С.А.Красовский [1], Е.Л.Амелина [1], М.В.Усачева [1], А.А.Степанова [2], А.В.Поляков [2], А.В.Черняк [1], Ж.К.Науменко [1]

Фенотипические особенности взрослых больных муковисцидозом – носителей мутации 3849+10kbC>T

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, E.L.Amelina, M.V.Usacheva, A.A.Stepanova, A.V.Polyakov, A.V.Chernyak, Zh.K.Naumenko

Cystic fibrosis phenotypes in adult patients carrying 3849+10kb C>T mutation

Summary

This study was aimed at description of CF phenotypes in adult patients carrying 3849+10kbC>T mutation. This mutation was shown to cause "mild" phenotype leading to late diagnosis, absence or late development of pancreatic insufficiency, and digestive disorders. Patients with 3849+10kbC>T/F508del genotype had better survival compared to patients with F508del/F508del genotype. Some patients carrying 3849+10kbC>T mutation had negative or borderline sweat test results.
Key words: cystic fibrosis, 3849+10kbC>T, "mild" mutation, late diagnosis, sweat test.

Резюме

Выявлены фенотипические особенности у взрослых больных муковисцидозом – носителей мутации 3849+10kbC>T. Продемонстрировано, что данная мутация формирует "мягкий" фенотип, включающий позднюю диагностику, отсутствие или позднее развитие панкреатической недостаточности и осложнений, связанных с органами пищеварения. По сравнению с генотипом F508del/F508del, у пациентов с генотипом 3849+10kbC>T/F508del отмечена лучшая выживаемость. У ряда больных – носителей мутации 3849+10kbC>T отмечаются отрицательные или пограничные значения потового теста.
Ключевые слова: муковисцидоз, 3849+10kbC>T, c.3717+12191C>T, "мягкая" мутация, поздний диагноз, потовый тест.

Муковисцидоз (МВ) – заболевание, которое еще четверть века назад считалось исключительно педиатрической проблемой в связи с чрезвычайно низкой выживаемостью. В настоящее время эта нозология отмечается у взрослых пациентов, что является следствием понимания патогенеза, разработки комплексного подхода, оптимизации медикаментозной и немедикаментозной терапии [1]. МВ имеет моногенную природу, полиорганную манифестацию и непрерывно-прогрессирующее течение. Тяжесть состояния, смертность и инвалидизация у подавляющего числа пациентов определяются выраженностью поражения органов дыхания [2].

Ген МВ лоцируется на длинном плече хромосомы 7 в области q31-q32, состоит из 250 тыс. пар нуклеотидных оснований. Большой протяженностью гена определено значительное количество мутаций, общее число которых приближается к 2 тыс., а развивающиеся методы детекции мутаций позволяют ежемесячно пополнять международную базу данных новыми генетическими нарушениями [3]. Спектр мутаций гена МВ у больных-русских отличается от такового в западно-европейской популяции, это касается как частоты основной причины МВ во всем мире – мутации F508del, так и структуры других мутаций. В частности, по данным европейского регистра (n = 18 999), за 2008–2009 гг. аллельная частота 1-й тройки частых мутаций выглядит следующим образом: F508del – 64,5 %; G542X – 2,5 %; N1303K – 1,9 % [4]. Аналогичная тройка у больных МВ (n = 400) жителей Москвы и Московской обл. в 2012 г. составила: F508del – 52,3 %; CFTRdele2,3 – 8,8 %; 3849+10kbC>T – 3,5 % [5].

Несмотря на то, что данное генетическое нарушение часто отмечается у российских больных МВ, фенотипическим особенностям мутации 3849+10kbC>T (c.3717+12191C>T – по новой номенклатуре) посвящено ограниченное число публикаций европейских авторов [6–11], а сообщения в отечественной литературе – единичны [12]. Второй важной предпосылкой для проведения настоящей работы явилось обнаружение значительной асимметрии в распределении данной мутации среди детей и взрослых больных МВ, проживающих в московском регионе – 1,0 % и 6,5 % соответственно [13].

