КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Е.А. Сироткин

Кафедра госпитальной педиатрии (зав. — проф. А.С. Эйберман) Саратовского государственного медицинского университета

Муковисцидоз (МВ) — это достаточно распространенное моногенное заболевание, которое обусловлено мутацией гена трансмембранного регулятора МВ (МВТР). Оно характеризуется поражением экзокринных желез, жизненно важных органов и систем и обычно имеет тяжелое течение и неблагоприятный прогноз.

Обнаружение в конце 80-х годов гена муковисцидоза вселило в исследователей уверенность, что с помощью генетики можно будет разобраться в причинах клинических особенностей муковисцидоза. Однако оказалось не все так просто. Выяснилось, что муковисцидоз гетерогенен не только фенотипически, но и генотипически. К настоящему времени найдено более 700 мутаций гена муковисцидоза. Наиболее частая среди них — мутация гена МВ del F508. Ее распространение в Европе идет с севера на юг и с запада на восток [4]. Частота мутации del F 508 в Дании составляет 86%, на юге Франции — 65,8%, в Италии — 55%, в Турции — 27%, в Молдове — 25% [1, 3, 8]. При обследовании 254 больных муковисцидозом, проживавших в основном в Европейской части России, и 176 жителей Санкт-Петербурга и северо-западном региона России установлена относительная доля мутации del F508 от общего числа муковисцидозных хромосом — соответственно 56% и 36,1% [2, 6]. При обследовании 15 детей из Томской области выявлено, что 33,3% хромосом несут del F508 [7].

По данным зарубежных авторов, для гомозигот по мутации del F508 характерны ранняя манифестация клинических признаков муковисцидоза, высокие показатели хлоридов в поте (>100 ммоль/л), поражение поджелудочной железы, тяжелая форма течения заболевания, неблагоприятный прогноз [2]. В нашей стране клинические особенности муковис-

цидоза в зависимости от генотипа были изучены З.А. Хафизовой [6]. Она показала, что гомозиготы по мутации del F508 характеризуются как наиболее тяжелая и однородная группа с ранней манифестацией (у 95% на первом году жизни), большой частотой осложнений (“легочное” сердце — у 52% больных, цирроз печени — у 28%, выпадение прямой кишки — у 45%) и неблагоприятных исходов, а также ранней колонизацией *Ps. aeruginosa* (у 75%).

Цель настоящего исследования — клинико-генетическая характеристика больных муковисцидозом в Саратовской области.

В Саратовской области выявлены 52 семьи, имеющие или имевшие больных муковисцидозом (2 : 100 000 населения). С целью обнаружения наиболее распространенных мутаций, в первую очередь мутации del F508, 38 детям была проведена ДНК-диагностика (табл. 1, 2).

Таблица 1

Частота встречаемости del F508 мутации среди общего числа хромосом у больных муковисцидозом

Показатели	n	Общее число хромосом	del F508 на одной хромосоме	Хромосомы с редкими мутациями
Абс.	38	76	40	36
%	100	100	52,6	47,4

Таблица 2

Частота del F508 мутации среди больных муковисцидозом

Частота	n	del F508 (+, +)	del F508 (+, —)	del F508 (—, —)
Абс.	38	11	18	9
%	100	28,9	47,4	23,7

Среди детей с обеими редкими или неизвестными мутациями выявлен больной с мекониальным илеусом (G542X/неизвестная мутация).

У 92,1% детей была смешанная форма муковисцидоза, у 5,3 — легочная и у 2,6% — кишечная. Легочная форма заболевания наблюдалась у гетерозигот по мутации del F508, а кишечная — у ребенка с обеими неизвестными мутациями. Умерли 13 детей: 4 — гомозиготы, 4 гетерозиготы по мутации del F508 и 5 больных с обеими неизвестными мутациями. Среди всех обследованных (живых и мертвых) умерли 36,4% гомозигот, 22,2% гетерозигот по мутации del F508 и 55,6% с обеими редкими или неизвестными мутациями, в том числе в возрасте до одного года (соответственно 18,2%, 16,7% и 33,3% детей).

Статистически значимой связи особенностей генотипа с формой заболевания, числом умерших, возрастным составом живых и умерших больных муковисцидозом мы не обнаружили.

