

С.А.Красовский¹, Н.В.Петрова², А.А.Степанова², М.В.Усачева¹, В.А.Самойленко¹, Е.Л.Амелина¹, В.С.Никонова²

Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей "мягких" мутаций

1 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН": 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

S.A.Krasovsky, N.V.Petrova, A.A.Stepanova, M.V.Usacheva, V.A.Samoilenko, E.L.Amelina, V.S.Nikonova

Clinical course of cystic fibrosis on adult patients carrying "mild" mutations

Key words: cystic fibrosis, "mild" genotype, complications, survival.

Ключевые слова: муковисцидоз, "мягкие" генотипы, осложнения, выживаемость.

Муковисцидоз (МВ) – самое частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Данная патология, вызванная мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР), приводит к дисфункции хлорного канала, расположенного в апикальной части мембран экзокриновых желез. В результате секрет становится вязким и обезвоженным, что обуславливает ряд патологических процессов в различных органах и системах. Так, в бронхолегочной системе ведущим является присоединение патологической микрофлоры с развитием картины гнойного, а в последующем гнойно-обструктивного бронхита с формированием бронхоэктазов; в поджелудочной железе – блокада протоков с развитием аутолиза ее ткани; в печени – канальцевый холестаз и изменение литогенности желчи с формированием цирроза и желчекаменной болезни; в семявыносящих протоках – их частичная или полная обтурация с развитием олиго- или азооспермии. Выраженность проявлений в различных органах разная, несмотря на это, тяжесть состояния, инвалидизация и смертность в подавляющем большинстве случаев обусловлена степенью поражения органов дыхания [1].

Ген МВТР располагается на длинном плече 7-й хромосомы, в области q31, имеет протяженность 250 000 пар нуклеотидных оснований, включает в себя 27 экзонов, состоит из 2 нуклеотид-связывающих, 2 трансмембранных доменов и 1 центрального внутриклеточного регуляторного домена и функционирует как цАМФ-зависимый хлорный канал [2]. В настоящее время выделено > 1 900 мутаций и полиморфизмов гена. Они располагаются на всем его протяжении, как в смысловых и интронных областях, так и в регуляторной области [3]. Мутации гена МВТР, согласно европейскому консенсусу, подраз-

деляются на 5 классов в зависимости от механизма, нарушающего функцию белка (табл. 1) [4].

Мутации I–III классов (т. н. "тяжелые") ассоциированы с более глубоким нарушением функции, IV–V классов (т. н. "мягкие") – с сохранением остаточной функции белка МВТР. В компаунд-гетерозиготном состоянии эффект "мягкой" мутации доминирует над эффектом "тяжелой". Генотип, включающий в себя 2 мутации I–III классов, формирует "тяжелый" фенотип, ассоциированный с ранней панкреатической недостаточностью; генотип с хотя бы 1 "мягкой" мутацией формирует "мягкий" фенотип, для которого характерна сохранная функция поджелудочной железы или позднее развитие панкреатической недостаточности [4]. Среди взрослых пациентов доля "мягких" фенотипов значительно выше, чем среди детей [5], что определило актуальность настоящей работы.

Целью проведенного одномоментного исследования явилось выявление особенностей клинического течения заболевания у взрослых больных с "мягким" генотипом. Исследовалось влияние "мягкого" генотипа на диагностику МВ, респираторный и питательный статус, микробиологический профиль бронхиального дерева, наличие и частоту различных легочных и внелегочных осложнений, а также на выживаемость больных.