Данное исследование посвящено выявлению фенотипических особенностей взрослых больных МВ – носителей мутации 3849+10kbC>T.

На момент анализа (февраль 2014 г.) в лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии (Москва) собраны данные о взрослых больных МВ (n = 426) в возрасте от 16 до 64 лет, которые получали лечебно-консультативную помощь в стенах лаборатории с ноября 1992 по февраль 2014 г.

Диагноз МВ у всех пациентов был установлен на основании клинической картины и данных положительной потовой пробы и / или генетического исследования. Живы 322 пациента, умерли – 104

(2 – в результате несчастного случая, 1 – в результате суицида, смерть остальных была следствием прогрессирования основного заболевания).

Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный характер. Из амбулаторных карт и выписок из стационаров анамнестически оценивались следующие данные при диагностике МВ: возраст установления диагноза, показатели хлоридов пота при проведении потового теста. Потовый тест, проведенный по классическому методу Гибсона–Кука, считался положительным при показателях > 60 моль / л, пограничным – 40–60 ммоль / л, отрицательным – при < 40 ммоль / л, аналогичные показатели при проведении теста экспресс-методом (аппараты "Нанодакт" и "Макродакт") составили: > 80, 60–80 и < 60 ммоль / л. Определялись следующие клинические данные: наличие панкреатической недостаточности, желчно- (ЖКБ) и мочекаменной болезней (МКБ), внелегочных и легочных осложнений: цирроза печени с портальной гипертензией, сахарного диабета (СД) с гипергликемией натощак и кишечной непроходимости (полной или частичной) в анамнезе, легочной гипертензии и бронхиальной астмы (БА). Среди показателей функции внешнего дыхания учитывались ($\%_{долж.}$): форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), пиковая скорость выдоха (ПСВ). При наличии в медицинской документации показателей нескольких спирометрий учитывалось то исследование, где были достигнуты максимальные величины. В день спирометрии оценивался рост, масса тела, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Ежегодное снижение $ОФВ_1$ рассчитывалось как средний показатель за последние 3–5 лет, если пациент наблюдался в лаборатории < 3 лет, его показатели в анализ деградации легочной функции не включались.

Выяснялся результат генетического исследования при поиске частых мутаций МВ, который был проведен у подавляющего большинства пациентов в генетических лабораториях ГУ "Медико-генетический научный центр" РАМН: для исследования инсерционно / делеционных мутаций использовалась методика мультиплексной амплификации, а для регистрации точковых мутаций – метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией. Нескольким больным проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования на приборе фирмы *AppliedBiosystems* согласно протоколу фирмы-производителя. Оценивался микробиологический профиль нижних дыхательных путей; под хроническим инфицированием респираторного тракта подразумевалась частота высева патологической флоры, соответствующей критериям центра МВ Лидсе (Великобритания) [14].

Чтобы уменьшить влияние других мутаций, выделены больные с генотипом 3849+10kbC>T/F508del, и больные-гомозиготы по F508del (самый частый генотип в мире). Проведен сравнительный анализ между группами по указанным клиническим, антропометрическим, функциональным и микробиологическим данным, а также анализ выживаемости.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *SPSS* (*SPSS Inc., Chicago, IL*). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (*M*) ± 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 использовался критерий χ^2. Анализ выживаемости определялся с помощью кривой Каплана–Майера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика группы взрослых больных

Общая характеристика пациентов, наблюдающихся в лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии, представлена в табл. 1. Большинство больных – в возрасте до 30 лет; 55 (12,9 %) пациентов – старше 30 лет, из них 10 (2,3 %) – старше 40 лет. Обращает на себя внимание относительно поздний возраст установления диагноза. У большинства пациентов присутствует бронхообструкция различной степени выраженности. Микробиологический профиль нижних дыхательных путей представлен в табл. 2, суммарная доля грамотрицательной флоры составила 83,3 %. Обращает на себя внимание высокая доля больных, инфицированных *B. cepacia*. У обследованных больных ($n = 414$) было проведено генетическое исследование: мутация F508del встретилась у 312 (75,4 %), мутация CFTRdele2,3 – у 51 (12,3 %), мутация 3849+10kbC>T – у 50 (12,1 %). У 370 пациентов была идентифицирована "тяжесть"

