использовать ДНК диагностику, что привело к

Таблица 3. Схемы неонатального скрининга на МВ, применяемые в разных странах

ИРТ → Потовый тест				Италия
ИРТ → ДНК	→	Потовый тест	→	Уэльс, Чехия
ИРТ → ИРТ2	→	Потовый тест	→	Ирландия, Италия, Австрия, Россия
ИРТ → ДНК	→	Потовый тест	→	Великобритания, Италия, Испания
ИРТ → ИРТ2	→	ДНК	→	Италия
		Потовый тест		
ИРТ → Потовый тест	→	ДНК	→	Италия
ИРТ → ДНК	→	ИРТ2	→	Потовый тест
				Франция, Польша, Великобритания

повышению чувствительности до 91%. Преимущества анализа ДНК состоят в том, что его можно провести, используя пятно крови (зачастую тесты на ИРТ и ДНК выполняются в одной лаборатории), и он дает положительный результат с идентификацией одной или двух мутаций гена МВ, во всяком случае, в тех странах, где определяется 93–95% мутаций. В ряде европейских центров определяют наиболее частую мутацию delF508, но в основном это панель на 31 мутацию муковисцидозного трансмембранного регулятора (МВТР). Результаты скрининговой программы в американском штате Массачусетс показали, что увеличение количества определяемых мутаций не всегда приводит к увеличению числа выявленных больных, но существенно повышает распознавание носителей мутаций гена МВ [5]. Потенциальный недостаток ДНК-диагностики, в качестве второго этапа скрининга, это выявление гетерозиготных носителей, что влечет за собой необходимость их генетического консультирования и ряд этических проблем, таких как ощущение собственной неполноценности [6]. Этические вопросы являются одной из причин того, что не получили широкого распространения программы популяционного скрининга [7]. В большинстве протоколов неонатального скрининга в качестве одного из подтверждающих этапов используется потовая проба – золотой стандарт прижизненной диагностики МВ. Особое значение потовый тест приобретает в случае неинформативности ДНК-диагностики [8].

Скрининг на муковисцидоз в России. Протокол

Несмотря на существенные достижения в лечении муковисцидоза в РФ, 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 муковисцидоза, в среднем по России составил 30,3 мес, по Москве – 23 мес, тогда как в странах Западной Европы и Северной Америки этот показатель равняется 11 мес. При развитии у большинства больных клинической картины заболевания уже на первом году жизни диагноз в этом возрасте устанавливался только у трети из них.

С 2006 г. в ряде регионов, а с первого января 2007 г. во всех субъектах РФ в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» внедрен массовый скрининг новорожденных на муковисцидоз. Как правило, скрининг на МВ интегрируется в уже существующие скрининговые программы. Так, и в нашей стране МВ, наряду с фенилкетонурией, галактоземией, гипо-

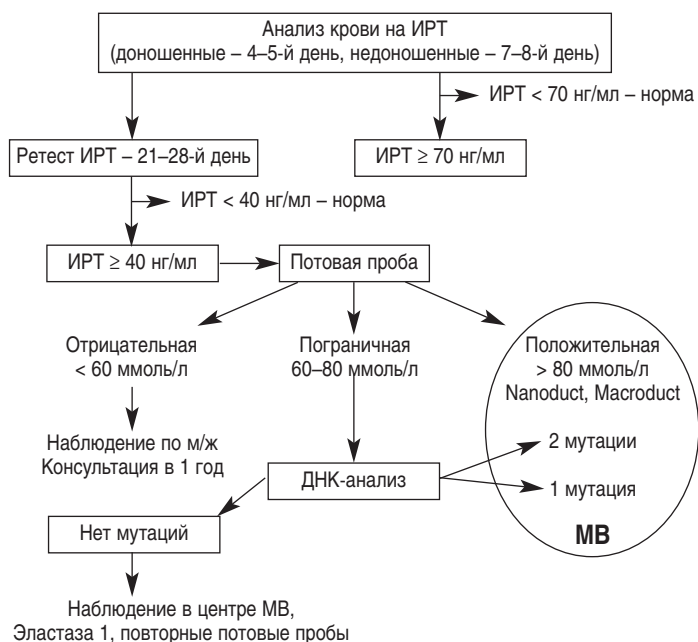


Рис. 1. Алгоритм неонатального скрининга на муковисцидоз в России.

