

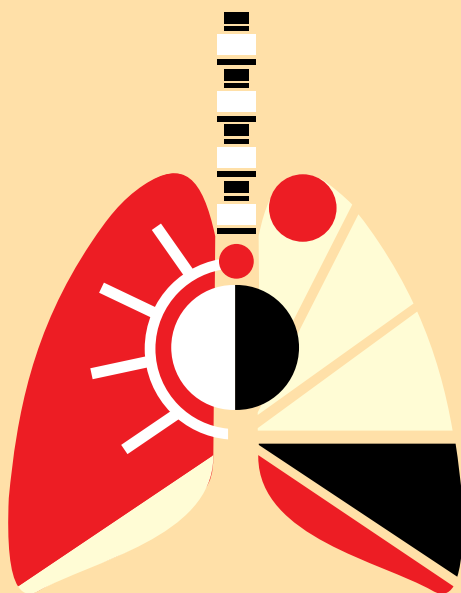
Общероссийская общественная организация
«Российское общество медицинских генетиков»

Министерство здравоохранения Московской области

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Общероссийская общественная организация
“Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом”



ТЕЗИСЫ

ХIII Национальный конгресс

«ИННОВАЦИОННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА»

с международным участием

27-28 апреля 2017 г.

г. Сергиев Посад

Московская область



Уважаемые коллеги!

Достижения в создании новых технологий диагностики и терапии муковисцидоза (МВ), прежде всего, хронической болезни легких микробно-воспалительного характера, цирроза и других осложнений и проявлений заболевания, позволили значительно увеличить продолжительность жизни пациентов. Из «фатальных» болезней МВ перешел в разряд хронических, а медиана ожидаемой продолжительности жизни в развитых странах превысила 40 летний рубеж.

В последнее десятилетие ДНК-диагностика (определение класса и вида мутации гена CFTR), благодаря развитию новых методов, позволила определить генотип всем больным с муковисцидозом. Группой ведущих генетиков и врачей-исследователей разработана трехэтапная генетическая диагностика заболевания и панель часто встречающихся мутаций гена CFTR в РФ для первого этапа. ДНК-диагноз позволяет прогнозировать развитие панкреатической недостаточности, что важно при решении вопроса о заместительной терапии панкреатическими ферментами.

В последние годы, интенсивные исследования гена белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), его продукта и функции способствовали новым подходам к терапии МВ, а развитие современной медицинской науки в целом за последнее десятилетие раскрыло новые возможности персонализированного подхода в терапии больных МВ. ДНК-диагностика частых мутаций и секвенирование гена на редкие мутации обеспечивают выбор препарата для этиологического и патогенетического лечения. В ФГБНУ «МГНЦ» эта возможность открыта для всех людей с муковисцидозом. Разрабатывается фармакогенетическое обследование, которое определяет характер метаболизма лекарств, в том числе при МВ – антибактериальных препаратов. Так, для людей с быстрым метаболизмом (выведением) лекарственных средств характерно снижение их эффективности, а при медленном метаболизме – возникновение побочных реакций, что определяет индивидуальный подбор дозы препаратов.

Благодаря труду врачей, работающих в разных регионах страны создан Российский регистр больных муковисцидозом, который дает реальную картину распространенности заболевания, генетического и клинического полиморфизма, является рычагом повышения эффективности организационных и лечебных мероприятий.

Данный сборник отражает исследования в области муковисцидоза за последние два года. Хочется выразить надежду на увеличение фундаментальных исследований в области заболевания, на основе которых возможна разработка отечественных лекарственных препаратов и методов терапии заболевания. Врачам-клиницистам хочется пожелать внедрения современных методов организации помощи и терапии для дальнейшего увеличения качества и продолжительности жизни больных муковисцидозом

Директор ФГБНУ «МГНЦ»,
Главный внештатный специалист
по медицинской генетике МЗ РФ,
Чл.-корр. РАН проф. Куцев С.И.

Общероссийская общественная организация
«Российское общество медицинских генетиков»

Министерство здравоохранения Московской области

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Общероссийская общественная организация
“Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом”

ТЕЗИСЫ

XIII Национальный конгресс с международным участием

«ИННОВАЦИОННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА»

27-28 апреля 2017 г.

г. Сергиев Посад
Московская область

История изучения муковисцидоза в России.**Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю.****ФБГНУ «МГНЦ», Москва, Россия.**

Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз (cystic fibrosis) наиболее часто встречающееся наследственное заболевание, резко сокращающее продолжительность и качество жизни пациентов без адекватного лечения. МВ встречается на всех континентах и среди всех этнических групп с колебаниями от 1:600 до 1:400000 новорожденных. Это заболевание уносит жизни людей на протяжении многих веков. В ряде средневековых преданий упоминалось, что ребенок, при поцелуе которого ощущается соленый привкус, обречен. В настоящее время хорошо известно, что благодаря ранней диагностике и новейшим терапевтическим режимам, муковисцидоз перестал быть педиатрической проблемой и перешел в хроническую патологию взрослых. По данным зарубежных исследователей средняя продолжительность жизни больных МВ превысила 40-летний рубеж, а ожидаемая средняя продолжительность жизни больных, рожденных в 2007-2008 годах, уже приблизилась к 50 годам.

Первые исследования по муковисцидозу

Одной из первых отечественных публикаций, касающейся муковисцидоза, была статья Л.В.Сапелкиной в 1965г. Однако изучение МВ как проблемы в нашей стране началось с работы Н.И.Капранова, которая носила поисковый характер и была успешно завершена в 1970г в виде кандидатской диссертации, а ее автор был отмечен именной премией М.С.Маслова (АМН СССР). После данной работы постепенно стала появляться информация о разнонаправленных исследованиях не только в Москве, где они, в основном, проводились в НИИ педиатрии АМН СССР (С.В.Рачинский с сотр.), и 2-м МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова (М.А.Фадеева, В.А.Таболкин с сотр.), а также в Ленинграде в НИИ пульмонологии (Т.Е.Гембицкая с сотр.) и ряде других крупных научных центров России и Союзных республик СССР.

В 1974 г. вышла в свет первая в СССР монография «МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ» (авторы С.В.Рачинский, В.К.Таточенко, Н.И.Капранов). В 1977г. была издана совместная (советско-югославская) монография под редакцией академика М.Я.Студеникина и проф. В. Чупича (СФРЮ), в которой были отражены бронхологические и функциональные особенности поражения в легких и других жизненно важных органов и систем у детей, больных МВ. В 1985г. издается монография Н.И.Капранова и С.В.Рачинского, где были обобщены результаты многолетних научных исследований и клинических наблюдений на достаточно обширном контингенте детей с МВ.

В эти годы в НИИ педиатрии АМН СССР проводились серьезные исследования по проблеме муковисцидоза рядом ученых. Так, Р.Г.Артамонов начал успешно применять эндоскопические исследования бронхолегочной системы и возможности местного использования муколитиков (ацетилцистеин), антибиотиков (оксациллин) и кортикостероидов с терапевтической целью. Э.Б.Брюм и Б.А.Марков (1970-1975гг) изучали рентгенологические особенности изменений легких на разных этапах болезни. И.С.Ширяева и О.Ф.Лукина в ряде публикаций отразили

корреляцию показателей ФВД и рентгенологических поражений. И.К.Волков посвятил свою кандидатскую диссертацию эндоскопическим особенностям изменений в бронхолегочной системе у детей больных МВ, начиная с грудного возраста. В.И.Сербин и К.К.Примбетов впервые в отечественной литературе отразили характер и степени нарушений функции сердечно-сосудистой системы и возможности их коррекции. З.М.Михайлова и сотрудники, руководимой ею лаборатории микробиологии и иммунологии охарактеризовали особенности местного и системного иммунитета больных МВ детей. Е.В.Середа, Л.Л.Нисевич и др. изучали роль вирусных инфекций в начале и при развитии хронического микробно-воспалительного процесса, а также возможности их предупреждения в условиях стационарного лечения больных. Совместные усилия ученых НИИ педиатрии АМН СССР дали впечатляющие результаты, не потерявшие научного интереса и практического значения до настоящего времени.

В более поздний период стали углубляться и расширяться исследования патоморфологических и патофизиологических особенностей в легких, печени, ЖКТ, микробного статуса, иммунологических, микроциркуляторных, сердечно-сосудистых нарушений при МВ (И.Е.Турина, М.Я.Ниязова, Н.Р.Бадриашвили, Л.А.Шабалова, А.Б.Абилов, М.И.Георгобиани, А.Л.Петросян, Р.А.Добровольская, К.К.Тогузбаева и др.). Все эти исследования завершались успешной защитой кандидатских диссертаций представителями всех Союзных республик. Вернувшись домой, многие из бывших аспирантов продолжили заниматься данной проблемой.

Исследования 1990 -2000 года

В ноябре 1990 г. начал функционировать специализированный центр МВ на базе Республиканской детской клинической больницы, где под руководством проф. Н.И.Капранова были продолжены научные исследования проблемы МВ в нашей стране. Особенно следует отметить серьезные исследования системы пищеварения и обменных процессов у больных муковисцидозом (Н.Ю.Каширская), а также клинико-функциональной эффективности кинезитерапии (О.И.Симонова). Проведенные совместно с рядом кафедр 2-го МОЛГМИ и подразделений РДКБ исследования были посвящены рациональной антибиотикотерапии хронического бронхолегочного процесса (С.В.Поликарпова, С.Ю.Семькин, С.С.Постников, Н.И.Капранов, Н.Ю.Каширская и др.), мониторингу микробных агентов и динамике маркеров воспаления (цитокины, нейтрофильная эластаза) - А.Л.Пухальский, Г.В.Шмарина, Н.И.Капранов, Н.Ю.Каширская, С.Ю.Семькини др.

Постепенно муковисцидоз перестает быть чисто педиатрической проблемой, начинают проводиться и серьезные исследования по проблеме МВ у взрослых, как в Санкт-Петербурге (проф. Т.Е.Гембицкая и ее ученики - Л.А.Желенина, А.Г.Черменский, Л.Ковалева и др.), так и в Москве - под руководством академика А.Г.Чучалина (Л.А.Кронина, Е.Л.Амелина, В.А.Самойленко, М.В.Самсонова, А.Л.Чернов, А.В.Черняк, С.Н.Авдеев, С.А.Красовский и др.).

С середины 90-х годов стали интенсивно изучаться генетические особенности МВ в нашей стране (Е.К.Гинтер, Н.В.Петрова, В.С.Баранов, Т.Э.Ивашенко, В.Н.Горбунова, А.В.Поляков, Н.И.Капранов, Н.Ю.Каширская, А.В.Павлов, Л.П.Назаренко, Е.И.Кондратьева, С.А.Красовский, С.Л.Кожевникова, и др.). Было показано, что

наиболее частые мутации гена МВ, характерные для стран Северной Америки, Западной Европы, Австралии и Новой Зеландии в нашей стране наблюдаются редко и, в то же время, были обнаружены оригинальные мутации с высокой частотой, что диктует необходимость дальнейших исследований в разных географических зонах и этнических группах России.