Таблица 1
Общая характеристика взрослых больных МВ, наблюдающихся в НИИ пульмонологии

Варианта	Среднее ± стандартное отклонение / медиана (интерквартильный размах)	*Min–max*
Возраст, годы	25,0 ± 5,4 / 24,1 (5,8)	15,6–64,0
Возраст живых, годы	25,4 ± 5,7 / 24,7 (6,3)	17,5–64,0
Возраст умерших, годы	23,6 ± 4,4 / 23,0 (4,9)	15,6–40,2
Возраст диагностики, годы	7,9 ± 8,5 / 4,8 (13,0)	0–59,0
Хлориды пота, ммоль / л	101 ± 32 / 100 (42)	29–223
Рост, см	169 ± 9 / 169 (13)	142–193
Масса тела, кг	54,0 ±10,7 / 53,0 (13,0)	33–105
ИМТ, кг / м^2	18,9 ± 3,0 / 18,6 (3,6)	12,7–33,9
ФЖЕЛ, $\%_{долж.}$*	75,9 ± 23,0 / 77,0 (35,0)	19–127
$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$*	57,1 ± 25,9 / 58,0 (45,0)	14–135
ПСВ, $\%_{долж.}$*	73,1 ± 25,3 / 75,0 (37,0)	15–176

Примечание: здесь и далее: * – рассчитано для живых пациентов.

Таблица 2
Микробиологический профиль нижних дыхательных путей у взрослых больных МВ

Микроб / микробная ассоциация	Абсолютное число больных, *n* = 426	Доля от общего числа пациентов, %
Staphylococcus aureus в монокультуре	71	16,7
Pseudomonas aeruginosa в монокультуре и / или в сочетании с *S. aureus*	213	50,0
Burkholderia cepacia в монокультуре и / или в сочетании с другой флорой	102	23,9
Achromobacter spp. в монокультуре и / или в сочетании с другой флорой, отличной от *B. cepacia*	23	5,4
Stenotrophomonas maltophilia в монокультуре и / или в сочетании с другой флорой, отличной от *B. cepacia* и *Achromobacter spp.*	6	1,4
Escherichia coli в монокультуре и / или в сочетании с *P. aeruginosa*	3	0,7
Другая флора	8	1,9

генотипа: у 250 пациентов он был определен как "тяжелый", у 120 – как "мягкий". На момент анализа показатель $ОФВ_1$ среди живых больных распределился следующим образом: у 35,0 % – < 40 $\%_{долж.}$, у 32,8 % – 40–70 $\%_{долж.}$, у 32,2 % – > 70 $\%_{долж.}$

Частота некоторых осложнений и сопутствующих состояний представлена в порядке убывания: легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии > 30 мм рт. ст.) – 15,3 %, СД с гипергликемией натощак – 11,3 %, ЖКБ – 9,9 %, БА – 7,5 %, МКБ – 7,0 %, частичная или полная кишечная непроходимость (включая развитие мекониального мекониевого илеуса) – 6,6 %, цирроз печени с портальной гипертензией – 4,7 %.

В табл. 3 представлена частота различных генотипов, включающих мутацию 3849+10kbC>T, доминирует сочетание с мутацией F508del и мутацией CFTRdele2,3, остальные комбинации представлены значительно реже.

В табл. 4. представлен сравнительный анализ клинических, антропометрических, функциональных, микробиологических данных, а также частота осложнений между генотипами F508del/3849+10kbC>T и F508del/F508del. Достигаются достоверные различия между группами по многим параметрам, характеризующим диагностику МВ, характер инфицирования дыхательных путей патологической микрофлорой, развитие различных осложнений заболевания.

