

DOI: 10.26693/jmbs04.02.173

УДК 616-003.218-008.817-056.7-0.36-053.2

*Сенаторова Г. С.¹, Тельнова Л. Г.¹, Черненко Л. Н.¹,
Поляков В. В.², Башкірова Н. В.³, Стрелкова М. І.¹*

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ТА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНИХ ФАКТОРІВ У ПЕРЕБІГУ МУКОВІСЦИДОЗУ. КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

¹ Харківський національний медичний університет, Україна² ГЗ «Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Україна³ КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня», Харків, Україна

m.strelkova.doc@gmail.com

Муковісцидоз – спадкове аутосомно-рецесивне захворювання з ураженням екзокринних залоз, та є найбільш летальним захворюванням у осіб європеоїдної раси. Частота муковісцидозу варіюється від 1:8000 до 1:2000, а тривалість життя від 10 до 40 років у розвинених країнах. Причиною муковісцидозу є багаточисельні мутації гену *MB*, що обумовлює клінічний перебіг захворювання від атипових субклінічних форм до муковісцидозу з важким перебігом.

На сьогоднішній день описано більше 2000 мутацій та 200 поліморфізмів у гені муковісцидозу, мутації у якому розділяються на 6 класів. Мутації 1–3 класів більш глибоко порушують функцію трансмембранного регулятора муковісцидозу, обумовлюють «важкі» форми муковісцидозу; мутації 4–6 класів відносять до «дрібних» мутацій та обумовлюють більш легкий перебіг захворювання та поліморфізм клінічної симптоматики, включаючи атипові форми муковісцидозу. Різноманітні клінічні прояви муковісцидозу залежать також від генів-модифікаторів, зокрема генів, які модулюють ступінь ураження легенів. Модифікації генів обумовлюють ступінь чутливості до колонізації синьогнійною паличкою, активність ферментів, детоксикацію екзогенних речовин, реакції фагоцитозу у майбутньому підвищуючи ризик розвитку важкого ураження легенів та інших.

Наведено 2 клінічних спостереження дітей з «важким» та «легким» перебігами муковісцидозу (випадок з ранньою маніфестацією цукрового діабету у 8-річної дитини (за даними літератури, цукровий діабет асоційований з муковісцидозом у хворих до 10 років зустрічається вкрай рідко), та випадок легкого перебігу легеневої форми муковісцидозу на тлі порушення обміну сірковмісних амінокислот, гіпергомоцистеїнемії).

Прогноз для пацієнтів із муковісцидозом поступово покращується протягом багатьох років, в основному завдяки ранній діагностиці (неонатальний

скринінг); дослідженням, які надають більш повне уявлення про молекулярно-біологічний дефект що лежить в основі муковісцидозу, і призводить до нових підходів у лікуванні даного захворювання. Раннє виявлення атипових форм муковісцидозу, запобігання виникненню ускладнень захворювання, та розробка нових методів лікування знаходяться на етапі розвитку.

Ключові слова: муковісцидоз, перебіг, діти, мутації генів.

Вступ. Муковісцидоз (*MB*) – спадкове аутосомно-рецесивне захворювання з ураженням екзокринних залоз [3, 15, 17], у наслідок чого утворюється секрет підвищеної в'язкості, який викликає обструкцію вивідних протоків у легенях, підшлунковій залозі, кишківнику, печінці, що веде до їх функціональної недостатності та фіброзу [8, 14, 19].

Уперше захворювання було описано у 1936 році швейцарським педіатром Гвідо Фанконні. У 1989 році вчені з Канади та США відкрили ген *MB* [5, 6, 13]. Частота *MB* варіюється у різних країнах та залежить від їх соціального статусу: в США та більшості країн Європи 1:2000 новонароджених, країнах СНД – 1:8000 новонароджених [7, 15]. Тривалість життя також залежить від рівня розвитку суспільства, наявності спеціалізованих центрів нагляду за такими пацієнтами [2, 5, 18]. Тривалість життя у США, Великобританії перевищує 40-річну межу, тоді як у країнах Латинської Америки – 10 років [6, 13].

Ген *MB* розміщується у середині довгого плеча 7-ї хромосоми. Його білковий продукт – трансмембранний регулятор муковісцидозу (*MBTP*) [6, 9]. Він є мембранним каналом для активної секреції йонів хлору з клітини до просвіту екзокринних залоз [16, 18]. Причиною *MB* є багаточисельні мутації відповідного гену, що обумовлює клінічний перебіг захворювання від атипових субклінічних форм до муковісцидозу з важким перебігом [11, 19].