тиреозом и адреногенитальным синдромом, был включен в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу. Протокол скрининга на МВ включает 4 этапа: ИРТ, повторный ИРТ, потовый тест и ДНК-диагностику, причем только первые три являются обязательными (рис. 1).

Генетическое обследование в РФ проводится только в ряде регионов. Доступность его ограничена высокой стоимостью анализа (например, 2200 руб за 23 мутации гена МВТР, что составляет 70–75% от общего числа мутантных аллелей гена МВТР, встречающихся у больных МВ России).

На первом этапе, как и во всем мире, определяется уровень ИРТ в сухом пятне крови новорожденного. Анализ берется на 4–5-й день у доношенных и на 7–8-й день у недоношенных новорожденных. Пороговым является уровень ИРТ 70 нг/мл, показатели, превышающие его, считаются положительными. В таких случаях берется повторный анализ на ИРТ (ИРТ2) на 21–28-й день жизни. Родителей обычно информируют о том, что ребенок попал в группу риска по МВ. Во многих евро-

пейских скрининговых центрах предпочитают не информировать родителей на этом этапе скрининга о риске заболевания, повторный анализ берется под предлогом неудавшегося первого теста [1]. Норма для ИРТ2 составляет 40 нг/мл. Процедура взятия анализов на ИРТ возлагается на медицинское учреждение, в котором находится ребенок в декретированные сроки (родильный дом, отделение патологии новорожденных, поликлиника). К самому образцу крови предъявляются строгие требования, при несоблюдении которых он будет не пригоден для анализа. Наиболее важными из них являются достаточный размер пятен крови с хорошим пропитыванием специального бланка, правильное заполнение документации и своевременная курьерская доставка. Не разрешается взятие образцов в один день с вакцинацией БЦЖ. В европейских странах число непригодных для анализа бланков с пятнами крови составляет в среднем 1% [1].

При ИРТ2, превышающем 40 нг/мл, ребенок направляется в региональный центр МВ или в учреждение, обследующее детей с подозрением на МВ, для проведения потовой пробы. Потовая проба – ключевой компонент протокола скрининга на МВ. Согласно рекомендации Ассоциации клинических биохимиков Великобритании в каждом центре, отвечающем за диагностику МВ, должно проводиться минимум 50 потовых проб в год для поддержания опыта на определенном уровне. В настоящее время в большинстве европейских центров для подтверждения диагноза используют определение концентрации хлоридов в поте биохимическим методом («золотой стандарт» диагностики МВ – метод Гибсона-Кука). Однако широкое применение находят и непрямые аппаратные методы определения хлоридов пота – по электрической проводимости.

В РФ зарегистрированы и успешно применяются две системы для анализа проводимости пота. Одна из них – система для сбора и анализа пота в комплексе с потовым анализатором позволяет провести исследование вне лабораторных условий, время сбора пота составляет 30 мин, успешно применяется у детей с первых месяцев жизни. Специально для обследования новорожденных был разработан другой аппарат, объединяющий в себе систему для стимуляции потоотделения путем электрофореза 0,1% пилокарпина и анализатор проводимости пота (рис. 2). Благодаря минимальному количеству необходимой для теста потовой жидкости, всего 3–6 мкл, этот аппарат незаменим 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 – отрицательными.

При отрицательном результате потовой пробы (менее 40 ммоль/л при классическом методе Гибсона-Кука и менее 60 ммоль/л при работе с потовыми анализаторами) ребенок в течение первого года жизни наблюдается по месту жительства с диагнозом «неонатальная гипертрипсиногенемия» 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, а также провести ДНК-диагности-



Рис. 2. Потовый анализатор для обследования новорожденных.

ку. При положительном результате потовой пробы, а также при обнаружении мутаций гена МВТР (при пограничном результате потовой пробы) ребенку ставится диагноз МВ. 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).