Таблица 3
Структура генотипов, включающих мутацию 3849+10kbC>T

Генотип	Абсолютное число больных, *n*	Доля от общего числа пациентов*, %
3849+10kbC>T/F508del	32	7,73
3849+10kbC>T/CFTRdele2,3	5	1,21
3849+10kbC>T/S466X	2	0,48
3849+10kbC>T/2143delT	1	0,24
3849+10kbC>T/W1282X	1	0,24
3849+10kbC>T/3849+10kbC>T	1	0,24
3849+10kbC>T/N1303K	1	0,24
3849+10kbC>T/S1196X	1	0,24
3849+10kbC>T/R1066C	1	0,24
3849+10kbC>T/G480C	1	0,24
3849+10kbC>T/4015delA	1	0,24
3849+10kbC>T/Q493R	1	0,24
3849+10kbC>T/1367del5	1	0,24
3849+10kbC>T/---	1	0,24

Примечание: * – общее число пациентов, которым проведено генетическое исследование, – 414.

При оценке анализа выживаемости (см. рисунок) в обеих группах пересечение кривых Каплана–Майера с медианой не достигается, при этом различия между группами достоверны (p = 0,014). В группе генотипов 3849+10kbC>T умер 1 (3,1 %) пациент в возрасте 25,4 года; 31 (средний возраст – 27,5 ± 8,1 года) больной жив; в группе гомозигот по F508del умерли 20 (19,6 %) больных (средний возраст смерти – 22,3 ± 3,4 года); 82 пациента живы (средний возраст – 24,1 ± 4,2 года).

Обсуждение

Мутация 3849+10kbC>T приводит к возникновению скрытого сайта инициации транскрипции, в результате чего образуется матричная РНК с дополнительным экзоном, кодирующим 38 аминокислот. Однако некоторая часть транскриптов матричной РНК продолжает соединяться правильно, что приводит к незначительному нарушению функции белка трансмембранного регулятора муковисцидоза [3]. Впервые в России проведено комплексное выявление фенотипических особенностей взрослых больных МВ – носителей мутации 3849+10kbC>T.

Впервые данная мутация была описана *W.E.Highsmith et al.* (1991) в гомозиготном состоянии у пакитанской девушки с относительно мягким поражением легких и нормальным потовым тестом, в последствии собрана информация о 13 пациентах с данной мутацией, у которых отмечалось поражение легких, но были нормальными показатели потового теста [6]. В дальнейших исследованиях на относительно небольших выборках больных продемонстрированы общие закономерности, характерные для носителей данной мутации.

A.Augarten et al. при обследовании больных (n = 15) с мутацией 3849+10kbC>T, выявлено, что у 5 пациентов результат потового теста находится в пределах нормальных значений. При сравнении клинико-функциональных данных с группой пациентов-носителей мутаций F508del и W1282X продемонстрированы более старший возраст, более поздний

Таблица 4

Сравнительный анализ клинических, антропометрических, функциональных, микробиологических данных, а также частота осложнений между генотипами F508del/3849+10kbC>T и F508del/F508del