Как уже было сказано выше в последние 20 лет, муковисцидоз активно стал изучаться педиатрами, пульмонологами, гастроэнтерологами, генетиками и даже организаторами здравоохранения во многих городах России (А.В.Орлов, Е.А.Сироткин, Н.И.Романенко, Ю.Э.Калинина, О.Г.Пятеркина, Д.С.Шагиахметова, Д.В.Кадырова, В.Ю.Брисин, Н.А.Ильенкова, В.В.Чикунев, М.М.Чепурная, А.Ф.Неретина, В.С.Леднева, Г.В.Павлов, О.И.Голубцова, Д.Ф.Сергиенко, Е.Т.Ягубянец, Л.В.Ульянова, М.А.Скачкова, Э.Н.Ахмадеева, И.К.Ашерова, Н.Б.Мерзлова, Л.П.Назаренко, И.А.Одинокова, Т.В.Симанова, И.П.Шуляк, Э.М.Шадрин, С.А.Шадрин, И.Д.Успенская, З.А.Блистинова, Г.Н.Янкина и др.). Один из федеральных центров муковисцидоза на базе отделения пульмонологии и аллергологии НЦ ЗД (Москва) возглавила О.И.Симонова, объединив вокруг себя специалистов разного профиля, таких как Ю.И.Горина, Е.А.Рославцева, Е.Н.Басаргина, А.В.Лазарева, А.С.Игнатова, Н.И.Буркина и др.

Создание научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ»

Почти 25 лет назад Институт медицинской генетики АМН СССР был преобразован в Медико-генетический научный центр, состоявший из двух Институтов: Института генетики человека, директором которого был выбран профессор С.С.Шишкин и Института клинической генетики с директором профессором Е.К.Гинтером.

Создание Института клинической генетики потребовало расширения исследований в области клинической генетики, и для этого было решено создать модель такого подразделения. По инициативе академиков В.И.Иванова и Н.П.Бочкова с разрешения Заместителя министра по детству здравоохранения СССР проф. А.А.Баранова было выделено специально для Медико-генетического научного центра довольно большое количество клинических ставок для создания одного из крупнейших в мире специализированного центра МВ (на 30 коек). В это же время руководство Института клинической генетики, учитывая, что в Институте уже имеется опыт молекулярно-генетического изучения муковисцидоза, пригласил проф. Н.И.Капанова возглавить Научно-клиническое отделение муковисцидоза и организовать лечение на клинической базе, которую предстояло найти. Поиски в этих двух направлениях шли довольно интенсивно (совместно с 1-ым в СССР Президентом ассоциации родителей детей, больных МВ – А.А.Жашковым) и завершились практически одновременно. Так в 1990 году в качестве клинической базы было выбрано отделение медицинской генетики РДКБ, главным врачом которой в то время был В.В.Дроздов. В 1993 году Всесоюзный центр был переименован в Российский центр муковисцидоза (приказ Минздрава от 24.09.1993 г. №224 о переименовании Всесоюзного центра по диагностике и лечению больных, страдающих муковисцидозом).

Первыми научными сотрудниками и врачами НКО муковисцидоза были Н.И.Капанов, Н.Ю.Каширская, О.И.Симонова, Л.А.Шабалова, Д.М.Моин,

А.Ю.Воронкова, А.К.Углицких, которые активно сотрудничали с врачом больницы – Л.В.Передерко и первым заведующим отделением – Л.Е.Карпиным, с замечательными специалистами: микробиологом – Поликарповой С.В. и генетиком Н.В.Петровой.

Два направления работы отделения сделали его по праву Российским центром по лечению и реабилитации больных муковисцидозом в нашей стране.

Первое – это постоянное внедрение всего нового, что накоплено в развитых странах в лечении больных муковисцидозом и профилактике этого заболевания. В развитии данного направления особую роль сыграли два человека: доктор Крис Роллз (Dr. Chris Rolls), в то время (1993-1998 гг.) - главный педиатр госпиталя Саутгемптонского университета (Великобритания) и Жан Фейжельсон – потрясающий врач-педиатр русского происхождения, всю жизнь проработавший во Франции с больными муковисцидозом. К сожалению, Жан Фейжельсон (Dr. Jean Feigelson) ушел из жизни в конце января 2017 года.

Второе – это активное распространение международного и своего научно-клинического опыта на территорию России. Это привело к необходимости создания сети межрегиональных и региональных центров муковисцидоза, число которых достигло 83 для детей и 11 центров для диагностики и терапии взрослых больных с МВ к настоящему времени.

Организация ежегодных конференций и симпозиумов, Школ муковисцидоза, а с 1995 года Национальных конгрессов по муковисцидозу – еще одна положительная черта в работе НКО муковисцидоза, как и сотрудничество с родительскими организациями. Сотрудники НКО муковисцидоза активно сами защищают и руководят кандидатскими и докторскими диссертации. За более чем 25 летний период было защищено: 22 кандидатских и 9 докторских. Среди докторских диссертаций особенно следует отметить работу И.К.Ашеровой, которая не только поставила ряд совершенно новых вопросов, но нашла рациональное их решение, что и позволило подготовить и издать монографию Муковисцидоз, 2013 г. Докторская диссертация Д.Ф.Сергиенко и Г.Н.Янкиной были посвящены клинико-генетическим и иммунологическим особенностям МВ в разных возрастных группах детей и с различным течением заболевания. Е.А.Сироткин посвятил свою работу макро- и микроэлементным особенностям, характерным для больных МВ и возможности их коррекции. Целый ряд кандидатских диссертаций, выполненных в разных регионах страны, были посвящены особенностям генетики, течения и терапии детей с МВ (Н.И.Романенко, В.В.Чикунев, В.В.Шадрин, Е.Т.Ягубянец, В.Н.Сероклинов, М.Г.Рыбалкина и др.).

Важным этапом для грамотной организации помощи больным МВ в России явилось изучение частоты МВ в РФ в целом, в разных субъектах федерации, а также в разных географических зонах и этнических группах. Этому, наряду с другими задачами, способствовало внедрение в Национальный проект «Здоровье» с 2007 года Федеральной программы обязательного неонатального скрининга на наследственные заболевания, включая муковисцидоз. Полученные результаты за 2007-2015 годы свидетельствуют о значительном региональном различии (от 1:2500 до 1:17000, в среднем по РФ – 1:10250 новорожденных), что диктует необходимость продолжения программы (З.А.Кусова, Н.В.Петрова, Л.П.Назаренко,

О.Н.Одиноква, С.А.Матулевич, М.А.Скачкова и др.).

В рамках научного направления «Совершенствование программ диагностики, лечения, научной и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом» НКО научно обоснована клиническая эффективность и безопасность микросферического панкреатического фермента Креон у больных МВ с признаками экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), что позволило включить Креон в стандарты лечения муковисцидоза в РФ (1996 год); впервые в стране был внедрен в практику метод определения панкреатической Эластазы 1 в стуле для выявления экзокринной недостаточности (Н.Ю.Каширская, Н.Ф.Кабанова, 2000 год); изучена частота и характер поражения гепатобилиарной системы у детей, больных муковисцидозом, связь с типами мутаций и возможными модифицирующими генами и коррекция этих нарушений урсодезоксихолевой кислотой (УДХК).

При изучении эффективности и безопасности применения УДХК на примере препарата Урсосана, мы подтвердили выраженное холеретическое действие, а также выявили выраженный мембраностабилизирующий и антиоксидантный эффект препаратов УДХК. В 2000 году результаты исследований, обобщенных в кандидатской диссертации сотрудницы нашего центра Т.Ю.Капустиной, впервые в истории СССР и РФ были отмечены специальной премией ECFS (European Cystic Fibrosis Society).

В течение ряда лет нами ведется большая работа по изучению эффективности и безопасности противовоспалительных средств при лечении больных МВ с хронической синегнойной инфекцией. Так, изучена роль субтерапевтических доз макролидов (азитромицин, кларитромицин) и их безопасность при длительном (в течение 10 и более лет практически во всех региональных центрах МВ) лечении, а также доказана эффективность альтернирующих курсов преднизолона в дозе 0,3-0,5 мг/кг (А.Л.Пухальский, Г.В.Шмарина, Л.В.Передерко, Н.И.Капранов). Кандидатская диссертация А.Ю.Воронковой (2004 год) была посвящена изучению клинической эффективности и безопасности Дорназы-альфа (Пульмозима) в лечении больных МВ, в том числе и у детей младшего возраста, обосновано раннее его назначение больным, начиная с доклинического периода со стороны бронхолегочной системы, т.е. сразу после установления диагноза.

Продолжается изучение генетических особенностей МВ в РФ, возможностей ДНК диагностики в клинике и по программе «неонатального скрининга»; проведена оценка эффективности программы массового обследования новорожденных на МВ в России, как было отмечено выше, установлено отличие характера и частоты мажорных мутаций в гене МВТР, что позволило создать диагностическую панель для эффективной ДНК диагностики МВ в нашей стране; выявлен ряд новых мутаций в данном гене и описан ряд мутаций, ранее не встречавшихся в РФ.

Впервые в нашей стране разработаны в Москве и внедрены в практику региональных центров диагностики и лечения МВ стационарзамещающие технологии – плановая (1 раз в 2-3 мес.) внутривенная антибактериальная терапия на дому, а также активное диспансерное наблюдение больных муковисцидозом.

Впервые (2011-2013) в нашей стране изучена и доказана возможность и необходимость существенного снижения частоты курсов парентеральной и пероральной антисинегнойной антибиотикотерапии на фоне длительного

применения ингаляционных антибиотиков (Брамитоб, Тоби, Колистин) у больных с хронической синегнойной инфекцией, что позволило включить их в стандарты терапии синегнойной инфекции у больных муковисцидозом (В.С.Никонова, Л.А.Шабалова).

Особенно следует отметить, что впервые в нашей стране были подробно изучены характерные формы патологии ЛОР органов и их клиническое значение в развитии бронхолегочного процесса у детей больных МВ (М.С.Симонян, И.Н.Мартынова).

Исследования за период 2011- 2016

Сотрудники отдела Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. были координаторами проекта национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», принятого в конце 2016 г. Приняли участие в написании главы «Муковисцидоз» в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVII. (Е.И.Кондратьева, Н.И.Капранов).

Созданы национальные регистры больных муковисцидозом за периоды с 2011 г. по 2015 год. Данные Российского регистра больных МВ приведены в соответствие с Европейским регистром (<http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>). Создание и анализ регистра больных МВ РФ осуществляется совместно с сотрудниками НИИ Пульмонологии ФМБА России (Н.Ю.Каширская (руководитель проекта), Е.Л.Амелина, А.В.Черняк, С.А.Красовский, Е.И.Кондратьева, А.Ю.Воронкова).

Благодаря усилиям сотрудников Н.Ю.Каширской, В.Д.Шерман идет постоянное изучение эффективности неонатального скрининга в РФ, внедряются новые методы диагностики, разрабатываемые в ведущих лабораториях международными экспертами в области муковисцидоза.

