

РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ТЕЧЕНИИ МУКОВИСЦИДОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

УДК 616.36

Горяинова А.В.¹, Шумилов П.В.¹, Баранова Е.Е.², Зобкова Г.Ю.³, Семькин С.Ю.¹, Донников А.Е.³

¹РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Россия, Москва

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

³Лаборатория молекулярно-генетических методов, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Россия, Москва

THE ROLE OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CYSTIC FIBROSIS-ASSOCIATED LIVER CIRRHOSIS IN CHILDREN. CLINICAL AND GENETIC ASPECTS

Goryainova A.V.¹, Shumilov P.V.¹, Baranova E.E.², Zobkova G.Yu.³, Semykin S.Yu.¹, Donnikov A.E.³

¹Russian Children's Clinical Hospital named after N.I. Pirogov, Russian Ministry of Health, Russia, Moscow

²FGBOU DPO RMANPO of the Ministry of Health of the Russia, Moscow

³Laboratory of Molecular Genetic Methods, Russian Federation, Moscow, Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Russia, Moscow

Муковисцидоз (МВ) представляет собой моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, распространенное (около 70 000 человек) во всем мире. Клинические проявления болезни вызваны дефектами белка трансмембранного регулятора проводимости кистозного фиброза (CFTR). Открытие гена CFTR в 1989 году привело к пониманию того, как тысячи мутаций в гене CFTR влияют на структуру и функцию белка. За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в разработке препаратов, методов реабилитации больных МВ, что значительно увеличило продолжительность и качество жизни данных пациентов (по данным регистра РФ за 2015 год – количество живых больных составило 2.877 человек, умерших – 39; средний возраст составляет 12,1±9,5, медиана 9,6 (14,1), процент пациентов старше 18 лет – 24,6%). [1] Исторически-важными вехами изучения данного наследственного заболевания, являются: 1989 год, когда в результате генетического анализа и позиционного клонирования, двумя группами ученых из Канады и США, был идентифицирован ген CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), мутации в котором вызывают развитие муковисцидоза [2]; изучение и выявление с начала XX века до настоящего времени более 2.000 мутаций в гене CFTR, и в последствии их разделение в зависимости от механизма, нарушающего функцию протеина на 6 классов (мутации I-III классов – ассоциированы с более тяжелой функциональной недостаточностью CFTR, чем мутации IV или V классов). [3] В 90-х годах мутации были разделены на 2 группы, «тяжелые» (I, II, III) и «мягкие», (IV, V) при этом разделение осно-

вывалось на тяжести панкреатического статуса больных (соответственно «генотип» заболевания детерминирует «фенотип», определяемый степенью выраженности экзокринной недостаточности поджелудочной железы). Фенотип заболевания частично определяется общей активностью CFTR. В целом, больные с двумя мутациями функциональных аллелей (классы I-III) имеют низкий уровень активности CFTR (<10% от нормального) и более выраженную недостаточность поджелудочной железы в соответствии с классическим муковисцидозом. Пациенты с мутациями IV-V классов, имеют остаточную активность CFTR (>10% от нормального) и менее выраженную экзокринную недостаточность поджелудочной железы. [4, 5]. Достижением последнего десятилетия, считается разработка патогенетической – таргетной терапии муковисцидоза – субстратов Ivacaftor, Lumacaftor-ivacaftor, позволяющих воздействовать на дефект белка CFTR. Молекулы Ivacaftor, направлены на увеличение потока ионов хлора локализованные, активированные CFTR каналы для пациентов с мутациями III класса, в основном G551D (с. 1652G> A) [6, 7]. Молекулы Lumacaftor, способствуют надлежащему созреванию и доставке белка в плазматическую мембрану, для мутаций F508del, и некоторых других. [8] На фоне применения таргетной терапии с детского возраста (6 лет и старше), в многочисленных исследованиях показано, что достоверно улучшается функция легких – показатели ФЖЕЛ и ОФВ1 [9, 10], показатели трофологического статуса (ИМТ), уменьшается бактериальная нагрузка и необходимость постоянной антимикробной терапии [11]. Также отмечены положи-

тельные внепеченочные эффекты (улучшенная секреция инсулина, инволюция муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета, разрешение стеатоза печени) [12, 13]. Согласно Европейским рекомендациям по ведению больных с муковисцидозом (The European Cystic Fibrosis Society best practice guidelines) ivacaftor может быть рекомендован для лечения пациентов с МВ 6 лет и старше, с, по меньшей мере, с одной мутацией G551D. Lumacaftor-ivacaftor одобрен ассоциацией FDA в США для пациентов, гомозиготных по мутации F508del. [14, 15]

Тем не менее, несмотря на столь значимые исследования и открытия последних десятилетий, до сих пор, не удалось выявить четкую ассоциацию между генотипом и такими клиническими проявлениями МВ – как тяжелая бронхо-легочная и гепато-билиарная патология. [16]. По данным разных авторов, частота поражений печени (стеатоз, фиброз, цирроз), при муковисцидозе варьирует от 27 до 35%, процент билиарного цирроза, в среднем, в различных популяциях составляет 2–3%. [17, 18]. До сих пор проводятся множество исследований, направленных на поиск генов-модификаторов, а также различных факторов окружающей среды, влияющих на формирование патологии печени. В истории генов, модифицирующих развитие патологии печени при МВ, можно выделить наиболее значимые. В исследовании 2007 года, было выявлено преобладание мутаций Заллелей в гене SERPINA1 (ген α -1 антитрипсина) у пациентов с муковисцидоз-ассоциированными поражениями печени [19]. В исследованиях 2006 г., было показано увеличение экспрессии гена eNOS эндотелиоцитами сосудов у больных с циррозами печени, что рассматривалось как адаптационный механизм клеток эндотелия к стойкому повышению давления в системе портальной вены [20]. Отмечена связь мутаций гена гемохроматоза HFE1c развитием мекониевого илеуса и поражением печени у больных МВ, четкая корреляция была проведена для мутации C282Y. [21] Цирроз печени при муковисцидозе, по морфологическому типу относится к билиарным циррозам (с обтурацией внутрипеченочных желчевыводящих путей). Главными изученными патогенетическими аспектами формирования мв-ассоциированного цирроза являются: нарушение секреции желчи в протоках (в результате недостаточности белка CFTR в эпителиальных клетках билиарного тракта), сгущение желчи (задержка гидрофобных ЖК), обструкция билиарных протоков, развитие хронического воспалительного процесса с формированием фокального фиброза и, впоследствии, трансформации в мультилобулярный билиарный цирроз. [22] Является крайне интересным, и вполне логичным, что частота поражения желчевыводящих путей при МВ, колеблется от 5 до 40%, данная группа объединяет множество патологических состояний по данным различных исследований: гипоплазию (10–40%) и гипотонию желчного пузыря (3%), желчнокаменную болезнь (12–24%), [18, 22] хронический холецистит 58,3% [23]. На современном этапе, известно, что 80% человеческого организма составляет соединительная ткань, и аномалии развития желчевыводящих путей, опосредованы дисморфогенезом соединительной ткани. Согласно литературным данным, аномалии формы, положения желчного пузыря, желчнокаменная болезнь, достоверно чаще встречается у детей, имеющих те или иные проявления дисплазии соединительной ткани. [24–27]. Распространенность ДСТ в популяции, по данным разных авторов, составляет от 8–9 до 26–30 %; процент выраженных форм дисплазии соединительной ткани, (при наличии у пациентов тя-