Варианта	F508del/3849+10kbC>T, *n* = 32	F508del/F508del, *n* = 102	*p*
Возраст, годы, %	27,4 ± 8,9	23,8 ± 4,1	0,001
Пол, м / ж	17 / 15	47 / 55	0,49
Возраст установления диагноза, годы	14,9 (9,6)	1,9 (4,5)	< 0,001
Диагноз во взрослом возрасте, %	43,8	3,9	< 0,001
Хлориды пота, ммоль / л	78,5 ± 31,6	103,6 ± 32,2	0,001
Диагноз в возрасте до 5 лет, %	0	76,5	< 0,001
Диагноз в возрасте после 30 лет, %	12,5	1	0,003
Отрицательные или пограничные хлориды пота, %	41,7*	5,7**	< 0,001
S. aureus в монокультуре	9,4	22,6	0,1
B. cepacia в монокультуре или в сочетании с *P. aeruginosa* или другой грамотрицательной флорой	9,4	24,5	0,07
Рост, см	171,8 ± 8,4	167,2 ±8,5	0,01
Масса тела, кг	55,3 ± 9,4	52,1 ± 9,4	0,12
ИМТ, кг / м^2	18,7 ± 2,7	18,7 ± 2,6	0,99
ОФВ$_1$, %$_{должн.}$	48,2 ± 23,0	59,5 ± 24,3	0,03
ОФВ$_1$, ежегодное снижение, мл	–40 (110)***	–110 (140)****	0,001
ФЖЕЛ, %$_{должн.}$	68,3 ± 24,1	80,1 ± 22,8	0,02
ПСВ, %$_{должн.}$	67,8 ± 24,8	76,5 ± 22,9	0,09
Легочная гипертензия, %	15,6	10,8	0,46
БА, %	18,8	5,9	0,03
Панкреатическая недостаточность, %	6,2	100	< 0,001
СД с гипергликемией натощак, %	0	15,7	0,02
Кишечная непроходимость в анамнезе*****, %	0	6,9	0,13
Цирроз печени с портальной гипертензией, %	0	3,9	0,26
ЖКБ, %	3,1	5,9	0,54
МКБ, %	15,6	3,9	0,02
Наличие биологических детей (для мужчин)	2	0	–

Примечание: имеется информация о: * – хлоридах пота у 24 больных данной группы; ** – хлоридах пота у 88 больных данной группы; *** – ежегодном снижении ОФВ$_1$ у 27 больных данной группы; **** – ежегодном снижении ОФВ$_1$ у 74 больных данной группы; ***** – включая случаи мекониевого илеуса при рождении и / или полный или / частичный синдром дистальной интестинальной обструкции.

возраст диагностики, большая частота отсутствия панкреатической недостаточности, отсутствие цирроза печени и СД, а также лучший питательный статус у носителей 3849+10kbC>T. При этом легочная функция была сравнима с группой контроля [7].

Схожие результаты были получены в работе *F.Gilbert et al.* Возраст диагностики у 14 больных варьировал от 2 до 32 лет, панкреатическая недостаточность выявлена у 50 % больных, у остальных отмечались нормальные цифры потового теста, а функция легких значительно варьировала [8].

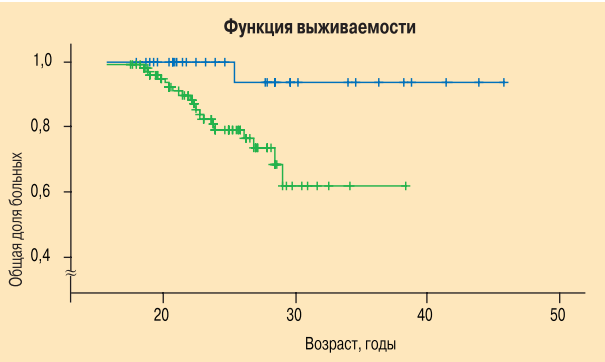

Рисунок. Кривые выживаемости: синяя – для генотипов 3849+10kbC>T/F508del; зеленая – для генотипов F508del/F508del

R.C.Stern el al. описаны пациенты с МВ – носители мутации 3849+10kbC>T (*n* = 8) в гетерозиготном состоянии, не имевшие панкреатической недостаточности, а поражение легких варьировало от легкой до тяжелой степени [9].

D.Feldmann et al. собраны данные о пациентах с МВ с выявленными обеими мутациями гена МВ и нормальным или пограничным результатами потового теста; 25 % больных имели как минимум 1 аллель с мутацией 3849+10kbC>T, данная мутация оказалась самой часто встречающейся у обследуемых [10]. У всех больных имелась симптоматика со стороны бронхолегочной системы, а у 5 пациентов диагноз был установлен в возрасте старше 20 лет [10].

