



УДК 575.17

**АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ МУКОВИСЦИДОЗА
В КУРСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2007–2015 ГГ.****ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF CYSTIC FIBROSIS IN THE KURSK REFIION
DURING THE 2007–2015**

**О.Б. Полшведкина¹, Е.И. Косинова¹, Е.И. Никишина³,
Е.К. Вялых², Н.И. Кононенко²
O.B. Polshvedkina¹, E.I. Kosinova¹, E.I. Nikishina³, E.K. Vjalyh², N.I. Kononenko²**

¹⁾ Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

²⁾ Медико-генетическая консультация Курской областной клинической больницы,
Россия, 305007, г. Курск, ул. Сумская, д. 45-а

³⁾ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

¹⁾ Kursk State Medical University, Russia, 305041, Kursk, Marx St., 31

²⁾ Medical and genetic consultation of the Kursk regional clinical hospital,
Russia, 305007, Kursk, Sumskaja St., 45-a2

³⁾ First Moscow state medical University named after I. M. Sechenov,
Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya St., 8, p. 2

E-mail: Lalapanina93@yandex.ru

Аннотация. В Российской Федерации муковисцидоз включён в число наследственных заболеваний, подлежащих неонатальному скринингу. Муковисцидоз (МВ) – часто встречающееся моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена *МВТР* (муковисцидозный трансмембранный регулятор) и характеризующееся поражением экзокринных желёз. Общее число больных МВ в России – 2800. Целью проведённого исследования является анализ распространённости МВ среди новорождённых детей Курской области за период с 2007 г. по 2015 г. и сравнение показателей заболеваемости МВ с другими регионами РФ. Материалы исследования: 1) амбулаторные карты больных, страдающих муковисцидозом в Курской области; 2) данные неонатального скрининга по Курской области с 2007–2015 гг; 3) показатели заболеваемости муковисцидозом Московской, Ленинградской, Воронежской, Томской, Тамбовской областей и Алтайского края. В работе представлены расчёты динамики рождаемости, заболеваемости муковисцидозом, структуры заболеваемости по Курской области и сравнение полученных данных с результатами других регионов Российской Федерации, из которых следует что: количество обследованных новорождённых на муковисцидоз приблизилось к 100%; за представленный период было диагностировано 17 больных муковисцидозом; средний показатель заболеваемости составил 0.15%. Всем пациентам с выявленным МВ было проведено медико-генетическое исследование, из которого в большинстве случаев выявлена мутация гена *DelF508*. В результате данное исследование указывает на эффективность проводимого сплошного скрининга на муковисцидоз в Курской области.

Resume. In the Russian Federation, cystic fibrosis is included in the number of hereditary diseases, is liable to neonatal screening. Cystic fibrosis (CF) - often meeting monogenic disorder caused by mutation of the *CFTR* gene (cystic fibrosis transmembrane regulator). Cystic fibrosis is characterized by lesions of exocrine glands. This article considers the dynamics of natality, incidence of cystic fibrosis, the structure of morbidity in the Kursk region, and compares the information with those of other Russian regions during the period of 2007 - 2015. Ambulatory card of the patients suffering from cystic fibrosis in the Kursk region; information of neonatal screening for Kursk region from the years 2007-2015; incidence of cystic fibrosis in other regions were used as research material. The number of surveyed newborns in the cystic fibrosis approached 100%. 17 patients with cystic fibrosis were diagnosed. All patients with the revealed cystic fibrosis have been carried confirming molecular genetic testing and in most cases *DelF508* gene mutation was detected. Average incidence rate was 0.15%. As a result, this research points to the effectiveness of the screening for cystic fibrosis in the Kursk region.

Ключевые слова: муковисцидоз, неонатальный скрининг, рождаемость, заболеваемость, распространённость.

Keywords: cystic fibrosis, neonatal screening, fertility, incidence, prevalence.



Введение

Муковисцидоз (МВ) (*cystic fibrosis*) – часто встречающееся моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена *МВТР* (муковисцидозный трансмембранный регулятор) и характеризующееся поражением экзокринных желёз [Авдеева и др., 2011].

Общее число больных МВ в мире приблизительно 80000, из них в США – 28000, в Великобритании – 9500, во Франции - 5900, в Австралии - 3200, в Ирландии – 1100, в Канаде – 4000, в России – 2800 [CF Registry Cystic Fibrosis Trust, 2010; The French Cystic Fibrosis Data Registry, 2010]. Частота заболевания в разных популяциях, нациях и этнических группах существенно варьирует, составляя в среднем 1: 2000-2500 новорожденных у представителей белой расы и 1 : 9000-10000 у представителей африканской расы [Чучалин и др., 2007]. В России этот показатель составляет 1:10000 новорожденных. У 66% больных муковисцидозом была выявлена мутация F508del [Castellani et al. 2008].

