

7. Prokop, L. Die Chromosomen der Sport — Amazonen / L. Prokop // Kosmos. — 1972. — Vol. 68, № 10. — P. 443–446.

8. Максимова, С. В. Творческая активность у лиц с наркотической зависимостью / С. В. Максимова // Вопросы психологии. — 2006. — № 1. — С. 118–127.

9. Ильин, Е. П. Психология творчества, креативности, одаренности: монография / Е. П. Ильин. — СПб.: Питер, 2009. — 444 с.

10. Simonton, D.K. Creativity: Cognitive, personal, developmental and social aspects / D.K. Simonton // American Psychologist. — 2000. — Vol. 55. — P. 151–158.

Поступила 11.03.2014

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616-002.17-002.191-02:575(470)

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОВИСЦИДОЗА В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

А. А. Пшеничникова, А. В. Галанина, Е. В. Новичков

Кировская государственная медицинская академия,
г. Киров, Российская Федерация

Изучена распространенность муковисцидоза у людей в Кировской области с учетом региональных клинико-генетических особенностей заболевания. У больных муковисцидозом наиболее часто встречается мутация гена F508del. Доминирующей клинической формой муковисцидоза у пациентов является смешанная форма тяжелого течения. Муковисцидоз с мутацией F508del сопровождается медленно прогрессирующим хроническим бронхолегочным процессом и выраженной панкреатической недостаточностью.

Ключевые слова: муковисцидоз, мутация, клинико-генетические особенности.

CLINICAL AND GENETIC FEATURES OF CYSTIC FIBROSIS IN KIROV REGION

A. A. Pshenichnikova, A. V. Galanina, E. V. Novichkov

Kirov State Medical Academy, Russian Federation

The prevalence of cystic fibrosis in people in Kirov region has been studied taking into account the regional clinical and genetic features of the disease. The most common mutation of cystic fibrosis is F508del. The predominant clinical form of cystic fibrosis is a mixed form of the severe course of the disease. Cystic fibrosis with F508del mutation is accompanied by a slowly progressive chronic bronchopulmonary process and marked by pancreatic insufficiency.

Key words: cystic fibrosis, mutation, clinical and genetic features.

Муковисцидоз (МВ) — одно из самых частых наследственных заболеваний, которое обусловлено мутацией гена CFTR (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости). МВ передается по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется поражением экзокринных желез, нарушением функций органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и ряда других органов и систем. При МВ происходит повышение вязкости секрета желез внешней секреции [2, 4].

В настоящее время средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом в развитых странах достигает 35–40 лет. В России этот показатель значительно ниже и составляет 16–24 года. Это связано с поздней диагностикой заболевания и недостаточной эффективностью лечения [3, 4].

Частота муковисцидоза варьирует в разных популяциях в весьма широких пределах. Так, в Европе — от 1:600 до 1:26000 новорожденных. В России же частота встречаемости МВ составляет в среднем 1:10 485 новорожденных, при этом она значительно изменяется в регионах — от 1:2800 до 1:12000 новорожденных по расчетным данным МГНЦ РАМН и Минздрава РФ. Однако по сведениям ВОЗ показатель заболеваемости в РФ значительно выше — 1:4900 [1, 4].

В Кировской области частота муковисцидоза, клинико-генетические особенности до настоящего времени остаются неизученными. Неонатальный скрининг начат только с 2006 г. Актуальным является анализ клинических форм заболевания, их связи с тяжестью течения муковисцидоза, а также с типом мутации

гена CFTR. На основании этого можно составить прогноз болезни у пациентов с муковисцидозом, оценить эффективность лечения и повышения качества жизни.

Исходя из вышесказанного, очевидно, что поздняя диагностика, высокая инвалидизация и смертность больных муковисцидозом, а также недостаточная эффективность лечения обусловлены отсутствием скринингового подхода при выявлении этой патологии в ряде регионов РФ.

Цель исследования

Изучение распространенности муковисцидоза в Кировской области с учетом региональных клинико-генетических особенностей заболевания.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 13 историй болезни пациентов с муковисцидозом, получавших лечение в отделении пульмонологии ДОКБ г.Кирова в период с 1994 по 2013 гг. Всем пациентам было проведено комплексное обследование. Возраст больных муковисцидозом колебался от 2 до 34 лет, из них 7 пациентов женского пола, 6 — мужского. Верификация диагноза осуществлялась на основании данных анамнеза, фенотипической картины и положительного потового теста и (или) результатов генетического исследования.

Всем больным проводилась ДНК-диагностика муковисцидоза.

Материалом исследования явилась ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови больных муковисцидозом и их родителей. ДНК выделяли методом ферментативного гидролиза протеиназой К с последующей очисткой высаливанием, хлороформной экстракцией и осаждением охлажденным этанолом (96%), а также с использованием наборов реактивов для выделения ДНК «Wizard Genomic DNA Purification Kit» (фирма «Promega», USA) и Diatom™ DNA Prep (ООО «Изоген», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя.