Материалы и методы

В одномоментный анализ были включены 382 человека (195 мужчин и 187 женщин), в т. ч. 89 умерших пациента, которые наблюдались в лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России с ноября 1992 по ноябрь 2012 г. Критерии включения в исследование были следующими:

Таблица 1
Классификация мутаций

I класс	II класс	III класс	IV класс	V класс
Нарушение синтеза белка	Нарушение созревания белка	Нарушение регуляции	Снижение проводимости	Снижение количества нормального белка
CFTRdele2,3	F508del	G551D	R334W	3849+10kbC>T
2184insA	I507del	G461E	R347P	3272-26A>G
2143delT	N1303K	S1255P	R117H	3272-16T>A
W1282X	W1282R		E92K	2789+5G>A
G542X	S549R		L138ins	A455E
1677delTA	S549I		G85E	IVS8(5T)
394delTT	S945L		L1335P	
3821delT				
S1196X				
S466X				
1898+1G>A				
CFTRdup6b-10				
R553X				
R1162X				
2183AA>G				
K710X				
K329X				
3659delC				
1367del5				
CFTRdele1-11				
3321delG				
4015delA				
621+1G>T				
622-1G>C				
712-1G>T				

- диагноз МВ, установленный на основании клинической картины и данных положительной портовой пробы;
- возможность идентификации генотипа: для "тяжелого" – обязательное наличие мутаций I–III классов, для "мягкого" – идентификация хотя бы 1 мутации IV–V классов.

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови выполняли с помощью набора реактивов для выделения DNAPrep100 (DIAtomtm, Россия) по протоколу производителя. Для исследования 11 инсерционно / делеционных мутаций (CFTRdele2,3, F508del, I507del, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT, L138ins, 604insA, 3944delTG) использовали методику мультиплексной амплификации. Для регистрации 7-точковых мутаций (G542X, W1282X, N1303K, R334W и 3849+10kbC>T, S1196X, 621+1G>T, E92K) использовали метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией. У 15 больных проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования на приборе фирмы *Applied Biosystems* (США) согласно протоколу фирмы-производителя.

По данным анамнеза (расспрос и информация из выписок амбулаторной карты и стационаров) оценивались следующие параметры: возраст диагноза и манифестации бронхолегочного и кишечного синдромов, хлориды пота при проведении потового теста, микробиологический профиль нижних дыхатель-

ных путей, наличие легочных и внелегочных осложнений (легочная гипертензия, гипоксемическая дыхательная недостаточность, сахарный диабет, цирроз печени, желчекаменная болезнь, низкая костная масса, меконеальный илеус). Определялись антропометрические показатели (рост, масса тела). Нутритивный статус оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ, кг / м²); низкими считались показатели < 18,5 кг / м². Исследование функции внешнего дыхания проводилось одним специалистом в соответствии с критериями Европейского респираторного и Американского торакального обществ (ERS / ATS) на аппарате *Master Screen Body* (*Erich Jaeger*, Германия). Оценивались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁). Изменение или сохранение функции поджелудочной железы подтверждалось на основании клинических данных (наличие или отсутствие стеатореи), исследования копрограммы и / или эластазы-1 кала, наличием панкреатической недостаточности, которая определялась по присутствию в копрограмме достаточного количества нейтрального жира и / или уровню эластазы-1 < 200 мкг / г. Сатурация гемоглобина кислородом (SpO₂) определялась методом пульсоксиметрии после достаточного отдыха в положении сидя с помощью пульсоксиметра *Nonin* (США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *SPSS*

(SPSS Inc., США). Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применялись t-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Для оценки различий категориальных переменных в подгруппах использовались χ^2 или точный метод Фишера. Выживаемость оценивалась с помощью анализа Каплана–Майера, достоверность различий между различными группами определялась с помощью *Log Rank Test*.

Результаты и обсуждение

Этапы исследования представлены на рис. 1. Критериям включения соответствовали 270 пациентов, что составило 70,7 % от общего числа больных и 74,2 % от числа пациентов, которым было проведено генетическое исследование. "Мягкий" генотип определен у 86 больных (23,6 % от общего числа генотипированных), "тяжелый" — у 184 пациентов (50,5 % от числа генотипированных). Структура генотипов представлена в табл. 2. Наиболее частым "тяжелым" генотипом являлся F508del/F508del, который был выявлен у 88 больных (48 % от числа "тяжелых" генотипов и 24,2 % от числа больных, которым был проведен генетический анализ). F508del явилась самой частой "тяжелой" мутацией с аллельной частотой 68 % среди пациентов с "тяжелыми" генотипами и 26,2 % среди больных с "мягкими" генотипами. Самым частым "мягким" генотипом явился F508del/3849+10kbC>T, выявленный у 26 пациентов (30,2 % от общего числа "мягких" генотипов и 7,2 % от всех генотипированных больных), а аллельная частота мутации 3849+10kbC>T составила 25,0 % в группе "мягких" генотипов и 8,0 % среди всех пациентов, соответствовавших критериям включения. В результате проведения прямого автоматического секвенирования на небольшой выборке были выявлены следующие "мягкие" и "тяжелые" мутации: S1159P, 3272-16T>A, 3849G>A