НКО муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ» совместно со своими партнерами создали и апробировали в ряде региональных центров программу ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе». Программа получила регистрацию (№2016 660762 от 21.09.16) интеллектуальной собственности в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный институт промышленной собственности» (Заявитель: ФГБНУ «МГНЦ», авторы: д.м.н., проф. Е.И.Кондратьева, Т.Ю.Максимычева, Н.М.Портнов, Т.Н.Сорвачева, Е.А.Пырьева). Программа позволяет проводить оценку физического развития, адекватность диет- и ферментной терапии для каждого пациента с муковисцидозом. Создана программа оценки бактериального пейзажа дыхательного тракта для динамического наблюдения совместно с партнерами (бактериологическая лаборатория ГКБ №15 имени О. М. Филатова г. Москвы (зав. С.В. Поликарпова и ООО «Капитан»).

Продолжается работа по изучению микробиологической характеристики патогенов дыхательного тракта совместно с сотрудниками отдела нозокомиальных инфекций ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России (проф. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю.) продолжено изучение *Pseudomonas aeruginosa*. Впервые изучены российские генотипы, *Burkholderia cerasia* complex и показано, что в РФ их персистенция связана с внутрибольничным заражением на примере г. Москвы

(РДКБ) и Самары, что активно продолжает изучаться сотрудниками лаборатории муковисцидоза, ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России (С.А.Красовский, Е.Л.Амелина). Показана патогенная роль *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp.

Начаты исследования микробиоты дыхательного тракта методами секвенирования (Лаборатория анализа геномов ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России - зав. лаб. к.б.н., доц. О.Л. Воронина, к.м.н. заведующая лабораторией муковисцидоза, ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России Е.Л.Амелина). Впервые в РФ проведен мониторинг видового состава микрофлоры дыхательного тракта у больных МВ за пятнадцатилетний период наблюдения с 2000 г. до 2015 г. и антибиотикорезистентности (бактериологическая лаборатория ГКБ №15 имени О. М. Филатова г. Москвы (зав. –к.м.н. С.В. Поликарпова).

Продолжает изучаться клинико-генетическая характеристика и исходы проявлений и осложнений заболевания: сахарный диабет (В.А.Самойленко), остеопороз (С.А.Красовский, И.А.Баранова, И.К.Ашерова и др.), цирроза печени (Е.И. Кондратьева, Н.Ю.Каширская, А.В.Гориянова), мекониевого илеуса (Е.И.Кондратьева, В.Д.Шерман и др.), полипоза носа (И.В.Мартынова, Н.И.Капранов, Е.П.Карпова, М.С.Симонян).

Проходит изучение влияния полиморфизма генов первой и второй фазы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность антибактериальной терапии и риск развития нежелательных побочных реакций у детей с муковисцидозом (О.Г.Новоселова, Н.В.Петрова, Е.И.Кондратьева).

Сотрудничество с зарубежными центрами муковисцидоза

В 1993 году научно-клинический отдел муковисцидоза начал активное сотрудничество с учеными ряда стран Западной Европы, которое продолжается и до сих пор (Франция, Бельгия, Италия, Германия, Великобритания, Израиль, Нидерланды).

Продолжает развиваться сотрудничество между Российским центром МВ, Центром МВ в Бромптонском госпитале (Лондон) и благотворительным фондом: «Child Health International (Великобритания) в рамках «New Project: Russia» (Cystic Fibrosis in Russia and Great Britain). 25-26 февраля 2016 года, совместно с английскими коллегами, была проведена Школа по муковисцидозу: «Роль команды специалистов в оказании персонифицированной помощи больным муковисцидозом».

Три Российских центра муковисцидоза (руководители: Е.И.Кондратьева, О.И.Симонова, И.К.Ашерова) совместно с европейскими коллегами получили грант Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов «ESPGHAN Research & Networking Grant 2016» по изучению действия урсодезоксихолевой кислоты у больных муковисцидозом.

В 2017 году начались исследования по внедрению новейших разработок в области фармакогенетики МВ с использованием кишечных органоидов для определения эффективности персонифицированной терапии (Dr. Jeffrey Beekman (Нидерланды), Д.В.Гольдштейн, А.В.Лавров, Н.Ю.Каширская).

Благодаря усилиям врачей и исследователей РФ медиана выживаемости (по данным регистра г. Москвы и Московской области) в 2001 году была 25,9 лет. За период

2003 - 2012 г.г. выживаемость достоверно увеличилась и составила 39,5 лет, что соответствует европейским и северо-американским показателям. Соотношение числа детей (в возрасте от рождения до 17 лет включительно) и взрослых за 10 лет увеличилось в сторону взрослого населения до 30,6% (регистр московского региона, 2014 год). Ожидаемая продолжительность жизни больных муковисцидозом РФ, рожденных в 2015 году по данным регистра РФ 2015 г. составила 54,02 года.

CFTR2 A MODEL FOR ASSIGNMENT OF VARIANT PATHOGENICITY IN RARE DISEASES

Milan Macek Prof. MD, DSc. (on behalf of the CFTR2.org consortium)

Department of Biology and Medical Genetics, Charles University and 2nd School of Medicine, Prague, Czech Rep.; Milan.Macek.Jr@LFmotol.cuni.cz

The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2.org) project represents a novel approach to clinical and functional annotation of mutations identified in disease-causing genes. Phenotype and genotype information on approximately 40,000 cystic fibrosis (CF) patients were collected from registries and large clinics. The disease-liability of the 200+ most frequently reported mutations was evaluated by means of a multistage process which involved clinical (sweat chloride average), functional (expression in cell-based systems) and epidemiological (mutation analysis in obligate heterozygotes) steps. The results of this „penetrance analysis” can be consulted within in a dedicated freely accessible website. Data originated by CFTR2 may be valuable in several facets of CF care, including diagnosis, newborn screening, carrier testing, genotype/phenotype correlation and mutation-specific therapeutics. In this regards, cystic fibrosis serves as model for other locus specific efforts aimed as assessing disease liability of variants detected by next generation sequencing.

PHARMACOECONOMICS AND ORPHAN DRUG THERAPIES: MODEL OF CYSTIC FIBROSIS

Milan Macek Prof. MD, DSc. (on behalf of collaboration with iheta.org)

Department of Biology and Medical Genetics, Charles University and 2nd School of Medicine, Prague, Czech Rep. Milan.Macek.Jr@LFmotol.cuni.cz

Application of economic analyses into the application of drugs and devices into health care is termed pharmacoeconomics (PE). This subject is of increasing significance due to the gradually increasing health care costs, aging population and introduction of more efficient, albeit more expensive, therapeutic modalities. This discipline substantiates economic efficiency of health care programmes, which is accomplished through economic evaluation where the costs, benefits and consequences of alternative new drugs, therapies and treatments are compared to current standard therapies. Various fundamental forms of evaluations such as COI, CBA, CMA, CEA are widely used and thereby render estimates whether the enhanced costs of novel therapies are beneficial to the patients, clinicians and the society. An orphan medicinal product (“orphan drug”; OMP) is aimed at specifically treating a rare medical (“Mendelian”) condition, itself being often termed as an “orphan disease”. There is specific legislation and incentives for the pharmaceutical industry to commence development, OMP marketing approval or assuring extended marketed exclusivity, all intended to encourage the development of drugs which might otherwise lack a sufficient economic incentive based on the estimated profit in a small patient population. EU and US have specific OMP-related legislation, but it is a matter of national public health policies whether a given OMP will be reimbursed. PE helps to

provide objective data for public health policymakers and health insurance companies in this regard. Thus, OMPs often represent medical breakthroughs, that may not have otherwise been achieved due to the otherwise “unfavourable” economics of drug research and development in rare diseases. We will present a model PE study, using cystic fibrosis (CF) as a model disease. An assessment of costs of illness of CF with regards to lung disease severity within the Czech (CZ) health care system will be provided. CF registry and health insurance data drawn from the Prague CF center (accounting for >50% of all patients) allowed prevalence-based cost of illness analysis. 267 cases stratified by their age, gender, CFRD, oxygen therapy and FEV1% [(“mild” (>70; % predicted; “moderate” (40< and ≤70); „severe“ (≤40))] were studied. HC costs were considered within a) in/outpatient care/surgery, b) pharmacotherapy/medical devices, c) lab. examination. Multivariate regression identified main “cost drivers”. As a result average (median) patients age was 17.4 (16.0) years; total mean (median) annual costs were equal to €4,272 (€977; in 2009 prices). As expected, there is a trend towards increased costs in severe cases. The mean (median) costs of mild, moderate and severe CF were €2,722 (€896), €6,508 (€1,084), and €12,956 (€5,944), respectively (p<0.001). The costs of medication and devices, examinations, and in/outpatient costs were: in the case of mild CF (€881, €1,204, €837), moderate CF (€2,073, €2,169, €2,730€) and severe CF (€5,389, €2,444, €5,900), respectively. Patients with moderate and severe CF had higher total costs by 52% (p=0.027) and by 140% (p<0.001) compared to mild cases. Females and patients with CFRD had higher total costs. Costs of CF care a) could be stratified according to the lung disease severity, b) are lower compared to other countries and c) form the basic understanding of for the introduction of CFTR-modulation therapies utilising OMPs.

VITAMIN K DEFICIENCY IN CYSTIC FIBROSIS - OWN EXPERIENCE

Jaroslaw Walkowiak, Prof. MD.

Department of Pediatric Gastroenterology and Metabolic Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

Vitamin K is a cofactor for γ -glutamylcarboxylase, which supports posttranslational carboxylation of proteins such as coagulation factors, osteocalcin and matrix Gla protein. Undercarboxylated forms of these proteins, appearing in vitamin K deficiency, are functionally defective; this may potentially result in a broad spectrum of abnormalities, including clotting disturbances, decreased bone mineral density and cardiovascular disease. Cystic fibrosis (CF) patients are at high risk for vitamin K deficiency.

In a large cohort of 146 supplemented CF patients vitamin K status was assessed using prothrombin induced by vitamin K absence (PIVKA-II) and undercarboxylated osteocalcin (u-OC). Pathological PIVKA-II concentrations and u-OC percentages were found in 38.4% and 30.8% of CF patients, respectively. Liver involvement, diabetes and glucocorticoid therapy were documented to be potential risk factors for vitamin K deficiency. Pathological concentrations of PIVKA-II occurred more frequently in patients with pancreatic insufficiency and those who have two severe mutations in both alleles of

the CFTR gene. However, it seems that there are no good predictive factors of vitamin K deficiency in supplemented CF patients in everyday clinical care.

In a unique group of 79 CF subjects who have never received vitamin K supplementation PIVKA-II and u-OC were abnormal in 56 (70.9%) and 45 (57.0%) patients, respectively. Patients with elevated PIVKA-II were significantly older and had lower Z-score values for body weight than those with its normal concentrations. On the other hand, patients with normal and pathological percentages of u-OC did not differ. Abnormal PIVKA-II and u-OC appeared more frequently in subjects with two severe CFTR mutations and with worse nutritional status. Vitamin K deficiency is highly prevalent in the natural course of CF. However, its occurrence cannot be predicted from the clinical picture alone.