На сьогоднішній день описано більше 2000 мутацій та 200 поліморфізмів у гені MB [2, 3, 9]. Мутації у гені MB розділяються на 6 класів:

- 1) блокуючі синтез білку MBTP;
- 2) порушуючі його дозрівання, а також транспортування з ендоплазматичного ретикулуму до мембрани ендотеліальних клітин (мутація DF 508 є найбільш розповсюдженою);
- 3) білок MBTP здатен досягати клітинної мембрани та вбудовуватися до неї, проте процес регуляції його функції за допомогою АТФ повністю порушується;
- 4) зменшується проводимість йонів хлору за нормальної локалізації білку MBTP у мембрані та процесів регуляції;
- 5) знижується рівень синтезу нормального білку MBTP;
- 6) різноманітна здатність трансмембранного регулятора білку MB регулювати інші йонні канали [1, 6, 9].

Мутації 1–3 класів більш глибоко порушують функцію MBTP, обумовлюють «важкі» форми MB; мутації 4–6 класів відносять до «дрібних» мутацій та обумовлюють більш легкий перебіг захворювання та поліморфізм клінічної симптоматики, включаючи атипові форми MB [5, 11]. Різноманітні клінічні прояви MB залежать також від генів-модифікаторів, зокрема генів, які модулюють ступінь ураження легенів:

- гени класу 2 гістосумісності (HLA-class 2);
- гени системи детоксикації ксенобіотиків;
- ген маннозозв'язувального лактину (MBL);
- ген фактору некрозу пухлин (TNF);
- ген синтази оксиду азоту 1-го типу (nitric oxide synthase type 1);
- гени сурфактант-асоційованих білків A та D (surfactant-associated protein A and D);
- ген трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (TGF $\beta 1$);
- ген $\alpha 1$ -антитрипсину (AT- $\alpha 1$);
- ген β -дефензинів (β -defensing) [1, 6, 9].

Модифікації генів обумовлюють ступінь чутливості до колонізації синьогнійною паличкою, активність ферментів, детоксикацію екзогенних речовин, реакції фагоцитозу у майбутньому підвищуючи ризик розвитку важкого ураження легенів та ін. [10, 12, 18].

Нижче наводимо 2 клінічних спостереження дітей з «важким» та «легким» перебігами MB.

Клінічне спостереження № 1

Дівчинка В., 15 років, перебувала під наглядом в клініці з 5-річного віку з діагнозом «Муковісцидоз (генотип: F508del), легенево-кишківникова форма, важкий перебіг; хронічний дифузний бронхіт; поширені бронхоектази; вторинна легенева гіпертензія,

легенево-серце; серцево-легенева недостатність II ступеня; цукровий діабет, важка форма; хронічна панкреатична недостатність, важкого ступеня; цироз печінки, макронодулярна форма; портальна гіпертензія; гіперспленізм; відставання в фізичному розвитку».

З анамнезу життя та хвороби відомо, що дитина народжена від другої вагітності, що протікала на тлі загрози переривання. перша вагітність була перервана штучним абортom за бажанням матері. Пологи перші в терміні 33 тижнів гестації. Маса тіла дитини при народженні 2400 г. До грудей прикладена на третю добу, проте від грудей відмовлялася. Годувалася зцідженим молоком до двох місяців. 3 положового будинку виписана на 21 добу. Мати – 36 років, здорова. Батько – 36 років, страждає на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки.

Дитина вважається хворою з народження, коли з'явився рясний жирний смердючий багаторазовий стілець. У віці 3 тижнів діагностовано затяжна пневмонія, після якої відзначали постійний нав'язливий сухий кашель.

У віці 8 місяців встановлений діагноз MB. Ферментативна терапія панкреатином виявилася неефективною: відзначали часті бронхолегеневі загострення, дитина відставав у фізичному та психомоторному розвитку. З 3 років переведена на «Креон», отримувала симптоматичне лікування, антибактеріальну терапію. Стан дитини періодично поліпшувався, проте, відзначалася стійка гепатомегалія, дифузні зміни з боку печінки, підвищення трансаміназ. У 8 років діагностовано цироз печінки, портальна гіпертензія. В цей же час з'явилися поліурія, полідипсія, невмотивоване зниження маси тіла на тлі підвищеного апетиту. Діагностовано цукровий діабет (ЦД). Призначена інсулінотерапія у вигляді інсуліну аспарту, доза якого коливалася в залежності від рівня глюкози крові від 10 до 12 Од на добу; інсуліну детеміру – від 6 до 10 Од на добу. Перебіг ЦД характеризувався відсутністю кетоацидозу, ознак мікро- і макроангіопатії, різких коливань рівня глюкози крові. Однак, звертало на себе увагу почастищення загострення хронічного бронхіту після виникнення ЦД.