Постановка диагноза МВ, 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 МВ. Как подчеркивается в Европейском консенсусе по диагностике и лечению МВ, 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 МВ. Кроме того, не рекомендуется сообщать о подтверждении диагноза МВ семье накануне выходных или праздничных дней. Следует предоставить номера телефонов, по которым можно обратиться родителям при их беспокойстве и/или экстренной ситуации. В течение первых дней с момента установки диагноза ребенок должен быть 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 МВ, в том числе с помощью информационной литературы, видеоматериалов. 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 МВ прийти на помощь и их доступность для контактов. 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 МВ следует предложить обратиться в генетическую службу. Показано проведение потовых проб у сибсов.

План наблюдения за больными на первом году жизни

Для контроля за состоянием больного МВ, в том числе за новорожденными без клинических проявлений заболевания,

необходимо регулярное наблюдение специалистами центра МВ. По нашему мнению, осмотры должны проводиться каждые 2 нед до 3 мес жизни ребенка, далее ежемесячно до полугодя, каждые 2 мес с полугодя до 1 года и далее ежеквартально. При условии полного комплексного обследования ребенка в условиях стационара или амбулаторного 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), ростом микрофлоры в посевах мазка из ротоглотки и клиническим анализом крови (1 раз в 3 мес). В случае развития обострения бронхо-легочного процесса или отсутствия желаемого контроля над симптомами заболевания может потребоваться более глубокое обследование (рентгенографическое исследование легких или компьютерная томография, липидограмма кала, биохимический анализ крови, протеинограмма и др.).

План лечения

Лечение ребенка, больного МВ, нужно начинать незамедлительно с момента установления диагноза. Объем терапии зависит от клинических проявлений и результатов лабораторных и инструментальных методов обследования. У 97% больных МВ первые клинические проявления возникают на первом году жизни и, как правило, в первые месяцы. А по данным С.Verhaeghe et al. из Бельгии, в легочной ткани плодов с МВ отмечено достоверное повышение уровня провоспалительных белков, что говорит о раннем начале воспалительных процессов, предшествующих развитию инфекции [9].

Всем новорожденным и детям первых месяцев жизни с МВ показано раннее начало кинезитерапии, независимо от того, есть ли у них признаки бронхолегочного поражения или нет. 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. На наш взгляд, оправдано раннее назначение Дорназы-альфа в связи с тем, что у этого препарата наряду с хорошим муколитическим выражено противовоспалительное действие, проявляющееся в снижении в бронхоальвеолярной жидкости маркеров воспаления (нейтрофильная эластаза, ИЛ-8). С первых месяцев жизни для ингаляционной муколитической терапии можно широко применять физиологический раствор хлорида натрия.

Всем новорожденным с МВ, имеющим клинические проявления кишечного синдрома (49%) или низкие показатели фекальной эластазы 1 (активность может меняться в течение первого года жизни), показана заместительная терапия микросферическими панкреатическими ферментами под контролем копрограммы, частоты и характера стула, ежемесячной прибавки массы тела. Обязательным является назначение жирорастворимых витаминов [10].

Результаты массового скрининга по России и г. Москве

По данным МЗ и СР РФ с 1 января по 31 октября 2007 г. обследовано 1 035 604 новорожденных. По данным, полученным из всех регионов РФ, выявлено 105 случаев МВ. Предварительная частота заболевания по России составляет 1 : 9863 новорожденных. Следует отметить, что еще не всем детям с повторными высокими значениями ИРТ проведены потовые пробы, т.к. по разным причинам родители отказываются от этого исследования. Таким образом, истинная частота МВ в России будет выше указанного значения. С учетом данных, полученных из разных субъектов РФ, можно утверждать, что и эта частота будет значительно варьировать по регионам (табл. 4).

В Москве с июня 2006 по октябрь 2007 года обследовано 158 тысяч новорожденных. Из 990 детей с ИРТ1 > 70 нг/мл у 161 ребенка отмечался положительный ретест (ИРТ2 > 40 нг/мл). Для проведения потовой пробы в Московский центр МВ обратилось только 90 семей. Мы столкнулись с большим числом отказов родителей от обследования. Часто нежелание дообследовать ребенка связано с отсутствием клинических симптомов заболевания. В таких случаях плохо информированные родители уверены в отсутствии у ребенка тяжелого наследственного заболевания. Из числа обследованных нами по программе неонатального скрининга детей МВ подтвержден у 15 человек. Из них 1 ребенок погиб в раннем послеоперационном периоде, после операции по поводу врожденной кишечной непроходимости, осложнившейся развитием перитонита, две семьи в настоящее время от наблюдения в центре МВ и лечения отказываются в связи с отсутствием клинических симптомов заболевания. Средний возраст установления диагноза в группе больных, выявленных по программе скрининга по г. Москве, составил 60 дней (11–90), в то время как в европейских центрах МВ это 37 дней (32–50) [1]. Нами не отмечено ни одного случая ложноотрицательного результата теста на ИРТ (по данным литературы около 2%). Тем не менее, на осно-