желого поражения соединительной ткани со стороны нескольких систем), составляет ≤ 5 –10 % [28]. С точки зрения генетических модифицирующих факторов формирования гепато-билиарной патологии, в особенности фиброза/цирроза печени различной этиологии (не муковисцидоз-опосредованных заболеваний печени); доказана ключевая роль ферментов – металлопротеиназ, относящихся к белкам межклеточного вещества в структуре соединительной ткани. От здоровой печени, фиброзированная отличается как по количественному, так и по качественному составу межклеточного вещества, общее содержание коллагена увеличивается в 3–10 раз. В целом, наблюдается типичное для процесса ремоделирования ткани накопление интерстициального матрикса, имеющего в составе фибриллформирующий коллаген (I, II, III тип), фибриллнеформирующий коллаген (IV, V), гликопротеины (фибронектин, ламинин, остеоонектин, тенасцин, фактор фон Виллебранда), большое количество протеогликанов и глюкозамингликанов (в т.ч. перлекан, декорин, люмикан, фибромодулин) [29]. Изучены механизмы формирования фиброза печени различной этиологии; и показано, что патологический распад межклеточного вещества в печени заключается в ранней дегградации субэндотелиального матрикса, участие в которой принимает, в основном, 4 фермента: металлопротеиназа-2 (MMP-2), металлопротеиназа-9, разрушающая коллаген IV типа, MMP-1, активирующая латентную MMP-2; и MMP-3, которая разрушает гликопротеины и протеогликаны, и активирует неактивные коллагеназы. Звездчатые клетки являются основным источником MMP-2, MMP-13, MMP-3 (стромелизина) [30]. Значительное увеличение экспрессии MMP-2, MMP-3 характерно именно для цирроза печени. Таким образом, решающим фактором прогрессирования фиброза/формирования цирроза печени, становится невозможность уменьшения количества рубцового матрикса, опосредованное экспрессией металлопротеиназ, и их специфичными тканевыми ингибиторами (TIMP, в частности TIMP 1, 2) [31, 32].

Исследования по изучению влияния матричных металлопротеиназ на формирование бронхо-легочной патологии при муковисцидозе достаточно многочисленны [33–35], но, в основном сосредоточены на определении данных ферментов в образцах крови, бронхо-альвеолярного лаважа и сыворотки крови. Тем не менее, при других нозологиях, исследовался именно генетический полиморфизм металлопротеиназ и влияние найденных генетических изменений на формирование различной соматической патологии. В 90-х годах был картирован ген Металлопротеиназы 3 типа (стромелизина – 1), локализующийся на 11 хромосоме (11q22.3) и, в течение многих лет исследуются различные полиморфные варианты данного гена (генотипы – 5A/6A (del/T), 6A/6A (del/del)). Существует множество иностранных исследований по влиянию аллелей полиморфизма rs3025058 (1171>5A/6A) на формирование сердечно-сосудистой патологии, развития неопластических образований, индукции фиброза органов и тканей. Исследования 2006 года доказали роль аллеля 6A полиморфизма MMP3 5A /6A в развитии острого инфаркта миокарда [36]; рака легких [37]; формировании цирроза печени, у пациентов с хроническим гепатитом В [38], хронической обструктивной болезни легких и рака легких [39], и множества других тяжелых заболеваний. Но, все исследования, конечно же, опубликованы с поправкой, на выраженную гетерогенность различных популяций, влияния пола, возраста, факторов окружающей среды в реализации генетической информации. Важно помнить, что полиморфизм оказывает

аллель-специфическое действие на регуляцию экспрессии гена или функции кодируемого белка, что обуславливает индивидуальные различия в биологических признаках и восприимчивости к заболеванию.

В заключении введения и актуальности темы, важно отметить, что пока нет исследований, изучающих модифицирующее действие генетического полиморфизма металлопротеиназ на развитие фиброза/цирроза печени именно при муковисцидозе; и также оценки клинических признаков не дифференцированной дисплазии соединительной ткани у данных пациентов, учитывая факт принадлежности металлопротеиназ к белкам соединительной ткани (межклеточного матрикса). Вытекающей из вышеописанного целью настоящего исследования, явилось – изучение клинико-генетических особенностей синдрома дисплазии соединительной ткани у детей с муковисцидозом, оценка возможно-модифицирующего действия полиморфизмов генов соединительной ткани на развитие фиброза/цирроза печени при муковисцидозе для разработки алгоритмов диагностики, лечения и реабилитации данных пациентов.

Пациенты и методы

План (дизайн) исследования включал в себя обследование 188 детей с наследственным заболеванием Муковисцидоз; были включены дети от 3-х до 17 лет, девочек – 99, мальчиков – 89 (медиана возраста в общей группе – 10 лет); исследование проводилось в педиатрическом отделении Российской Детской Клинической Больницы (РДКБ Минздрава России), с сентября 2015 по декабрь 2017 гг. Исследование одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (выписка из протокола заседания ЛЭК №172), и подходит под параметры нерандомизированного контролируемого.

Критерии соответствия:

критериями исключения являлся возраст детей до 3-х лет, из-за отсутствия формирования тяжелой хронической легочной и гепато-билиарной патологии в данном раннем детском возрасте у больных с муковисцидозом, а также пациенты с гетерозиготным носительством мутаций в гене CFTR;

критерии включения – в исследование включены дети от 3-х до 17 лет, с диагнозом муковисцидоз, смешанная форма, средне-тяжелое и тяжелое течение, вне зависимости от массово-ростовых показателей, микробного пейзажа респираторного тракта, других параметров.