Бронхоектатичні зміни в легенях прогресували. Наростала легенево-серцева недостатність.

При останньому надходженні в пульмонологічний центр ОДКЛ стан дівчинки важкий, турбує нав'язливий малопродуктивний кашель, задишка. Значне відставання фізичного розвитку нижче 3-го центіля (маса тіла – 37 кг, зріст – 110 см). Відстає в статевому розвитку (AX1, P2, Ma2, M0). Частота дихальних рухів – 28–30 за 1 хв, частота серцевих скорочень – 122–124 за 1 хв. Артеріальний тиск (АТ) – 100/60 мм рт. ст. Сатурація крові киснем –

96%. Шкірні покриви бліді, елементи геморагічної висипки на нижніх кінцівках. Підшкірно-жировий шар розвинений недостатньо, розподілений рівномірно. Звертають увагу ознаки хронічної гіпоксії: пальці у вигляді «барабаних паличок», нігті – «годинникових скелець». Слизова зіву рожева. Носове дихання вільне. Грудна клітка емфізематозно роздута, перкуторно – легеневий звук з коробочним відтінком. Аускультативно – дихання рівномірно ослаблене з обох сторін, вислуховуються сухі розсіяні, а також дрібно- та середньопухирцеві хрипи над усією поверхнею легенів. Межі відносної серцевої тупості: права – на 2,0 см назовні правої білястернальної лінії, верхня – II ребро, ліва – на 2,0 см назовні від лівої середньоключичної лінії. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт збільшений в розмірах (окружність – 83 см), печінка виступає до 8,0 см нижче краю підреб'я, селезінка – до 15 см. Стілець оформлений. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Сечовипускання вільні, безболісні. Діурез достатній.

Дані додаткових досліджень.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін – 128 г/л, еритроцити – $4,3 \times 10^{12}$ /л, ретикулоцити – 14%, тромбоцити – 39×10^9 /л, лейкоцити – $4,5 \times 10^9$ /л, еозинофіли – 1%, базофіли – 1%, паличкоядерні – 3%, сегментоядерні – 76%, лімфоцити – 16%, моноцити – 3%, ШОЕ – 3 мм/год, час згортання крові подовжений до 6 хв 15 с. Клінічний аналіз сечі без особливостей. Мікроальбумін сечі – 20,17 мкг/мл (норма – 20 мкг/мл).

Бактеріологічний посів мокротиння: виділені *Pseudomonas aeruginosa* (5×10^6 /мл), *Staphylococcus haemolyticus* (поодинокі колонії), гриби роду *Candida* (5×10^4 /мл).

Копрограма: м'язові волокна перетравлені – трохи, нейтральний жир – місцями, перетравлювана клітковина – багато.

Результати пілокарпінової проби: 65 мекв/л, 70 мекв/л, 75 мекв/л.

У дитини виявлена мутація гена муковісцидозного трансмембранного регулятора – дельта F508, що характеризується важкими фенотипічними проявами.

Біохімічне дослідження крові: активність аланінамінотрансферази (АЛТ) – 0,11 ммоль/год·л (норма – 0,06 ммоль/год·л), активність аспартатамінотрансферази (АСТ) – 0,11 ммоль/год·л (норма – 0,06 ммоль/год·л), показник вмісту β -ліпопротеїдів – 30 од. оптичної щільності (норма – 35–55 од.); вміст холестерину – 2,7 ммоль/л (норма – 3,15–5,17 ммоль/л); активність лужної фосфатази – 6800 нмоль/с·л (норма – 1200–6300 нмоль/с·л); вміст білка крові – 61,2 г/л (норма – 65–85 г/л), креатинін крові – 61,5 ммоль/л (норма –

44–88 ммоль/л), сечовина крові – 4,2 ммоль/сут (норма – 1,7–8,3 ммоль/добу).

Вміст глюкози крові – 3,0–14 ммоль / л, глікозилований гемоглобін – 10,4% (норма – 6,0–8,3%).