Наиболее близким данному исследованию по дизайну и числу больных является работа французских авторов *I.Duguépéroux* и *M.De Braekeleer*, в которой проанализированы фенотипические проявления МВ при носительстве мутаций 3849+10kbC>T и 2789+5G>A [11]. В исследовании использовались данные французского регистра, из которого выделены 39 носителей мутации 3849+10kbC>T; 2-м шагом, как и в данном исследовании, было вычленение 27 больных с генотипом 3849+10kbC>T/F508del. В окончательный анализ были включены 16 больных, а в группу сравнения были искусственно вы-

браны пациенты-гомозиготы по F508del, наблюдающиеся в тех же центрах МВ, что и пациенты основной группы, аналогичных возраста и пола. Медиана возраста в этом исследовании составила 19 лет (ниже чем в данной работе); в анализ французского исследования включены дети и взрослые, а в данной работе – только взрослые. Вероятно, этими возрастными различиями определены некоторые существенные различия клинико-функциональных данных в исследованиях. Так, в работе французских исследователей бросаются в глаза на порядок лучшие показатели спирометрии основной группы: $ОФВ_1$ составил 83,0 ± 12,1 $\%_{долж.}$ (в группе сравнения – 59,9 ± 21,1; p = 0,0069), в данной работе $ОФВ_1$ гомозигот по F508del сравним с французскими данными и составляет 59,5 ± 24,3 $\%_{долж.}$, в то время как $ОФВ_1$ в основной группе всего лишь 48,2 ± 23,0 $\%_{долж.}$, что почти в 2 раза ниже данных коллег из Франции (при этом пациенты основной группы в данном исследовании старше французских примерно на 8 лет, что, вероятно, и определило эти различия). В исследовании французских исследователей не достигнуто каких-либо различий между группами по спектру патологической микрофлоры респираторного тракта. В данной работе продемонстрирована очевидная тенденция к тому, что пациенты с мутацией 3849+10kbC>T меньше инфицированы таким жизнеугрожающим микроорганизмом для больных МВ, как *B. cepacia*. С одной стороны, это, возможно, обусловлено собственно наличием в генотипе мутации 3849+10kbC>T, с другой – значительно более поздним диагнозом, зачастую во взрослом возрасте, что позволило этому контингенту пациентов избежать госпитализации в некоторые педиатрические отделения в момент неблагоприятной эпидемиологической ситуации по отношению к инфекции *B. cepacia* [15].

В данном исследовании, как и в работах зарубежных авторов, продемонстрированы определенные фенотипические особенности больных МВ – носителей мутации 3849+10kbC>T. Эти особенности обусловлены прежде всего тем, что 3849+10kbC>T – "мягкая" мутация. Поздняя диагностика, отсутствие или позднее развитие панкреатической недостаточности, минимизация любых желудочно-кишечных проявлений и осложнений, менее прогрессирующее поражение легких и в итоге лучшая выживаемость – характерные фенотипические особенности "мягких" генотипов [16]. "Мягкие" мутации – группа мутаций гена МВ, при которых функция хлорного канала нарушена в меньшей степени, чем при "тяжелых". "Мягкие" мутации относятся к IV, V (сюда относится и 3849+10kbC>T) и VI классам мутаций гена МВ. Подразделение на классы отражает известные или предполагаемые биосинтетические и функциональные последствия на функцию белка трансмембранного регулятора МВ (I–III классы – "тяжелые" мутации) [17]. Говоря об обсуждаемой мутации, нельзя не сказать о трудностях диагностики МВ при ее наличии в генотипе. Эти трудности обусловлены и тем, что у достаточного числа пациентов (в данной работе – у 41,7 %) имеются отрицательные или пограничные показатели потового теста. Потовый тест был и остается "золотым стандартом" диагностики МВ, поэтому врачи должны быть бдительны в отношении такого хода развития событий и всегда при характерной клинической картине МВ со стороны бронхолегочной системы и отсутствии положительного потового теста проводить генетическое исследование.

