УДК: 616.37-004-053.2-07

ПРОБЛЕМЫ И ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б., Иномов Б.Н., Мирсалихова Н.Х., Мовлонова Ш.С.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. *CFTR генидаги кўп учрайдиган мутациялар учраш частотасини аниқлаш ва муковисцидоз билан касалланган болаларни эрта ташҳислаш самарадорлигини баҳолаш.*

Тадқиқот материаллари ва усуллари. *Тадқиқотга 3 ойдан 3 ёшгача бўлган муковисцидоз касаллиги билан оғриган 30 нафар бола жалб этилди. Беморларда иммунологик ва генетик кўрсаткичлар ўрганилди. Диагноз терлатиш синамаси ва CFTR гени мутациялари таҳлили орқали тасдиқланди. Лимфоцитар субпопуляциялар, иммуноглобулинлар (A, G, M), цитокинлар (IL-1β, IL-8) ва ФАН даражалари ўрганилди.*

Натижалар. *Касалликнинг кечишига таъсир қилувчи CFTR гени мутациялари аниқланди. Тердаги ўртача хлорид миқдори 115,6 ± 4,6 ммоль/л ни ташкил этди, бу диагнозни тасдиқлайди. Ўзбекистонда энг кўп учрайдиган 8 та мутация ўрганилди. Иммунологик таҳлил натижасида CD3+-лимфоцитлар ва IgA ҳамда IgG даражалари пасайгани кузатилди, шу билан бирга CD20+-ҳужайралар ва IgM миқдори назорат гуруҳига нисбатан юқори экани аниқланди.*

Хулоса. *Муковисцидоз билан оғриган болаларда иммун тизимида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Ўзбекистонда энг кўп учрайдиган 3 та CFTR гени мутацияси – F508del, CFTR-2143delT ва CFTR-N1303K мутацияларининг аҳамиятли роли аниқланди.*

Калит сўзлар: *муковисцидоз, мутация, тери синамаси, иммунореактив трипсин.*

SUMMARY

Objective. *To determine the frequency of common CFTR gene mutations and to evaluate the effectiveness of early diagnosis in children with cystic fibrosis.*

Materials and methods. *The study included 30 children with cystic fibrosis, aged 3 months to 3 years. Immunological and genetic parameters were investigated in the patients. The diagnosis was confirmed by sweat test and CFTR gene mutation analysis. Lymphocyte subpopulations, levels of immunoglobulins (A, G, M), cytokines (IL-1β, IL-8), and antinuclear antibodies (ANA) were studied.*

Results. *CFTR gene mutations affecting the disease course were identified. The mean sweat chloride level was 115.6 ± 4.6 mmol/L, confirming the diagnosis. Eight of the most common mutations found in Uzbekistan were analyzed. Immunological analysis showed a decrease in CD3+ lymphocytes and IgA and IgG levels, whereas CD20+ cells and IgM levels were elevated compared to the control group.*

Conclusion. *Children with cystic fibrosis exhibited significant changes in the immune system. A significant role was identified for three of the most frequently occurring CFTR gene mutations in Uzbekistan: F508del, CFTR-2143delT, and CFTR-N1303K.*

Keywords: *cystic fibrosis, mutation, sweat test, immunoreactive trypsinogen.*

Муковисцидоз (МВ) – наследственное мультисистемное заболевание, вызываемое мутациями гена CFTR, расположенного на 7-й хромосоме.

Нарушение функции кодируемого белка CFTR приводит к дефекту ионного транспорта в эпителиальных клетках, вследствие чего развивается высокая вязкость секрета, хроническое воспаление дыхательных путей и панкреатическая недостаточность. Нарушение структуры и функции данного белка приводит к дефекту хлорных каналов, вследствие чего они теряют проницаемость для ионов хлора. Это вызывает гиперабсорбцию натрия, снижение поступления воды в просвет клеток и, как следствие, дегидратацию апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости слизи [2].