Ультразвукове дослідження черевної порожнини: печінка збільшена – на 6,0 см нижче краю реберної дуги, край закруглений, контури горбисті, структура неоднорідна за рахунок формування множинних вузлів підвищеної ехогенності, воротна вена розширена до 13,5 мм, перипортальний фіброз, печінкові вени – 6 мм, малюнок обох венозних систем різко збіднений, деформований; підшлункова залоза потовщена, голівка – 27 мм, тіло – 19 мм, хвіст – метеоризм, контури чіткі, ехогенність підвищена, структура однорідна, селезінкова вена на рівні голівки розширена до 11 мм, визначаються анастомози; селезінка – 198x82 мм, збільшена (на 15 см нижче краю реберної дуги), однорідна, селезінкова вена розширена до 15 мм.

Електрокардіограма: синусова тахікардія, реполяризаційні порушення дизметаболического характеру за рахунок основного захворювання.

Доплероехокардіографія: вторинна легенева гіпертензія.

Доплерографія артерій нижніх кінцівок: ангіопатії не встановлені.

Рентгенографія органів грудної клітини: легенева поля підвищеної прозорості. Легеневий малюнок тяжистий, деформований за рахунок фіброзу. Праворуч у ніжньомедіальній ділянці – негомогенне затемнення. Корінь правої легені розширений, досить структурний, лівої – більше за тінню середостіння. Синуси вільні. Серце – в межах норми, контури нечіткі. На тлі хронічного захворювання бронхолегеневої системи ознаки правобічної пневмонії.

Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини: множинні порожнини з серпоподібним обідком діаметром 10–30 мм, ділянки фіброзу, переважно в верхніх та нижніх відділах правої легені, нерівномірно виражені ділянки ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла».

Функція зовнішнього дихання: ЖЄЛ – 2,65 л (норма – 4,33 л), ОФВ1 – 1,08 л (норма – 3,61 л), ОФВ1/ФЖЄЛ – 66,2% (норма – 86,6%) .

Консультація окуліста: передні відділи, переломлюючі середовища, очне дно без патології.

Надалі у дитини на тлі різкого зниження кількості тромбоцитів визначена шлунково-кишкова кровотеча, в зв'язку з чим дівчинка переведена в дитяче хірургічне відділення. Проте, при повторній шлунково-кишкової кровотечі врятувати дівчинку не вдалося.

Особливістю даного випадку є рання маніфестація ЦД у 8-річної хворої на муковісцидоз

(за даними літератури, цукровий діабет асоційований з муковісцидозом (МВЦД) у хворих до 10 років зустрічається вкрай рідко). Для ранньої діагностики МВЦД слід проводити регулярне дослідження глікемічного статусу у всіх дітей, хворих на МВ, з моменту встановлення діагнозу.

Клінічне спостереження № 2

Хлопчик Р., 4-х років, перебував на обстеженні в пульмонологічному відділенні багатoproфільного стаціонару. При надходженні мати дитини пред'являла скарги на закладеність носа, тривалий кашель, часті простудні захворювання.

З анамнезу життя і захворювання відомо, що дитина від третьої вагітності шляхом екстракорпорального запліднення, що протікала на тлі загрози переривання в 1 триместрі, тромбофлебіту (лікування фраксипарином). 1 вагітність – штучний аборт за бажанням матері, 2 вагітність – викидень на ранніх термінах. Пологи перші в терміні 39 тижнів гестації, шляхом операції кесаревого розтину. Маса тіла дитини при народженні – 4010 грамів. Закричав відразу. Виписаний додому на 10 добу в задовільному стані. Ріс і розвивався відповідно до віку. Алергологічний анамнез не обтяжений. Мати – 48 років. Батько – 49 років, ліквідатор ЧАЕС. Анамнез обтяжений за мультифакторіальними та онкологічними захворюваннями: тромбофлебіт вен нижніх кінцівок, дисциркуляторна енцефалопатія, дискінезія жовчовивідних шляхів, виразкова хвороба 12-палої кишки, вазомоторний риніт, в анамнезі хронічний бронхіт, рак яєчників, рак передміхурової залози. У прабабусі по материнській лінії – померла дитина в ранньому віці (без уточнення віку і причини).

Мати вважає дитину хворою з 3-х річного віку, коли після початку відвідування дитячого дошкільного закладу відзначалися часті респіраторні захворювання до 8 разів на рік, бронхіти до 4 разів на рік, пневмонія тричі протягом останнього року, фарингіти, риніти, отит, кон'юнктивіт, вітряна віспа. У грудному віці відзначалися запори, епізоди блискучого жирного стільця кашкоподібної консистенції.