The available data on the influence of liver cirrhosis on vitamin K status in CF patients is scarce. In a group of 27 CF subjects with liver cirrhosis PIVKA II concentrations were more frequently abnormal than in a group of 63 patients without liver cirrhosis (59.3% vs 34.9%). However, the frequency of vitamin K deficiency based upon u-OC percentages between the studied groups did not reach the level of significance (55.6% vs. 39.7%). In CF patients with liver cirrhosis vitamin K deficiency is not only more frequent, but also more severe. However, not liver cirrhosis, but the presence of a F508del CFTR mutation was documented to constitute an independent risk factor for vitamin K deficiency.

In summary, the effects of vitamin K1 supplementation are unsatisfactory. Early vitamin K supplementation in CF patients seems to be warranted. The available data are insufficient to precisely determine the supplementation dose. Therefore, constant monitoring of vitamin K status seems to be justified in CF patients.

MECONIUM ILEUS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS: DIAGNOSIS AND TREATMENT

E.Gudumac¹, S.Sciuca^{1,2}, L.Balanetchi¹, V.Petrovici², L.Sinitchii²

1 State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”

2 Mother and Child Institute

Chisinau, Republic of Moldova

Actuality. Meconium ileus is the earliest manifestation of cystic fibrosis (CF). Meconium ileus frequency of newborns with CF is 4-20% of cases. Mortality index of newborn with meconium ileus if surgery is very high (50-59%) and long-term survival - 57%.

Aim. Meconium ileus assessment in children with cystic fibrosis.

Methods. The study included 14 cases of meconium ileus appeared in neonatal children with CF. The diagnosis was confirmed by sweat test (>60) with the device “Macroduct”, extremely low values of fecal elastase-1 (<15), research CFTR mutations, histological examination of the pancreas in deceased children.

Results. Survival index of children with meconium ileus exposed to surgical treatment was 35.7%. Currently these 5 children with CF have aged within 1 year 3 months to 14 years. Surgery in children with meconium ileus was performed within the first 2 days after birth. One child had not needed the intestinal resection, and at 4 children was applied ileostomy. Restoring ileostomy and end-to-end anastomosis application was made within 2 weeks to

1 year 3 months with favorable developments for these children. A 14 years old boy after applying enterostomal at the first days of life had complications (peritonitis, destructive pneumonia), followed by three repeated surgeries, subsequently installed a adherents diseases, intestinal passage disorders, intestinal obstructions equivalents of meconium ileus at age 8 years, with enterostomal application for a period of two months.

Molecular-genetic research have identified 3 cases with genotype 508Fdel/X, 1 case 2184insA/c.531dup, and to one child CFTR mutations have not been identified.

The retrospective study included 9 children in neonatal and infant deaths, which developed at the first days after birth signs of intestinal obstruction associated with the absence of meconium elimination (5 children) or slow passage of meconium (3 children). Intestinal resection was performed at obstruction zone with enterostomal installation, reinstatement ileostomy with end-to-end anastomosis application was possible in 2 cases. The causes of death were sepsis, peritonitis and severe lung infections. CF diagnosis was confirmed postmortem by histological research of the pancreas - cystic changes of ductal and acinar origins, with different sizes and generalized in some cases - substitution of glandular structures by fibrous tissue and cell-fat.

Conclusion. Meconium ileus in the neonatal period have a severe evolution, requiring surgical treatments with modest success rates and major risks of unfavorable development for CF children.

BRONCHIECTASIS IN LUNG INFECTIONS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

S.Sciuca^{1,2}, L.Balanetchi¹, R.Selevestru¹, A.Cebanu²

1 State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”

2 Mother and Child Institute

Chisinau, Republic of Moldova

Aim. Evaluation of different types of bronchiectasis in patients with cystic fibrosis (CF) in relation to etiology of infectious lung diseases.

Methods. The study included a sample of 66 patients, monitored at Cystic Fibrosis Center in Republic of Moldova. Patients have performed bacteriological examination of sputum, by using the “Walk-Away 96” (Siemens, Germany), and lung radiography by HRCT (gold standard).

Results. 60,6% of CF patients in the study had developed bronchiectasis. By HRCT imaging examinations found the presence of bronchiectasis cylindrical type 80% (32 cases), sacciforme bronchiectasis – 70% (28 patients), at 25% CF patients – varicose bronchiectasis, in 15% cases – tubular bronchiectasis. In 2/3 cases CF patients are viewed 2 or more forms of bronchial dilatation.

Bronchial dilatations in patients with CF are due to lung infection and transmural inflammation that clinically presents with muco-purulent sputum. Thus, in patients with bronchiectasis was established bronchial colonization with *Ps.aeruginosa* in 10 cases (25%), with *S.aureus* – 8 cases (20%), mixed infection with *S.aureus* and *Ps.aeruginosa* – 19 cases (47,5%) and other pathogens in 3 cases (7,5%) compared with patients without

bronchiectasis which are predominantly lung infections caused by S.aureus 11 cases (42,3%), followed by infections with Ps.aeruginosa and S.aureus – 7 patients (26,92%), infections with Ps.aeruginosa – 5 patients (19,23%), other germs – 3 patients (11,53%).
Conclusions. CF patients frequently develop bronchiectatic changes, which are mainly caused by lung infections with Ps.aeruginosa and S.aureus, compared with patients without bronchiectasis that supports lung infections most commonly caused by S.aureus.

СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНЕ CFTR У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Т.А. Адян¹, А.А. Степанова¹, С.А. Красовский^{1,2}, А.В. Поляков¹

1. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», Москва, 115478

2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, 105077

Муковисцидоз (МВ) – одно из самых частых наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний среди представителей белой расы; характеризуется системным поражением желез внутренней секреции, имеет тяжелое прогрессирующее течение и значительно снижает качество и продолжительность жизни больных. Молекулярно-генетическая причина МВ – мутации гена CFTR, расположенного в локусе 7q31.2 и участвующего в создании регулируемого цАМФ хлорного канала на поверхности эпителиальных клеток. На данный момент описано около 2000 мутаций в гене CFTR.

Общезвестно, что профиль мутаций в гене CFTR весьма variabelен и широко варьирует в зависимости от географического положения и этнического происхождения. Так, особенностями спектра мутаций гена CFTR у российских больных МВ являются меньшая частота доминирующих в мире мутаций, таких как F508del, G542X, N1303K и др., единичная встречаемость мутаций G551D, 1717-1G>A, I507del и др. и наоборот – более высокая частота мутаций, являющихся относительно редкими в западноевропейских странах: CFTRdele2,3, E92K, 2184insA, 2143delT, 1677delTA, L138ins. Наряду с качественными различиями спектра мутаций, установлена более высокая встречаемость «мягких» мутаций в России по сравнению со странами Европы и, соответственно, «мягких» фенотипов. В настоящей работе проведен анализ данных молекулярно-генетического тестирования больных МВ в двух группах: детей и взрослых. Информация получена из архива лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ», а также использованы данные российского Регистра больных муковисцидозом. Цель исследования – определение частот встречаемости наиболее частых мутаций гена CFTR в изучаемых выборках.

В результате проведенного сравнительного анализа установлено, что мутации W1282X и 1677delTA в выборке взрослых больных МВ встретились значительно реже, чем у детей (1,0% и 2,4% для W1282X и 0,4% и 3,2% для 1677delTA); мутации

3849+10kbC>T и R334W в выборке взрослых больных МВ встретились значительно чаще, чем у детей (5,8% и 1% для 3849+10kbC>T и 1,3% и 0,2% для R334W). Известно, что фенотип и тяжесть течения МВ во многом определяются видом повреждения гена CFTR. Так, мутации W1282X и 1677delTA (относятся к I классу) приводят к нарушению синтеза полноразмерного белка и считаются «тяжелыми», обуславливающими тяжелые формы МВ; мутации 3849+10kbC>T (относится к V классу) и R334W (относится к IV классу) способствуют уменьшению количества функционального белка и нарушению проводимости ионов через канал, соответственно, и считаются «мягкими», обуславливая относительно доброкачественные формы заболевания с более поздним дебютом. Таким образом, показано, что генетический профиль детей и взрослых, больных МВ, variabelен: в выборке взрослых пациентов частота встречаемости «мягких» мутаций достоверно выше по сравнению с детьми. Высокая популяционная частота «мягких» мутаций в гене CFTR в РФ закономерно обуславливает значительную долю «мягких» форм заболевания, которые, в свою очередь, трудно клинически диагностируемы. Принимая во внимание данное обстоятельство, необходима повышенная настороженность врачей в отношении пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ПЕРМСКОМ КРАЕ

Т.А. Адян¹, А.А. Степанова¹, Н.Б. Мерзлова², С.А. Красовский³, В.В. Шадрина², А.В. Поляков¹

1. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва

2. ФГОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, Пермь

3. ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

Муковисцидоз – генетическое заболевание, протекающее с поражением различных органов и систем, часто приводящее к инвалидизации и снижению качества жизни пациентов. Внедрение неонатального скрининга на муковисцидоз резко улучшило раннюю диагностику заболевания, но для подтверждения диагноза требуется генетическое обследование больных, особенно если семья в последующем планирует пренатальную диагностику. Появление в последние годы генной терапии подчеркивает актуальность генетического исследования при муковисцидозе. Цель: Изучить генетические особенности больных муковисцидозом в Пермском крае.

Материалы и методы: Пермский край является крупным индустриальным регионом, находящимся на пересечении миграционных потоков. В Пермском региональном центре муковисцидоза наблюдается 76 пациентов в возрасте от 1 года до 45 лет, в среднем, 14,7±9,5 лет. Проведено исследование образцов крови больных муковисцидозом в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ» (г. Москва) на наличие 30 наиболее распространенных мутаций в гене CFTR:

CFTRdele2,3 (del21kb), F508del, 1507del, 1677delA, 2143delT, 2184insA, 394 delTT, 3821delT, L138ins, G542X, W1282X, N1303K, R334W, 3849+10kbC>T, 604insA, 3944delTG, S1196X, 621+1G>T, E92K, 3272-26A>G, 4015delA, 4022insT, W1282R, 3272-16T>A, 2785+5G>A, S466X, 2785+5G>A, 3120+1G>A, R347P, S945L. Троим больным проведено прямое секвенирование всей кодирующей последовательности и областей экзон-интронных соединений гена CFTR.

Результаты: Поиск мутаций в гене CFTR проведен у 74 больных (97,4%). Идентифицировано 87 патогенных аллелей (58,8%). Аллельные частоты выявленных мутаций распределились следующим образом: F508del – 33,8% (50 аллелей), CFTRdele2,3 (del21kb) – 4,7% (7 аллелей), L138ins – 4% (6 аллелей), 2143delT и N1303K – по 3,3% (по 5 аллелей каждая), 3272-16T>A – 2,7% (4 аллеля); мутации 3849+10kbC>T, S1196X, 621+1G>T, E92K, 3944delGT, 2789+5G>A встретились с частотой по 0,7% каждая (выявлены однократно). В результате секвенирования гена CFTR обнаружены мутации с.580G>A, A141D, 3849G>A в гетерозиготном состоянии, аллельная частота которых составила 0,7%. У одного пациента, который наблюдался с диагнозом муковисцидоз, выявлен 5T-аллель IVS-8T-полиморфизма в сочетании с мутацией L138ins. В ходе исследования 41,2% патогенных аллелей не идентифицировано.