Плотная слизь в дыхательных путях снижает мукоцилиарный клиренс, что способствует развитию хронических воспалительных процессов и инфекций. При муковисцидозе в поджелудочной железе формируется плотный, чрезмерно вязкий секрет, который блокирует внутрипротоковые ходы, нарушая отток панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку. Такое состояние вызывает выраженный дефицит пищеварительных ферментов, вследствие чего снижается расщепление и усвоение основных нутриентов, а также жирорастворимых витаминов (A, D, E, K) [6,9].

Муковисцидоз является наиболее распространённым орфанным заболеванием из более чем пяти тысяч описанных к настоящему времени. Частота встречаемости заболевания в разных популяциях

значительно варьирует – от 1:2000 до 1:100 000. У европейцев она составляет 1:2500–4500, тогда как у азиатских народов – 1:100 000–350 000 [7,1].

Исторические упоминания болезни встречаются ещё в средневековых европейских легендах. Существовала примета: если мать, целуя новорождённого, ощущала солёный вкус кожи, это считалось предзнаменованием скорой смерти ребёнка. В словаре J.X. Pfyffer недуг описывался как результат «поцелуя ведьм» – отсюда и народное название «поцелуй смерти». Лишь в 1938 году патолог D.H. Andersen выделил заболевание в самостоятельную нозологическую форму и предложил термин «кистозный фиброз поджелудочной железы». Позднее, в 1942–1944 годах, S. Faber ввёл современное обозначение – «муковисцидоз» (от лат. mucus – слизь, viscidus – вязкий) [8].

В 1950-е годы прогноз для пациентов с муковисцидозом был весьма тяжёлым – приблизительно 80% заболевших погибали, не достигнув десятилетнего возраста. В настоящее время, благодаря развитию медицинских технологий, усовершенствованию методов раннего выявления патологии и применению комплексных терапевтических подходов, продолжительность и качество жизни таких больных существенно возросли.

Основным следствием мутации CFTR является нарушение транспорта ионов, что ведёт к системным поражениям экзокринных желёз. Наиболее часто страдают лёгкие, поджелудочная железа и кишечник, реже – печень и почки.

Современные диагностические подходы включают генетическое тестирование, потовые пробы и оценку функции поджелудочной железы, что позволяет повысить точность выявления заболевания [4]. Особый акцент в современной практике делается на раннем выявлении муковисцидоза у детей, так как от своевременности постановки диагноза напрямую зависит не только прогноз заболевания, но и дальнейшее качество жизни пациентов [5].

Проблемы, связанные с этиологией, патогенезом, распространённостью, диагностикой и терапией муковисцидоза, получили всестороннее освещение в трудах экспертов Союза педиатров России. В современных рекомендациях подчёркивается важность скрининговых методов для раннего выявления заболевания, а также необходимость комплексного подхода к терапии.

Ведущими направлениями лечения считаются рациональное применение антибактериальных средств, муколитиков и ферментозаместительной терапии, что во многом определяет тяжесть течения болезни и её прогноз [3]. Несмотря на существенные успехи в исследовании муковисцидоза, его диагностика и терапия по-прежнему представляют значительные трудности [8].

Таким образом, раннее выявление муковисцидоза у детей остаётся ключевым фактором, обеспечивающим своевременное начало терапии и улучшение клинических исходов заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить частоту ключевых мутаций гена CFTR у детей и оценить эффективность ранней диагностики муковисцидоза для своевременного назначения терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки клинического состояния детей с муковисцидозом была сформирована основная группа из 30 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 3 лет. Все они проходили лечение в отделениях пульмонологии, гастроэнтерологии и патологии раннего возраста Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии Минздрава РУз. Параллельно для сравнительного анализа использовалась контрольная группа из 20 практически здоровых детей того же возрастного диапазона, что позволило объективно выявить особенности клинических и лабораторных показателей у больных.