При надходженні в спеціалізоване відділення: стан дитини задовільний. Самопочуття не порушено – хлопчик активний, доступний продуктивному контакту. Не лихоманить. Фізичний розвиток середній за масою та зростом, гармонійний. Підшкірно-жирова клітковина розвинена достатньо, розподілена рівномірно. Частота дихання – 24–25 в хвилину. Пульс 100–115 – за хвилину. Сатурація кисню – 96–97%. Тонус м'язів та тургор тканин задовільний. Шкіра бліда, вільна від висипки. Периорбітальні тіні. Слизова зіву рожева, волога, чиста. Пальпуються підщелепні лімфовузли – до 1 см в діаметрі,

передньо- та задньошийні, пахові – до 0,5–0,7 см в діаметрі, рухливі, неспаяні, безболісні. Носове дихання утруднене, слизові виділення. Грудна клітка циліндричної форми. Перкуторно – легеневиий звук з коробочним відтінком. Аускультативно вислуховується жорстке дихання. Межі відносної серцевої тупості в межах вікової норми. Тони серця ритмічні, приглушені. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, доступний пальпації, безболісний. Печінка +1,5 см нижче краю реберної дуги, край еластичний, безболісний. Стілець оформлений, без патологічних домішок (періодично відзначаються епізоди запорів). Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Сечовипускання вільне, безболісне. Діурез адекватний.

Дані додаткових досліджень.

Клінічний аналіз крові – в межах вікової норми. Клінічний аналіз сечі – без особливостей. Біохімічне дослідження крові: функціональні проби печінки, протеїнограма, гострофазові показники – без змін. Імунологічне дослідження крові: імунна недостатність за клітинним типом. Дослідження на маркери вірусної інфекції методом імуноферментного аналізу: позитивні IgG до капсидного білку вірусу Епштейна-Барра (ВЕБ) ($0,340 \geq K = 0,207$) та IgG до раннього антигену вірусу Епштейна-Барра ($0,340 \geq K = 0,207$). Бактеріологічний посів із зіву та носу – *Staphylococcus haemolyticum*, *Neisseriae* з гемолітичними властивостями, *Staphylococcus aureus*. З носа – *Staphylococcus aureus*, *Branhamella catarrhalis*. Копрограма – м'язові волокна трохи перетравлені, нейтральний жир місцями, перетравлювана клітковина – багато. Трипсин ка-лу – активність трипсину в нормі.

Результати пілокарпинової проби натрію поту, проведеної трикратно: 65 мека; 70 мека; 74,6 мека.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка +2,5 см, помірний холестаза. Вени у нормі. Вертикальний косий розмір правої частки – 95 мм, косий вертикальний розмір лівої частки – 36 мм, косий поперековий розмір лівої частки – 24 мм. Жовчний міхур – гіпотонічний, стінка контрастна, зерниста. Підшлункова залоза – зернистість паренхіми, помірна дилатація проток.

Ехокардіографія: Висновок: розміри камер та судин в межах норми. Аномальна хорда лівого шлуночка. Скорочувальна здатність міокарда задовільна.

Електрокардіограма: варіант норми.

Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини – виявлено фіброз нижньої частки правої легені з множинними бронхоектазами з обох сторін.

З огляду на дані проведеного обстеження (анамнез, результати пілокарпинової проби), дитина

направлена до спеціалізованого медико-генетичного центру (МГЦ) для підтвердження діагнозу муковісцидозу. При обстеженні в МГЦ: хлориди поту – 65,9 ммоль/л; гомоцистеїн крові – 10,97 мкмоль/л (норма до 5 мкмоль/л); фолієва кислота – 3 нг/мл (норма 4,6–18,7 нг/мл); гамма-глутамілтранспептидази – 18,84 Од/л (норма < 18 Од/л); сечовина сечі – 241 ммоль/л (норма 133–200 ммоль/л); лактатдегідрогеназа – 423,32 Од/л (норма 0–345 Од/л).

Тонкошарова хроматографія амінокислот крові та вуглеводів, рівні глюкози, креатинфосфокінази, сечової кислоти, АСТ, АЛТ, білірубину, лужної фосфатази, загального білка, кальцію, магнію – в межах норми.

Отримано результати молекулярно-генетичного дослідження в лабораторії CYSTIC FIBROSIS TEST xTAGR Cystic Fibrosis Assays (США) – виявлена мутація 711 + 1G>A.

Поєднання несприятливих факторів, а саме: часті бронхолегеневі захворювання, обтяжений сімейний анамнез, позитивна пілокарпінова проба, фіброзні зміни трахеобронхіального дерева, виявлена мутація MBTP дозволила встановити остаточний діагноз: муковісцидоз, легенева форма, легкий перебіг. Порушення обміну сірковмісних амінокислот, гіпергомоцистеїнемія. Хронічний аденоїдит. Аденоїдні вегетації 3 ст. Персистуюча ВЕБ-інфекція. Лімфаденопатія. Імунна недостатність за клітинним типом. Аномальна хорда лівого шлуночка.