Вторым важным обстоятельством, иногда препятствующим своевременной диагностике, является отсутствие у ряда мужчин с 3849+10kbC>T бесплодия, что не характерно для других мутаций. Зная, что бесплодие у мужчин – явное фенотипическое проявление МВ, наличие биологических детей у мужчины с подозрением на МВ может привести к неправильным выводам и отсутствию дальнейшего диагностического поиска МВ.

Третьим обстоятельством является "мягкость" обсуждаемой мутации. Кроме уже обсуждаемого асимметричного поражения органов-мишеней с малым вовлечением в патологический процесс органов пищеварения и, соответственно, выпадением из классической диагностической триады важнейшей составляющей (кишечного синдрома), необходимо отметить более поздний дебют респираторной симптоматики у "мягких" генотипов. В большей степени сохраненная функция хлорного канала при "мягких" мутациях, определяющая меньшую долю неблагоприятной флоры в бронхолегочной системе, приводит к более поздней манифестации бронхита и меньшим темпам деградации легочной функции, что и продемонстрировано в данном исследовании.

Важной особенностью распределения в мире этой мутации является достаточно высокая частота встречаемости в России. Аллельная частота в Европе по данным Европейского регистра 2008–2009 гг. оценивается как 0,7 % с максимальной частотой в Израиле, где она составляет 3,0 % [4]. Высокая частота этого генетического нарушения отмечена в Польше – 3,9 % [18]; неудивительным представляется аллельная частота 3,5 % в России (данные регистра Москвы и Московской обл. [5]), учитывая славянское происхождение польского и русского народов. Если великий польский композитор Фредерик Шопен и был болен МВ, то, скорее всего, в его генотипе присутствовала мутация 3849+10kbC>T, что определило отсутствие очевидной симптоматики со стороны органов пищеварения и смерть в "преклонном" для МВ 39-летнем возрасте еще до эры антибиотиков и комплексного подхода к лечению этой нозологии [19]. Еще несколько лет назад в работе *Н.В.Петровой* на выборке пациентов с МВ (n = 776), проживающих в России, была рассчитана аллельная частота мутации 3849+10kbC>T, которая составила 1,9 % [3]. При этом *Д.В.Рукавичкиным* (2007) на небольшой выборке пациентов, жителей Краснодарского края показано, что аллельная частота – 4,5 % [20]. Оптимизация методики выявления этой мутации, а также улучшившаяся диагностика МВ за счет поиска и выявления больных в группах риска среди взрослых привели почти к двукратному росту аллельной частоты данной мутации. Можно предположить, учитывая трудности

диагностики МВ при наличии данной мутации, что реальная частота ее еще выше и больные с данной мутацией скрываются под "масками" бронхоэктатической болезни, ХОБЛ, туберкулеза и других пульмонологических диагнозов. Невероятно, но факт, что данная частая среди российских больных мутация до последнего времени не входила в спектр выявляемых мутаций в некоторых ведущих генетических лабораториях страны, например в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта (Санкт-Петербург) [21], НИИ медицинской генетики (Томск), что еще больше препятствует адекватной оценке частоты ее встречаемости в нашей стране [22].

Заключение

Больные МВ – носители мутации 3849+10kbC>T имеют ряд фенотипических особенностей: формирование преимущественно легочной формы заболевания, отсутствие осложнений со стороны органов пищеварения, а у ряда мужчин – бесплодия. Отрицательный или пограничный результат потового теста затрудняет диагностику МВ при носительстве данной мутации и диктует необходимость обязательного включения мутации 3849+10kbC>T в спектр выявляемых мутаций в лабораториях, занимающихся генодиагностикой МВ.