У более 1/3 женщин, родивших больных муковисцидозом, имел место гестоз 1, 2-й или обеих половин беременности, 3 из них перенесли ранее ОРВИ, 2 — профессиональные вредности. Связи особенностей течения беременности матери и рождения ребенка с различным генотипом не выявлено.

97,3% детей рождены в срок. Недоношенным оказался только один ребенок. Большинство детей родились с массой тела от 2500 до 4000 г. и ростом не менее 46 см. У основного числа больных (94,7%) независимо от генотипа первые признаки муковисцидоза обнаружили на первом году жизни и только у одного ребенка (гетерозигота по мутации del F508) — после 3 лет жизни.

У гомо-, гетерозигот по мутации del F508 и с обеими неизвестными мутациями первые клинические признаки МВ проявились респираторным синдромом — соответственно у 18,2%, 27,8% и 11,1% больных ($P < 0,05$; $P > 0,05$), кишечным синдромом — у 27,3%, 27,8% и 33,3% ($P > 0,05$; $P > 0,05$), обоими синдромами — соответственно у 54,5%, 44,4% и 55,6% ($P > 0,05$; $P > 0,05$). Таким образом, у 50% больных муковисцидозом практически одновременно развились респираторный и кишечный синдромы.

В анамнезе детей всех 3 групп перенесенные ОРВИ, бронхиты, пневмонии, имели, как правило, затяжное течение. Корью переболел один ребенок, ветряной оспой — 6. Эпидемический паротит и скарлатина не зафиксирова-

ны ни у одного больного муковисцидозом. Редкие инфекционные заболевания, вероятно, были обусловлены тем, что ни один из детей не посещал дошкольные учреждения, а часть из них умерли уже на первом году жизни.

Из сопутствующих заболеваний хронический тонзиллит диагностирован у 8,3% больных, аденоиды — у 34,4%, полипы носа — у 8,8%, гайморит — у 32,4%, “легочное” сердце — у 21,6%, гастродуоденит — у 14,8%, хронический колит — у 8,7%, хронический холецистит — у 33,3%, дисбактериоз — у 90,9%, выпадение прямой кишки на момент осмотра или в анамнезе — у 44,1%. Аллергические реакции в анамнезе отмечены у 22,2% пациентов.

При сравнительном анализе частоты обнаруженных заболеваний у больных с различным генотипом оказалось, что у гомозигот по мутации del F508 несколько чаще встречались гайморит и достоверно чаще такие осложнения, как “легочное” сердце ($P < 0,05$) и выпадение прямой кишки ($P < 0,05$), чем у гетерозигот или у лиц с обеими неизвестными мутациями.

У большинства больных был дефицит массы тела и низкие ростовые показатели. Среди детей-гомозигот по мутации del F508 не было ни одного ребенка с нормальными массо-ростовыми показателями. При этом у гомозигот достоверно чаще, чем у гетерозигот, был дефицит массы тела более 30% ($P < 0,05$). Кукольное лицо наблюдали у 30% больных муковисцидозом независимо от генотипа. При объективном осмотре обращали на себя внимание бледность кожных покровов (у 56,8%), землистый цвет кожных покровов (у 16,2%), акроцианоз (у 27%). Деформация косто-суставной системы выявлена у 50% пациентов (деформация грудной клетки — у 50%, позвоночника — у 25%), причем чаще у больных гомозигот по мутации del F508 ($P < 0,05$). Так, “барабанные палочки” были диагностированы у гетерозигот реже в 2,9 ($P < 0,05$) раза, а у лиц с обеими неизвестными мутациями — лишь в 1,8 раза ($P > 0,05$), чем у гомозигот по мутации del F508.

Исследование сердечно-сосудистой системы показало расширение границ сердца вправо у 27% детей, несколько чаще ($P > 0,05$) у больных с мутацией del F508 (+, +). Расширение границ сердца

влево и тотальное расширение не обнаружены ни у одного больного.