В гене CFTR определяли 22 наиболее частые мутации (CFTRdele2,3 (del21kb), F508del, I507del, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT, G542X, W1282X, N1303K, L138ins, R334W, 3849+10kbC>T, 604insA, 3944delTG, S1196X, 621+1g>t, E92K, 3272-26A>G, 4015delA, 4022insT) методами ПЦР и мультиплексной ПЦР. Для анализа мутаций F508del, I506del, 1677delTA, CFTRdele2,3(21kb), 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT методом мультиплексной ПЦР использовали набор праймеров, разработанный д.б.н., проф. А.В. Поляковым (лаборатория ДНК-диагностики ГУ МГНЦ РАМН).

Результаты исследования и обсуждение

Частота встречаемости муковисцидоза у людей в Кировской области составляет 2,27 : 100000 человек и 1 : 5222 новорожденных.

В гене CFTR выявлены 2 мутации (F508del, 2143delT). Наиболее часто встречаемой мутацией у жителей в Кировской области является F508del, определяемая у 77 % больных. При этом мутация F508del обнаружена у 10 пациентов МВ и встретилась в гомозиготном состоянии у 60 % (6), а у 40 % (4) — в гетерозиготном. Кроме F508del диагностически значимой мутацией, приводящей к муковисцидозу у жителей Кировской области, явилась 2143delT — 7,7 % (1) в гетерозиготном состоянии. При данной мутации установлен муковисцидоз смешанной формы легкого течения.

У 15,3 % (2) пациентов мутаций в гене CRTF не обнаружено. Вместе с тем у них констатировался муковисцидоз смешанной формы тяжелого течения.

Доминирующей клинической формой муковисцидоза у больных в Кировской области является смешанная форма — 100 % (13). По тяжести течения наиболее часто встречалась тяжелая степень — 69,3 % (9), средняя доказана в 23 % (3), легкая — в 7,7 % (1) случаев.

У всех больных с генотипом F508del/F508del верифицирована смешанная форма муковисцидоза, из них у 83,3 % (5) — тяжелого течения, у 16,7 % (1) — средней тяжести.

У больных с мутацией F508del в гетерозиготном состоянии установлена смешанная форма муковисцидоза, при этом 50 % респондентов отличались тяжелым течением, а 50 % — течением болезни средней степени тяжести.

Более ранняя диагностика муковисцидоза была характерна для пациентов с мутацией F508del в гетерозиготном состоянии (от 2 мес. до 4 лет). Одновременно с этим пациенты с аналогичной мутацией, но в гомозиготном состоянии выявлялись в гораздо более позднем возрасте (от 1,5 мес. до 15 лет).

Отличительной особенностью муковисцидоза, ассоциированного с мутацией 2143delT, служил тот факт, что диагноз выставлен в период новорожденности.

Самым частым клиническим синдромом при муковисцидозе был легочный синдром. Он диагностирован в 84,6 % (11) случаев.

При посеве мокроты на питательные среды преобладала грамположительная флора, в частности, *S. aureus* встречался в 75 % случаев. Реже в мокроте больных определялась *P. aeruginosa* (50 %), в 25 % высевались *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, в 12,5 %. *B. ceracia*, *P. mirabilis*, *S. epidermidis*.

Нами отмечено, что муковисцидоз с мутацией F508del сопровождался медленно прогрессирующим хроническим бронхолегочным процессом и выраженной панкреатической недостаточностью.

Кишечный синдром у больных с мутацией F508del встречался в 50 % (5) случаев. Призна-

ки поражения желудочно-кишечного тракта сочетались с мутацией в гомозиготном состоянии у 60 % (6), а в гетерозиготном — у 40 % (4).

Выводы

1. У больных муковисцидозом в Кировской области наиболее часто встречается мутация гена F508del.

2. Доминирующей клинической формой муковисцидоза у больных в Кировской области является смешанная форма тяжелого течения.

3. Муковисцидоз с мутацией F508del сопровождается медленно прогрессирующим хроническим бронхолегочным процессом и выраженной панкреатической недостаточностью.

4. При посеве мокроты наиболее часто выделялась грамположительная флора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бочков, Н. П. Наследственные болезни: национальное руководство / Н. П. Бочков, Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 936 с.

2. Муковисцидоз: генетика, клиника, патогенез, диагностика, лечение, профилактика: метод. пособие / В. Г. Вахарловский [и др.]. — СПб., 2012. — 35 с.

3. Гинтер, Е. К. Муковисцидоз: достижения и проблемы на современном этапе / Е. К. Гинтер, Н. И. Капранов // Пульмонология детского возраста: Проблемы и решения / Под общ. ред. Ю.Л. Мизерницкого, А. Д. Царегородцева. — Вып. II. — М.: Медпрактика-М, 2011. — С. 168–196.

4. Капранов, Н. И. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: метод. рекомендации / Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская. — 4-е изд. — М., 2011. — 92 с.

Поступила 14.04.2014