Литература

1. *Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др.* Муковисцидоз взрослых: увеличение выживаемости больных в Москве и Московской области. Тер. арх. 2012; 3: 54–58.
2. *Капранов Н.И., Каширская Н.Ю.* (ред.). Муковисцидоз. (Современные достижения и актуальные проблемы): Метод. рекомендации. 3-е изд. М.: ООО "4ТЕ Арт"; 2008.
3. *Петрова Н.В.* Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2009.
4. ECFS Patient Registry. Ann. Data Report. 2008–2009 data. www.ecfs.eu
5. *Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др.* Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. Пульмонология 2013; 2: 27–32.
6. *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.
7. *Augarten A., Kerem B.S., Yahav Y. et al.* Mild cystic fibrosis and normal or borderline sweat test in patients with the 3849+0kb C>T mutation. Lancet 1993; 342: 25–26.
8. *Gilbert F., Li Z., Arzimanoglou I. et al.* Clinical spectrum in homoygotes and compound heterozygotes inheriting cystic fibrosis mutation 3849+10kb C.T: Significance for geneticists. Am. J. Med. Genet. 1995; 58: 356–359.
9. *Stern R.C., Doershuk C.F., Drumm M.L.* 3839+10kb C>T mutation and disease severity in cystic fibrosis. Lancet 1995; 346: 274–276.
10. *Feldmann D., Couderc R., Audrezet M.P. et al.* CFTR genotypes in patients with normal or borderline sweat chloride levels. Hum. Mutat. 2003; 22: 340–347.
11. *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.
12. *Сергиенко Д.Ф.* Особенности фенотипа больных с мутацией 3849+10kbC>T. В кн.: XI Национальный конгресс "Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее": Сборник тезисов. М.; 2013. 78–79.
13. *Красовский С.А., Амелина Е.Л., Самойленко В.А. и др.* Закономерности распределения мутаций муковисцидоза среди больных Москвы и Московской области. В кн.: V Научно-практическая конференция "Актуальные вопросы респираторной медицины". Тезисы докладов. М.; 2013. 20–21.
14. *Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P. et al.* Evaluation of a new definition for chronic Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients. J. Cyst. Fibros. 2003; 2 (1): 29–34.
15. *Красовский С.А.* Эпидемия Burkholderia cepacia среди взрослых больных муковисцидозом в России. Результаты. В кн.: XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов. М.: Дизайн Пресс; 2012. 139.
16. *Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А. и др.* Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей "мягких" мутаций. Пульмонология 2012; 6: 5–11.
17. *Welsh M.J., Smith A.E.* Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell 1993; 73: 1252–1254.
18. *Czerska K., Sobczynska-Tomaszewska A., Bal J.* Frequency of occurring of the 3849+10kb C>T mutation in Polish CF patients is significantly higher than in most of other populations. J. Cyst. Fibros. 2004; 3 (Suppl. 2): S8.
19. *Дворецкий Л.И.* Легочный туберкулез или ... (о болезни и смерти Ф.Шопена). Врач 2010; 10: 76–78.
20. *Рукавичкин Д.В.* Клинико-генетический полиморфизм муковисцидоза среди населения Краснодарского края: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
21. *Иващенко Т.Э., Баранов В.С.* Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб: Интермедика; 2002.
22. *Одинокова О.Н.* Молекулярная диагностика муковисцидоза в Сибирском регионе: поиск мутаций гена CFTR. В кн.: X Юбилейный национальный конгресс "Муковисцидоз у детей и взрослых". Сборник статей и тезисов. Ярославль; 2011. 60.

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

Амелина Елена Львовна – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (499)780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Усачева Мария Валерьевна – мл. научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Степанова Анна Александровна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ГУ "МГНЦ" РАМН; тел.: (499) 324-87-72; e-mail: cany@yandex.ru

Поляков Александр Владимирович – д. б. н., профессор, зав. лабораторией ДНК-диагностики ГУ "МГНЦ" РАМН; тел.: (499) 324-87-72; e-mail: apol@dnalab.ru

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru,

Науменко Жанна Константиновна – к. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: naumenko_janna@mail.ru

Поступила 03.02.14
© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.24-003.4-056.7