Кашель при исследовании органов дыхания был выявлен у 3/4 пациентов, в том числе у 58,6% — частый. У 50% из них он был сухой, у 25% — коклюшеподобный. Одышки не было только у 18,9% пациентов, причем у 37,8% больных она наблюдалась в покое, практически одинаково часто во всех 3 группах сравнения. У 56,8% детей была бочкообразная грудная клетка, почти у 50% — килевидное выбухание грудины. При перкуссии грудной клетки у 56,8% больных выявлено укорочение, у 81,1% — коробочный оттенок звука. Легочный звук был отмечен только у гетерозигот и у больных с обеими неизвестными мутациями (соответственно у 16,7% и 33,3%; $P > 0,05$, $P > 0,05$). Более чем у 50% пациентов при аускультации легких выслушивались влажные хрипы в бронхах различного, больше мелкого, калибра, а у 25% — ослабленное дыхание.

Несмотря на то что все больные получали заместительную терапию препаратами поджелудочной железы, увеличение размеров живота и(или) метеоризм наблюдались у 56,8% пациентов. Увеличение печени обнаружено у 37,8% обследованных, почти у половины из них консистенция печени была плотной, причем, по нашим данным, чаще у гомозигот по мутации del F508, чем у гетерозигот по этой же мутации ($P < 0,05$). Измененный стул (на фоне заместительной терапии препаратами поджелудочной железы) имел место у 73% обследованных: замазкообразный — у 48,6%, жирный — у 21,6%. Стул со зловонным запахом был у 63,3% пациентов. Стеаторрея с большим количеством жира определялась преимущественно у больных 1-й группы — гомозигот по мутации del F508 ($P < 0,05$; $P < 0,05$). Трех детей прооперировали (2 — по поводу меконияльного илеуса и одного ребенка в возрасте одного года в связи с кишечной непроходимостью).

Дети, достигшие пубертатного возраста, отставали в половом развитии. У всех 3 девочек была задержка менархе, оволосения подмышечных впадин, лобка.

Общий анализ крови у 22,2% детей показал снижение числа эритроцитов менее $4 \cdot 10^{12}/л$, а у 11,1% — уменьшение концентрации Hb менее 110,0 г/л.

Более чем у 50 больных муковисцидозом выявлен лимфоцитоз как показатель хронического воспалительного процесса. Эозинофилия отмечена только у 11,1% детей.

При биохимическом исследовании сыворотки крови общий уровень белка у 81,8% пациентов был в пределах нормы. У 22,2% детей уровень альбуминов был ниже 50%. Повышение уровня α -глобулинов у 38,9% детей указывал на активность воспалительного процесса. У 55,6% обследованных выявлено повышение, а у 11,1% — снижение уровня β -глобулинов. Гипергаммаглобулинемия обнаружена у 33,3% детей, гипогаммаглобулинемия — у 11,1%, причем у больных 1-й группы достоверно реже наблюдалась гиперальфаглобулинемия ($P < 0,01$) и достоверно чаще — гипергаммаглобулинемия ($P < 0,05$). Отсюда можно предположить, что у гомозигот чаще развивается острое воспаление или формируется аутоиммунный процесс.

Гипергликемия была обнаружена у 9,7% больных, гипогликемия — у 3,2%. Активность α -амилазы в сыворотке крови была нормальной у подавляющего числа больных детей (повышенной только у одного ребенка). У всех обследованных оказались нормальные показатели активности трансаминаз. Нормальная кривая была зарегистрирована у 8 (57,1%) из 14 обследованных, у остальных она была плоской и указывала на нарушение всасывания в тонком кишечнике или на расстройство толерантности к глюкозе.

При исследовании в сыворотке крови калия, натрия и кальция оказалось, что уровень натрия был в пределах нормы у всех детей, а калия — у 93,1%. Уровень калия был выше нормы у 3,4% детей, а ниже нормы — также у 3,4%, кальция — в пределах нормы у 56,7% детей, ниже ее — у 43,3%.

У большинства больных с мутацией del F508 (+,+) уровень хлоридов в поте превышал 85,0 ммоль/л, но эта тенденция была статистически недостоверной.

Функция внешнего дыхания (ФВД) была изучена у 18 больных муковисцидозом: нормальной она оказалась у 33,3%, смешанной — у 44,4%, обструктивного типа — у 22,2%. Отчетливой связи формы и тяжести нарушения ФВД с генотипом не выявлено, хотя складывалось впечатление о более тяжелой сте-

пени нарушений ФВД у больных с del F508 (+, +).

Копрограмма показала большое количество вне зависимости от генотипа нейтрального жира (у 76,5%), мышечных волокон (у 29,4%), растительной клетчатки (у 41,2%).

