

УДК 616.37-008.6-082-052

МУКОВИСЦИДОЗ (описание клинического случая).

Кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, ГБУЗ «ДККБ»

Россия, г.Ставрополь.

Авторы: Пономарева Т.А., Кондратьева Е. И., Водовозова Э.В., Леденева Л.Н.,

Планина О. Л.

К настоящему времени обнаружены около 1500 мутаций в гене *CFTR*, приводящих к развитию заболевания муковисцидоз.. По данным Международного консорциума, менее 10 мутаций в гене *CFTR* можно считать часто встречающимися в мире [10]. Относительные частоты этих мутации в объединенной выборке МВ генов достигают следующих значений: $\Delta F508$ – 66%, $G542X$ – 2,2%, $G551D$ – 1,6%, $N1303K$ – 1,3%, $W1282X$ – 1,2%, $R553X$ – 0,7%, $621 + 1G-T$ – 0,7%, $1717-1G-A$ – 0,6%. Остальные являются распространенными лишь в некоторых популяциях, а многие уникальны, т.е. встречаются только в одной семье. [1,2,3,4,5].

Цель работы: описать клинику и диагностику муковисцидоза у больной с редкой формой генной мутации.

Больная Б., 1995 года рождения наблюдается в отделении пульмонологии ДККБ г. Ставрополя с рождения.

Жалобами на: постоянную тошноту, изредка рвоту, рецидивирующие боли в животе, склонность к запорам, периодически возникающий кашель, приступы одышки.

Анамнез заболевания: болеет с рождения, отмечалась плохая прибавка массы тела, «жирный стул». В 5 месяцев в ДККБ г. диагностирован муковисцидоз, преимущественно кишечная форма. В 1998г. в г. Ставрополе консультирована проф. Н.И. Капрановым, диагноз: муковисцидоз смешанная форма средней степени тяжести. В 2006г. проведено генетическое обследование в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней института акушерства и гинекологии РАМН г. Санкт –Петербурга, результат отрицательный. Ежегодно госпитализируется в ДККБ, находится на постоянной базисной терапии (креон, пульмозим урсосан, АЦЦ), антибактериальной терапии . Последняя госпитализация в ДККБ в 2012г.

Анамнез жизни: девочка от 1 беременности, протекавшей без особенностей, 1 срочных родов, в родах – слабость родовых сил. Масса при рождении 2850, длина 48см..

Объективные данные: состояние тяжелое, обусловленное, проявлениями основного заболевания. Сознание ясное. Правильного телосложения. Умеренного питания. Подкожно - жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Кожные покровы: бледные, сухие, чистые. Костно-мышечная система без особенностей. Периферические лимфоузлы: не увеличены.

Носовое дыхание свободное. Грудная клетка бочкообразной формы. ЧДД 20 в минуту. Перкуторно над легкими: коробочный звук. Аускультативно над легкими дыхание жесткое, периодически выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы преимущественно в утренние часы в нижних отделах легких. Визуально область сердца не изменена. Верхушечный толчок локализованный в 5 межреберье по срединно – ключичной линии средней силы. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ритмичные, систолический шум по левому краю грудины, на верхушке, 5 точке, не проводится экстракардиально. ЧСС – 75 в 1 мин.

Зев спокоен. Слизистая полости рта чистая, розовая. Живот мягкий, доступен пальпации во всех отделах. Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги. Стул регулярно, 1 раз в сутки, оформлен, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Менингеальных знаков нет.

Дополнительное обследование: проводилось стандартное рутинное обследование при каждой госпитализации.

В 2013 году ребенку в Центре муковисцидоза г. Москва проведена повторная генетическая диагностика, в процессе которой выявлены 2 однонуклеотидные замены в компаундном гетерозиготном состоянии в одном из взятых образцов (№131) – Таблица 1

Таблица 1

Координата	Мутация	Генотип	ID	SnEff	Надежность определения мутации
Chr7:117267582	T>C	Гетерозигота	C.3475T>C,S 1159P	Средний	В обоих образцах (131 и 132)

Мутация S 1159 P была обнаружена у белого гражданина США. Анализ с помощью аллель – специфических олигонуклеотидов показал, что данная мутация не встречалась ни на одной из 171 исследованной хромосомы белых людей, не больных муковисцидозом. Эта миссенс – мутация находилась в сочетании с мутацией delta F 508. Пациентом

являлась 44 – летняя женщина, диагноз которой был поставлен в возрасте 35 – лет. Она страдала недостаточностью поджелудочной железы с умеренным поражением легких и концентрацией хлоридов в потовой пробе 104 ммоль/л. Данные опубликованы на Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium newstetters, NEWSLETTER # 55, June 5, 1993

В следующем лабораторном образце (№132), взятом на исследование у ребенка Б. выявлено – Таблица 2

Таблица 2

Координата	Мутация	Генотип	ID	SnPEff	Надежность определения мутации
Chr7:117230432	T>C	Гетерозигота	C.1705T>C, Y569H	Средний	Надежно (мутация только в образце 131)

Эта миссенс – мутация была обнаружена с помощью денатурирующего градиентного геля – электрофореза и последующего анализа последовательности ДНК. Эта замена приводит к появлению гистидина в позиции 569 аминокислотной последовательности белка. Эта мутация была обнаружена у молодой пациентки из Франции с гаплотипом А.

Мутация Y569H была также обнаружена у 13 – летнего мальчика, диагноз которому был поставлен в 2 года. Другая аллель этого пациента несла мутацию delta F 508. Фенотип: PI с умеренным повреждением легких и положительной потовой пробой. Данные опубликованы на Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium newstetters, NEWSLETTER # 52, January 18, 1993. Эта миссенс – мутация была обнаружена с помощью денатурирующего градиентного геля – электрофореза и последующего анализа последовательности ДНК. Эта замена приводит к появлению гистидина в позиции 569 аминокислотной последовательности белка. Эта мутация была обнаружена у молодой пациентки из Франции с гаплотипом А.

Мутация Y569H была также обнаружена у 13 – летнего мальчика, диагноз которому был поставлен в 2 года. Другая аллель этого пациента несла мутацию delta F 508. Фенотип: PI с умеренным повреждением легких и положительной потовой пробой. Данные опубликованы на Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium newstetters, NEWSLETTER # 52, January 18, 1993.

Данный случай наглядно прокомментировал многообразие генетических мутаций, диагностика которых позволяет выставить правильный диагноз и назначить адекватное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Муковисцидоз – современное состояние проблемы / Н.И. Капранов //Пульмонология, приложение. – 2006.- С.5-11.
- 2 . Стандарты терапии больных муковисцидозом: Европейский консенсус// Journal of cystis fibrisis, 2005; 4, 7-26.
3. Ульянова Л.В. Система комплексного динамического наблюдения, диагностики и терапии детей, больных муковисцидозом. /Л.В. Ульянова // Автор. д.м.н. Воронеж, 2008.
.
5. Cystic fibrosis in children and adults («the Leeds Method of Managment»), St James's&Seacroft University Hospitals, UK // 2003; 25-62.