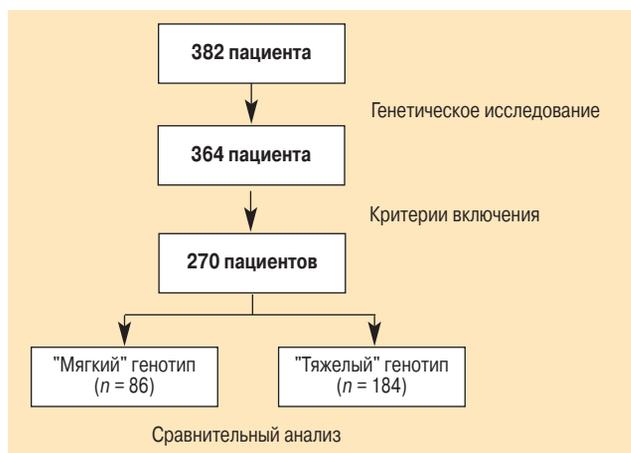


Рис. 1. Этапы исследования

и W1282R, 1898+1G>A, 4015delA, S466X, K329X, K710X, L1335P, 3321delG, 2183AA>G, 1367del5, 622-1G>C, 712-1G>T, CFTRdup6b-10, G461E, Y569H, D579Y, K598ins, D572N. Мутации W1282R, 1898+1G>A, 4015delA были обнаружены неоднократно. В структуре "мягких" генотипов было выявлено 10 "мягких" мутаций.

Результаты сравнительного анализа "мягких" и "тяжелых" генотипов представлены на рис. 2 и в табл. 3–5. Для "тяжелых" генотипов характерно ассиметричное распределение возраста установления диагноза с доминированием первых лет жизни. При "мягком" генотипе распределение возраста установления диагноза, наоборот, более равномерное с наибольшей частотой в подростковом возрасте. Диагноз МВ, устанавливаемый во взрослом возрасте, ассоциирован

Таблица 2
Структура генотипов

"Мягкие" генотипы (n = 86)		"Тяжелые" генотипы (n = 184)	
Генотип	n	Генотип	n
3849+10kbC>T/F508del	26	F508del/F508del	88
3849+10kbC>T/CFTRdele2,3	5	F508del/CFTRdele2,3	23
3849+10kbC>T/3849+10kbC>T	1	F508del/2143delT	13
3849+10kbC>T/N1303K	1	F508del/2184insA	7
3849+10kbC>T/S1196X	1	F508del/W1282X	3
3849+10kbC>T/W1282X	1	F508del/N1303K	6
3849+10kbC>T/Q493R	1	F508del/G542X	3
3849+10kbC>T/1367del5	1	F508del/S1196X	4
3849+10kbC>T/-	5	F508del/W1282R	1
E92K/F508del	6	F508del/604insA	1
E92K/E92K	4	F508del/4015delA	2
E92K/CFTRdele2,3	3	F508del/S466X	1
E92K/1677delTA	1	F508del/394delTT	1
E92K/2143delT	1	F508del/3821delT	1
E92K/W1282R	1	F508del/K598ins	1
E92K/-	1	F508del/1898+1G>A	1
L138ins/F508del	5	F508del/Y569H	1
L138ins/CFTRdele2,3	2	F508del/D579Y	1
L138ins/K329X	1	F508del/D572N	1
L138ins/2184insA	1	CFTRdele2,3/CFTRdele2,3	2
R334W/F508del	5	CFTRdele2,3/2143delT	3
R334W/CFTRdele2,3	1	CFTRdele2,3/3821delT	2
R334W/2143delT	1	CFTRdele2,3/S1196X	1
R334W/621+1G>T	1	CFTRdele2,3/2184insA	1
R334W/-	2	CFTRdele2,3/N1303K	1
R347P/F508del	1	CFTRdele2,3/K710X	1
R347P/CFTRdele2,3	1	2143delT/2184insA	2
2789+5G>A/F508del	1	2184insA/2184insA	1
2789+5G>A/-	1	2184insA/394delTT	1
S1159P/F508del	1	2143delT/G542X	1
3272-16T>A/2184insA	1	2143delT/N1303K	1
N1303K/3849G>A	1	W1282R/N1303K	1
622-1G>C/L1335P	1	W1282R/2183AA>G	1
		394delTT/3821delT	1
		712-1G>T/CFTRdup6b-10	1
		W1282R/1898+1G>A	1
		W1282X/N1303K	1
		N1303K/G461E	1
		N1303K/3321delG	1