Диагноз муковисцидоза у всех пациентов подтверждался с помощью потового теста, выполненного в пульмонологическом отделении центра. Сбор и исследование пота осуществлялись с применением системы Macroduct совместно с потовым анализатором Sweat-Chek (Вескор, США), а оценка результатов проводилась в соответствии с положениями Консенсуса 12-го Национального конгресса по муковисцидозу (2015 г., окончательно утверждён 2016 г.).

Клинический анализ выявил, что 12 детей (40%) имели бронхолёгочную форму заболевания, в то время как у 18 пациентов (60%) была зарегистрирована смешанная форма, при которой поражение дыхательной системы сочеталось с нарушениями пищеварительного тракта. Среди всех обследованных 14 составили мальчики (46,7%), а 16 – девочки (53,3%). Комплексная оценка клинических данных и результатов потового теста позволила уточнить форму заболевания и подтвердить диагноз у всех участников исследования.

Иммунологические и генетические исследования проводились в Институте иммунологии АН РУз. В рамках этих исследований изучались мутации гена CFTR, общий уровень лимфоцитов и их субпопуляции (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20), концентрации сывороточных иммуноглобулинов A, G, M, фагоцитарная активность нейтрофилов, а также уровни цитокинов IL-1β и IL-8. Для этих целей применялись методики Гариб Ф.Ю. (1995), Manchini G. et al., 1965, Петров Р.В. (1988) и иммуноферментный анализ с наборами ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Статистическая обработка данных включала методы вариационной статистики и проверку различий между группами по критерию Стьюдента-Фишера. Дополнительно анализировалась взаимосвязь между уровнем цитокинов и тяжестью клинических проявлений, что позволило всесторонне оценить состояние

иммунной системы у детей с муковисцидозом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прогноз заболевания у детей с муковисцидозом напрямую зависел от того, насколько быстро был установлен диагноз и проведена госпитализация. Бронхолёгочные изменения оставались ведущими проявлениями болезни, формируя клиническую картину и определяя исход в подавляющем большинстве случаев – около 90%. Из-за нарушений мукоцилиарного клиренса и дисфункции реснитчатого эпителия бронхов происходил застой секрета, что способствовало присоединению бактериальной флоры, в частности Staphylococcus aureus, выявленного у 32% детей, и Staphylococcus pyogenes, встречавшегося у 26%.

Одновременно оценка уровня иммунореактивного трипсина позволила выделить группу высокого риска: показатели выше 70 нг/мл считались патологическими. Скрининг показал, что у большинства пациентов (60%) уровень трипсина превышал 100 ± 15 нг/мл, у 20% достигал 150 ± 17 нг/мл, и ещё у 20% фиксировались значения около 250 ± 18 нг/мл. Эти данные коррелировали с результатами потового теста: положительные показатели зарегистрированы у 15 детей, с минимальным значением 89 ммоль/л, максимальным 135 ммоль/л и средним 115,6 ± 4,8 ммоль/л, что достоверно подтверждало диагноз.

Впервые на территории Узбекистана был проведён комплексный анализ более 3000 мутаций гена CFTR, охватывающий 1480 аминокислот и молекулярную массу 168 кДа, что позволило глубже понять генетические особенности заболевания. Все эти данные вместе формировали целостное представление о динамике клинического течения и выявляли группы пациентов с повышенным риском осложнений, объединяя показатели бронхолёгочной патологии, иммунореактивного трипсина и генетических маркеров в единую картину состояния здоровья детей. Были выделены 8 ключевых мутаций: F508del, 2143delT, R709X, Y569D, 451del8, G85E, 546insCTA и N1303K. Наиболее распространённой мутацией среди обследованных детей оказалась CFTR-F508del, выявленная в гомозиготном состоянии у 14 пациентов (31%). Дополнительно были обнаружены мутации: 2143delT – у 6 детей (13,3%), R709X – у 4 (8,9%), Y569D – у 2 (4,4%) и N1303K – у 5 (11,1%) пациентов.