Выводы: Наиболее частой мутацией в гене CFTR у больных муковисцидозом в Пермском крае явилась F508del (33,8%), что реже, чем в других регионах России. В связи с тем, что население Пермского края генетически разнообразно, поиск мутаций в гене CFTR с помощью стандартных панелей в данном регионе низкоинформативен. У одного пациента с муковисцидозом выявлен 5T-аллель IVS-8T (TT-полиморфизм), что требует дополнительного изучения.

КЛИНИКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОВИСЦИДОЗА В АРМЯНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

С.А. Аругюнян¹, В.С.Багдасарян², А.Т.Кристосдурян³, К.Г.Симонян⁴
1,2,3,4 Кафедра Педиатрии #1. Ереванского Государственного Университета, Университетская клиника "Мурацан", Центр Муковисцидоза, Педиатрическая клиника #1, Ереван, Армения

Муковисцидоз (МВ)- частое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание с полиорганным поражением. В настоящее время известно 2100 мутаций гена МВ (www.genet.sickkids.on.ca), частота которых варьирует в разных этнических группах. Выше указанная генетическая гетерогенность обуславливает выраженный полиморфизм клинических поражений МВ от классических форм до атипичных с поздней презентацией и поражением одного органа.

Цель работы:

Изучение типов манифестации и сроков диагностики МВ у армянских больных с акцентом на генофенотипические корреляции.

Методы и материалы

Проведен ретроспективный анализ карт 51 больного от 3 мес до 23 лет в

армянском центре Муковисцидоза, а также данных 4 больных детей армянского происхождения за пределами Армении. У 44 больных диагноз МВ выставлен в раннем детском возрасте на основании клинических данных, лабораторного подтверждения дисфункции гена МВ (потовый тест) и /или генетического исследования, неонатального скрининга (больные проживающие за рубежом): У 6 больных болезнь манифестировало синдромом псевдо- барттера и гиповолемией в грудном возрасте, у 2-х- поздним витамин К дефицитным геморрагическим синдромом (late VDKB bleeding), у 2-х- затяжной желтухой новорожденных. Мекониальный илеус наблюдался у двоих больных, двое презентировали с синдромом кишечной псевдообструкции и кишечной непроходимостью. В остальных случаях болезнь манифестировало классически с ассоциированной гипоэлектролитемией у большинства больных. Во всех случаях наблюдалось типичное течение заболевания с выявлением высоких показателей потового теста. Генетическая детекция одной или двух преимущественно тяжелых мутаций в гомо- и компаундном состояниях (F508del, 2183AA>G,G542X, W1282X, 2184delA, N1303K, G551D, 3659delC) у 22 больных. Сочетание одной легкой (R1066H) и одной тяжелой мутаций (F508del) выявлено у больной, американки по отцовской линии (отец носитель мутации F508del).

У 11 больных констатирована поздняя диагностика муковисцидоза: нетяжелое клиническое течение с сохранной функцией поджелудочной железы и преимущественным поражением легких и параназальных синусов с выявлением специфических микробов и положительной потовой пробой наблюдалось у 10 больных, умеренное поражение дыхательной системы с рецидивирующими панкреатитами и диагностическо- значимыми результатами потовой пробы- у одного. При формах заболевания с поздней презентацией у 2 больных обнаружены варьирующие мутации -5T/N (cfr2.org), у одного больного нетяжелая мутация, мутации не обнаружены у 8 больных.

Выводы:

Огромное число мутаций, варьирование в разных этнических группах обуславливают разнообразие клинической манифестации и течения заболевания, приводящих к поздней диагностике заболевания, особенно при отсутствии неонатального скрининга и популяционно- значимого панеля мутации.

К ВОПРОСУ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МУКОВИСЦИДОЗА С СИНДРОМОМ ЙОХАНСОНА- БЛИЗЗАРДА

Н.И.Барбова^{1,2}

1. МСПУ Институт Матери и Ребенка, г. Кишинев, Республика Молдова

2. Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, г.Кишинев, Республика Молдова

Патология поджелудочной железы у детей продолжает оставаться одним из самых сложных разделов детской гастроэнтерологии, поскольку ее симптомы могут

быть сходными с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а точная верификация затруднена вследствие ограниченных возможностей диагностики. Синдром Йохансона—Близзарда характеризуется тяжелой панкреатической недостаточностью с множественными пороками развития и нанизмом. Синдром относится к редким заболеваниям и впервые был описан Йохансоном и Близзардом в 1971 г. В мире до настоящего времени описано не более 60 случаев этого заболевания.

Цель настоящей работы – показать трудности дифференциальной диагностики кишечной формы муковисцидоза (МВ) с Синдромом Йохансона—Близзарда у больного с экзокринной панкреатической недостаточностью.

Материал и методы. В работе использованы клинико-генеалогический, биохимический и молекулярно-генетический методы. В настоящем сообщении мы представляем собственное наблюдение пациентки с Синдромом Йохансона—Близзарда, которая находилась под нашим наблюдением в течение 4-х лет.

Впервые больная в возрасте 6 месяцев поступила в Институт Матери и Ребенка в 2012 г. с симптомами тяжелой экзокринной панкреатической недостаточности: стул до 10-12 раз в сутки, стеаторея, гипотрофия, мышечная гипотония. Предполагаемый диагноз – МВ, кишечная форма. Из-за отсутствия у ребенка бронхолегочных проявлений и повышенного уровня хлоридов пота, присущих МВ, этот диагноз был исключен. Учитывая, что в копрограмме отмечено наличие нейтрального жира (стеаторея 1-го типа), а концентрация панкреатической эластазы в кале составляла 16 мкг/г кала, был заподозрен Синдром Швахмана — Даймонда, главными проявлениями которого служат врожденная недостаточность поджелудочной железы и гематологические отклонения. В дальнейшем этот диагноз был исключен в связи с отсутствием костных и гематологических нарушений, характерных для данного синдрома. Ребенок наблюдался с диагнозом: Врожденная панкреатическая недостаточность, синдром нарушенного кишечного всасывания. Получал заместительную ферментотерапию препаратом «Креон» в дозе до 60 000 ЕД/сут при массе 6 кг.

Впервые диагноз синдрома Йохансона—Близзарда был заподозрен в декабре 2012г автором на консультации в Центре Медицинской генетики Института Матери и Ребенка на основании особенностей фенотипа: высокая линия лба, редкие волосы, участки гнездной алопеции с рубцово-измененной кожей по средней линии и спереди, гипоплазия крыльев носа и суженный нос. Впоследствии ребенок был консультирован и обследован в Италии. На основании молекулярно-генетического исследования (детекция 35 CFTR-мутаций) диагноз МВ был исключен. Мутации в гене SBDS (с.183_184delinsST и с.258+2T>C), наиболее часто встречающиеся при синдроме Швахмана — Даймонда, не были идентифицированы, что позволило исключить и этот диагноз. На основании фенотипической картины был выставлен диагноз: Синдром Йохансона—Близзарда.

Выводы. У больного с выраженной стеатореей 1-го типа (нейтральный жир) и низких значениях эластазы-1 в кале в первую очередь необходимость исключить МВ. Синдром Йохансона—Близзарда относится к редким орфанным. При этом заболевании отмечается ряд фенотипических особенностей, не характерных для МВ.

ПРЕНАТАЛЬНОЕ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ СЕМЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

Н.И.Барбова^{1,2}

1. МСПУ Институт Матери и Ребенка, г. Кишинев, Республика Молдова

2. Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемичану, г.Кишинев, Республика Молдова

Одним из важнейших этапов в профилактике муковисцидоза (МВ) является медико-генетическое консультирование (МГК) в семьях высокого риска. Последние два десятилетия стремительного развития пренатальной диагностики (ПД), привели к необходимости выделения так называемого «пренатального медико-генетического консультирования» (ПМГК), решающего вопросы дородовой диагностики наследственных заболеваний. Генетический риск при МВ высок (25%), поэтому ранее большинство семей не решались на деторождение. Благодаря ПД генетическое консультирование перешло от вероятностных прогнозов к конкретной помощи семье с МВ, в которой появился реальный шанс родить здорового ребенка.

Цель исследования – анализ ПМГК в семьях с высоким генетическим риском МВ. Материалы и методы. Были проанализированы результаты ПМГК 22 семей с МВ, которым было проведено МГК в Центре Репродуктивного здоровья и Медицинской Генетики за период с 2001 по 2016 гг. После установления ребенку клинического диагноза МВ и последующей ДНК-диагностики, в каждом случае проводилась оценка её результатов. При идентификации одной или двух мутаций гена CFTR, семья считалась «частично информативной» или «информативной» соответственно, и при повторном МГК обсуждались возможности проведения индивидуальной ПД МВ в каждой семье. Следующими этапами ПМГК были следующие: помощь врача в принятии решения относительно дальнейшего репродуктивного поведения; применение ПД в «информативных» семьях в случае желания продолжить деторождение и заключительное консультирование по результатам ПД. Для ПД были исследованы 34 образца ДНК, полученных из амниоцитов или ворсинок хориона, забор которых осуществляли методами амниоцентеза и биопсии хориона. Оценка эффективности МГК при МВ проводилась путем анализа репродуктивного поведения супругов. При этом решение о дальнейшем деторождении принимали сами супруги, получившие максимально объективную информацию.

Результаты и обсуждения. Предыдущими исследованиями было показано, что в Молдове в 38,6% случаев мутации гена CFTR остаются неидентифицированными, и лишь в 40,1% случаев удается идентифицировать обе CFTR-мутации. Мутация F508del встречается с частотой 53,21%, G542X – 1,79, 2789+5G>A – 1,07%, 2184insA – 1,07%, с частотой 0,71% встречаются мутации N1303K, 3849+10 kbC- >T и 1898+G>A. Большинство мутаций в гене CFTR у больных МВ в Молдове являются редкими (< 0,5%). Доля «информативных» семей при анализе гена CFTR составила 60,9% (39 семей из 64 обратившихся). В этих семьях проведено ПМГК, 22 из них (34,4%) решили продолжить деторождение. Половина консультируемых (11 семей)

воспользовались методом ПД, причем одна семья трижды. В 5 случаях помощь в ее проведении оказывали специалисты из Франции, России и Украины. За период с 2001 по 2015 годы в Молдове было проведено 13 процедур ПД МВ в 11 семьях. Главный итог ПМГК 22 семей, отягощенных МВ, что в 11 из них, прошедших ПД, не родились больные дети (без консультации они бы родились): в 9 семьях родились здоровые дети после ДНК-исследования плода, а в 7-ми семьях, отказавшихся от ПД, родились больные МВ.