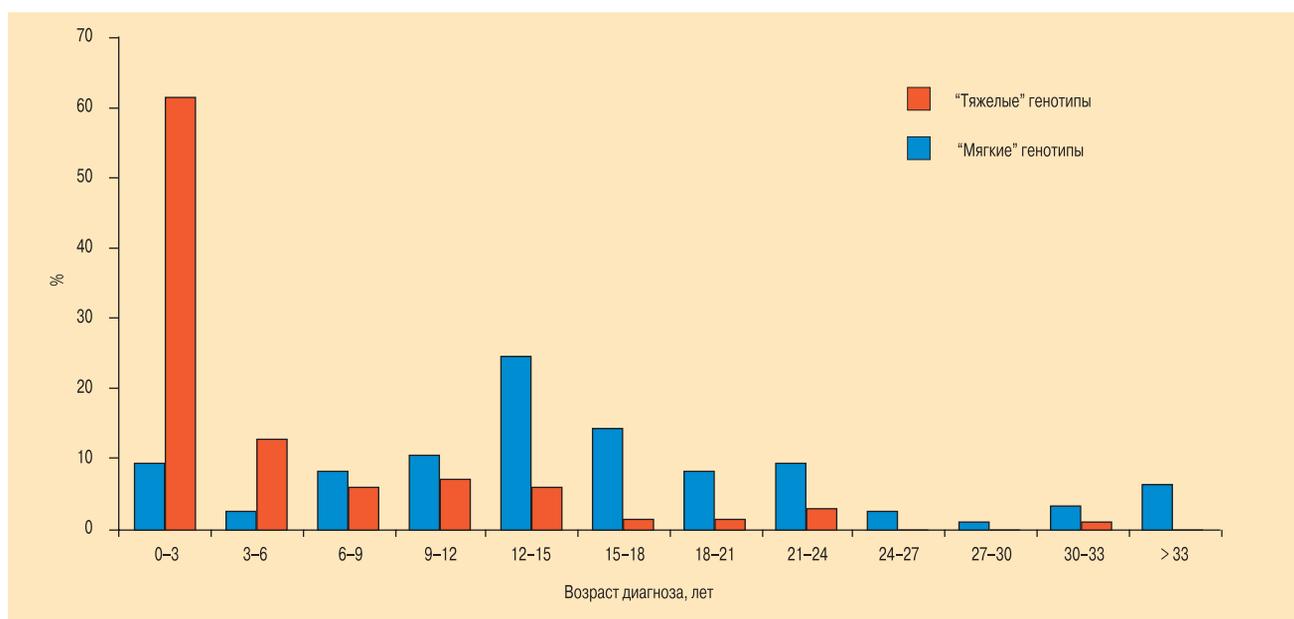


Рис. 2. Структура возраста установления диагноза

Таблица 3
Результаты сравнительного анализа возраста установления диагноза

Варианта	"Мягкие" генотипы	"Тяжелые" генотипы	p
Возраст установления диагноза, годы	14,6 (9,9)	1,9 (6,4)	< 0,001
Диагноз во взрослом возрасте, %	35,4	6,0	< 0,001
Диагноз в возрасте до 10 лет, %	22,1	81,0	< 0,001
Хлориды пота, ммоль / л	87,2 ± 22,1	102,0 ± 30,8	0,03
Отрицательные или сомнительные хлориды пота, %	17,4	3,3	< 0,001
Возраст манифестации легочного синдрома, годы	3,5 (13,05)	1,0 (3,55)	0,02