Методами исследования являлись: клиничко – генеалогический метод: осмотр больного, сбор анамнеза заболевания и жалоб, оценка состояния пациента; клиническая оценка степени тяжести дисплазии соединительной ткани по таблицам, разработанными

Т.И. Кадуриной (бальная оценка фенотипических признаков, включающих локомоторные и висцеральные нарушения, суммирующий балл дает представление о степени тяжести ДСТ, 0–20 баллов – легкая степень, 21–40 средне-тяжелая степень, >40 баллов – тяжелая степень), модифицированными с адаптацией под пациентов с муковисцидозом. Всем детям проводилось плановое лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с протоколом ведения и обследования пациентов с муковисцидозом. Плановое общеклиническое исследование (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, определение гликированного гемоглобина, посев мокроты, копрологическое исследование; плановое инструментальное исследование (Rg-графия органов грудной клетки, компьютерная томография органов грудной клетки; проведение спирометрии – для оценки степени вентилиционных расстройств на аппарате, УЗИ органов брюшной полости + ультразвуковая доплерография сосудов портального тракта при наличии цирроза печени на аппарате «VIVID 7 GE», непрямая эластометрия печени на аппарате Fibroscan (оценка степени фиброза по морфологической классификации METAVIR–F0, F1, F2, F3, F4) для оценки наличия или отсутствия фиброза/ цирроза печени), фиброэзофагогастродуоденоскопия по показаниям для исключения у пациентов с циррозом портальной гастропатии, варикозно-расширенных вен пищевода).

Дизайн исследования включал генетическое исследование пациентов. Геномную ДНК выделяли из образцов цельной периферической крови с помощью набора «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» (ООО «НПО ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ») согласно инструкции производителя; определение замен одиночных нуклеотидов с использованием комплектов реагентов «Генетика наследственных заболеваний. Муковисцидоз Скрин» и «Дисплазия соединительной ткани» (ООО «НПО ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ»). Данные комплекты реагентов позволяют выявлять 24 мутации в гене CFTR, ассоциированные с развитием муковисцидоза, и мутации в генах экспрессирующихся в соединительной ткани: (COL3A1, Коллаген тип III, альфа 1 (rs1800255), VEGFA (rs3025039, rs2010963), LAMC1 (Гамма-1 цепь ламинина) (rs10911193), ESR1 (rs2228480), MMP2 (rs243865), MMP3 (rs 3025058), MMP9 (rs17576), IL1B (Интерлейкин 1 бета) (rs2285052), Интерлейкин-8. (rs4073), интерлейкин 9, TIMP2 (rs2277698), IL10 (rs1800872).

В качестве подтверждающего метода проводилось выборочное автоматическое секвенирование ДНК по Сэнгеру с применением автоматического секвенатора ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США).

Все дети в исследовании были разделены на группы:

1 группа – дети с преимущественным поражением гепатобилиарной системы – наличием фиброза, цирро-

Таблица 1. Степень компенсации муковисцидоз-ассоциированного цирроза печени проводилась по классификации Чайлд-Пью

Количество баллов	Билирубин мг/% (мкмоль/л)	Альбумин г/%	Протромбиновое время, с, протромбиновый индекс	Печёночная энцефалопатия, стадия	Асци
1	<2 (<35)	>3,5	1–4 (80–60)	Нет	Нет
2	2–3 (35–50)	2,8–3,5	4–6 (60–40)	I-II	Эпизодический
3	>3 (>50)	<2,8	>6 (<40)	III-IV	Рефрактерный

*Классы по Чайлду-Пью: А – 5–6 баллов, В – 7–9 баллов, С ≥ 9 баллов.

Таблица 2. Средние показатели биохимических маркеров, в зависимости от класса по Чайлд-Пью, в группе детей с циррозом печени

Класс С по ЧП		Класс В по ЧП		Класс А по ЧП	
средние показатели		средние показатели		средние показатели	
АльБ	33,2	АльБ	32,4	АльБ	39,7
АЛТ	24,0	АЛТ	19,1	АЛТ	33,4
АСТ	40,5	АСТ	29,6	АСТ	40,1
Бил.О.	18,7	Бил.О.	14,4	Бил.О.	13,9
Бил.П	6,5	Бил.П	3,3	Бил.П	3,0
МНО	1,4	МНО	1,4	МНО	1,2
ПК	59,5	ПК	61,0	ПК	72,4

за печени с/или без признаков внутрипеченочной портальной гипертензии; тяжесть, степень компенсации мв-ассоциированного цирроза печени проводилась по классификации Чайлд-Пью, где: класс А – компенсированный цирроз печени, класс В – субкомпенсированный, класс С – декомпенсированный (см. табл. 1.).

2 группа – дети с преимущественным поражением бронхо-легочной системы (наличие диффузного пневмофиброза, бронхоэктазов, кистозно-фиброзной дисплазии легких, ателектазов, спонтанного пневмоторакса (данные осложнения диагностировались по результатам Rg-графии, КТ органов грудной клетки), тяжелых вентиляционных нарушений по данным спирометрии (оценивались параметры-ФЖЕЛ, ОФВ1, ПСВ);

3 группа – группа сравнения – дети со средне-тяжелым течением муковисцидоза (отсутствие поражения печени, отсутствие тяжелой бронхолегочной патологии).

Также был проведен контроль (встречаемость полиморфных вариантов гена Металлопротеиназы-3) в популяции (315 человек – здоровые дети, проходившие обследование в ФГБУ НМИЦАГиП имени академика В.И. Кулакова (использована коллекция крови Биобанка).

Схема проведения исследования выглядела следующим образом:

- 1) проспективная часть работы – оценка степени тяжести течения МВ (по результатам проведенного комплекса лабораторно-инструментального обследования), и клиническая оценка степени выраженности дисплазии соединительной ткани по специальным модифицированным таблицам Т.И. Кадуриной (модификация для больных муковисцидозом) у детей с МВ; проведение генетического исследования у данных детей.
- 2) тщательное изучение проспективных данных; сопоставление клинического течения муковисцидоза с вариабельностью проявления фенотипических проявлений нДСТ (на основании таблиц с балльной оценкой)
- 3) ретроспективная оценка результатов молекулярно-генетического исследования, сопоставление с наличием у детей мв-ассоциированного фиброза/цирроза печени, клиническими признаками различной степени выраженности нДСТ;
- 4) использование для обработки и анализа полученных результатов различных методов статистической обработки.

Все полученные результаты наблюдения и обследования вносились в специально разработанную тематическую карту и в электронные таблицы MS Excel. Статистическая обработка полученных результатов была проведена при помощи программного пакета «SPSS Statistics 17.0 for Windows». Для статистического подтверждения диагностической значимости был проведен ROC-анализ.

Результаты исследования

Характеристики выборки детей с муковисцидозом: 188 человек, из них – 89 – мальчики, 99 – девочки (медиана возраста составила 10 лет). Группа детей с циррозом печени составила – 48 человек, группа с тяжелой бронхо-легочной патологией – 78 человек, и 66 детей – со средне-тяжелым течением основного заболевания (муковисцидоза), без значимых патологических изменений шоковых органов. В каждой группе дети были разделены на подгруппы, в соответствии с тяжестью клинических проявлений дисплазии соединительной ткани. Группирующей переменной была выбрана оценка в 30 баллов – дети с оценкой < 30 баллов расценивались как пациенты с легкими, незначительными фенотипическими проявлениями нДСТ, с оценкой > 30 баллов – больные с признаками тяжелой соединительно-тканной дисплазии не дифференцированной формы. Медианы возраста, индекса массы тела, показателей спирометрии в группе «Дети с циррозом печени», и группе сравнения достоверно не отличались.

По классификации Чайлд-Пью – процент детей с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд-Пью) составил 77% (37 детей), класс В по Чайлд-Пью – 15% (7 детей), класс С – 8% (4 ребенка). Медианы оцениваемых биохимических маркеров представлены в табл.2, из которой наглядно видно, что муковисцидоз-ассоциированные циррозы печени являются циррозами с низкой цитолитической активностью (средние показатели АЛТ, АСТ в каждой из групп не превышают 2-х норм, наиболее чувствительным маркером нарушения белково – синтетической функции печени является протромбиновый индекс (протромбин по Квику %), который является маркером вторичной коагулопатии, связанной со снижением синтеза факторов свертывания).

При анализе связи мутаций в гене CFTR с формированием муковисцидоз-ассоциированного цирроза/фиброза печени, достоверных различий между встречаемостью тяжелых патологических аллелей в группах и подгруппах не найдено, так как, наиболее часто во всех группах встречались мутации I и II классов, относящиеся к «тяжелым», в группе детей с циррозом печени этот процент

Таблица 3. Встречаемость полиморфного варианта MMP3 в общей выборке, в подгруппах с тяжелой и легкой выраженностью нДСТ

Полиморфизм	Генотипы	Дети с легкой степенью выраженности ДСТ (<30 баллов)	Дети с тяжелой степенью выраженности ДСТ (>30 баллов)	Различия между группами, p Fisher (p)
				Для генотипов (p)
Rs 3025058 (-1171>5A/6A)	T/T (5A/5A)	43 (51,2%)	19 (18,3%)	1,8*10 ⁻⁶ P<0,05
	Del/T (5A/6A)	32 (38,1%)	57 (54,8%)	1,8*10 ⁻⁶ P<0,05
	Del/del (6A/6A)	9 (10,7%)	28 (26,9%)	0,005

составил 70,8%, а в группе детей без тяжелой патологии легких и печени 73,5%. Наиболее часто встречающимися мутациями были в группе с циррозом delF508 – 46,9%, del2,3 – 10,4%, G542X – 3,1% и 2184insA – 3,1%.

В общей группе исследуемых больных, и в группе пациентов с циррозом печени, процент детей с тяжелой степенью недифференцированной ДСТ был подавляющим (65% в общей группе (122 ребенка), и 79% (38 детей) в группе с циррозом печени, и гораздо выше популяционных данных [48]. В группе сравнения -61% детей (41 ребенок) – оказался без выраженных клинических проявлений дисплазии соединительной ткани, 39% (26 детей) – с выраженными признаками нДСТ.

Из всей панели исследуемых генов соединительной ткани, был выявлены достоверные различия в исследуемых выборках только для полиморфизма гена металлопротеиназы 3 (идентификатор rs 3025058, полиморфизм 1171>5A/6A).

В опытной группе, общей выборке (188 детей), носительство мутантных аллелей Del/Del (генотип 6A/6A) ассоциировано с выраженными проявлениями ДСТ, у детей в подгруппе с выраженными фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани (>30 баллов) встречаемость патологических аллелей в гомозиготном и гетерозиготном положении достоверно чаще (генотип 6A/6A встречался у 28 детей (26,9%), 5A/6A – у 57 пациентов (54,8%), отсутствие полиморфизма – у 19 детей (18,3%)); чем в подгруппе с легкими признаками нДСТ (<30 баллов) – генотип 6A/6A – 9 детей (10,7%), 5A/6A – 32 ребенка (38,1%), отсутствие полиморфизма – 43 ребенка (51,2%) (табл. 3, диаграмма 1).

В группе детей с циррозом печени (48 пациентов), ситуация была идентичной, также в подгруппе с легкой степенью соединительно-тканной дисплазии, процент встречаемости полиморфных аллелей был достоверно ниже – отсутствие полиморфизма-генотип 5A/5A – наблюдался у 8 детей (80%), гетерозиготное носительство – генотип 5A/6A – встречался у 2 детей (20%), гомозиготное носительство – генотип 6A/6A – не встречался в данной подгруппе; обратная, наглядная ситуация сложилась в подгруппе детей с циррозами и тяжелыми фенотипическими признаками нДСТ (дети, набравшие > 30 баллов) – генотип 6A/6A встречался у 7 детей (18,4%), генотип 5A/6A – у 24 детей (63,2%), отсутствие полиморфизма (5A/5A) – у 7 детей (18,4%) (табл. 4, диаграмма 2).

В группе сравнения, в которую вошли дети со средне-тяжелым течением муковисцидоза, соответственно, отсутствием тяжелой патологии легких и гепато-билиарной системы (66 пациентов), отмечалась такая же связь встречаемости полиморфизма rs 3025058, 1171>5A/6A со степенью фенотипической выраженности не дифференцированной дисплазии соединительной ткани, как и в группе с циррозом печени, общей выборке. В подгруппе пациентов с незначительными проявлениями нДСТ, процент встречаемости гомозигот и гетерозигот с полиморфным вариантом исследуемого гена был достоверно ниже, чем у детей с выраженными клиническими признаками дисплазии (табл. 5, диаграмма 3).

В группе контроля, (315 человек), распределение генотипов 5A/6A встречается с 50% частотой (157 человек популяционной выборки), гомозиготное носительство

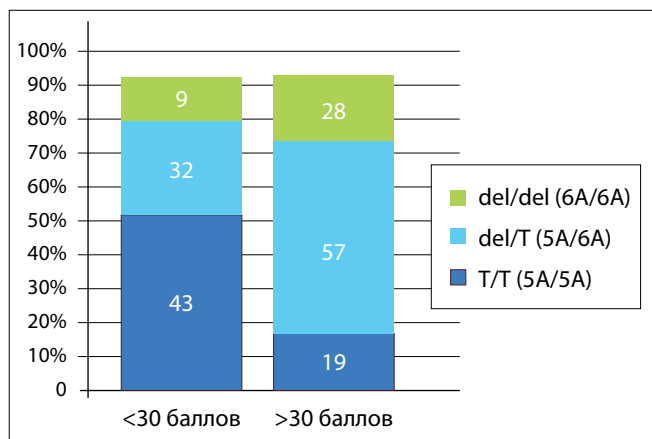


Диаграмма 1. Встречаемость полиморфного варианта MMP3 в общей выборке, в подгруппах с тяжелой и легкой выраженностью нДСТ

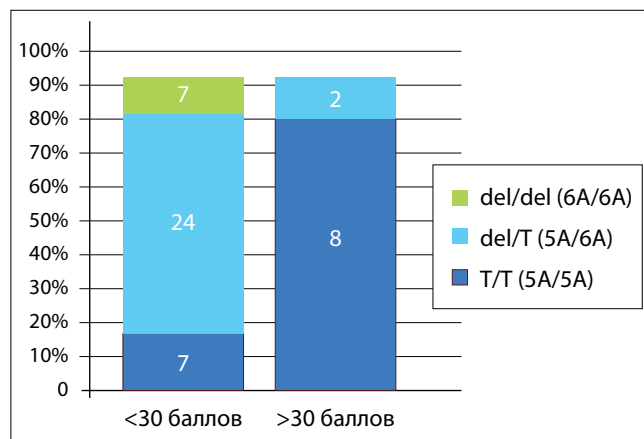


Диаграмма 2. Встречаемость полиморфного варианта MMP3 в группе детей с циррозом печени, в подгруппах с тяжелой и легкой выраженностью нДСТ

Таблица 4. Встречаемость полиморфного варианта MMP3 в группе детей с циррозом печени, в подгруппах с тяжелой и легкой выраженностью нДСТ

Дети с легкой степенью выраженности ДСТ (<30 баллов)			Дети с тяжелой степенью выраженности ДСТ (>30 баллов)			
genotype	Amount of children	%		Amount of children	%	
5A/5A (T/T)	8	80	P<0,05	5A/5A (T/T)	7	18,4
5A/6A (del/T)	2	20		5A/6A (del/T)	24	63,2
6A/6A (del/del)	0	0		6A/6A (del/del)	7	18,4

Таблица 5. Встречаемость полиморфного варианта MMP3 в группе детей без цирроза печени и патологии бронхолегочной системы, в подгруппах с тяжелой и легкой выраженностью нДСТ

Дети с легкой степенью выраженности ДСТ (<30 баллов)			Дети с тяжелой степенью выраженности ДСТ (>30 баллов)			
Генотип	Процент детей	%		Генотип	Процент детей	%
5A/5A (T/T)	21	52,5	P<0,05	5A/5A (T/T)	3	11,5
5A/6A (del/T)	15	37,5		5A/6A (del/T)	13	50,0
6A/6A (del/del)	4	0		6A/6A (del/del)	10	38,5

аллелей 6A гена MMP3, генотип 6A/6A – встречается у 28% (88 человек), отсутствие полиморфных вариантов гена MMP3 20% (70 человек).

По приведенным показателям была выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма гена металлопротеиназы 3 (идентификатор rs3025058, полиморфизм MMP3 5A/6A) и тяжелых клинических проявлений со стороны гепато-билиарной системы (odds ratio 1.26, CI: 1.1 – 1.4, p<0.001).

Обсуждение результатов

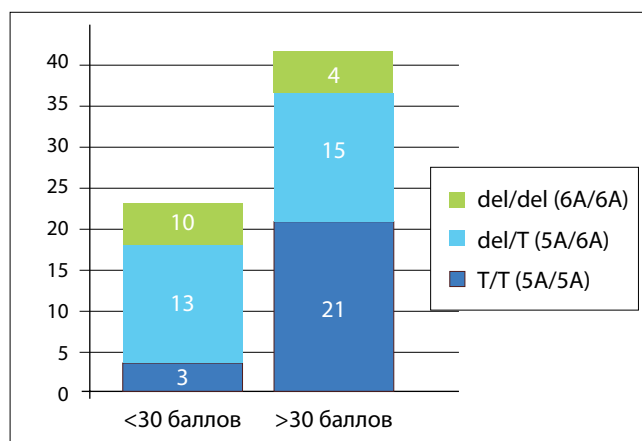
Показано совпадение с литературными статистическими данными – наиболее частую встречаемость в популяции больных муковисцидозом мутаций I и II классов, детерминирующих панкреатический фенотип заболевания, и не влияющих на формирование патологии респираторного тракта и гепато-билиарной системы [4,16,19]. Показано, опять же, совпадающее с литературными данными – «мягкий» фенотип муковисцидоза-ассоциированного цирроза печени, так как считается, что данные билиарные циррозы долгое время остаются компенсированными (данный факт подтверждается процентом детей с классом А по ЧП (компенсированный цирроз без асцита, желтухи, энцефалопатии) – 77%, класс В – 15%, класс С – 8%), при этом медиана возраста в группе детей патологии печени составляет 14 лет), без высокой лабораторной активности, оцениваемой по аминотрансферазам (средние показатели не превышали двух лабораторных норм).

Интересным, научно актуальным и новым, являются результаты о более высокой в сравнении с популяционной, встречаемости тяжелых форм недифференцированной ДСТ в общей выборке педиатрических пациентов с МВ, и среди детей с муковисцидозом-ассоциированным циррозом печени. Тем самым, данный анализ показывает роль соединительно-тканной патологии в формировании фибротических и в дальнейшем цирротических изменений печеночной паренхимы. Наглядным выглядит низкий процент тяжелых форм нДСТ у детей без патологии легочной и гепатобилиарной систем (39% с

тяжелыми клиническими признаками дисплазии соединительной ткани (>30б.), против 61% детей с легкими фенотипическими признаками нДСТ).

Патологические аллели MMP3 в подгруппах с тяжелой соединительно-тканной дисплазией (>30б.) встречаются значительно чаще. Различия между подгруппами с легкой и тяжелой степенью нДСТ достигали статистической достоверности. Таким образом, полиморфные варианты гена металлопротеиназы 3, являются модификатором формирования дисплазии соединительной ткани.

В группе контроля, показано, что встречаемость полиморфных вариантов гена MMP3 практически совпадает с выборкой исследуемых детей с муковисцидозом, но тем не менее, полиморфизм MMP3 встречаемый в гомозиготном положении с частотой 50%, и в гетерозиготном положении с частотой 28% не вызывает у здоровых людей формирования легочной и гепато-билиарной патологии, но вполне возможно может служить предиктором формирования различной степени выраженности

**Диаграмма 3.** Встречаемость полиморфного варианта MMP3 в группе детей с циррозом печени, в подгруппах с тяжелой и легкой выраженностью нДСТ

соединительно-тканых дисморфизмов. Таким образом, полиморфизм гена металлопротеиназы 3 (rs 3025058, полиморфизм 1171>5A/6A), является предиктором формирования патологии соединительной ткани, которая, в свою очередь, именно у пациентов с муковисцидозом, при воздействии мультифакториальных триггеров, приводит к формированию тяжелой патологии респираторного тракта (пневмофиброзу, множественным бронхоэктазам, кистозно-фиброзной дисплазии, спонтанному пневмотораксу и ателектазам), и циррозу печени.

Выводы

В работе мы смогли показать зависимость клинической выраженности ДСТ модифицирующего действия полиморфизма гена соединительной ткани ММРЗ

(rs025058) на развитие фиброза/цирроза печени при муковисцидозе. Было показано, что не дифференцируемые ДСТ встречаются у детей с МВ, чаще, чем в популяции. При этом степень клинической выраженности ДСТ влияет на тяжесть течения муковисцидоза, формирование патологии бронхо-легочной системы фиброза/цирроза печени, а тяжелая степень ДСТ является клиническим предиктором формирования патологии легких и гепато-билиарной системы у больных с МВ.

Использование балльной шкалы оценки степени выраженности нДСТ позволят выделить группу риска по развитию тяжелой патологии легких и печени у пациентов с МВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2016, 72 с. [Kondratieva EI, Krasovskii SA, Voronkova A.Yu., Amelina EL, Chernyuk AV, Kashirskaya N.Yu. The register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation 2015 year. MEDPRAKTIKA-M. 2016: 72. (in Russian)]
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245: 1066–1073.
3. Castellani C, Cuppens M, Macek Jr. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J.Cyst.Fibr.*2008; 7 (3): 179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
4. Rowntree R.K., Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Hum. Genet.*2003;67 (5):471–485.
5. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Gut.*2003; 2: 1131–1141.
6. Van Goor F, Straley KS, Cao D. Rescue of DeltaF508-CFTR trafficking and gating in human cystic fibrosis airway primary cultures by small molecules. *Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol* 2006; 290 (6) :L1117–30. DOI: 10.1152/ajplung.00169.2005
7. Jih KY, Hwang TC. Vx-770 potentiates CFTR function by promoting decoupling between the gating cycle and ATP hydrolysis cycle. *Proc Natl AcadSci U S A* 2013;110 (11):4404–9. DOI: 10.1073/pnas.1215982110
8. Rowe SM, Verkman AS. Cystic fibrosis transmembrane regulator correctors and potentiators. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3 (7):a009761. DOI: 10.1101/cshperspect.a009761
9. Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, Pilewski JM. VX11-770-901 investigators. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J CystFibros* 2016;15 (1):116–22. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.01.008
10. Barry PJ, Plant BJ, Nair A. Effects of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest* 2014;146 (1):152–8. DOI: 10.1378/chest.13–2397.
11. Bernarde C, Keravec M, Mounier J. Impact of the CFTR-potentiator ivacaftor on airway microbiota in cystic fibrosis patients carrying a G551D mutation. *PLoS One* 2015;10 (4):e0124124. DOI: 10.1371/journal.pone.0124124.
12. Hayes D Jr, McCoy KS, Sheikh SI. Resolution of cystic fibrosis-related diabetes with ivacaftor therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190 (5):590–1. DOI: 10.1164/rccm.201405–0882LE.
13. Hayes D Jr, Warren PS, McCoy KS, Sheikh SI. Improvement of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *J PediatrGastroenterolNutr* 2015;60 (5):578–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000765.
14. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S. European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014;13(Suppl 1):S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
15. Whiting P, Al M, Burgers L, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *HealthTechnolAssess* 2014;18 (8):1–106. DOI: 10.3310/hta18180.
16. McKone E.F, Goss C.H., Aitken M.L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.*2006; 130 (5): 1441–1447. DOI: 10.1378/chest.130.5.1441.
17. Hodson M., Duncan G., Bush A. Cystic fibrosis. Liver and biliary disease in cestic fibrosis. London. Edward Arnold (Publishers) Ltd;2007:477
18. Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011;10 suppl 2; S29–36. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4.
19. Stonebraker JR, Friedman KJ, Ling SC, et al. Genetic modifiers of severe liver disease in cystic fibrosis: a replication study. *PediatrPulmonol Suppl.* 2007; 30:381.
20. Goh B.J., Tan B.T., Hon W.M. Nitric oxide synthase and heme oxygenase expressions in human liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.*2006; 4:588–594.
21. Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. *Am. J. Med. Genet.*2002;111 (1):88–95. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.10461>.
22. Strandvik B. Hepatobiliary disease in Cystic fibrosis. Disease of the liver and biliary system children. BlackwellScienceLtd. LondonUK. 1999: 141–156.
23. Усенко О.В. Поражения гепатобилиарной системы у взрослых больных с муковисцидозом. Автор. Дисс. канд. мед. наук. С.Петербург 2005: 24. [Usenko O.V. Lesions of the hepatobiliary system in adult patients with cystic fibrosis. Author. Diss. Candidate of Med. S.Peterburg 2005: 24 (in Russian)]
24. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани (руководство для врачей). Изд. СПб: Элби. 2009;650. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia. A guide for doctors. SaintPetersburg: Elbi.2009; 451–455. (in Russian)]
25. Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А., Рожкова М. Ю. Дисплазия соединительной ткани: основные гастроэнтерологические проявления. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.2010; 6: 45–49 [NechaevaGI, LyalukovaEA, RozhkovaM. Yu. Dysplasia of connective tissue: the main gastroenterological manifestations. *Experimental and Clinical Gastroenterology.*2010; 6: 45–49 (in Russian)].
26. Лялюкова Е.А., Ливзан М.А. Функциональные заболевания органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Гастроэнтерология.* 2013;7: 14–17 [Lyalukova EA, Livzan MA Functional diseases of the digestive system in patients with connective tissue dysplasia. *Gastroenterology.* 2013; 7: 14–17 (in Russian)].
27. Гумениук С.Е., Батчаева Р.А., Гумениук И.С., Сотниченко А.С., Куведва и др. Клинические и иммуногистохимические исследования в диагностике недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц с желчнокаменной болезнью. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016; 6: 38–41. [GumenyukSE, BatchaevaRA, GumenyukIS, SotnichenkoAS, Kuevdaetal. Clinical and immunohistochemical studies in the diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia in patients with cholelithiasis. *Kuban scientific medical bulletin.* 2016; 6: 38–41. (in Russian)]
28. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Конев В.П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани. *Рос. мед. вести* 2009; 14 (1): 102–111. [Viktorova IA, Nechaeva GI, Konev VP Clinical prognostic criteria of connective tissue dysplasia. *Ros. honey. To conduct* 2009; 14 (1): 102–111. (in Russian)]
29. Bedossa P., Ferlicot S., Paradis V. Dystroglican expression in hepatic stellate cells: role in liver fibrosis. *Lab. Invest.* 2002; 82 (8):1053–1061.
30. Arthur M.J. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2000; 279 (2): 245–249. DOI: 10.1152/ajpgi.2000.279.2.G245.
31. Han Y.P., Zhou L., Wang J. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofibroblastic activation of hepatic stellate cell in collagen. *J. Biol. Chem.*2004; 279 (6): 4820–4828. DOI: 10.1074/jbc.M310999200
32. Roderfeld M, Rath T, Schulz R, et al. Serum matrix metalloproteinases in adult CF patients: relation to pulmonary exacerbation. *J CystFibros.* 2009;8(5):

- 338–347. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.06.001
33. Rath T, Zwaschka L, Hage L, et al. Identification of neutrophil activation markers as novel surrogate markers of CF lung disease. *PLoS One*. 2014;9(12):e115847 DOI: 10.1371/journal.pone.0115847.
34. Devereux G, Steele S, Jagelman T, et al. An observational study of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cystic fibrosis. *J CystFibros*. 2014;13(5):557–563. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.01.010.
35. Craig VJ, Polverino F, Laucho-Contreras ME, et al. Mononuclear phagocytes and airway epithelial cells: novel sources of matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoSOne*. 2014;9(5):e97485. DOI: 10.1371/journal.pone.0097485.
36. Sonia Abilleira, Steve Bevan, Hugh S Markus. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet*. 2006 Dec; 43(12): 897–901. DOI: 10.1136/jmg.2006.040808
37. Su L, Zhou W, Asomaning K, Lin X, Wain JC et al. Genotypes and haplotypes of matrix metalloproteinase 1, 3 and 12 genes and the risk of lung cancer. *Carcinogenesis*. 2006 May;27(5):1024–9. DOI: 10.1093/carcin/bgi283
38. Shin HP, Lee JI, Jung JH, Yim SV, Kim HJ, Cha JM et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-3 polymorphism in patients with HBV related chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2008 Mar; 53(3):823–9. DOI: 10.1007/s10620-007-9937-7
39. Brzówska K, Bartłomiejczyk T, Sochanowicz B, Cymerman M, Grudny J, Kołakowski J et al. Matrix metalloproteinase 3 polymorphisms as a potential marker of enhanced susceptibility to lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Ann Agric Environ Med*. 2014;21(3):546–51 DOI: 10.5604/12321966.1120599.

REFERENCES:

1. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2016, 72 с. [Kondratieva EI, Krasovskii SA, Voronkova A.Yu., Amelina EL, Chernyak AV, Kashirskaya N.Yu. The register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation 2015 year. MEDPRAKTIKA-M. 2016: 72. (in Russian)]
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245: 1066–1073.
3. Castellani C, H.Cuppens, M.Macek Jr. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J.Cyst.Fibr*.2008; 7(3): 179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
4. Rowntree R.K., Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Hum. Genet*.2003;67(5):471–485.
5. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Gut*.2003; 2: 1131–1141.
6. Van Goor F, Straley KS, Cao D. Rescue of DeltaF508-CFTR trafficking and gating in human cystic fibrosis airway primary cultures by small molecules. *Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol* 2006; 290(6): L1117–30. DOI: 10.1152/ajplung.00169.2005
7. Jih KY, Hwang TC. Vx-770 potentiates CFTR function by promoting decoupling between the gating cycle and ATP hydrolysis cycle. *Proc Natl AcadSci U S A* 2013;110(11):4404–9. DOI: 10.1073/pnas.1215982110
8. Rowe SM, Verkman AS. Cystic fibrosis transmembrane regulator correctors and potentiators. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3(7):a009761. DOI: 10.1101/cshperspect.a009761
9. Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, Pilewski JM. VX11–770–901 investigators. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J CystFibros* 2016;15(1):116–22. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.01.008
10. Barry PJ, Plant BJ, Nair A. Effects of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest* 2014;146(1):152–8. DOI: 10.1378/chest.13–2397.
11. Bernarde C, Keravec M, Mounier J. Impact of the CFTR-potentiator ivacaftor on airway microbiota in cystic fibrosis patients carrying a G551D mutation. *PLoS One* 2015;10(4):e0124124. DOI: 10.1371/journal.pone.0124124.
12. Hayes D Jr, McCoy KS, Sheikh SI. Resolution of cystic fibrosis-related diabetes with ivacaftor therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(5):590–1. DOI: 10.1164/rccm.201405–0882LE.
13. Hayes D Jr, Warren PS, McCoy KS, Sheikh SI. Improvement of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *J PediatrGastroenterolNutr* 2015;60(5):578–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000765.
14. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S. European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014;13(Suppl 1):S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
15. Whiting P, Al M, Burgers L, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *HealthTechnolAssess* 2014;18(8):1–106. DOI: 10.3310/hta18180.
16. McKone E.F, Goss C.H., Aitken M.L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*.2006; 130(5): 1441–1447. DOI: 10.1378/chest.130.5.1441.
17. Hodson M., Duncan G., Bush A. Cystic fibrosis. Liver and biliary disease in cestic fibrosis. London. Edward Arnold (Publishers) Ltd;2007:477
18. Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibrosis*. 2011;10 suppl 2; S29–36. DOI: 10.1016/S1569–1993(11)60006–4.
19. Stonebraker JR, Friedman KJ, Ling SC, et al. Genetic modifiers of severe liver disease in cystic fibrosis: a replication study. *PediatrPulmonol Suppl*. 2007; 30:381.
20. Goh B.J., Tan B.T., Hon W.M. Nitric oxide synthase and heme oxygenase expressions in human liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*.2006; 4:588–594.
21. Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. *Am. J.Med.Genet*.2002;111(1):88–95. DOI: https://doi.org/10.1002/ajmg.10461.
22. Strandvik B. Hepatobiliary disease in Cystic fibrosis. Disease of the liver and biliary system children. BlackwellScienceLtd. LondonUK. 1999: 141–156.
23. Усенко О.В. Поражения гепатобилиарной системы у взрослых больных с муковисцидозом. Автор. Дисс.канд.мед.наук. С.Петербург 2005: 24. [Usenko O.V. Lesions of the hepatobiliary system in adult patients with cystic fibrosis. Author. Diss. Candidate of Med. S.Peterburg 2005: 24 (in Russian)]
24. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани (руководство для врачей).Изд. СПб: Элби. 2009;650. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia. A guide for doctors. SaintPetersburg: Elbi.2009; 451–455.(inRussian)]
25. Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А., Рожкова М. Ю. Дисплазия соединительной ткани: основные гастроэнтерологические проявления. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.2010; 6: 45–49 [NechaevaGI, LyalukovaEA, RozhkovaM. Yu. Dysplasia of connective tissue: the main gastroenterological manifestations. Experimental and Clinical Gastroenterology.2010; 6: 45–49 (in Russian)].
26. Лялюкова Е.А., Ливзан М.А. Функциональные заболевания органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Гастроэнтерология. 2013;7: 14–17 [Lyalukova EA, Livzan MA Functional diseases of the digestive system in patients with connective tissue dysplasia. Gastroenterology. 2013; 7: 14–17 (in Russian)].
27. Гуменюк С.Е., Батчаева Р.А., Гуменюк И.С., Сотниченко А.С., Куевда и др. Клинические и иммуногистохимические исследования в диагностике недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц с желчнокаменной болезнью. Кубанский научный медицинский вестник. 2016; 6: 38–41. [GumenyukSE, BatchaevaRA, GumenyukIS, SotnichenkoAS, Kuevdaetal. Clinical and immunohistochemical studies in the diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia in patients with cholelithiasis. Kuban scientific medical bulletin. 2016; 6: 38–41. (in Russian)]
28. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Конев В.П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани. Рос. мед. вести 2009; 14(1): 102–111. [Viktorova IA, Nechaeva GI, Konev VP Clinical prognostic criteria of connective tissue dysplasia. Ros. honey. To conduct 2009; 14(1): 102–111. (in Russian)]
29. Bedossa P., Ferlicot S., Paradis V. Dystroglican expression in hepatic stellate cells: role in liver fibrosis. *Lab. Invest*. 2002; 82(8):1053–1061.
30. Arthur M.J. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am. J.Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2000; 279(2): 245–249. DOI: 10.1152/ajpgi.2000.279.2.G245.
31. Han Y.P., Zhou L., Wang J. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofibroblastic activation of hepatic stellate cell in collagen. *J Biol.Chem*.2004; 279(6): 4820–4828. DOI: 10.1074/jbc.M310999200
32. Roderfeld M, Rath T, Schulz R, et al. Serum matrix metalloproteinases in adult CF patients: relation to pulmonary exacerbation. *J CystFibros*. 2009;8(5): 338–347. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.06.001
33. Rath T, Zwaschka L, Hage L, et al. Identification of neutrophil activation markers as novel surrogate markers of CF lung disease. *PLoS One*. 2014;9(12):e115847 DOI: 10.1371/journal.pone.0115847.
34. Devereux G, Steele S, Jagelman T, et al. An observational study of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in cystic fibrosis. *J CystFibros*. 2014;13(5):557–563. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.01.010.
35. Craig VJ, Polverino F, Laucho-Contreras ME, et al. Mononuclear phagocytes and airway epithelial cells: novel sources of matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoSOne*. 2014;9(5):e97485. DOI: 10.1371/journal.pone.0097485.

