

КОЖЕВНИКОВА С.Л., ГОЛУБЦОВА О.И., КРАСОВСКИЙ С.А.

УДК 616.24-003.4-053.2(470.344)

БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздравсоцразвития Чувашии, г. Чебоксары
ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Министерства здравоохранения
и социального развития Российской Федерации», г. Москва

Клинические особенности поражения органов дыхания у детей с муковисцидозом в Чувашской Республике

Муковисцидоз (МВ) — одно из частых наследственно обусловленных заболеваний, характеризующееся полиорганной дисфункцией, в том числе ранним и тяжелым поражением органов дыхания. Поражение органов дыхания является основным фактором, определяющим прогноз, смертность, качество жизни и инвалидизацию больных МВ.

Цель исследования: Выявить клинико-генетические особенности поражения органов дыхания при МВ у детей в Чувашской Республике (ЧР).

Материалы и методы: Обследован 31 ребенок: 16 мальчиков (51,6%), 15 девочек (48,4%) в возрасте от 5 месяцев до 18 лет (средний возраст $8,6 \pm 5,6$ года). Все дети амбулаторно наблюдались и получали стационарное лечение в пульмонологическом отделении БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздравсоцразвития Чувашии. Комплексное обследование включало в себя: потовую пробу, молекулярно-генетическое исследование, рентгенографию органов грудной клетки, бактериологический анализ с помощью селективных сред, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ). Потовый тест был проведен всем пациентам двукратно экспресс-методикой с помощью аппарата Нанодакт (Вескор, США). Молекулярно-генетическое исследование проведено 29 детям (93,5%) в лаборатории ДНК диагностики ГУ МГНЦ РАМН (г. Москва). Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL).

Результаты: Первые симптомы поражения органов дыхания у всех детей наблюдались на первом году жизни (в среднем с $6,0 \pm 2,8$ мес.). В дебюте поражения органов дыхания наблюдались следующие симптомы, выявленные при объективном обследовании: ринит (93,5%), малопродуктивный кашель (96,8%), затрудненное дыхание (80,6%), одышка (74,2%), дистанционные хрипы (74,2%), участие вспомогательной мускулатуры (80,6%).

При генетическом обследовании выявлены следующие генотипы: E92K/E92K, E92K/F508del, F508del/F508del, E92K/W401X, E92K/N1303K, F508del/unknown и unknown/unknown. Доля выявленных аллелей составила 86,2%. Генетическое обследование показало, что 53,5% хромосом больных МВ Чувашии несут мутацию E92K. Аллельная частота наиболее распространенной в России мутации F508del в ЧР составляет 29,3%. При этом у 55,0% пациентов с генотипом E92K мутация выявлена в гомозиготном положении, у 35% — в компаундном состоянии с мутацией F508del и в 10% с другими мутациями.

У больных раннего школьного возраста параметры ФВД (ФЖЕЛ и ОФВ₁) оставались в пределах нормы, снижение отмечено только у подростков. Показатели спирометрии у обследованных детей находились в пределах нормы в 77,8% случаев, в 22,2% отмечались легкая или умеренная бронхиальная обструкция. Средние показатели ОФВ₁ по группе составили $84,5 \pm 14,7\%$ от должного, а ФЖЕЛ $98,0 \pm 20,1\%$ от должного.

У обследуемых детей на КТ органов грудной клетки выявлены: увеличение корней легких, реберно-диафрагмальные спайки, ателектаз, эмфизема, слизистые пробки в бронхах, бронхоэктазы, пневмосклероз, пневмофиброз, деформация бронхов.

У большинства больных отмечалась монокультура *Staphylococcus aureus* либо *P.aeruginosa*, у 7 больных (22,6%) высевалась микст-инфекция вышеупомянутых микроорганизмов. У пациентов старшей возраста частота выделения грамотрицательной флоры достоверно выше, чем у детей раннего возраста. Наряду с бактериальной флорой у 9 больных (29%) отмечался высеv грибов рода *Candida*.

Проведенный нами сравнительный анализ поражения бронхолегочной системы в зависимости от генотипа затронул клинические данные, результаты КТ, данные спирометрии и микробиологического исследования. Полученные результаты говорят о более глубоком поражении органов дыхания в группе компаунд-гетерозигот E92K с F508del по сравнению с гомозиготами по E92K. Несмотря на то, что оба данных сочетания мутаций относятся к «мягким» фенотипам, в связи с известным доминированием эффекта «мягкой» мутации над «тяжелой», можно предположить, что более выраженное поражение легких у гетерозигот обусловлено наличием и, соответственно, влиянием «тяжелой» мутации F508del в компаунд-гетерозиготном состоянии на эффект «мягкой» мутации E92K. Таким образом, наши данные показывают, что бронхолегочное поражение при наличии в генотипе двух мягких мутаций менее выражено, нежели при сочетании «тяжелой» и «мягкой» мутаций.

Выводы: Особенностью генетического профиля детей больных муковисцидозом в Чувашской Республике является наличие малого количества мутаций муковисцидоза со значительным преобладанием «мягкой» мутации E92K. Клиническая и КТ-картина поражения органов дыхания определяется у всех детей с муковисцидозом, притом что данные спирометрии ниже возрастных значений нормы только у четверти больных. Наличие в «мягком» генотипе «тяжелой» мутации F508del определяет более тяжелое поражение бронхолегочной системы по сравнению с гомозиготами по «мягким» мутациям.