Таблица 4
Результаты сравнительного анализа общесоматического статуса

Варианта	"Мягкие" генотипы	"Тяжелые" генотипы	p
Возраст, годы	24,0 (6,1)	22,0 (4,0)	0,001
Рост, см	171,0 ± 10,0	166,3 ± 9,3	0,003
ИМТ, кг / м ²	18,99 ± 2,91	18,38 ± 2,57	0,22
ОФВ ₁ , %долж.	60,3 ± 31,4	58,5 ± 26,7	0,85
ФЖЕЛ, %долж.	78,5 ± 26,6	77,4 ± 22,7	0,83
Гипоксемическая дыхательная недостаточность среди живых, %	10,5	8,2	0,52
Легочная гипертензия среди живых, %	14,0	11,4	0,56
Бронхиальная астма, %	12,8	9,2	0,45
Сахарный диабет с гипергликемией натощак, %	0	22,8	< 0,001
Цирроз печени, %	0	6,5	0,015
Желчекаменная болезнь, %	11,6	10,9	0,87
Низкая костная масса, %	38,4	45,7	0,51
Панкреатическая недостаточность, %	9,3	98,9	< 0,001
Меконеальный илеус / СДИО, %	0	6,0	0,02

Примечание: СДИО – синдром дистальной интестинальной обструкции.

Таблица 5
Результаты сравнительного анализа микрофлоры дыхательных путей

Варианта	"Мягкие" генотипы	"Тяжелые" генотипы	p
<i>Staphylococcus aureus</i> в монокультуре, n (%)	13 (15,1)	32 (17,4)	0,69
Грамотрицательная флора, отличная от <i>Burkholderia cepacia</i> , как в монокультуре, так в сочетаниях между собой и / или с <i>S. aureus</i> , n (%)	63 (73,3)	98(53,2)	0,03
<i>B. cepacia</i> в монокультуре и / или в сочетании с другой флорой, n (%)	10 (11,7)	54(29,4)	0,02

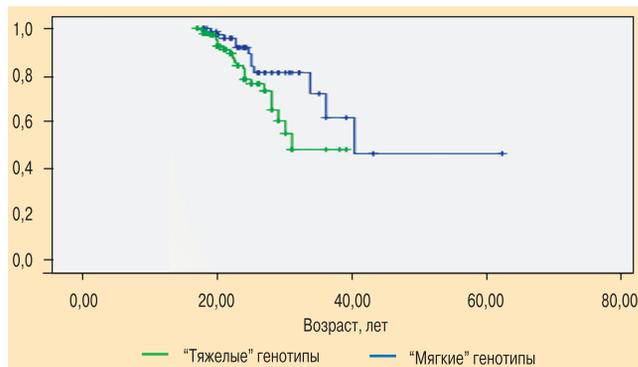


Рис. 3. Выживаемость больных

в основном с "мягким" генотипом ("тяжелый" генотип встречается намного реже). Обращает на себя внимание более низкий уровень хлоридов пота и более поздняя манифестация симптоматики со стороны органов дыхания у пациентов с "мягким" генотипом. Доля больных старше 40 лет в группе с "мягкими" генотипами составила 7,1 %, в то время как среди "тяжелых" — 0,5 %, что, в свою очередь, определило более старший возраст пациентов с "мягкими" генотипами. Из 7 пациентов старше 40 лет 6 имели "мягкий" генотип.

При сопоставлении глубины поражения и осложнений со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта наиболее выраженные изменения отмечены в частоте панкреатической недостаточности, сахарного диабета, цирроза печени и кишечной непроходимости. Аналогичных симметричных изменений со стороны органов дыхания получено не было.