вании длительного наблюдения за популяционными показателями границы допустимых значений ИРТ (cut-off) могут быть пересмотрены в сторону снижения.

По данным ДНК-диагностики большинство выявленных в Москве и Московской области больных являются гетеро- или гомозиготами по delF508 мутации MBTP (70%) (табл. 5). Только в одном случае обе мутации остались неизвестны.

Большинство специалистов в области МВ приходят к выводу, что неонатальный скрининг на МВ оправдан, во-первых, с экономической точки зрения, так как позволяет предотвратить рождение больных МВ, в семьях, где уже есть больной ребенок, и способствует появлению в этих семьях здоровых детей; во-вторых, с медицинских позиций, так как продолжительность жизни больных, выявленных с помощью скрининга выше, чем в других группах [7]. Кроме того, скрининг сокращает время подчас мучительной процедуры установления диагноза.

Европейской ассоциацией МВ создана рабочая группа по неонатальному скринингу, в 2007 г. в нее включены представители из России. Основной задачей группы является анализ данных разных стран и регионов Европы, что, в свою очередь, может способствовать в будущем оптимизации программ по скринингу.

Скрининг на МВ в отдельных регионах РФ за прошедший период, к сожалению, носил характер пилотного исследования, в связи с чем результаты его по России в целом могут быть оценены только через несколько лет, при условии регулярного финансирования программы. Кроме того, для ощутимых результатов, сопоставимых с европейскими или американскими, необходимо понимание государством важности не только своевременного выявления больных МВ, но и создания необходимых условий для наблюдения за ними и лечения.

Литература

1. Southern K.W., Munck A., Pollit R., Castellani C., et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J of Cystic Fibrosis* 2007; 6: 57–65.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации. М., 2005; 110.
3. Crossley J.R., Elliott R.B., Smith P.A. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1(8114): 472–4.
4. Rock M.J., Mishler E.H., Farrell P.M., et al. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. *Pediatrics* 1990; 85(6): 1001–7.
5. Comeau A.M., Parad R.B., Dorkin H.L., et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a CF newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004; 113(6): 1573–81.
6. Parsons E.P., Clarke A.J., Bradley D.M. Implications of carrier identification in newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(6): A467–71.
7. Brice P., Jarrett J., Mugford M. Genetic screening for cystic fibrosis: An overview of the science and the economics. *J of Cystic Fibrosis* 2007; 6: 255–61.
8. Parad R.B., Comeau A.M., Dorkin H.L., et al. Sweat testing infants detected by cystic fibrosis newborn screening. *J Pediatr* 2005; 147(3 Suppl): S69–72.
9. Verhaeghe C., Delbecq K., de Leval L., et al. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis fetus. *J Cyst Fibros.* 2007; 6(4): 304–8.
10. Kosciak R.L., Lai H.J., 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.

Таблица 4. Частота муковисцидоза по данным неонатального скрининга в РФ (2006–2007 г.)

Регион	Частота встречаемости на количество новорожденных
Москва, Московская область	1 : 9000–1 : 10000
Алтайский край	1 : 10123
Воронеж	1 : 4700
Владивосток	1 : 6000
Тамбов	1 : 4890
Томск	1 : 2374

Таблица 5. Генотипы больных, выявленных по скринингу

Генотип	Абс.	%
ΔF508/?	4	20
ΔF508/2184insA	2	10
ΔF508/CFTRdele2,3(21kb)	2	10
ΔF508/ΔF508	3	15
ΔF508/W1282X	1	5
ΔF508/G542X	1	5
ΔF508/N1303K	1	5
CFTRdele2,3(21kb)/?	2	10
2143delT/?	1	5
L138ins/?	2	10
??/?	1	5
всего	20	100