36. Sonia Abilleira, Steve Bevan, Hugh S Markus. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet.* 2006 Dec; 43(12): 897–901. DOI: 10.1136/jmg.2006.040808
37. Su L, Zhou W, Asomaning K, Lin X, Wain JC et al. Genotypes and haplotypes of matrix metalloproteinase 1, 3 and 12 genes and the risk of lung cancer. *Carcinogenesis.* 2006 May; 27(5):1024–9. DOI: 10.1093/carcin/bgi283
38. Shin HP, Lee JI, Jung JH, Yim SV, Kim HJ, Cha JM et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-3 polymorphism in patients with HBV related chronic liver disease. *Dig Dis Sci.* 2008 Mar; 53(3):823–9. DOI: 10.1007/s10620-007-9937-7
39. Brzóška K, Bartłomiejczyk T, Sochanowicz B, Cymerman M, Grudny J, Kołakowski J et al. Matrix metalloproteinase 3 polymorphisms as a potential marker of enhanced susceptibility to lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Ann Agric Environ Med.* 2014; 21(3):546–51 DOI: 10.5604/12321966.1120599.

РЕЗЮМЕ

Муковисцидоз – одно из самых распространенных моногенных заболеваний в мире, Заболевание аутосомно-рецессивное и вызывается мутациями в гене CFTR, продукт которого – цАМФ-зависимый хлорный канал. К настоящему времени известно более 2 тысяч мутаций в этом гене, которые разделяют на классы в зависимости от повреждения белка, выделяя «тяжелые» и «мягкие» мутации по влиянию их на выраженность экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Однако, до сих пор не выявлена четкая ассоциация между генотипом и таким клиническим проявлением муковисцидоза, как гепато-билиарная патология, являющаяся также проявлением дисплазии соединительной ткани. В связи с этим, целью настоящего исследования, явилось изучение клинико-генетических особенностей синдрома дисплазии соединительной ткани у детей с муковисцидозом, оценка возможно-модифицирующего действия полиморфизмов генов соединительной ткани на развитие фиброза/цирроза печени при муковисцидозе. В исследование включены 188 детей от 3-х до 17 лет (медиана 10 лет) с диагнозом муковисцидоз. Была выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизмов MMP3 и тяжелых клинических проявлений со стороны гепато-билиарной системы (классификация чайлд-пью).

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, дисплазия соединительной ткани, гепато-билиарная патология, полиморфизмы, металлопротеиназы.

ABSTRACT

Abstract: Cystic fibrosis - one of the most common monogenic diseases in the world, is inherited by an autosomal recessive type and is caused by mutations in the CFTR gene, the product of which is a cAMP-dependent chlorine channel. By now, there are more than 2,000 mutations in this gene that are divided into classes depending on protein damage, highlighting "heavy" and "soft" mutations in their effect on the severity of exocrine pancreatic insufficiency. However, there is still no clear association between the genotype and the clinical manifestation of cystic fibrosis, such as hepato-biliary pathology, in particular cirrhosis. In connection with this, the purpose of this study was to study the clinical and genetic features of connective tissue dysplasia syndrome in children with cystic fibrosis, to assess the possible modifying effect of polymorphisms of connective tissue genes on the development of fibrosis / cirrhosis in cystic fibrosis. The study included 188 children from 3 to 17 years (median 10 years) with a diagnosis of cystic fibrosis. A statistically significant association of MMP3 polymorphisms and severe clinical manifestations on the part of the hepato-biliary system (classification of Chayld Pew) was revealed.

Keywords: cystic fibrosis, children, connective tissue dysplasia, hepato-biliary pathology, liver cirrhosis, polymorphisms, metalloproteinases.

Контакты:

Горяинова А.В. E-mail: dr.goryainova@gmail.com