Анализ микробиологического профиля дыхательных путей выявил доминирование в обеих группах грамотрицательной флоры с преобладанием *Pseudomonas aeruginosa*. В структуре грамотрицательной флоры отмечена достоверно большая частота высева *Burkholderia cepacia* среди пациентов с "тяжелым" генотипом.

Анализ выживаемости представлен на рис. 3. Из числа пациентов с "мягкими" генотипами умерли 12 больных (средний возраст смерти — $25,7 \pm 7,2$ лет), с "тяжелыми" — 31 человек (средний возраст смерти — $22,6 \pm 3,9$ года). Медиана выживаемости в группе пациентов с "мягкими" генотипами составила 40,2 года, что достоверно выше, чем в группе больных с "тяжелыми" генотипами, — 31,0 год (*Log rank test*, $p = 0,028$).

Обсуждение

Впервые в России был проведен анализ, связанный с поиском гено-фенотипических особенностей на большой выборке взрослых больных МВ. Работы 1990-х гг., включающие детей, страдающих МВ, были посвящены изучению влияния отдельных мутаций на клиническое течение болезни. В частности, в 1997 г. Л.Ф.Ковалевой [6] оценивалось влияние гомо- и гетерозиготного носительства мутации F508del на различные клинические проявления заболевания. Похожие исследования были проведены в последующем Л.А.Желениной [7] и Н.Ю.Каширской [8] на

больших выборках детей, страдающих МВ. Во всех этих работах оценивалось влияние отдельных мутаций гена МВТР на клиническое течение МВ. Наиболее близкой нашему исследованию является работа Н.В.Петровой [9], в которой также были подвергнуты сопоставлению "мягкие" и "тяжелые" генотипы. Однако определенным ограничивающим обстоятельством этого исследования явилось включение в анализ только пациентов детского возраста. Вероятно, это повлияло на объем выборок (257 "тяжелых" генотипов и всего лишь 23 "мягких", т. е. более чем 11-кратное доминирование "тяжелых" генотипов), что, как отмечает автор, могло сказаться на статистической обработке данных и полученных взаимосвязях. В нашей работе это соотношение составляет примерно 2 : 1. Кроме того, исключение из анализа взрослых больных не только не могло повлиять на оценку выживаемости, но и, вероятно, лимитировало адекватную оценку легочных и внелегочных осложнений, т. к. их частота значительно возрастает именно во взрослом возрасте [10, 11].

Проведенная нами работа, как и большинство исследований на данную тему в мире, показало некоторые особенности течения заболевания у носителей "мягких" мутаций [9, 12–15]. Эти особенности обусловлены как доминированием "мягкой" мутации над "тяжелой", так и разной чувствительностью тканей к дисфункции МВТР. Известно, что наибольшая чувствительность — у семьявыводящих протоков, меньшая — у бронхолегочной системы, и наконец, поджелудочная железа является тем органом, где дисфункция гена МВТР оказывает наименьшее влияние [16]. В связи с этим все больные в нашем исследовании имели поражение легких, но с "тяжелыми" генотипами — еще и органов желудочно-кишечного тракта.

Значительно более позднее установление диагноза у больных с "мягким" генотипом обусловлено, прежде всего, отсутствием симметричного поражения легких и органов пищеварения в детстве и зачастую менее ярко выраженным дебютом гнойно-обструктивного бронхита. Также определенную роль играет неярко выраженное повышение хлоридов, а в ряде случаев — сомнительный и даже отрицательный результат при проведении потового теста, что является проявлением менее выраженной дисфункции белка МВТР. В этом случае особым "коварством" обладает мутация 3849+10kbC>T, при которой примерно в половине случаев, по данным разных авторов, наблюдается сомнительный или отрицательный потовый тест. Эта самая частая "мягкая" мутация в мире приводит к возникновению скрытого сайта инициации транскрипции, в результате чего образуется матричная РНК с дополнительным экзоном, кодирующим 38 аминокислот. Однако некоторая часть транскриптов мРНК продолжает соединяться правильно, что приводит к незначительному нарушению функции белка МВТР [17]. Уникальность данной мутации состоит еще и в том, что при ее наличии большинство мужчин с МВ не являются бесплодными, в то время как при других генетических комбинациях,

