

# «Анализ Мутаций Гена CFTR У Детей С Муковисцидозом И Их Клиническая Корреляция С Патологией Эндокринной Системы» (Литературный Обзор)

**Ибрагимова М. И.**

Магистр кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела

**Курбанова З. Ч.**

Доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела д.м.н.

**Сайфутдинова З. А.**

Доцент, к.м.н. кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела

**Юсупов Б. Н.**

Ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела

**Шомансурова Г. Э.**

Ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела

**Аннотация:** Муковисцидоз – генетическое заболевание, обусловленное мутациями в гене трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), это аутосомно-рецессивное заболевание диагностируется во многих регионах после скрининга новорожденных, тогда как в других регионах диагноз основывается на группе признанных полиорганных клинических проявлений, повышенной концентрации хлоридов в поту или мутациях CFTR. Муковисцидоз часто сопровождается сокращением продолжительности жизни, а наиболее частой причиной смерти является терминальная стадия заболевания лёгких.

**Ключевые слова:** ген CFTR; Муковисцидоз; Фиброз кистический; Генерал CFTR; генная терапия; Женская терапия.

## Этиология

Муковисцидоз вызывается генетической мутацией в гене на 7-й хромосоме, кодирующем белок трансмембранного регулятора проводимости (CFTR). Этот белок функционирует как трансмембранный хлоридный канал, активируемый цАМФ. При клиническом течении заболевания мутируют обе копии гена. Выявлено более 2000 различных мутаций в гене CFTR, которые могут вызывать муковисцидоз. Эти мутации подразделяются на следующие 5 классов:

- Класс I: Нарушенный синтез белка
- Класс II: Нарушение обработки белка
- Класс III: Нарушенная регуляция
- Класс IV: Нарушенная хлоридная проводимость

➤ Класс V: Ускоренный оборот канал

### Эпидемиология

Исследователи теперь знают, что муковисцидоз является аутосомно-рецессивным заболеванием экзокринной функции желез, которое чаще всего поражает лиц североευропейского происхождения с частотой 1 на 3500 и чернокожих пациентов с частотой 1 на 15 000. Однако по неизвестным причинам распространенность значительно ниже в Азии (1:30 000). Наиболее распространенной мутацией является [ $\Delta$ ]F508 в экзоне 11, обнаруженная у 70% белых пациентов в Соединенных Штатах с муковисцидозом и в двух третях всех случаев во всем мире. Эта мутация является мутацией II класса аномального сворачивания CFTR, приводящей к преждевременному разрушению в аппарате Гольджи. Мутация [ $\Delta$ ]F508 обычно приводит к экзокринной недостаточности поджелудочной железы и более высокой вероятности мекониевой непроходимости.

**Патофизиология** - Во всем мире около 89 000 человек живут с муковисцидозом. Патофизиологические изменения при муковисцидозе в первую очередь обусловлены потерей функции белка CFTR и его важной роли как анионного канала вапикальном эпителии. Потеря функции белка CFTR изменяет гидратацию и концентрацию pH в экзокринных протоках, что приводит к обструкции и расширению экзокринных желез во многих органах. Снижение функции CFTR в потовых железах приводит к увеличению потери солей и повышению концентрации хлоридов в поте. Муцинозная обструкция ацинусов и протоков поджелудочной железы, а также железистая обструкция семявыносящих протоков и подслизистых желез дыхательных путей приводит к разрушению органов и фиброзу. Эндобронхиальное пространство дыхательных путей у людей с муковисцидозом обычно первоначально инфицируется бактериальными патогенами, такими как золотистый стафилококк и гемофильная палочка, а затем синегнойной палочкой. Эти инфекции связаны с нейтрофильным воспалительным ответом и стойким слизисто-гнойным закупориванием, которое приводит к бронхоэктазам.

С появлением терапии модуляторами CFTR патогенез клинического заболевания меняется, и раннее вмешательство может частично предотвратить развитие полиорганной патологии. Внутривутробное введение модулятора CFTR ивакафтора плодам хорьков с заменой глицина в остатке 551 на вариант аспарагиновой кислоты (p.Gly551Asp; legacyG551D) уменьшало мекониевую непроходимость и улучшало экзокринную функцию поджелудочной железы, рост и выживаемость.

### Клиническая картина

Поскольку болезнетворные варианты гена CFTR приводят к различным белковым дисфункциям, клиническая картина и скорость прогрессирования заболевания различны. Более 80% людей с муковисцидозом и двумя тяжелыми вариантами гена имеют последствия экзокринной недостаточности поджелудочной железы, включая нарушение усвоения белков и жиров, стеаторею и задержку роста. Заболевания как верхних, так и нижних дыхательных путей начинаются в младенчестве с кашля, учащенного дыхания или хрипов или хрипов при аускультации грудной клетки. По мере инфицирования пациентов такими патогенами, как *S. aureus*, а затем *P. aeruginosa*, у них часто возникают острые легочные обострения, характеризующиеся кашлем, выделением мокроты и одышкой, которые требуют более частого очищения дыхательных путей и часто госпитализации. Хронические эндобронхиальные инфекции и воспаление приводят к снижению функции легких, характеризующемуся уменьшением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) выдоха и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) при спирометрии. У большинства пациентов с муковисцидозом развивается обструктивный паттерн при спирометрии. Рецидивирующие легочные инфекции вызывают бронхоэктазы, основную причину заболеваемости и смертности. Кроме того, у пациентов с запущенным муковисцидозом может развиться легочная гипертензия, которая связана со снижением выживаемости.<sup>49</sup> Взрослые в США, как сообщается, имеют повышенный риск

сопутствующих заболеваний,1 включая диабет, связанный с муковисцидозом (29,2%),50 заболевания печени с циррозом (4,1%),51 и остеопороз (7,5%).52 У людей с муковисцидозом, у которых имеется хотя бы одна копия варианта CFTR с остаточной функцией, часто наблюдается более позднее начало заболевания легких, но при этом прогрессирование заболевания сопоставимо с таковым у людей с минимально функциональными вариантами.

Из 563 младенцев, диагностированных с помощью скрининга новорожденных в США в 2021 году, 88,3% не имели симптомов на момент постановки диагноза. Среди 216 человек, диагностированных в возрасте старше 6 месяцев, наиболее частыми симптомами были острые или стойкие респираторные нарушения (50,2%), такие как кашель или хрипы, носовые полипы или заболевание придаточных пазух носа (15,5%), врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков или бесплодие (9%), стеаторея или нарушения стула (7,7%), задержка развития (6,9%) и утолщение концевых фаланг пальцев (2,6%). Диагностические критерии муковисцидоза включают одно или несколько органоспецифических проявлений и повышенный уровень хлоридов в поте или генетическое подтверждение двух болезнетворных вариантов гена CFTR.

Большинство методов скрининга новорожденных включают измерение иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в капле крови с последующим ДНК-тестированием на варианты CFTR, но пороговые значения, определяющие повышение ИРТ и выбор вариантов CFTR, могут различаться в разных штатах США, что влияет на распространенность положительных результатов скрининга. Тест на хлориды пота является основным диагностическим тестом на муковисцидоз с высокой чувствительностью (99%) и специфичностью (93%) и установленными руководящими принципами технического качества и точности в специализированных центрах муковисцидоза. Повышенная концентрация хлоридов в собранном поте (60 мЭкв/л) соответствует диагнозу. Промежуточные уровни хлоридов в поте (30–59 мЭкв/л) требуют дальнейшего биохимического, генетического тестирования или измерения разности носовых потенциалов, а также длительного наблюдения в специализированных центрах, поскольку у некоторых пациентов впоследствии может быть диагностирован определённый муковисцидоз, частота которого варьируется от 6% до 48% на основе проспективных и ретроспективных исследований серий случаев и регистрационных исследований.

## **Лечение**

### **Долгосрочная терапия**

Пациентам с муковисцидозом рекомендуется не реже одного раза в квартал посещать специализированную многопрофильную бригаду, включающую врачей, медсестер, социальных работников и диетологов, для мониторинга прогрессирования заболевания и лечения полиорганных проявлений. Детям в возрасте 12 лет и старше рекомендуется ежегодный скрининг на предмет проблем с психосоциальным здоровьем. Мониторинг сопутствующих заболеваний включает ежегодный пероральный тест на толерантность к глюкозе (10 лет) при диабете, связанном с муковисцидозом,50 двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию каждые 2–5 лет (>8 лет) для определения плотности костной ткани и колоноскопию каждые 5 лет (40 лет) при колоректальном раке.

### **Трансплантация легких**

Несмотря на значительные успехи в лечении муковисцидоза, заболевание продолжает прогрессировать, и без хирургического вмешательства лёгкие в конечном итоге преждевременно откажутся от лечения. Трансплантация лёгких является методом выбора при терминальной стадии лёгочной недостаточности. Время проведения трансплантации зависит от многих факторов.

Международное общество трансплантации сердца и легких опубликовало список условий, которые следует использовать при рассмотрении направления на трансплантацию, и принимает во внимание 5-летнюю прогнозируемую выживаемость <50%, ОФВ1, который

снижился до 30% от прогнозируемых значений, быстрое снижение ОФВ1, несмотря на оптимальную терапию, 6-минутную дистанцию ходьбы менее 400 метров, развитие легочной гипертензии при отсутствии гипоксемического обострения, клиническое ухудшение, характеризующееся увеличением частоты обострений, включая острую дыхательную недостаточность, требующую неинвазивной вентиляции легких, модель плохого клинического восстановления после последовательных обострений, ухудшение состояния питания, несмотря на прием добавок, пневмоторакс или опасное для жизни кровохарканье, несмотря на эмболизацию бронхиальной артерии.

Практически все трансплантации лёгких при муковисцидозе требуют замены обоих лёгких, поскольку собственное, поражённое лёгкое служит источником инфицированного секрета, который может представлять угрозу для пересаженного лёгкого и может вызвать дыхательную недостаточность. Следует отметить, что трансплантация не является излечением муковисцидоза, но продлевает жизнь и обеспечивает значительное симптоматическое облегчение.

### **Диета и упражнения**

Пациентам с муковисцидозом рекомендуется употреблять пищу с высоким содержанием жиров и дополнительно принимать жирорастворимые витамины для компенсации мальабсорбции. Кроме того, пациентам с муковисцидозом рекомендуется употреблять высококалорийную пищу для поддержания здорового веса и борьбы с хроническим воспалением и частыми инфекциями, которые часто встречаются. По данным Фонда муковисцидоза, женщинам следует потреблять от 2500 до 3000 калорий в день, а мужчинам — от 3000 до 3700 калорий в день.

Тем, кто живет в жарком климате или участвует в деятельности, которая вызывает потоотделение, рекомендуется потреблять больше натрия. Предпочтение отдается пероральному питанию; если потребление не покрывает метаболические потребности, определяемые продолжающимся снижением индекса массы тела, следует рассмотреть энтеральное (зондовое) питание. Обычно это питание через желудочный или тонкокишечный зонд. Многочисленные контрольные исследования энтерального питания у пациентов с муковисцидозом показали пользу в виде улучшения или нейтральной функции легких после обострений заболевания, которая напрямую коррелирует с индексом массы тела. Однако, при этом отмечается, что до настоящего времени не проводилось рандомизированных исследований энтерального питания у пациентов с муковисцидозом. Парентеральное питание можно рассматривать только в том случае, если пероральное или энтеральное питание не покрывает метаболические потребности. Парентеральное питание было связано с повышенным риском сепсиса и должно использоваться экономно. Регулярные физические упражнения рекомендуются пациентам с муковисцидозом для поддержания и поддержки функции легких.

### **Терапия модуляторами CFTR**

Терапия модуляторами CFTR действует посредством двух механизмов, усиливая функцию CFTR. Потенциаторы, такие как ивакафтор, увеличивают вероятность того, что белковый канал открыт, что позволяет хлориду или бикарбонату легче проходить через клеточную мембрану. Корректоры, такие как люмакафтор, тезакафтор и элексакафтор, увеличивают количество каналов на поверхности клетки, способствуя правильному сворачиванию белка, что обеспечивает транспорт к поверхности клетки (рисунок 2). Тяжелые варианты, такие как F508del, требуют как потенциаторов, так и корректоров для улучшения количества и функции каналов. Четыре модулятора в настоящее время одобрены органами по регулированию лекарственных средств США и Европы, и право на каждый вид лечения зависит от конкретных присутствующих генетических вариантов CFTR. Ивакафтор доступен в качестве монотерапии, а люмакафтор-ивакафтор, тезакафтор-ивакафтор и элексакафтор-тезакафтор-ивакафтор доступны в качестве комбинированной терапии.

## Выводы

Муковисцидоз поражает около 89 000 человек во всем мире и связан с целым спектром заболеваний, связанных с экзокринной дисфункцией, включая хронические респираторные бактериальные инфекции и снижение продолжительности жизни. Легочная терапия первой линии состоит из муколитиков, противовоспалительных средств и антибиотиков, и примерно 90% людей с муковисцидозом в возрасте 2 лет и старше получают пользу от комбинации ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора.

## Ссылки.

1. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Жестков А.В., Кондратенко О.В. Лабораторная диагностика больных муковисцидозом: обзор. // Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (5): 315-320. [ PubMed ]
2. Понсин В., Лебек П. [Индекс лёгочного очищения при муковисцидозе]. Rev Mal Respir. 2019 Mar; 36 (3):377-395. [ PubMed ]
3. Бьянкони И., Д'Арканджело С., Эспозито А., Бенедет М., Пиффер Э., Диннелла Г., Гуальди П., Шинелла М., Бальдо Е., Донати С., Жуссон О. Персистенция и микроэволюция *Pseudomonas aeruginosa* в легких с муковисцидозом: продольное геномное исследование у одного пациента. Передняя микробиол. 2018 год; 9 :3242. [ Бесплатная статья о ЧВК ] [ PubMed ]
4. Эшенхаген П., Шварц К. [Пациенты с муковисцидозом становятся взрослыми: надежды и разочарования в лечении]. Internist (Берл). Январь 2019; 60 (1):98-108. [ PubMed ]
5. Дэвис П.Б. Муковисцидоз с 1938 года. Am J Respir Crit Care Med. 2006 1 марта; 173 (5):475-82. [ PubMed ]
6. Cystic Fibrosis Foundation. National Patient Registry 2021: Annual Data Report. 2023. Accessed April 23, 2023. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-DataReport.pdf>
7. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respir Med. 2020;8(1):65-124. doi:10.1016/S2213-2600(19)30337-6
8. Cystic fibrosis mutation database (CFTR1). Updated April 7, 2023. Accessed April 23, 2023. <http://www.genet.sickkids.on.ca/>
9. Gentsch M, Mall MA. Ion channel modulators in cystic fibrosis. Chest. 2018;154(2):383-393. doi:10.1016/j.chest.2018.04.036
10. The clinical and functional translation of CFTR (CFTR2). Cystic Fibrosis Foundation, Johns Hopkins Medicine, and Sequenom Laboratories. Accessed April 23, 2023. <http://cftr2.org>