Муковисцидоз развивается в результате мутации гена, расположенного на длинном плече 7-й хромосомы в области q31. Ген МВ состоит из 250000 пар оснований, и его смысловая часть, кодирующая матричную РНК, представлена 27 экзонами. Мутация гена МВ приводит к нарушению функции белка - трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР), который локализуется главным образом в эпителиальных клетках дыхательных путей, слюнных, потовых желез, поджелудочной железе, кишечнике и является каналом для транспорта ионов натрия и хлора через клеточную мембрану [Zielanski et al., 1995].

Нарушение функции МВТР в эпителиальных клетках органов-мишеней блокирует транспорт ионов хлора и увеличивает абсорбцию ионов натрия, следствием чего является снижение или полное прекращение секреции жидкости через апикальную мембрану эпителиальных клеток, что приводит к различным патологическим событиям в различных органах [Berger et al. 1993].

В результате вырабатываемый в бронхах секрет обезвоживается и становится более густым и вязким, нарушается клиренс слизи на поверхности реснитчатого эпителия. Биохимические нарушения, обусловленные основным дефектом при МВ, провоцируют развитие бактериальной инфекции, которая не связана с первичным повреждением клеточной и гуморальной защитных систем. Хроническое инфицирование дыхательных путей патогенными микроорганизмами приводит к различным морфологическим изменениям бронхиального дерева и интерстиция лёгких: типичными изменениями при МВ являются бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, очаги интерстициального фиброза, буллёзные изменения и ателектазы.

В поджелудочной железе довольно рано происходит обтурация протоков вязким секретом, что приводит к аутолизу ткани железы с формированием типичного фиброзно-кавернозного панкреатита [Чучалин и др., 2007].

Клинические проявления муковисцидоза включают кишечную (5–10%), бронхолёгочную (15–20%), смешанную формы (65–75%) и мекониальный илеус (1–2%) [Козлова, 1996].

Кишечная форма. Клинические проявления данной формы связаны со сгущением секрета поджелудочной железы, в результате чего возникает нарушение пищеварения из-за недостаточного поступления в кишечник ферментов железы, расщепляющих жиры. В связи с этим, для клинических проявлений характерно вздутие живота, обильный, жирный, зловонный стул. Со временем в патологический процесс вовлекается печень (стеатоз, холестатический гепатит, цирроз). Нарушение всасывания липидов вызывает тяжёлый дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, К).

Бронхолёгочная форма связана с образованием в просвете дыхательных путей вязкого секрета, что вызывает их обструкцию, ателектаз и нарушает функции мерцательного эпителия. Задержка секрета в просвете дыхательных путей приводит к быстрому присоединению бактериальной инфекции. У детей раннего возраста при бактериологическом исследовании чаще выявляется возбудитель - *Staphylococcus aureus*, у более старших детей - *Pseudomonas aeruginosa*. Хроническое воспаление в ткани лёгких приводит к обструкции дыхательных путей, преимущественно дистальных отделов, бронхоэктазам, диффузной обструктивной эмфиземе. Возможен спонтанный пневмоторакс. Лёгочная гипертензия вызывает развитие лёгочного сердца.

Смешанная форма - наиболее распространённая. При этой форме наблюдают сочетание симптомов бронхолёгочной и кишечной форм.

Мекониальный илеус развивается из-за нарушения транспорта натрия, хлора и воды в тонкой кишке, что приводит к избыточному накоплению в кишечнике густого вязкого мекония, в результате развивается полная кишечная непроходимость в первые дни жизни ребёнка. Осложнениями мекониального илеуса являются: заворот кишечника, прободение, атрезия тонкой кишки, гангрена, мекониальный перитонит. Иногда перфорация кишки происходит внутриутробно, и ребёнок рождается с признаками мекониального перитонита [Авдеева и др., 2011].

В течение многих лет диагноз муковисцидоза устанавливался в случае положительных результатов потовой пробы при наличии одного или нескольких следующих дополнительных при-



знаков: характерная хроническая обструктивная болезнь легких, недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы и неблагоприятный семейный анамнез [Maitra et al. 2005]. На сегодняшний день также рекомендуется выявлять генную мутацию и трансэпителиальную разность назальных потенциалов.

