

Клинико-генетическая характеристика муковисцидоза у детей в Оренбургском регионе

М.Г. Бушина, М.А. Скачкова, Е.Г. Карпова

Clinicogenetic characteristics of cystic fibrosis in children from the Orenburg Region

M.G. Bushina, M.A. Skachkova, E.G. Karpova

Оренбургская государственная медицинская академия

На основании комплексного обследования 40 детей с муковисцидозом, проживающих в Оренбургской области, обнаружено, что наиболее тяжелое течение заболевания с ранним проявлением симптомов характерно для больных с мутацией delF508 и неуточненным типом второй мутации. Только при мутации del21kb, встречающейся в 5 раз чаще в Оренбургской области, чем в среднем по России, у наблюдаемых больных отмечены ранние и стойкие признаки дилатации полостей сердца. При проведении современной терапии удается улучшить показатели нутритивного статуса даже у больных с тяжелым течением заболевания.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, мутации.

The comprehensive examinations of 40 children with cystic fibrosis, who live in the Orenburg area, have revealed that the severest course of the disease with its early manifestation is typical of patients with delF508 mutation and the unspecified type of the second mutation. The early and persistent signs of cardiac dilations are observed in the examinees who have only del21kb mutation that occurs 5 times more frequently than average in Russia. Current therapy can improve nutritive parameters even in patients with the severe course of the disease.

Key words: children, cystic fibrosis, mutations.

Целью исследования явился анализ клинико-лабораторных данных у больных муковисцидозом детей, проживающих в Оренбургской области и прошедших генетическое обследование.

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование с использованием комплекса клинических и лабораторно-инструментальных методов 40 детям, больным муковисцидозом, в том числе выявленным по программе массового скрининга новорожденных.

Молекулярно-генетические исследования (24 ребенка в том числе 15 девочек, 9 мальчиков) осуществлялись в Санкт-Петербургском НИИ акушерства и гинекологии РАМН им.Д.Отта (лаборатория пренатальной диагностики) и Медико-генетическом научном центре РАМН (Москва). Возраст детей был от 7 мес до 20 лет: до 3 лет — 4 ребенка, от 3 до 7 лет — 8, от 7 до 13 лет — 6, от 13 до 18 лет — 2, старше 18 лет — 4 детей. У всех больных диагностирована смешанная

форма заболевания: у 7 — средняя степень тяжести, у 17 — тяжелая. Впервые диагноз детям был установлен в возрасте от 1 мес до 13 лет. Позднее установление диагноза было обусловлено плохой осведомленностью врачей и недооценкой состояния больного медицинским персоналом более чем в 1/3 случаев, у остальных детей родители не обращались за медицинской помощью.

Мутации обоих аллелей гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР), ответственного за развитие муковисцидоза, были выявлены у 9 детей, мутации одного из аллелей — у 12 пациентов. У 3 из 24 больных мутации не обнаружены.

В спектре мутаций преобладали delF508 (более 1/2 аллелей, половину из них представляли гомозиготы) и del21kb (более 1/4 аллелей). Мутантные аллели R347P, R334W, R553X, 394delTT встречались каждый по одному случаю. Остались неуточненными 18 из 48 мутантных аллелей.

Первые симптомы заболевания у гетерозигот по delF508 в компаунде с del21kb наблюдались в возрасте от 1 мес до 2 лет (3 ребенка с тяжелой формой) и в 4 года (форма средней степени тяжести), в то время как у гомозигот по delF508 — к 2 годам жизни (у обоих смешанная форма, тяжелой и средней степени тяжести). У детей с неуточненными мутациями отмечалась

© Коллектив авторов, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 5:38–39

Адрес для корреспонденции: Бушина Марина Георгиевна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Оренбургской государственной академии
Скачкова Маргарита Александровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии

Карпова Елена Георгиевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии
460000 Оренбург, ул. Советская, д. 6

ранняя (до 2-месячного возраста) манифестация заболевания в виде совокупности кишечного и легочного синдромов.

У подавляющего большинства больных с тяжелым течением муковисцидоза антенатальный период был осложнен наличием хронической внутриутробной гипоксии плода, токсикозами, угрозой прерывания, анемией, 3 ребенка родились недоношенными. У большинства больных отмечалось отставание в физическом развитии с первых месяцев жизни, тогда как при среднетяжелом течении заболевания было характерно более позднее развитие клинических проявлений независимо от типа мутации.

До верификации диагноза 7 детей наблюдались в группе часто длительно болеющих, 6 — по поводу рецидивирующего обструктивного бронхита, 3 — в связи с гипотрофией, 1 — с хроническим энтеритом. Первые проявления заболевания в виде кишечного и легочного синдромов у больных появились в возрасте от 1 мес до 5 лет.

У детей с тяжелым течением заболевания были обнаружены мутации delF508 (у 12), del21kb (у 6), R347P (у 1). Не были уточнены 15 из 34 мутаций. Основные клинические проявления у этих больных — хронический обструктивный бронхит (6 детей, из них у 4 — гнойный бронхит), развитие легочного сердца (7). У всех больных имеются признаки хронической панкреатической недостаточности, симптомы формирования цирроза печени (у 5), холестаза (у 1). При оценке нутритивного статуса установлено, что у детей в возрасте 3—7 лет массоростовые показатели соответствовали норме, что возможно связано с своевременной постановкой диагноза и адекватной терапией. Наиболее выраженные изменения нутритивного статуса в виде значительного снижения индекса массы тела отмечены у 3 больных в возрасте старше 18 лет с положительной динамикой на фоне проведения

полноценной современной терапии.

У детей со средней степенью тяжести болезни обнаружены следующие мутации: delF508 (у 6), del21kb (у 2), R334W, R553X, 394delTT (по 1). Таким образом, из 14 предполагаемых мутаций не уточнены три. У носителей мутации delF508 в большинстве случаев отмечался хронический бронхит, в 1/3 случаев — гастроуденит, холестаз, в 1/2 случаев — отставание в физическом развитии, хроническая панкреатическая недостаточность (у одного из этих детей генотип delF508/R334W, для которого, по данным литературы, нехарактерно поражение поджелудочной железы). У 1 ребенка с генотипом delF508/del21kb первые проявления заболевания отмечены с 4 лет, и, несмотря на отсутствие терапии, клиническая картина ближе к легкому течению. У всех больных в настоящее время массоростовые показатели соответствуют возрастным нормам.

При определении хлоридов пота классическим тестом (Гиббсон, Кук 1959) и при помощи аппарата «Макродакт» фирмы Wescor (США) самые высокие показатели были обнаружены у детей, имеющих мутации 394delTT (191,55 ммоль/л) и генотип delF508/delF508 (154 и 156 ммоль/л). Наиболее низкий показатель (57 ммоль/л) выявлен при мутации R553X.

Таким образом, на основании проведенного исследования выявлены клинико-генетические особенности муковисцидоза у детей, проживающих в Оренбургской области. Показано, что для детей с мутацией delF508 и неуточненным типом второй мутации характерно тяжелое течение болезни с ранним проявлением всех симптомов заболевания. Распространенность мутации del21kb в регионе составила 27,6%, что выше среднероссийских данных (4—4,5%). Только при этой мутации у наблюдаемых больных отмечены ранние и стойкие признаки дилатации полостей сердца.

Поступила 20.01.09