Вывод. ПМГК с ПД является необходимым звеном профилактической помощи семьям с наследственной отягощенностью МВ и является обязательным для лиц, у которых определено носительство CFTR-мутаций.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Т.Г. Васильева¹, М.Ф. Киняйкин², С.В. Воронин¹, А.В. Колмыкова³

1. ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»,
2. КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1»,
3. КГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №2», Владивосток, Россия

Актуальность. Достоверное увеличение удельного веса взрослых пациентов в 7,9 раза, сокращение сроков верификации муковисцидоза (МВ) в 5,3 раза подтвердили эффективность проводимой работы в Приморском крае с данным контингентом больных. Однако проблема МВ остается актуальной.

Материалы исследования. За 17 лет работы под нашим динамическим наблюдением находились 102 пациента с верифицированным диагнозом МВ. По результатам комплексного обследования и наблюдения были получены следующие данные.

Полученные результаты. Частота МВ в Приморском крае в настоящее время составляет 2,69 на 100 тыс. населения, а по результатам неонатального скрининга - 1 больной ребёнок на 6613 новорождённых. Возрастной диапазон больных МВ в среднем составляет 13,5±8,4 лет. Девочки и мальчики болеют МВ практически с одинаковой частотой. Однако за последние три года из 11 детей с впервые выявленным заболеванием девочек было 8. А в структуре 15 умерших детей - 10. Среди взрослых пациентов мужчины составляют большинство - 77,8%. Возраст постановки диагноза у детей был в пределах 0,7±0,4 лет. Средний возраст пациентов, у которых МВ был диагностирован терапевтами, составил 24,4±5,2 года.

Структура полиморфизмов CFTR больных МВ в Приморском крае существенно не отличается от Российских показателей. Чаще выявляются «тяжёлые» мутации. У 33,8% (преимущественно взрослые пациенты) мутации гена МВ не установлены. Внедрение пренатальной диагностики МВ позволило в одном случае из четырех обследований верифицировать диагноз у плода. Игнорирование родителями консультаций генетиков, отказ от пренатального исследования закончилось повторным рождением больных МВ в 2-х семьях.

Основными клиническими проявлениями манифестации заболевания у детей были длительный кашель (81,7%), рецидивы бронхообструктивного синдрома (64,8%),

затяжные или повторные пневмонии (85,9%), дистрофия по типу гипотрофии/ гипостатуры (90,1%), синдром псевдоБартерра (5,8%), пролапс прямой кишки (13,5%), мекониевый илеус (4,2%). Взрослые пациенты с выставленным диагнозом МВ после 18 лет (n=7) длительно наблюдались у терапевтов с другой хронической патологией лёгких. Актуальным остается широкая распространённость аллергических заболеваний при МВ (у 34,6% детей).

Среди микробных патогенов в мокроте больных преобладали St.aureus (51%), Paeruginosa (38,5%), неферментирующая грамотрицательная флора (31,8%). Увеличилась частота инфицирования B. ceracia complex с 4,5% в 2014 г. до 7,6% в 2016 г. Были установлены достоверные разнонаправленные связи между частотой неблагоприятного исхода и возрастом появления первых признаков хронической гипоксии (r=-0,77), продолжительностью заболевания (r=+0,43), степенью инфицирования P. aeruginosa (r=+0,68), тяжестью нутритивной недостаточности (r=+0,78), частотой обострений воспалительного процесса (r=+0,48).

Выводы. В Приморском крае имеются все возможности для своевременной диагностики МВ, для установления факторов риска, прогнозирования в различных возрастных группах. Остаются проблемы, связанные с информированностью практических врачей, пациентов о группах риска, об имеющихся возможностях диагностики, современной терапии. Актуальна проблема преемственности между педиатрической и терапевтической службой, создания оптимальных условий пребывания больных в стационарах.

ПОКАЗАТЕЛИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Т.Г. Васильева, О.А. Когут

ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», Владивосток, Россия

Актуальность. Несмотря на явные успехи в области ранней диагностики муковисцидоза (МВ), в пролонгировании и улучшении качества жизни больных, остаются актуальными вопросы прогнозирования течения болезни, приверженности пациентов к пожизненной, систематической терапии, реабилитации, контроля и взаимодействия больного и врача. Одним из самых частых клинических критериев при формировании группы риска МВ и прогнозировании неблагоприятного исхода МВ является степень нутритивной недостаточности.

Целью исследования выявить клинические и лабораторные особенности экзокринной функции поджелудочной железы больных МВ в зависимости от клинических особенностей течения болезни.

Материалы и методы. Нами было обследовано 35 больных детей с верифицированным диагнозом МВ. У каждого пациента в динамике был изучен уровень фекальной эластазы-1 (ФЭ-1; метод иммуноферментного анализа; ScheBo Biotech, Германия). Ранжирование результатов уровня ФЭ-1: норма (более 200 мкг/г каловых масс), умеренно-лёгкая (100-200 мкг/г кала) и тяжёлая степень (менее 100 мкг/г кала) экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Для статистической

обработки материалов исследования был использован пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 для персонального компьютера в операционной среде «Statistika for Windows - 2000». С подсчётом t-критерий Стьюдента, степени достоверности (p), коэффициента линейной корреляции Спирмена.

Полученные результаты. Среднее значение параметра составила $131,58 \pm 122,47$ мкг/г. Колебания показателей были значительные от 0,2 (погибший ребёнок, не получавший из-за отказа родителей заместительную терапию) до 790 мкг/г (лёгкая форма болезни). Ранжирование уровня фекальной эластазы-1 в зависимости от тяжести болезни составили: $572,33 \pm 19,221$, $372,00 \pm 11,472$ и $86,71 \pm 3,863$ мкг/г ($t_{1-2}=8,95$; $t_{1-3}=24,77$, $t_{2-3}=23,57$; $p < 0,001$), соответственно лёгкой, средней и тяжёлой степени. При проведении корреляционного анализа зависимости ФЭ-1 от основных показателей, отражающих нутритивный статус больного МВ, были получены следующие данные. Уровень ФЭ-1 зависил от тяжести болезни ($r = -0,75$), наличия ректального пролапса и мекониевого илеуса ($\text{ФЭ}1 = 47,14 \pm 25,06$ мкг/г; $r = -0,80$; $p < 0,05$), синдрома псевдоБартерра ($r = +0,43$; $p > 0,05$; средний показатель фермента в группе = $387,25 \pm 248,83$ мкг/г), индекса массы тела ($r = +0,44$; $p < 0,05$). Но при этом, распределив ИМТ детей по перцентилям, сила корреляции стала более выраженной ($r = +0,65$; $p < 0,01$). Для таких показателей, как давность заболевания, возраст больного установить достоверность их влияния на уровень ФЭ-1 не удалось ($r = +0,28$; $p < 0,05$). Остается вопрос о корреляции доз ферментов в начале заместительной терапии и в динамике болезни с уровнем ФЭ1.

Выводы. Нутритивная недостаточность не зависит от давности заболевания, половой принадлежности. Такие клинические проявления, как мекониевый илеус, ректальный пролапс, дефицит веса (ИМТ) на фоне тяжёлого течения заболевания, низкий уровень ФЭ-1 являются объективными критериями степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Высокие показатели ФЭ-1 у детей с МВ, перенесших в анамнезе синдром псевдо – Бартерра, объяснить полностью сложно. Вероятно, у данного контингента больных имеются особенности комплексного воздействия на минеральный обмен: особенности работы хлорного канала, гормонов, тубулярного аппарата почек, вегетативной нервной системы при достаточно сохранной экзокринной функции поджелудочной железы. Но это требует подтверждения дополнительными исследованиями.

ЭКЗОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Т.Г. Васильева, О.А. Когут

ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», Владивосток, Россия

Актуальность. Несмотря на явные успехи в области ранней диагностики муковисцидоза (МВ), в пролонгировании и улучшении качества жизни больных, остаются актуальными вопросы прогнозирования течения болезни, приверженности пациентов к пожизненной, систематической терапии, реабилитации, контроля и взаимодействия больного и врача. Одним из самых частых клинических критериев

при формировании группы риска МВ и прогнозировании неблагоприятного исхода МВ является степень нутритивной недостаточности.

Целью исследования выявить клинические и лабораторные особенности экзокринной функции поджелудочной железы больных МВ в зависимости от клинических особенностей течения болезни.

Материалы и методы. Нами было обследовано 35 больных детей с верифицированным диагнозом МВ. У каждого пациента в динамике был изучен уровень фекальной эластазы-1 (ФЭ-1; метод иммуноферментного анализа; ScheVo Biotech, Германия). Ранжирование результатов уровня ФЭ-1: норма (более 200 мкг/г каловых масс), умеренно-лёгкая (100-200 мкг/г кала) и тяжёлая степень (менее 100 мкг/г кала) экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Для статистической обработки материалов исследования был использован пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 для персонального компьютера в операционной среде «Statistika for Windows - 2000». С подсчётом t-критерий Стьюдента, степени достоверности (p), коэффициента линейной корреляции Спирмена.

Полученные результаты. Среднее значение параметра составило $131,58 \pm 122,47$ мкг/г. Колебания показателей были значительные от 0,2 (погибший ребёнок, не получавший из-за отказа родителей заместительную терапию) до 790 мкг/г (лёгкая форма болезни). Ранжирование уровня фекальной эластазы-1 в зависимости от тяжести болезни составили: $572,33 \pm 19,221$, $372,00 \pm 11,472$ и $86,71 \pm 3,863$ мкг/г ($t_{1-2}=8,95$; $t_{1-3}=24,77$, $t_{2-3}=23,57$; $p < 0,001$), соответственно лёгкой, средней и тяжёлой степени. При проведении корреляционного анализа зависимости ФЭ-1 от основных показателей, отражающих нутритивный статус больного МВ, были получены следующие данные. Уровень ФЭ-1 зависил от тяжести болезни ($r = -0,75$), наличия ректального пролапса и мекониевого илеуса ($\text{ФЭ}1 = 47,14 \pm 25,06$ мкг/г; $r = -0,80$; $p < 0,05$), синдрома псевдоБартерра ($r = +0,43$; $p > 0,05$; средний показатель фермента в группе = $387,25 \pm 248,83$ мкг/г), индекса массы тела ($r = +0,44$; $p < 0,05$). Но при этом, распределив ИМТ детей по перцентилям, сила корреляции стала более выраженной ($r = +0,65$; $p < 0,01$). Для таких показателей, как давность заболевания, возраст больного установить достоверность их влияния на уровень ФЭ-1 не удалось ($r = +0,28$; $p < 0,05$). Остается вопрос о корреляции доз ферментов в начале заместительной терапии и в динамике болезни с уровнем ФЭ1.

Выводы. Нутритивная недостаточность не зависит от давности заболевания, половой принадлежности. Такие клинические проявления, как мекониевый илеус, ректальный пролапс, дефицит веса (ИМТ) на фоне тяжёлого течения заболевания, низкий уровень ФЭ-1 являются объективными критериями степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Высокие показатели ФЭ-1 у детей с МВ, перенесших в анамнезе синдром псевдо – Бартерра, объяснить полностью сложно. Вероятно, у данного контингента больных имеются особенности комплексного воздействия на минеральный обмен: особенности работы хлорного канала, гормонов, тубулярного аппарата почек, вегетативной нервной системы при достаточно сохранной экзокринной функции поджелудочной железы. Но это требует подтверждения дополнительными исследованиями.