При типичной клинической картине для подтверждения диагноза может быть достаточно достоверного метода, такого как потовый тест. Тем не менее, если клиническая картина нетипична, необходимы дополнительные исследования. Диагностические методы, такие как генетическое тестирование семьи или неонатальный скрининг, проводятся до появления клинических проявлений муковисцидоза [Behrman, 2004]. Обнаружение типичной генетической мутации, увеличение трансэпителиальной разности назальных потенциалов, ее исчезновение при местном нанесении амилорида и отсутствие ответа на применение бета-адреномиметиков подтверждают наличие муковисцидоза у пациентов с нормальными или сомнительными результатами потового теста [Farrell, 2008]. Дополнительные методы исследования используются для оценки влияния муковисцидоза на различные органы и терапевтической эффективности лечения. Легочные функциональные пробы можно выполнять после шестилетнего возраста, при этом обычно выявляется снижение объема легких и отмечаются признаки легочной обструкции [Tiddens, 2006]. Функцию поджелудочной железы можно оценить несколькими методами. Эффективным методом оценки экзокринной функции поджелудочной железы является определение эластазы в кале, также допустимо определение количества жиров в кале за 3 дня, кроме того, можно измерить концентрацию панкреатических ферментов в кале, таких как трипсин и химотрипсин. Поражение печени протекает бессимптомно в течение многих лет, концентрация печеночных ферментов варьируется и не коррелирует с заболеванием. Для мониторинга изменений используются ультразвуковое исследование печени, магнитно-резонансная холангиография и скинтиграфия с иминодиуксусной кислотой [Borowitz, 2009].

Неонатальный скрининг оказался целесообразным методом, так как он позволяет осуществлять раннюю диагностику муковисцидоза, необходимую для коррекции рациона питания больных, что положительно влияет на их развитие. При поздней диагностике увеличиваются частота госпитализации больных, риск развития когнитивных нарушений, дефицита питательных веществ и осложнений, которые снижают качество жизни пациентов и могут явиться причиной смерти. Неонатальный скрининг должен проводиться в рамках программы обязательной диагностики муковисцидоза и для назначения адекватного лечения. Исследование основано на определении иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в крови, взятой на анализ в течение первых двух дней жизни новорожденного. При муковисцидозе уровни данного маркера оказываются повышенными. При отсутствии повышения ИРТ, но выявлении муковисцидоза и мекониевой непроходимости кишечника, результаты анализа крови считаются ложноотрицательными. При выявлении положительного результата анализа крови через 14 дней следует повторно определить уровень ИРТ или выполнить другое подтверждающее диагностическое исследование, такое как потовый тест или определить мутации ДНК [Castellani, 2009].

Цель

Целью данного исследования является анализ распространённости МВ среди новорождённых детей Курской области за период с 2007 г. по 2015 гг. и сравнение показателей заболеваемости МВ с другими регионами РФ.

Материалы и методы

Материалами исследования послужили: 1) амбулаторные карты больных, страдающих муковисцидозом и находящихся на диспансерном наблюдении в медико-генетической консультации Курской областной клинической больницы; 2) данные неонатального скрининга по Курской области с 2007–2015 гг.; 3) показатели заболеваемости муковисцидозом Московской, Ленинградской, Воронежской, Томской, Тамбовской областей и Алтайского края (для сравнения использовались доступные в литературе данные).

Методы: исследование проводилось в рамках сплошного скрининга новорожденных, предусмотренного проектом «Здоровье» и приказом Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» в период 2007–2015 гг. Протокол скрининга включает четыре этапа: 1) определении иммунореактивного трипсиногена (ИРТ), 2) повторный ИРТ, 3) потовый тест и 4) ДНК-диагностику. Иммунореактивный трипсиноген (ИРТ) определяется в крови новорожденного в течение первых двух дней его жизни. При муковисци-

дозе уровни данного маркера оказываются повышенными. При выявлении положительного результата через 14 дней следует повторно определить уровень ИРТ [Castellani, 2009]. Во время выполнения потового теста для стимулирования потовых желез используется пилокарпин. При содержании хлоридов в секрете потовых желез в концентрации 60 мэкв/л (миллиэквивалент/литр) и более, проба считается положительной [Farrell, 2008]. Также проводится молекулярно-генетическая диагностика, которая позволяет выявить мутации в гене МВТР у пациента с данным заболеванием.

Результаты и обсуждение

В процессе исследования были проанализированы показатели рождаемости, количество обследованных детей на муковисцидоз и заболеваемость МВ в Курской области, а также было произведено сопоставление больных по полу.