Поджелудочная железа при УЗИ у 23,5% больных оказалась уменьшенной, у 50% — увеличенной и у 26,5% — нормальных размеров, причем уменьшенной она была достоверно чаще у гомозигот по мутации del F508, чем у лиц с обеими неизвестными мутациями ($P < 0,05$). У гомозигот также чаще обнаруживалась ее неоднородная структура ($P < 0,05$). Диффузные гиперэхогенные сигналы поджелудочной железы были определены у 71% больных, единичные гиперэхогенные сигналы — у 25,8%, неоднородная структура — у 44%. Последний признак чаще имел место у гомозигот по мутации del F508 ($P < 0,05$). Компьютерная томография у всех 3 больных муковисцидозом в возрасте от 10 до 12 лет показала резкое уменьшение поджелудочной железы.

При исследовании печени ЭХО у 50% обследованных изменений не найдено, у 15,6% обнаружены множественные сигналы высокой интенсивности, у 21,9% — уплотнение желчных ходов печени.

У всех 9 умерших больных муковисцидозом при патологоанатомическом исследовании был выявлен кистозный фиброз поджелудочной железы, у 55,6% — дистрофия внутренних органов, у 33,3% — жировой гепатоз, у 22,2% — катаральный энтероколит, у 11,1% — мекониевый илеус.

Таким образом, обследование больных муковисцидозом в Саратовской области показало, что частота муковисцидоза соответствует предполагаемой для Европейской части России: уровень хромосом, несущих мутацию del F508, ниже, чем в странах Западной Европы, но выше, чем на юге Европы и северо-западе России. У больных с различным генотипом мы не нашли различий по форме (смешанная, кишечная, легочная), времени появления первых признаков заболевания, числу умерших и их возрасту.

Согласно результатам проведенного исследования, клинические проявления муковисцидоза достаточно многообраз-

ны. Это требует тщательного клинического и параклинического обследования больных с последующей коррекцией обнаруженных изменений. Знание особенностей генотипа помогут врачам подобрать адекватное лечение и определить прогноз заболевания, в том числе с целью предупреждения и отдаления такого осложнения, как “легочное” сердце.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гимбовская С.Д. Рестрикционный полиморфизм ДНК в области “гена муковисцидоза”, ассоциации его вариантов с заболеванием и мутациями гена в Республике Молдова: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
2. Желенина Л.А., Иващенко Т.Э. и др. Материалы V Национального конгресса по заболеваниям органов дыхания. — М., 1995.
3. Капранов Н.И.//Педиатрия. — Приложение. — Матер. симпозиума “Муковисцидоз-96”. — М., 1997.
4. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз. — М., 1995.
5. Петрова Н.В. Определение относительных частот некоторых мутаций гена CFTR и анализ гаплотипов сцепленных с ним ДНК-маркерных локусов в популяциях России: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. — М., 1996.
6. Хафизова З.А. Клинические особенности муковисцидоза в зависимости от генотипа: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1992.
7. Янкина Г.Н. Материалы IV Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 1994.
8. Bienvenu Th., Cazeneuve C. et al.//Hum. Mutat. — 1995. — Vol. 6. — P. 23—29.
9. Schwartz M., Sorensen N. et al.//Hum. Genet. — 1995. — Vol. 95. — P. 703—796.

Поступила 12.02.99.

CLINICOGENETIC CHARACTERISTIC OF PATIENTS WITH MUCOVISCIDOSIS IN THE SARATOV REGION

E.A. Sirotkin

S u m m a r y

As many as 52 families having patients with mucoviscidosis (2 : 100000 inhabitants) live in the Saratov region. The molecular and genetic examination was performed in 38 children. 52,6% of chromosomes in patients with mucoviscidosis carry the mutation del F508, 47,4% of chromosomes carry other mutations. 28,9% of them have homozygotes, 47,4% have homozygotes by the mutation del F508, and 23,7% of patients with both rare or unknown mutations. The mixed mucoviscidosis form is revealed in 92,1% of children, the pulmonary one is revealed in 5,3% of children and the enteric one is revealed in 2,6% of children. It is shown that the incidence of mucoviscidosis corresponds to the assumed incidence for the European part of Russia: the level of chromosomes carrying the mutation del F508 is lower than in the countries of west Europe but higher than in the south of Europe and in the north-west of Russia.