в т. ч. при "мягких" генотипах, отмечается азооспермия. Ярким примером поздней диагностики среди наших больных является случай установления диагноза у мужчины с клинической картиной диффузных бронхоэктазов, у которого неоднократно подозревался МВ и проводились потовые тесты, однако результаты были отрицательными или сомнительными. Отсутствие повышения хлоридов пота, наличие нескольких биологических детей и отсутствие панкреатической недостаточности обуславливало в свое время неправильное заключение врачей, исключивших диагноз МВ. Эти обстоятельства привели к тому, что правильный диагноз был установлен у пациента только в возрасте 59 лет, после обнаружения генотипа 3849+10kbC>T/W1282X.

Нами показана тесная взаимосвязь тяжести генотипа с различными проявлениями поражения органов пищеварения и отсутствие корреляции с выраженностью поражения легких. Аналогичные данные были продемонстрированы в большинстве зарубежных исследований [12–15]. Отсутствие очевидных взаимосвязей генотипа с поражением бронхолегочной системы обусловлено влиянием различных внешних факторов (активностью и приверженностью к терапии, различной инфекционной составляющей бронхолегочной системы, социальным статусом и т. д.). Другим фактом, вероятно, имеющим определенное значение в получении настоящих результатов о симметричности поражения легких у пациентов обследуемых групп, является факт поздней, а иногда очень поздней диагностики заболевания среди индивидов с "мягкими" генотипами. Возможно, если бы диагноз был установлен этим пациентам в первые годы жизни, как подавляющему большинству больных с "тяжелыми" генотипами, и, соответственно, раньше начиналось бы комплексное лечение и наблюдение, то тяжесть поражения органов дыхания при "мягких" генотипах была менее выраженной, чем при "тяжелых". Косвенным доказательством этого предположения является полученный нами результат о достоверно большей доле пациентов, инфицированных *V. septicus*, среди носителей "тяжелых" генотипов. В ряде зарубежных работ также показано, что пациенты с "мягкими" генотипами имеют более благоприятный микробиологический фон и чаще инфицированы *S. aureus*. Полученный результат можно объяснить более тяжелой дисфункцией МВТР, приводящей к более глубокому нарушению реологических свойств мокроты и усилению ее вязкости, что, в конечном счете, вероятно, влияет на "податливость" дыхательных путей к инфицированию патологическими микроорганизмами. Наверное, эти обстоятельства привели к тому, что в некоторых работах зарубежных авторов все-таки отмечены преимущества респираторного статуса у "мягких" генотипов [14, 18, 19].

Результатом нашей работы явилось выделение больных с "тяжелым" генотипом не только как пациентов с панкреатической недостаточностью, но и как пациентов с определенным риском развития других различных осложнений со стороны органов пищева-

рительной системы. Такие серьезные осложнения МВ, как сахарный диабет, цирроз печени и кишечная непроходимость, встречались только в группе с "тяжелыми" генотипами. С другой стороны, желчекаменная болезнь развивалась симметрично в обеих группах, это свидетельствует о том, что и у пациентов с "мягкими" генотипами имеется нарушение литогенности желчи, приводящее к камнеобразованию. Частота остеопороза, как указано в большинстве зарубежных работ, сопоставима среди групп, обусловлено это, прежде всего, тесной взаимосвязью состояния костной массы с функцией легких. Такой же тесной корреляцией функции бронхолегочной системы и питательного статуса можно объяснить отсутствие различий ИМТ между группами. Вторым важным обстоятельством, объясняющим отсутствие этих различий, возможно, является адекватная терапия препаратами поджелудочной железы.