Даний клінічний приклад ілюструє випадок легеневої форми муковісцидозу, що протікає під маскою рецидивуючої респіраторної патології, з не порушеною функцією підшлункової залози.

Заключення. Різноманітні клінічні прояви МВ залежать від генів-модифікаторів, зокрема генів, які модулюють ступінь ураження легенів (гени класу 2 гістосумісності (HLA-class 2); гени системи детоксикації ксенобіотиків; ген маннозозв'язувального лактину (MBL); ген фактору некрозу пухлин (TNF); ген синтази оксиду азоту 1-го типу (nitric oxide synthase type 1); гени сурфактант-асоційованих білків А та D (surfactant-associated protein A and D); ген трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (TGF $\beta 1$); ген $\alpha 1$ -антитрипсину (AT- $\alpha 1$); ген β -дефензинів (β -defensing)).

Найбільш важкий перебіг МВ, зазвичай, відзначається за наявності генотипу F508del. Цей geno-

тип обумовлює важку легенево-кишкову форму МВ, що клінічно може проявлятися наявністю хронічного дифузного бронхіту, поширеними бронхоектазами, вторинною легеневою гіпертензією та легневим серцем, серцево-легеневою недостатністю, панкреатичною недостатністю важкого ступеня, важкою формою цукрового діабету, цирозом печінки, портальною гіпертензією, гіперспленізмом та відставанням у фізичному розвитку. За наявності даного генотипу підвищується ризик летальності від шлунково-кишкових кровотеч та печінкової недостатності внаслідок цирозу.

Легкий, атипичний чи стертий перебіг МВ обумовлений наявністю «м'яких» мутацій (3272-26A>G, 3849+10кбС>Т, IVS8-5Т, 2789+5G>А, R117H, R 374P, T3381, G551S), то більш ймовірна пізня діагностика захворювання, функція легенів зберігається в більшій мірою, нижче частота колонізації *Pseudomonas aeruginosa* та підшлункова залоза функціонує нормально. Клінічно маніфестація захворювання може провалятися рецидивуючими синуситами та/або отитами, наявністю поліпів у порожнині носа, зниженням апетиту, диспепсичним синдромом (наявність періодично виникаючих послаблень стільця, метеоризм), відставання у фізичному розвитку від однолітків.

Особливу увагу при виявленні МВ слід приділяти дітям з рекурентною бронхолегеневою патологією (повторні та рецидивні пневмонії; бронхіальна астма, рефрактерна до традиційної терапії; рецидивні бронхіти та бронхіоліти).

У рішенні проблеми муковісцидозу визначальними моментами є рання діагностика захворювання, адекватне лікування та реабілітація, що забезпечує більш високий терапевтичний ефект, покращують якість життя та збільшують його тривалість.

Перспективи подальших досліджень. Прогноз для пацієнтів із МВ поступово покращується протягом багатьох років, в основному в результаті ранньої діагностики (неонатальний скринінг), головним чином завдяки дослідженням, які надають більш повне уявлення про молекулярно-біологічний дефект та лежить в основі муковісцидозу, що призводить до нових підходів у лікуванні.

Раннє виявлення атипичних форм муковісцидозу, запобігання виникненню ускладнень захворювання, та розробка нових методів лікування знаходяться на етапі розвитку.

References

- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018 March; 17(2): 153–78. PMID: 29506920. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
- de Groot, H, Mulder WM. Clinical practice: drug desensitization in children. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(11): 1305–9. PMID: 20571825. PMID: PMC2943581. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1236-1>

3. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, et al. Report of the European Respiratory Society. European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2016; 47(2): 420–8. PMID: 26453627. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00592-2015>
4. Farrell PM, White TB, Ren SL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *Journal of Pediatrics.* 2017; 181: 4-15. PMID: 28129811. DOI: [10.1016/j.jpeds.2016.09.064](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064)
5. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann, JL, Nick JA, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis: executive summary. *Thorax.* 2016; 71(Suppl 1): 88–90. PMID: 26666259. PMCID: PMC4717371. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207360>
6. Montgomery GS, Howenstine M. Cystic Fibrosis. *Pediatrics in Review.* 2009 Aug; 30(8): 302-11. PMID: 19648261. DOI: [10.1542/pir.30-8-302](https://doi.org/10.1542/pir.30-8-302)
7. Hofer M, Schmid C, Benden C, Speich R, Inci I, Weder W, et al. Diabetes mellitus and survival in cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Cyst Fibros.* 2012; 11: 131–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.10.005>
8. Madge S, Bell SC, Burgel P, De Rijcke K, Blasi F, Elborn JS. Limitations to providing adult cystic fibrosis care in Europe: results of a care centre survey. *J Cyst Fibros.* 2017; 16: 85–8. PMID: 27469604. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.07.001>
9. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros.* 2012; 11(5): 355–62. PMID: 22658665. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.05.001>
10. Plant BJ, Goss CH, Plant WD, Bell SC. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(2): 164–74. PMID: 24429097. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70025-0)
11. Sadler MD, Crotty P, Fatovich L, Wilson S, Rabin HR, Myers RP. Non-invasive methods, including transient elastography, for the detection of liver disease in adults with cystic fibrosis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 29(3): 139–44. PMID: 25855877. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/138530>
12. Sands D, Repetto T, Dupont LJ, Korzeniewska-Eksterowicz A, Catastini P, Madge S. End of life care for patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011; 10(Suppl 2): S37–44. PMID: 21658640. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60007-6](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60007-6)
13. Smith BA, Georgiopoulos AM, Quittner AL. Maintaining mental health and function for the long run in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51: S71–S78. PMID: 27662107. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23522>
14. Senatorova AS, Chernenko LN, Muratov GR, Bashkirova NV, Yanovskaya AA. Tipichnyye i atipichnyye formy mukovistsidoza u detey. *Dityachiy likar.* 2014; 2(31): 10–8. [Russian]
15. Kapranov NI, Kashirskaya NYu. *Mukovistsidoz.* M: Medpraktika; 2014. 67 p. [Russian]
16. Kondyurina EG, Zelenskaya VV, Bryleva KM, Imegenov AV. Sochetanie mukovistsidoza i sakharnogo diabeta 1 tipa u rebenka rannego vozrasta. *Vestnik molodogo uchenogo.* 2014; 1-2: 47-50. [Russian]
17. Natsionalnyy konsensus «Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya». Koordinatory: EI Kondratyeva, IYu Kashirskaya, NI Kapranov. M; 2016. p. 148-55. [Russian]
18. Senatorova AS, Chernenko LN, Shipko AF, Omelchenko EV, Telnova LG, Uryvaeva MK, et al. Mukovistsidoz u detey – problemy diagnostiki. *Zhurnal im NA Dzhavakhshvili «Eksperimentalnaya i klinicheskaya meditsina».* 2017; 2: 12-7. [Russian]
19. Senatorova AS. *Slozhnyy patsient v pediatrii.* Kniga 2. Monografiya. Pod redaktsiey prof AS Senatorovoy. Kharkov; 2016. p. 52-70. [Russian]

УДК 616-003.218-008.817-056.7-0.36-053.2

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ТЕЧЕНИИ МУКОВИСЦИДОЗА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Сенаторова А. С., Тельнова Л. Г., Черненко Л. Н.,
Поляков В. В., Башкирова Н. В., Стрелкова М. И.**

Резюме. Муковисцидоз – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание с поражением экзокринных желез, наиболее летальное заболевание у лиц европеоидной расы. Частота муковисцидоза варьирует от 1: 8000 до 1: 2000, а продолжительность жизни от 10 до 40 лет в развитых странах. Причиной заболевания служат многочисленные мутации гена МВ, что обуславливает клиническое течение заболевания от атипичных субклинических форм до муковисцидоза с тяжелым течением.

На сегодняшний день описано более 2000 мутаций и 200 полиморфизмов в гене МВ, мутации в котором разделяются на 6 классов. Мутации 1–3 классов более глубоко нарушают функцию трансмембранного регулятора муковисцидоза, обуславливают «тяжелые» формы муковисцидоза; мутации 4–6 классов относят к «мелким» мутациям, которые обуславливают более легкое течение заболевания и полиморфизм клинической симптоматики, включая атипичные формы муковисцидоза. Различные клинические

проявления муковисцидоза зависят также от генов-модификаторов, в частности генов, которые модулируют степень поражения легких. Модификации генов обуславливают степень чувствительности к колонизации синегнойной палочкой, активность ферментов, детоксикацию экзогенных веществ, реакции фагоцитоза, в будущем повышая риск развития тяжелого поражения легких и др.