МЕСТО МУКОВИСЦИДОЗА В СТРУКТУРЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ.

Э.В. Водовозова¹, Л.Н. Леденева¹, Т.А.Пономарева¹, М.С. Пустабаева¹, Л.В. Степаненко²

1 – ФГБОУ ВО «СтГМУ» МЗ РФ, г. Ставрополь, РФ

2 – ГБУЗ СК «ГДКП № 2», г. Ставрополь, РФ

Учитывая, что одной из основных проблем пульмонологии детского возраста является тенденция к хронизации неспецифических заболеваний легких, целью настоящего исследования было изучение структуры хронической бронхолегочной патологии у детей и подростков Ставропольского края (СК).

Задачи исследования:

1. Определить место муковисцидоза (МВ) в структуре госпитализированных больных с хронической бронхолегочной патологией.
2. Изучить динамику госпитализации пациентов с МВ в течение периода с 1999 по 2015гг.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения (ПО) ГБУЗ СК «КДКБ» и ГБУЗ СК «ГДКП № 2», г. Ставрополя в период с 1999 по 2015гг. В исследуемую группу вошли 15753 пациента в возрасте от 1 месяца до 18 лет с различной хронической бронхолегочной патологией. Применялись различные методы статистики медико-демографических процессов. Все исследования проводились после подписания информационного согласия пациентов и /или родителей. Данные являются репрезентативными и достоверными с позиции доказательной медицины.

Полученные результаты. На первом месте в структуре хронической бронхолегочной патологии при госпитализации стоят больные, страдающие бронхиальной астмой (78,8%), на втором – муковисцидозом (4,8%), на третьем – аномалией трахеобронхиального дерева (3,8%), на четвертом – деформирующим бронхитом (2,8%), пороки развития легких и хронические бронхиты (по 2,5%) заняли пятое место, пневмосклероз (2,1%) – шестое, бронхоэктазы (1,0%) – седьмое и бронхолегочная дисплазия (0,6%) восьмое.

Таким образом, среди наследственной патологии бронхолегочной системы в СК первое место занимает муковисцидоз (МВ).

В 1999 году в ПО ГБУЗ СК «КДКБ» было госпитализировано 7 (0,9%) детей с МВ из общего числа стационарных больных, в 2003 году – 13 (1,7%), в 2010 – 54 (5,1%), в 2015 году – 34 (3,2%). Деление на данные временные промежутки связано с тем, что начиная с 2004 года в СК все больные МВ были переведены на базисные схемы лечения, соответствующие мировым стандартам. Кроме этого повысилась выявляемость больных с выделением групп риска, подлежащих проведению пилокарпинового теста, улучшением пропаганды клиники заболевания среди медицинского персонала, внедрением в практику неонатального скрининга в 2006 году и Регистра больных МВ в 2010 году. Динамика выживаемости детей СК показала, что в период с 1999 по 2003 гг. она составила 5,3 года, в 2003 году – 5,8 и в 2014 году – 11,2 лет.

Выводы. Первое место среди наследственной патологии бронхолегочной системы в СК занимает МВ. С момента возникновения регионального центра госпитализация больных МВ неуклонно росла до 2010 года, но с присоединением СК к Регистру больных МВ РФ рост госпитализации заметно снизился.

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ, СТРАДАЮЩИХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ПО ДАННЫМ СПИРОГРАФИИ.

Э.В. Водовозова¹, Л.Н. Леденева¹, Т.А.Пономарева¹, М.С. Пустабаева¹, Е.А. Енина²

1 – ФГБОУ ВО «СтГМУ» МЗ РФ, г. Ставрополь, РФ

2 – ГБУЗ СК «КДКБ», г. Ставрополь, РФ

Результаты длительного наблюдения за большой группой (около 5000) больных по данным Российского Центра Муковисцидоза и Научно-Клинического Отдела Муковисцидоза ГУ МГНЦ РАМН показали, что при муковисцидозе (МВ) нутритивный статус и состояние функции внешнего дыхания взаимосвязаны. Массо-ростовое соотношение (МРИ) и показатели функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ и ОФВО) считаются самыми чувствительными показателями клинического состояния больного.

Цель исследования. Оценка функции внешнего дыхания у детей старше 6 лет больных МВ.

Задачи исследования.

1. Оценить функцию внешнего дыхания детей Ставропольского края (СК), страдающих МВ в период с 1999 по 2015 годы.
2. Выявить корреляционную связь между физическим развитием и нарушением функции дыхания у исследуемого контингента.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения (ПО) ГБУЗ СК «КДКБ» г. Ставрополя в период с 1999 по 2015 годы (1999-2003 – I группа и 2004-2015 – II группа). В исследуемые группы вошли 56 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет с МВ. Исследовались показатели МРИ, ОФВ1 и ФЖЕЛ. Полученные данные обработаны с помощью статистического пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoftInc., США) и пакета программных приложений MicrosoftExcel (MicrosoftCorp., США). Данные являются репрезентативными и достоверными с позиции доказательной медицины.

Полученные результаты. Показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ в I группе были достоверно ниже, чем II. Тем не менее, у детей СК даже в период с 2004 по 2015 гг. ОФВ1 и ФЖЕЛ были меньше по сравнению с соответствующими показателями больных МВ детей в г. Москве.

Анализ корреляционных связей выявил прямую корреляционную зависимость между во МРИ обследуемых детей ОФВ1 и ФЖЕЛ за периоды 1999-2003гг и 2004-2015 гг. (Индекс корреляции (r) между МРИ и ОФВ1 в период с 1999 по 2003 гг. равен + 0,76, между МРИ и ФЖЕЛ r = + 0,74; в период с 2004 по 2015 гг. между МРИ и ОФВ1 r = + 0,71 и между МРИ и ФЖЕЛ r = + 0,86.). По мере

прогрессирования хронического бронхо-легочного процесса отмечается снижение объема форсированного выдоха (ОФВ 1) и ФЖЕЛ. Рентгенологический индекс по Криспину-Норману с возрастом имел тенденцию к увеличению в изучаемый временной период.

Выводы. Выявлено, что удельный вес пациентов, имевших нормальные показатели внешнего дыхания, увеличился за прошедшие 14 лет, а доля больных со значительными нарушениями имела тенденцию к снижению с 1999 по 2015 гг. Выявлена прямая корреляционная связь между физическим развитием и функцией внешнего дыхания у детей СК, страдающих МВ.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ, СТРАДАЮЩИХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.

Э.В. Водовозова¹, Л.Н. Леденева¹, Т.А. Пономарева¹, М.С. Пустабаева¹, Л.В. Степаненко²

1 – ФГБОУ ВО «СтГМУ» МЗ РФ, г. Ставрополь, РФ

2 – ГБУЗ СК «ГДКП № 2», г. Ставрополь, РФ

Состояния здоровья больных муковисцидозом (МВ), основными составляющими которого являются физическое развитие и качество жизни (КЖ), - важная медико-социальная проблема.

Цель исследования. Изучить и оценить состояние здоровья детей Ставропольского края (СК), больных муковисцидозом.

Задачи исследования.

1. Изучить физическое развитие детей СК, страдающих МВ.
2. Оценить КЖ детей СК, страдающих МВ.

Материалы и методы исследования. исследованы физическое развитие и КЖ детей различного возраста, страдающих смешанной формой МВ, наблюдающихся в пульмонологическом отделении (ПО) ГБУЗ СК «КДКБ» г. Ставрополя. Исследовались показатели массы, роста и массо-ростовой индекс (МРИ) в различных возрастных группах. Для расчета МРИ мы пользовались специальной линейкой (Cole's growth assessments sliderule. Физический статус 96 детей с МВ проанализирован в 4 группах: до 3 лет, от 4 до 7 лет, от 7 до 14 лет и от 15 до 18 лет. Контролем служили данные и перцентильные таблицы, рекомендуемые ВОЗ. КЖ оценивалось по опроснику PedsQL4.0 (физическое функционирование (ФФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), социальное функционирование (СФ), школьное функционирование (ШФ)). Ответы детей дублировались родителями (опекунами). Общее количество баллов рассчитывалось по 100-балльной шкале: чем выше итоговая величина, тем лучше КЖ ребенка. КЖ исследовалось у 23 детей школьного возраста в 2013 году. Контрольная группа - 30 детей такого же возраста, не страдающие хроническими заболеваниями и не относящиеся к группе часто болеющих детей. Полученные данные обработаны с помощью статистического пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США) и пакета программных приложений Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). Данные являются репрезентативными и достоверными с позиции доказательной медицины.

Результаты работы. Несмотря на тенденцию к улучшению антропометрических данных у детей СК, страдающих МВ, большинство из них отставали в физическом развитии от здоровых сверстников, особенно по массе тела, причем это отставание наиболее выражено в группе детей от 15 до 18 лет. По росту как раньше, так и в настоящее время, больные дети находились на нижней границе возрастной нормы. Показатели массы, роста и МРИ у детей СК, страдающих МВ в период с 1999 по 2015 годы практически не отличаются от таковых у детей с МВ в РФ и ниже, чем у жителей г. Москвы ($p \geq 0,05$). Изучение КЖ подростков СК, страдающих МВ, выявило наиболее низкие баллы по физическому здоровью, эмоциональному функционированию и адаптации в школе, тогда как их социальное развитие соответствовало таковому у здоровых сверстников выбранного региона, но было несколько ниже, чем у подростков, страдающих МВ в других областях России и пациентов, с иными болезнями органов дыхания, как по мнению пациентов, так и по ответам их родителей, которые оценивают КЖ своих детей несколько ниже, чем сами дети по всем параметрам, кроме эмоционального функционирования. Выводы. Дети СК, страдающие МВ, отстают в физическом развитии не только от здоровых сверстников, но и от больных МВ, живущих в других регионах РФ и от пациентов с другими болезнями органов дыхания. Такая же картина наблюдается и при изучении КЖ нашего контингента больных.

КОВАРНЫЙ АХРОМОБАКТЕР И РОДСТВЕННЫЕ ЕМУ БАКТЕРИИ

О.Л. Воронина¹, Н.Н. Рыжова¹, М.С. Кунда¹, Н.Е. Шаропова¹, Е.И. Аксенова¹, Е.Л. Амелина², О.И. Симонова³, А.В. Лазарева³, Н.И. Буркина³, С.Ю. Семькин⁴, А.Г. Чучалин², А.А. Баранов³, А.Л. Гинцбург¹

1 – ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

2 – НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

3 – ФГАУ ННПЦЗД Минздрава России, Москва, Россия

4 – ФГБУ РДКБ Минздрава России, Москва, Россия

Введение. В условиях нарушенного гомеостаза в легких пациентов с МВ особенно комфортно чувствуют себя микроорганизмы класса Gammaproteobacteria, прежде всего, Pseudomonas aeruginosa. Однако и Betaproteobacteria не уступают им в опасности, хотя только Burkholderia ceracia complex (Bcc) регулярно отражаются в отчетах Национальных регистров больных МВ. Вместе с тем, Achromobacter spp., выявленный впервые у больных МВ в США в начале 1980-х и с 1995 г. регистрируемый в этой стране, вызывает столь же сильный гуморальный и клеточный ответ у пациентов, как и P. aeruginosa, провоцируя усиление воспаления в легких и других отделах респираторного тракта. В задачу нашего исследования входило своевременное выявление и изучение разнообразия представителей Betaproteobacteria в выборке регулярно госпитализируемых пациентов с МВ.