Более глубокая дисфункция белка МВТР у носителей "тяжелых" генотипов, приводящая к более серьезному поражению органов-мишеней, включая более частый высев *V. septicus* и достаточно высокий риск тяжелых осложнений со стороны органов пищеварения, приводит к более низкой выживаемости таких пациентов. Аналогичные результаты были получены в США, в исследовании *E.F. McCone et al.*, проведенном на большой выборке больных [20]. Среди генотипов, включающих мутации I–III классов, показатель смертности в 2 раза выше, чем среди генотипов хотя бы с 1 мутацией IV–V класса. Авторы сделали вывод, что генотип является независимым фактором прогноза жизни больного.

Заключение

1. Для больных МВ с "мягким" генотипом характерно позднее установление диагноза.
2. Респираторная функция, как и питательный статус у пациентов с "мягким" генотипом не отличаются от "тяжелых" генотипов.
3. "Мягкий" генотип обладает протективным влиянием, препятствующим развитию сахарного диабета, цирроза печени и кишечной непроходимости, но не желчекаменной болезни и низкой костной массы.
4. У пациентов с "мягкими" генотипами наблюдается достоверно лучшая выживаемость по сравнению с "тяжелыми" генотипами.

Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). Муковисцидоз. (Современные достижения и актуальные проблемы): Методические рекомендации. 3-е изд. М.: ООО "4ТЕ Арт"; 2008.
2. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Молекулярно-генетические и биохимические основы патогенеза муковисцидоза. СПб.: Интермедика; 2002.
3. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>
4. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J. Cyst. Fibros. 2008; 8: 179–196.

5. Красовский С.А., Петрова Н.В., Никонова В.С. и др. Спектр мутаций гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) среди больных Москвы и Московской области. В кн.: Сборник материалов XIV Конгресса педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии". Москва, 24–27 февраля 2012 г. М.; 2012: 384.
6. Ковалева Л.Ф. Особенности клинического течения муковисцидоза у детей гетеро- и гомозигот по DELF508 по данным центра муковисцидоза Санкт-Петербурга: Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1997.
7. Желенина Л.А. Муковисцидоз у детей (клинико-генетические особенности, инфекционный процесс в легких, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1998.
8. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом (особенности клиники, диагностики, лечения и реабилитации): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
9. Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
10. Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2012.
11. Yankaskas J.R., Marshall B.C., Sufian B. et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. Chest. 2004; 125: 11–39.
12. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration. 2000; 67 (2): 117–133.
13. Kerem B.S., Kerem E. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis. Eur. J. Hum. Genet. 1996; 4: 65–73.
14. Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. Am. J. Med. Genet. 2002; 111: 88–95.
15. Parad R.B., Gerard C.J., Zuracowski D. et al. Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by *Pseudomonas aeruginosa* infection and immune status and only modestly genotype. Infect. and Immun. 1999; 67 (9): 4744–4750.
16. Mishra A., Greaves R., Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. Clin. Biochem. Rev. 2005; 26: 135–153.
17. Dugueperoux I., De Braekeleer M. The CFTR 3849+10kbC>T and 2789+5G>A alleles are associated with a mild CF phenotype. Eur. Respir. J. 2005; 25: 468–473.
18. Highsmith W.E., Burch L.H., Zhou Z. et al. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. N. Engl. J. Med. 1994; 331: 974–980.
19. Gan K.H., Veeze H.J., Van Den Ouweland M.W. et al. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 95–99.
20. McKone E.F., Goss C.H., Aitken M.L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest. 2006; 130 (5): 1441–1447.

Информация об авторах

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Петрова Ника Валентиновна – д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: npetrova63@mail.ru

Степанова Анна Александровна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (499) 324-81-10; e-mail: cany@yandex.ru

Усачева Мария Валерьевна – клинический ординатор ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: usa-mariya@yandex.ru,

Самойленко Виктор Александрович – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: samoilenkov@mail.ru

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: eamelina@mail.ru

Никонова Виктория Сергеевна – к. м. н., врач-генетик научно-клинического отдела муковисцидоза ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (499) 325-49-04; e-mail: nikonovavs@mail.ru

Поступила 29.12.12
© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.24-003.4-056.7