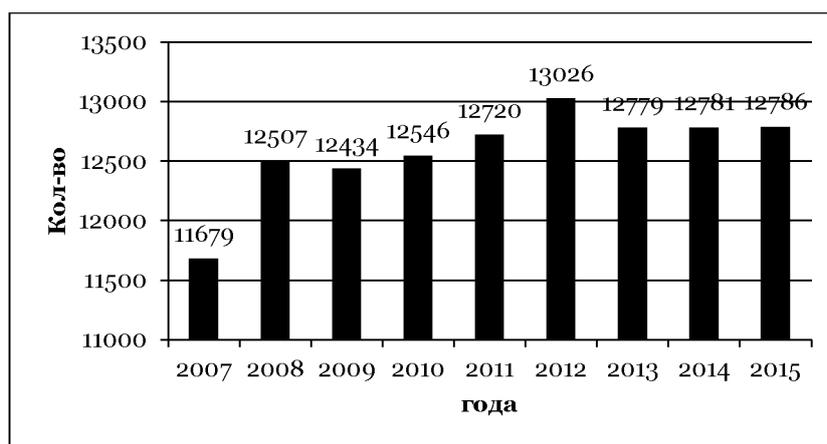


Рис. 1. Динамика количества рождённых детей в Курской области в период с 2007 по 2015 гг.
Fig. 1. Dynamics of the number of children born in the Kursk region in the period from 2007 to 2015

Из рисунка 1, можно определить, что на 2007 год, количество рождённых детей было достаточно низким, что сменилось стремительным ростом рождаемости в 2008 и последующих годах, с пиком в 2012 году и стабильными высокими показателями с 2013 до 2015 гг.

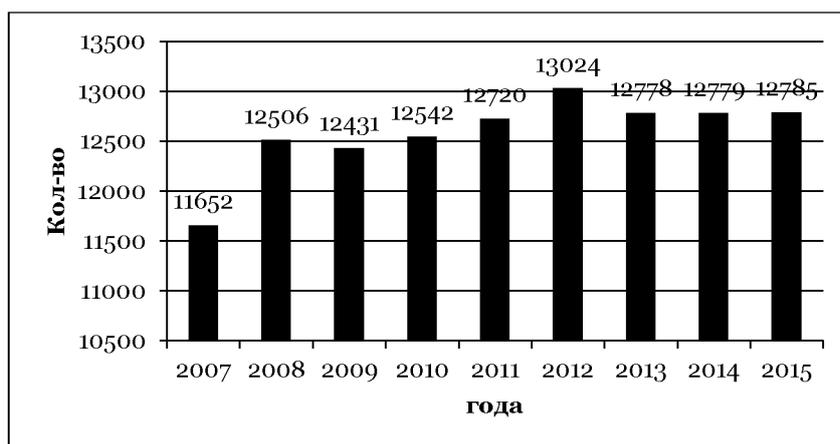


Рис. 2. Динамика количества обследованных на МВ детей в Курской области в период 2007–2015 гг.
Fig. 2. Dynamics of the number of children screened for CF in the Kursk region in the period 2007–2015

На рисунке 2 так же чётко отмечается стремительный рост количества обследованных детей на МВ с 2008 года, по сравнению с 2007 г., с максимальным числом в 2012 году.

Так как муковисцидоз входит в перечень пяти наследственных заболеваний, по которым проводится скрининг новорожденных в рамках проекта «Здоровье» и приказа Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания», количество обследованных новорожденных в Курской области приблизилось к 100%.

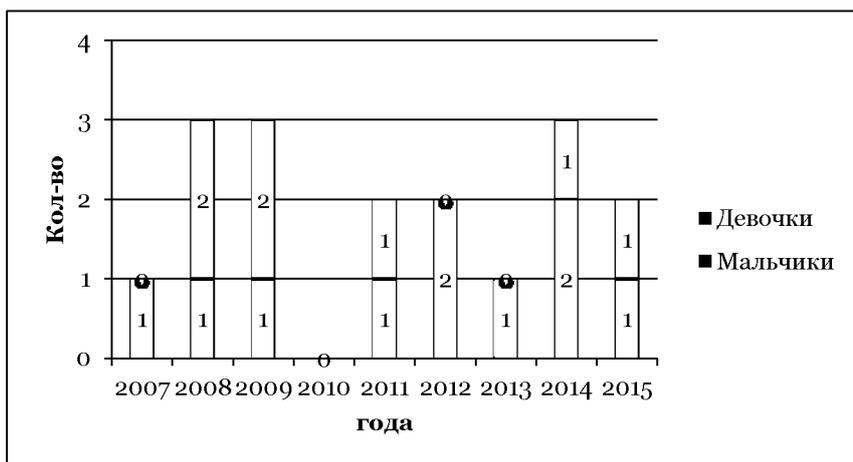


Рис. 3. Динамика количества детей с выявленными случаями МВ и их соотношение по полу в Курской области в период 2007–2015 гг.