Приведено 2 клинических наблюдения детей с «тяжелым» и «легким» течением муковисцидоза (случай заболевания с ранней манифестацией сахарного диабета у 8-летнего ребенка (по данным литературы, сахарный диабет, ассоциированный с муковисцидозом, у больных до 10 лет встречается крайне редко) и случай легкого течения легочной формы муковисцидоза на фоне нарушения обмена серосодержащих аминокислот, гипергомоцистеинемии).

Прогноз для пациентов с муковисцидозом постепенно улучшается в течение многих лет, в основном в результате ранней диагностики (неонатальный скрининг), главным образом благодаря исследованиям, которые дают более полное представление о молекулярно-биологическом дефекте и сущности муковисцидоза, что создает новые подходы в лечении данного заболевания. Раннее выявление атипичных форм муковисцидоза, предотвращение возникновения осложнений заболевания, и разработка новых методов лечения находятся на этапе развития.

Ключевые слова: муковисцидоз, течение, дети, мутации генов.

UDC 616-003.218-008.817-056.7-0.36-053.2

The Role of Genetic and Medical-social Factors in the Course of Cystic Fibrosis. Clinical Cases

Senatorova G. S., Tel'nova L. G., Chernenko L. N., Polyakov V. V., Bashkirova N. V., Strelkova M. I.

Abstract. Cystic fibrosis is a life-shortening, multisystem genetic disease (the most common lethal genetic disease in white population). Cystic fibrosis is a hereditary autosomal recessive disease with lesions of the exocrine glands. Its frequency ranges from 1: 8000 to 1: 2000, and life expectancy is from 10 to 40 years in developed countries. The reason for cystic fibrosis is the numerous mutations in the cystic fibrosis gene, which causes the clinical course of the disease from atypical subclinical forms to severe cystic fibrosis.

Since the 1930s, the development and use of an arsenal of symptomatic treatments and extensive prophylactic daily treatment regimens have extended the cystic fibrosis median predicted survival from just a few months following diagnosis to 38 years of age.

The discovery of the mutated cystic fibrosis gene (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) in 1989, and the function of wild-type cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein in 1992 established the underlying pathophysiology present in cystic fibrosis epithelial tissues, including that of the sweat gland, the pancreas, the airway, and the intestine. It is now recognized that interventions targeting the underlying cystic fibrosis transmembrane conductance regulator defect across body systems have the potential to improve outcomes throughout life for persons with cystic fibrosis.

The reason for cystic fibrosis is the numerous mutations in the cystic fibrosis gene, which causes the clinical course of the disease from atypical subclinical forms to severe cystic fibrosis.

Results and discussion. More than 2000 mutations and 200 polymorphisms in the cystic fibrosis gene were described; its mutations were divided into 6 classes. Class I mutations result in no functional cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein being produced because of absent or defective protein biosynthesis. Class II mutations result in protein variants, which are improperly processed or transported to the apical cell membrane. For example, the most common and best characterized cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation, F508del, is a class II mutation. One copy of F508del is present in 70% of the affected population, and 2 copies are present in approximately 50%. Class III mutations affect cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activation and hinder chloride movement through channels at the cell surface. For example, G551D is a class III gating mutation targeted by the medication ivacaftor, which improves chloride conductance in individuals with Cystic fibrosis with at least one copy of this mutation. Class IV mutations result in defects that produce a normal or diminished amount of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator with decreased function at the apical epithelial cell membrane. Class V mutations result from decreased amounts of fully active cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Class VI mutation is characterized by diminished stability of a fully processed and functional cystic fibrosis transmembrane conductance regulator at the cell surface and often results in the truncation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator toward the carboxyl terminus.

The disease results from 2 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. However, they need not be from the same class. The amount of functional cystic fibrosis transmembrane conductance regulator present at the cell surface, which is determined by genotype, partially accounts for the wide spectrum of cystic fibrosis phenotypes and, to some extent, correlates with the degree of organ involvement and disease severity. Class I, II, and III mutations are typically associated with early involvement of respiratory and digestive manifestations (chronic cough, recurrent sinopulmonary infections, and exocrine pancreatic insufficiency). Class IV and V mutations are generally associated with milder or later-onset lung disease and exocrine pancreatic sufficiency.

Conclusion. Observations of two clinical observations of children with "severe" and "mild" cystic fibrosis events (cystic fibrosis case with an early manifestation of diabetes mellitus in an 8-year-old child (according to literature, diabetes mellitus in patients under 10 years of age is extremely rare), and case of mild pulmonary cystic fibrosis on the background of a violation of the exchange metabolism of sulfur-containing amino acids, hyperhomocysteinemia).

Keywords: cystic fibrosis, current, children, gene mutations.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 30.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування