

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2024.2.18>

Е. Е. Чиркун, В. И. Бобровнический

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В исследовании приведены клинико-генетические данные пациентов с установленным диагнозом муковисцидоз. Целью данного исследования было изучение особенностей пациентов в зависимости от региона проживания в Республике Беларусь.

Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных 151 пациента, использовались результаты генетического обследования, данные возраста установления диагноза.

По результатам исследования определена распространенность МВ среди населения в Республике Беларусь (0,09 случаев на 1000 населения), первичная заболеваемость (0,004 новых случаев на 1000 населения), средний возраст пациентов ($9,9 \pm 3,8$ лет), средний возраст установления диагноза (1,8 лет), медиана установления диагноза (0,3 года), доля значимых мутаций (F508del – 54,1 %, CFTRdele2,3 – 11,1 %, 2184insA – 6,1 %, N1303K – 2,7 %, G542X – 1,7 %, W1282R – 1,0 %). Все показатели определены для 7 регионов Республики Беларусь, проанализированы особенности распространенности заболевания и выявления аллельных вариантов мутаций в зависимости от места проживания пациента.

Ключевые слова: муковисцидоз, CFTR, мутации.

E. E. Chyrkun, V. I. Bobrovnichiy

SOME CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF PEDIATRIC PATIENTS WITH CYSTIC FIDOSIS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

The study presents clinical and genetic data of pediatric patients with cystic fibrosis. The purpose of this study was to study the characteristics of patients depending on the region of residence in the Republic of Belarus.

A retrospective analysis of data from 151 patients carried out using statistical data, the results of genetic testing, and data on the age of diagnosis.

Based on the results of the study, the prevalence of CF among the child population (0.09 cases per 1000 children), primary incidence (0.004 new cases per 1000 children), the average age of patients (9.9 ± 3.8 years), the average age of diagnosis was determined (1.8 years), median diagnosis (0.3 years), proportion of significant mutations (F508del – 54.1 %, CFTRdele2.3 – 11.1 %, 2184insA – 6.1 %, N1303K – 2.7 %, G542X – 1.7 %, W1282R – 1.0 %).

All indicators determined for 7 regions of the Republic of Belarus, the features of the prevalence of the disease and the identification of allelic variants of mutations analyzed depending on the patient's place of residence.

Key words: cystic fibrosis, CFTR, mutations.

Муковисцидоз (кистозный фиброз) это одно из наиболее распространенных генетических заболеваний с аутосомно рецессивным типом наследования, характеризующееся системным нарушением функции всех экзокринных желез вследствие мутации в гене CFTR (трансмембранный регулятор му-

ковисцидоза) [2]. Во всем мире насчитывается более 105 000 человек, имеющих диагноз «муковисцидоз» и приблизительно 1000 новых случаев регистрируется ежегодно [5]. Качество и продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом (МВ) зависит в первую очередь от степени тяжести поражения дыхательной

и пищеварительной систем и успехов проводимой терапии [1].

Оценка основных клинико-генетических показателей пациентов и их связи с оказанием помощи может способствовать разработке актуальных подходов к лечению и новых медицинских стратегий. Во многих странах для этой цели были созданы национальные регистры, которые способствуют сбору достоверных данных о пациентах и их последующему анализу для оценки качества и эффективности медицинской помощи [4, 5]. В Республике Беларусь также осуществляется ежегодный мониторинг данных о пациентах детского возраста с муковисцидозом и подача этой информации в Европейский регистр. Необходимость ведения регистра пациентов с муковисцидозом на общенациональном уровне очевидна: это накопление данных, мониторинг важнейшей клинической информации, возможность анализа клинических, функциональных, микробиологических и эпидемиологических показателей [3].

Целью данного исследования было изучение анамнестических и генетических особенностей пациентов детского возраста, имеющих диагноз муковисцидоз в зависимости от региона проживания в Республике Беларусь.

Материал и методы

Проведен сравнительный анализ данных детей в возрасте от 0 до 18 лет, которые наблюдались в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь в 2021 году с подтвержденным диагнозом муковисцидоз (установленным на основании клинической картины и данных положительной потовой пробы и/или генетического исследования). При анализе

анамнестических данных оценивали возраст установления диагноза и данные генетического исследования.

Результаты и обсуждение

В учреждениях здравоохранения Республики Беларусь в 2021 под наблюдением находился 151 ребенок в возрасте от 0 до 18 лет с установленным диагнозом «муковисцидоз», из них 9 (5,9 %) в возрасте до 1 года, 25 (16,6 %) в возрасте от 1 до 4 лет, 49 (32,5 %) в возрасте 5–9 лет, 36 (23,8 %) в возрасте 10–13 лет, 10 (6,6 %) в возрасте 14 лет и 22 (14,6 %) в возрасте 15–17 лет. Распределение пациентов по регионам представлено в табл. 1.

Распространенность МВ в областях составляет от 0,06 до 0,14 случаев на 1000 детского населения (0–18 лет), а первичная заболеваемость составляет от 0 до 0,007 новых случаев на 1000 детского населения (табл. 2).

Средний возраст детей, состоящих под наблюдением в учреждениях здравоохранения РБ составил $9,9 \pm 3,8$ лет, медиана возраста — 9,8 лет.

Средний возраст установления диагноза «муковисцидоз» в РБ составил 1,8 лет. Медиана установления диагноза составила 3,6 месяца (0,3 года).

Показатели среднего возраста и медианы установления диагноза по регионам представлены в табл. 3.

Средний показатель медианы установления диагноза составляет 3,4 месяца со среднеквадратичным отклонением 1,99.

Охват генетическим исследованием детей с муковисцидозом в Республике Беларусь составляет 100 %. Исследование выполняется

Таблица 1. Распределение пациентов детского возраста с диагнозом муковисцидоз по регионам Республики Беларусь в зависимости от возраста, абс

Регион	Возраст проживания						всего
	до 1 года	1–4 лет	5–9 лет	10–13 лет	14 лет	15–17 лет	
Брестская обл.	3	4	7	3	1	1	19
Витебская обл.	–	5	9	8	1	5	28
Гомельская обл.	2	1	6	9	2	4	24
Гродненская обл.	–	3	4	2	2	1	12
Минская обл.	4	8	7	1	1	7	28
Могилевская обл.	–	1	5	4	–	1	11
Минск	–	3	11	9	3	3	29
РБ	9	25	49	36	10	22	151

Таблица 2. Распространенность и первичная заболеваемость муковисцидозом среди детского населения Республики Беларусь

	Число впервые выявленных случаев заболевания в 2021 году, абс	Распространенность, случаев на 1000 детского населения	Первичная заболеваемость, случаев на 1000 детского населения
Брестская обл.	2	0,07	0,007
Витебская обл.	0	0,14	–
Гомельская обл.	1	0,09	0,004
Гродненская обл.	0	0,06	–
Минская обл.	2	0,10	0,007
Могилевская обл.	0	0,06	–
Минск	2	0,08	0,005
РБ	7	0,09	0,004

Таблица 3. Средний возраст и медиана возраста установления диагноза в зависимости от региона проживания в Республике Беларусь

	Средний возраст установления диагноза, годы	Медиана установления диагноза, мес
Брестская обл.	1,1	4,0
Витебская обл.	2,8	4,5
Гомельская обл.	2,4	6,0
Гродненская обл.	0,8	1,1
Минская обл.	1,2	5,0
Могилёвская обл.	1,2	2,5
город Минск	2,1	0,8
РБ	1,7	3,4

в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» по результатам неонатального скрининга (превышающий норму ИРТ в двух исследованиях) или направлению врача-специалиста, выявившего пациента с предполагаемым диагнозом муковисцидоза.

Общая частота идентифицированных аллелей у пациентов в Республике Беларусь составила 79 %.

Среди генетических вариантов самый распространенный – F508del, его аллельная частота составляет 54,1 %, далее в порядке убывания: CFTRdele2,3 – 11,1 %, 2184insA – 6,1 %, N1303K – 2,7 %, G542X – 1,7 %, W1282R – 1,0 %.

Среди пациентов детского возраста в Республике Беларусь компаундная гомозигота по мутации F508del встречается в 29,8 % случаев, компаундная гетерозигота в 49,01 % случаев.

По регионам аллельная частота встречаемости различных генетических вариантов MB представлена в табл. 4.

Значительное преобладание аллельной частоты мутации F508del выявлено в Гродненской, Могилевской и Гомельской области (63 %, 68 %, 70 % соответственно), при этом в 71 % случаев по Гомельской области, и в 62 % по Могилевской области мутация находится в гомозиготном состоянии.

Таблица 4. Аллельная частота встречаемости различных генетических вариантов муковисцидоза в зависимости от региона проживания в Республике Беларусь, абс (%)

	F508del	CFTRdele2,3	2184insA	N1303K	G542X	W1282R	Мутация не пределена	Редкие мутации
Брестская обл.	20(53)	–	4(11)	2(5)	–	–	12(31)	–
Витебская обл.	27(48)	3(6)	3(6)	–	3(6)	–	19(32)	1(2)
Гомельская обл.	33(70)	2(4)	2(4)	1(2)	1(2)	–	9(18)	–
Гродненская обл.	15(63)	6(25)	–	–	–	–	2(8)	1(4)
Минская обл.	27(48)	12(21)	1(2)	1(2)	–	1(2)	14(25)	–
Могилевская обл.	15(68)	3(14)	–	–	1(4)	–	3(14)	–
Минск (город)	28(48)	8(14)	6(11)	3(5)	–	2(3)	8(14)	3(5)

Заключение

Распространенность муковисцидоза среди детского населения в Республике Беларусь неравномерна. Наибольшее количество случаев на 1000 детского населения зарегистрировано в Витебской области, при этом в регионе отмечается самый высокий средний возраст установления диагноза. При анализе генетического профиля региона обнаружено, что самая распространенная мутация F508del, которая относится к «тяжелым» и обуславливает достоверно чаще тяжелое течение заболевания, выявлена в 48 % случаев, а 32 % составляют неопределенные мутации (вероятно, редкие). Исходя из этих данных можно сделать вывод о высокой настороженности врачей региона в отношении муковисцидоза, что позволяет диагностировать пациентов с относительно нетяжелым течением в более позднем возрасте (при отсутствии типичной клинической картины в младенческом периоде). Обратную зависимость можно проследить в Гродненской и Могилевской областях, где при низкой распространенности заболевания, низких показателях среднего возраста выявления заболевания, отмечается большая доля мутации F508del в генетическом профиле регионов. Это требует дальнейшей тщательной работы с врачами всех специальностей «проблемных» регионов для улучшения ранней диагностики МВ.

Наилучший показатель ранней диагностики имеет г. Минск (медиана установления диагноза 0,8 мес.), что может быть обусловлено большей осведомленностью врачей в области знаний муковисцидоза. Этот показатель в перспективе должен улучшиться по всей республике, благодаря внедрению неонатального скрининга с 2018–2019 года, подавляющее большинство пациентов должны быть выявлены рано, до манифестации клинической картины заболевания.

Среди особенностей генетического исследования пациентов в Республике Беларусь можно выделить относительно высокую частоту обширной делеции, захватывающей 2-й и 3-й экзон (CFTRdele2,3), т. н. славянской мутации (11,1 %), что придает сходство генетическим профилям Республики Беларусь и Российской Федерации. В регионах эта мутация выявлена везде, кроме Брестской области. Однако доля выявления аллельного варианта 2184insA (типичная мутация для Российской Федера-

ции) в Брестской области составляет 11 % что больше, чем в других регионах страны (кроме Минска). Таким образом по всем регионам Республики Беларусь распространены мутации, придающие сходство пациентам нашей страны с пациентами Российской Федерации.

Наибольшее разнообразие генетических вариантов установлено в городе Минске, что возможно обусловлено большим количеством пациентов, процессами миграции населения, а также возможностями идентификации редких мутаций.

Изучение региональных особенностей пациентов играет большую роль в оценке состояния медицинской помощи детям с муковисцидозом, позволяет выявить проблемные вопросы и повысить качество оказания медицинской помощи, а значит и уровень жизни пациентов.

Литература

1. Бобровнический, В. И. Кистозный фиброз у детей: клиника, диагностика, лечение, профилактика: учеб.-метод. пособие / В. И. Бобровнический [и др.]. – Минск: БГМУ, 2010. – 44 с.
2. Капранов, Н. И. Муковисцидоз / Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская // Хронические заболевания легких у детей / под ред. Н. Н. Розинаовой, Ю. Л. Мизерницкого. – М.: Практика, 2011. – Гл. 6. – С. 94–107.
3. Красовский, С. А. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом / С. А. Красовский [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 27–32.
4. ECFS Patient Registry [Electronic resource] // The European Cystic Fibrosis Society – Mode of access: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project>. – Date of access: 05.10.2023.
5. Guide About Cystic Fibrosis [Electronic resource] // Cystic Fibrosis foundation. – Mode of access: <https://www.cff.org/intro-cf/about-cystic-fibrosis>. – Date of access: 02.05.2023.

References

1. Bobrovnichiy, V. I. Cystic fibrosis in children: clinical picture, diagnosis, treatment, prevention: educational method. allowance / V. I. Bobrovnichiy [and others]. – Minsk: BSMU, 2010. – 44 p.
2. Kapranov, N. I. Cystic fibrosis / N. I. Kapranov, N. Yu. Kashirskaya // Chronic lung diseases in children / ed. N. N. Rozinova, Yu. L. Mizernitsky. – M.: Praktika, 2011. – Ch. 6. – pp. 94–107.
3. Krasovsky, S. A. The role of the Moscow region register in the management of patients with cystic fibrosis / S. A. Krasovsky [et al.] // Pulmonology. – 2013. – No. 2. – P. 27–32.
4. ECFS Patient Registry [Electronic resource] // The European Cystic Fibrosis Society – Mode of access: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project>. – Date of access: 05.10.2023.
5. Guide About Cystic Fibrosis [Electronic resource] // Cystic Fibrosis foundation. – Mode of access: <https://www.cff.org/intro-cf/about-cystic-fibrosis>. – Date of access: 02.10.2023.

Поступила 09.01.2024 г.