Fig. 3. Dynamics of the number of children with identified cases of CF and their ratio by gender in the Kursk region in the period 2007–2015

На рисунке 3 представлена динамика количества детей с выявленным МВ и их соотношение по полу. Из данных рис. 3 видно, что в 2007 году был определён только 1 случай МВ у новорождённого мальчика. В 2008 г. вместе с ростом рождаемости увеличилось и количество детей с выявленным МВ. Был диагностирован 1 случай МВ у мальчика и 2 у девочек. В 2009 году отмечены точно такие же показатели, как и в 2008г. За период 2010 года не было ни одного выявленного случая муковисцидоза. В 2011 г. диагностированы 2 случая МВ, по одному у мальчиков и девочек. В 2012 году были рождены 2 мальчика с МВ. За 2013 г. выявлен один случай МВ у мальчика. В 2014 году у 3 детей диагностирован МВ, 1 – у девочки и 2 – у мальчиков. 2015 год – 2 новорождённых с МВ, по одному каждого пола.

Таким образом, с 2007 по 2015 гг. в Курской области было выявлено 17 больных муковисцидозом. Из 17 детей – 10 пациентов мужского пола, 7 пациентов женского. У большинства обследованных детей преобладала смешанная форма муковисцидоза с проявлением как кишечных, так и бронхолегочных симптомов. Всем пациентам с выявленным МВ было проведено подтверждающее медико-генетическое исследование, из которого в подавляющем большинстве случаев была выявлена мутация гена *DelF508*.

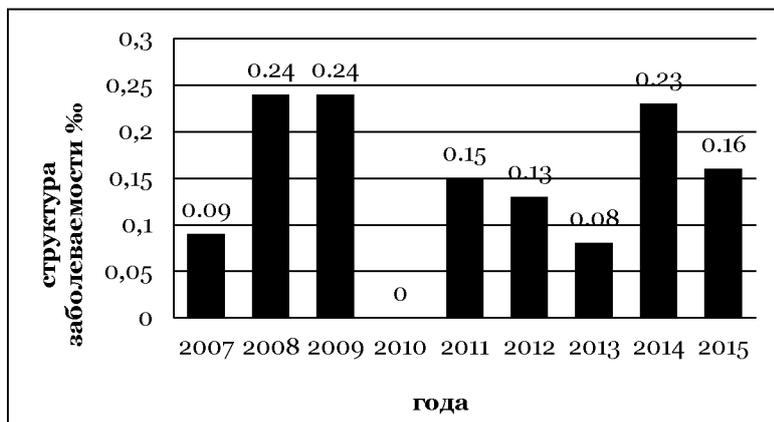


Рис. 4. Динамика структуры заболеваемости МВ у детей в Курской области в период с 2007 по 2015 гг.

Fig. 4. Dynamics of the structure of CF disease in children in the Kursk region in the period from 2007 to 2015

Рисунок 4 отражает структуру заболеваемости МВ в Курской области на 1000 новорождённых в период 2007–2015 гг. Из него следует, что заболеваемость МВ была максимальной в 2008, 2009 и 2014 гг., в то время как в 2010 году не было зарегистрировано ни одного случая.

Таким образом, средний показатель заболеваемости МВ по Курской области за последние 9 лет составил 0.15‰. При сравнении результатов с данными неонатального скрининга Московской (0.1‰), Ленинградской областей (0.12‰), Алтайского края (0.1‰), показатели Курской области оказались немного ниже. В Воронежской (0.18‰), Томской (0.45‰), и Тамбовской (0.2‰) областях показатели заболеваемости оказались несколько выше в сравнении с полученными нами результатами [Капранов, 2008]. Выявленные различия в заболеваемости МВ в перечисленных регионах РФ могут быть обусловлены: 1) генетической гетерогенностью различных популяций; 2) воз-



возможными случаями в результате неонатального скрининга, в частности, неполноценностью проводимого теста на иммунореактивный трипсиноген (ИРТ), так как положительный результат фиксируется, как правило, у гомозигот по "жестким" мутациям, при генотипе "мягкая-мягкая" или "мягкая-жесткая", результаты могут быть отрицательными [Гембицкая, 2014].