В гетерозиготном состоянии отмечались следующие сочетания: F508del/G85E – у 2 детей (4,4%), 451del8/F508del – у 3 (6,7%), 2143delT/Y569D – у 4 (8,9%), а также 546insCTA/F508del – у 2 пациентов (4,4%).

У трёх детей было выявлено носительство мутаций в виде комбинаций 451del8/n, F508del/n и 2143delT/n. Тяжёлое клиническое течение муковисцидоза чаще всего наблюдалось у пациентов с мутациями CFTR-F508del и CFTR-2143delT, что подчёркивает их значимость в выраженности симптомов заболевания. Иммунологический анализ выявил выраженные нарушения клеточного иммунитета: уровень $CD3^+$-лимфоцитов был значительно ниже, чем у здоровых детей ($P < 0,01$), тогда как количество $CD20^+$ В-лимфоцитов оказалось значительно повышенным ($P < 0,01$). Субпопуляции Т-клеток демонстрировали снижение $CD4^+$ ($P < 0,05$) и более выраженное снижение $CD8^+$ ($P < 0,01$).

Система гуморального иммунитета также была изменена: снижались уровни IgA и IgG, одновременно повышался IgM в сыворотке крови.

У детей с муковисцидозом анализ цитокинового профиля показал ярко выраженный воспалительный ответ: уровень IL-1β достигал 121,2 ± 3,4 пг/мл ($P < 0,01$), тогда как концентрация IL-8 составила 49,95 ± 9,84 пг/мл, что почти в пять раз превышало показатели контрольной группы (9,9 ± 1,2 пг/мл; $P < 0,001$), демонстрируя системное воспаление даже на фоне заметного клинического улучшения после комплексной терапии. Вместе с тем, несмотря на положительную динамику состояния, иммунная система детей оставалась нарушенной: количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций оставалось ниже нормы, что отражает врождённые особенности иммунорегуляции при муковисцидозе и указывает на сохраняющийся риск осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Информативными диагностическими маркерами у детей с муковисцидозом являются высокая частота мутации CFTR delF508, а также распространённые варианты CFTR-F508del, CFTR-2143delT и CFTR-N1303K. В сочетании с положительными результатами потового теста эти показатели позволяют вовремя корректировать лечебные мероприятия.

2. У пациентов с МВ наблюдается сопряжённый дефицит иммунитета как клеточного, так и гуморального звена. При планировании терапевтических и диагностических программ необходимо учитывать эти изменения, а включение иммуномодулирующих препаратов в базисную терапию способствует повышению эффективности комплексного лечения.

3. Цитокиновый профиль (IL-1β, IL-8) может использоваться как дополнительный критерий клинико-патогенетической оценки заболевания, отражая выраженность воспалительного процесса и уровень иммунной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аюпова Г.Р., Хусаинова Р.И. Клинико-генетическая характеристика муковисцидоза в Республике Башкортостан // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2023; 9(4). – С. 474-485. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-4.
2. Баранов А.А., Намазова Л.С., Симонова О.И., Каширская Н.Ю., и др. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом //Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т.12 (5).– С.589-604.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев

С.И., Авдеев С.Н., и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом // Педиатрическая фармакология. – 2022; 19(2). – С. 153-195.
4. Бобониязов К.К., Босимов М.Ш., Собиров Х.З. Современные аспекты диагностики муковисцидоза // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2024. – Т. 4. – №3. – С. 42-46.
5. Кабдоллина Ж.У., Токтабаева Б.Ж., Долинная В.Т., Сағындыкова Г.Ж. Муковисцидоз у детей. Основные клинические аспекты // Наука и Здравоохранение. – 2022. – №3. – (Т.24). – С.231-237.
6. Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Соколов И., Зинченко Р.А., Рославцева Е.А., Хавкин А.И. Критический анализ обновленных международных рекомендаций по питанию пациентов с муковисцидозом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024; (8). – С. 163–180. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-163-1804.
7. Красовский С.А., Адян Т.А., Амеоина Е.Л., и др. Муковисцидоз: некоторые вопросы эпидемиологии и генетики // Практическая пульмонология. – 2019; 9. – С.45-50.
8. Симонова О.И., Черневич В.П., Горинова Ю.В. Муковисцидоз у детей: 100 вопросов и ответов: учебное пособие. – 2024. – С.112.
9. Krasovsky S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., Nazarenko L.P. Register of patients with cystic fibrosis in of the Russian Federation. – 2021. – St. Petersburg: Charitable Foundation «Ostrova». – 2023. – P. 81.

УДК: 616.248 - 053.2: 575.1 – 036

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-4 (-590C/T) НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Шамсиев Ф.М., Каримова М.Х., Азизова Н.Д., Арипова Д.С., Файзуллаева Н.Х.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. *Бронхиал астмадан азият чекаётган мактаб ёшидаги болаларда IL-4 (C-589T) гени полиморфизмини ўрганишдан иборат.*

Тадқиқот материаллари ва усуллари. *Тадқиқот давомида бронхиал астмага чалинган болаларда IL-4 (C-589T) гени полиморфизми таҳлил қилинди. Назорат гуруҳи сифатида 93 нафар бронхиал астмали бемор болалар ва 35 нафар обструктив бронхит рецидив кечувчи ташҳиси билан касалланган болалар ўрганилди. Генетик таҳлилнинг асосий мақсади генотиплар ва касалликнинг клиник кўринишлари ўртасидаги алоқани аниқлашдан иборат бўлди.*

Натижалар. *Генетик таҳлил натижалари шундан далолат бердики, бронхиал астма ва обструктив бронхит рецидив кечувчи билан касалланган болалар орасида C/C ва C/T генотиплари T/T генотипига нисбатан кўпроқ учрайди. IL-4 гени C-590T полиморфизми аллеллари ва генотиплари частоталарининг ташқи нафас фаолияти кўрсаткичларига боғлиқ ҳолда ўрганиш жараёнида, нафас фаолиятида енгилроқ бузилишлар кузатилган беморлар орасида гетерозигот C/T генотипининг устунлиги аниқланди. Бу эса мазкур генотипнинг обструкция даражасини камайтиришда эҳтимолий ҳимоявий таъсири борлигидан далолат беради.*

Хулоса. *Ушбу тадқиқотнинг натижалари интерлейкинлар генларидаги полиморф локусларни таҳлил қилишнинг касалликни башорат қилиш ва*

SUMMARY

Objective of the study. *To investigate the polymorphism of the IL-4 gene (C-589T) in school-aged children with bronchial asthma.*

Materials and methods. *The study analyzed the polymorphic locus of the IL-4 gene (C-589T) in children with bronchial asthma. The control group included 93 children with asthma and 35 children with recurrent obstructive bronchitis. Genetic analysis was performed to identify associations between genotypes and clinical manifestations of the diseases.*

Results. *The genetic analysis revealed that among children with asthma and recurrent obstructive bronchitis, the C/C and C/T genotypes were more frequently observed compared to T/T. When examining the distribution of allele and genotype frequencies of the IL-4 gene C-589T polymorphism in relation to pulmonary function parameters, the heterozygous C/T genotype predominated among patients with milder respiratory function impairments. This suggests a possible protective effect of this genotype against the severity of obstruction.*

Conclusion. *The results of the study emphasize that the analysis of polymorphic loci of interleukin genes can serve as a useful supplementary tool for predicting disease progression and improving treatment strategies for patients with bronchial asthma and obstructive bronchitis.*

Keywords: *children, bronchial asthma, gene polymorphism, cytokines.*