Таким образом, проведенное нами исследование указывает на эффективность проводимого сплошного неонатального скрининга на МВ, что привело к увеличению выявляемости заболевания и своевременной постановке диагноза, еще до клинических проявлений. Такой подход к диагностике МВ даёт возможность как можно раньше назначить лечение детям и позволяет значительно улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

Список литературы References

- Авдеева Т.Г., Рябухин Ю.В., Парменова Л.П., Крутикова Н.Ю., Жлобницкая Л.А. 2011. Детская гастроэнтерология, руководство. М., ГЭОТАР-Медиа, 192.
- Avdeeva T.G., Rjabuhin Ju.V., Parmenova L.P., Krutikova N.Ju., Zhlobnickaja L.A. 2011. Detskaja gastroenterologija, rukovodstvo. [Pediatric gastroenterology, guidance]. М., GJeOTAR-Media, 192. (in Russian)
- Чучалин А. Г. Амелина Е. Л. 2007. Респираторная медицина. М., ГЭОТАР-Медиа, 960.
- Chuchalin A. G. Amelina E. L. 2007. Respiratornaja medicina. [Respiratory medicine]. М., GJeOTAR-Media, 960. (in Russian)
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. 2014. Муковисцидоз. Москва, Медпрактика, 672.
- Kapranov N.I., Kashirskaja N.Ju. 2014. Mukoviscidoz. [Cystic fibrosis]. Moskva, Medpraktika, 672. (in Russian)
- Гембицкая Т. Е. 2014. Фенотипические особенности и генетическая неоднородность больных при поздней манифестации и неклассическом течении муковисцидоза. Пульмонология. 1: 66–70.
- Gembickaja T. E. 2014. Fenotipicheskie osobennosti i geneticheskaja neodnorodnost' bol'nyh pri pozdnej manifestacii i neklassicheskom techenii mukoviscidoza. [Phenotypic characteristics and genetic heterogeneity in patients with lateonset unclassical cystic fibrosis]. Pul'monologija. 1: 66–70. (in Russian)
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. 2008. Перспективы ранней диагностики и адекватного лечения детей, больных муковисцидозом в РФ. Русский медицинский журнал, 16 (6): 405–408.
- Kapranov N.I., Kashirskaja N.Ju., Tolstova V.D., 2008. Perspektivy rannej diagnostiki i adekvatnogo lechenija detej, bol'nyh mukoviscidozom v RF. [Prospects of an early diagnosis and adequate treatment of children with cystic fibrosis in the Russian Federation]. Russkij medicinskij zhurnal, 16 (6): 405–408. (in Russian)
- Козлова С.И. 1996. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М., Практика, 416.
- Kozlova S.I. 1996. Nasledstvennyye sindromy i mediko-geneticheskoe konsultirovanie. [Hereditary syndromes, medical and genetic counseling]. Moscow, Praktika, 416. (in Russian)
- Farrell P. M. 2008. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. J Pediatr. 153 (2): 4–14.
- Zielanski J, Tsui L-C. 1995. Cystic fibrosis: genotypic and phe-notypic variations. Ann Rev Genet, 29: 777–807.
- Castelani C., Cuppens H., Macek M. 2008. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J. Cyst. Fibros. 8: 179–196.
- Berger H.A. 1993. Regulation of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl⁻ Channel by Specific Protein Kinases and Protein Phosphatases. J. Biol. Chem. 268: 2037–2047.
- Maitra A, Kumar V. 2005. Diseases of Infancy and childhood. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders. Chapter 10.
- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. 2004. Textbook of Pediatrics. 17th edition. Nelson Boat TF. Chapter 393. Part XVIII. Cystic Fibrosis. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Tiddens HAWN, de Jong PA. 2006. Update on the application of chest computed tomography scanning to Cystic Fibrosis. J. Padiatr. 12: 433–39.
- Borowitz D. 2009. Cystic Fibrosis Foundation Evidence – Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. J. Pediatr. 155: 73–93.
- Castellani C. 2009. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. Journal of Cystic Fibrosis, 8: 153–173
- CF Registry Cystic Fibrosis Trust. 2010. UK CF Registry Annual Data Report. Available at: <http://www.cftrust.org.uk>.
- The French Cystic Fibrosis Data Registry. 2010. Annual Data Report. Available at: <http://www.vaincrelamuco.org>