Материалы и методы. Образцы мокроты, трахеального аспирата, лаважа верхнечелюстных синусов 475 пациентов 1949-2016 г.г. (медиана 18 лет) были проанализированы с помощью мультилокусного секвенирования (MLST, MultiLocus

Sequence Typing), как по протоколам, опубликованным на сайте MLST, так и по разработанным в лаборатории, а также с применением массового параллельного секвенирования. Полногеномное секвенирование штамма *A. ruhlandii* ST36 проводили на платформе 454 Roche.

Результаты. Бактерии четырех родов Burkholderiales были выявлены у пациентов выборки. 34% больных МВ были инфицированы *Bcc*, 21% - *Achromobacter* spp., 12% - *Lautropia mirabilis*, 1% - *Pandoraea pnomenus*. 91% *Bcc* представляла *B. cenocepacia*, несмотря на выросшее видовое разнообразие этой группы: к ранее известным у Российских больных видам *B. multivorans*, *B. contaminans*, *B. vietnamiensis* добавились *B. gladioli* и *B. cenocepacia*. Российский эпидемический генотип *B. cenocepacia* ST709 лидирует, и выявлен у 71% пациентов группы *Bcc*.

Среди инфицированных *Achromobacter* spp. 58% составляют пациенты с *A. ruhlandii*. Российский эпидемический генотип *A. ruhlandii* ST36 обнаружен у 36% этой группы, самому младшему из которых был 1 г, 5 мес. Массовое параллельное секвенирование подтвердило высокую долю *A. ruhlandii* не только в бактериоме легких инфицированных пациентов, но и в верхнечелюстных синусах. Полногеномное секвенирование *A. ruhlandii* ST36 (Accession Number CP017433) показало высокий потенциал устойчивости штамма к антибактериальным препаратам и арсенал факторов патогенности, а также позволило выявить в GenBank генетически родственные штаммы, выделенные от больных МВ на других континентах. Штамм *A. xylosoxidans* MN001 (CP012046.1), изолированный в США, по данным MLST анализа является *A. ruhlandii* ST 36. К этому же генотипу относится штамм *A. ruhlandii* 7022 (LVKN01), выделенный в Бразилии. Таким образом, *A. ruhlandii* ST36 имеет межконтинентальное распространение среди больных муковисцидозом.

L. mirabilis, в большем проценте случаев представленная у детей, и обнаруживаемая у пациентов с 1г, 1мес, сильно отличается по размеру генома от других представителей Burkholderiales. Ее роль в патогенезе заболевания еще предстоит определить.

Заключение. Таким образом, разнообразные представители порядка Betaproteobacteria с высокой частотой инфицируют дыхательные пути больных МВ, обладают высоким потенциалом патогенности, который своевременно может быть выявлен с помощью молекулярно-генетических методов.

МИКРОБИОМ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ КАК ИНДИКАТОР УСПЕШНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ.

О.Л.Воронина¹, Н.Н.Рыжова¹, М.С.Кунда¹, Е.И.Аксенова¹, Н.Е.Шарапова¹, Е.Л.Амелина², А.Г.Чучалин², А.Л.Гинцбург¹

1 – ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

2 – НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

Введение. Представления о микробиоме легких на основе данных массового параллельного секвенирования, позволяющего идентифицировать, как аэробные, так и анаэробные бактерии и оценить долю каждого микроорганизма, начали

формироваться в начале 2010 г. В настоящее время 2 европейские школы Tümmler В. (Германия), Flight W. (Великобритания), 3 на Североамериканском континенте: Coburn В (Канада), Dickson RP, Huffnagle GB. и Madan JC (США) активно работают в этом направлении. На основе проведенных исследований сложилось представление о микробиоме легких здоровых людей, а также об изменениях в микробном сообществе больных МВ с самого рождения. Таким образом, данные по новым пациентам можно соотносить с определенным референсным состоянием, определяя успех антимикробной терапии. В задачу настоящего исследования входил анализ микробиома отделов респираторного тракта 5 взрослых пациентов, 3-х из которых наблюдали в динамике.

Материалы и методы. Образцы мокроты и лаважа параназальных пазух пациентов, хронически инфицированных протеобактериями, анализировали с помощью массового параллельного секвенирования генов рибосомальной РНК (16S rDNA) на платформе MiSeq Illumina

Основные результаты. Анализ образцов мокроты пациента 1 (P1) подтвердил, что в период обострения разнообразие микробного сообщества у больных МВ минимально: *P. aeruginosa* составил 95%. В микробиоме P2, хронически инфицированного *Achromobacter xylosoxidans*, Proteobacteria и Firmicutes были представлены в равных долях: 43% и 42%, соответственно. Эти же филумы, меняя пропорции, конкурировали в микробиоме легких P3 и P4, которых наблюдали на этапах терапии. P3 был инфицирован *B. multivorans* ST835, а P4 - *B. multivorans* ST712. Только P5 после нескольких курсов внутривенной антимикробной терапии продемонстрировал постепенное оздоровление микробного сообщества, которое в результате было представлено Firmicutes (61%), Bacteroidetes (10%) и Actinobacteria (25%) со следами Betaproteobacteria семейства Neisseriaceae (менее 1%). Следует отметить, что *Mycobacterium abscessus* и *B. cenocepacia* ST710, которыми ранее P5 был хронически инфицирован, полностью отсутствовали. Таким образом, с помощью высокочувствительного метода была подтверждена эрадикация указанных микроорганизмов. Анализ лаважа параназальных пазух P3 и P4 показал беспрецедентно высокое содержание *B. multivorans*: 100% и 63%, соответственно, которые по генотипам совпадали с *B. multivorans*, выявленными в микробиоме легких этих пациентов.

Заключение. Таким образом, параназальные синусы больных МВ, в которых дезинтегрированный воспалительный процесс столь же активен, как и в легких, могут выступать дополнительным резервуаром инфекции. Даже в период низкого содержания протеобактерий в микробиоме легких пациента, доля протеобактерий в синусе может достигать 100%. Критерием успешной антимикробной терапии может служить такое состояние микробиома легких пациента с МВ, в котором наблюдается баланс Firmicutes, Bacteroidetes и Actinobacteria при наличии следов Neisseria, как представителей Betaproteobacteria.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

А.В.Горяинова, С.Ю.Семькин.

Педиатрическое отделение ФГБУ «РДКБ» МЗРФ, г. Москва, Россия.

Введение: Муковисцидоз на современном этапе, является достаточно хорошо изученным, часто встречающимся наследственным заболеванием (в среднем распространенность- 1:2000 новорожденных), резко сокращающим продолжительность и качество жизни пациентов без адекватного лечения. В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с МВ, с определенного момента, стала играть роль не только хроническая бронхо-легочная патология и степень панкреатической недостаточности, но и патология гепатобилиарной системы, как одно из важных, жизнедетерминирующих проявлений заболевания, так как поражение печени, в частности цирроз, стоит на третьем месте в списке общих причин смертности при муковисцидозе, после бронхо- легочных и посттрансплантационных осложнений (2,3-2,5%). Поражение печени, по данным различных авторов, варьирует от 2 до 68% (включает в себя - бессимптомное повышение трансаминаз, стеатоз печени, фиброз, фокальный и мультилобулярный билиарный цирроз с синдромом внутрипеченочной портальной гипертензии (ВПГ)). К 10 годам жизни примерно у 5-10% пациентов формируется мультилобулярный цирроз печени с ВПГ у большинства из них. Общий подход к медикаментозному лечению пациентов с МВ-ассоциированным циррозом - назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) из расчета 30 мг/кг/сутки, коррекция нутритивного статуса, назначение высоких доз жирорастворимых витаминов, в том числе витамина К 1-15 мг/сутки, а также, при развитии синдрома ВПГ и его осложнений (гиперспленизм, ВРВП, асцит, печеночная энцефалопатия), прибегают к паллиативным мало- и инвазивным хирургическим методикам (лигирование и склерозирование ВРВП 3-4й степени, парциальная спленэктомия и парциальная селезеночная эмболизация при прогрессирующем гиперспленизме, проведение шунтирующих операций (полные портосистемные шунты, частичные), ТВПШ (трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование), трансплантация печени при декомпенсированном циррозе). Таким образом имеется необходимость ранней медикаментозной поддержки пациентов с МВ-ассоциированным циррозом печени, и также разработки новых схем ведения данных детей, для улучшения качества жизни, увеличения продолжительности жизни, и отдаления сроков хирургических методик коррекции осложнений цирроза. Цель работы: оценить новые схемы ведения цирроза печени, синдрома ВПГ и ее осложнений (ПЭП, асцита, ВРВП). Материалы и методы: в отделении педиатрии РДКБ с сентября 2015 по сентябрь 2016 было пролечено 294 больных МВ детей, из них с диагнозом - желчнокаменная болезнь - 15% (44), билиарный сладж-синдром - 7,5 % (22), фиброз печени- 2,3% (6), билиарный цирроз печени - 23% (70), билиарный цирроз с признаками портальной гипертензии - 25% (17,5)). Дети оценивались, исходя из степени тяжести цирроза печени, по классификации Чайлд-Пью: класс А- годовичная выживаемость -100%, класс В- годовичная выживаемость-

81%, двухлетняя- 57%; класс С- годовичная выживаемость- 45%, двухлетняя- 35%. 82,9% (58 детей) - при поступлении являлись пациентами с классом А по Чайлд-Пью, 14,3 % (10 детей)- с классом В по Чайлд-Пью, 2,9% (2 ребенка) - имеют класс С (декомпенсированный цирроз печени- билирубин >30 мкмоль/л, альбумин < 20 г/л, ПК < 40%, рефрактерный асцит, энцефалопатия 3-4 степени), являются кандидатами на трансплантацию печени. Результаты: Нами были применены следующие схемы терапии цирроза печени: Высококалорийная диета (150% от возрастной нормы), 40-50%- жиры, белок не менее 3г/кг/сутки. + доп. энтеральное питание, частичное п/э по показаниям, УДХК из расчета 30 мг/кг/сутки + АЦЦ 30 мг/кг/сутки + витамин Е (100-500 мг/сутки). Гептрал (S-адеметионин) 800-1200 мг/сутки в условиях стационара- в/в капельно, в амбулаторных условиях- переход на таблетированные формы. Витамин К 10-15 мг/сутки- постоянный прием. При доказанных ВРВП: Детралекс 500мг/2р/сутки- курсами + Верошипрон 50, 100 мг + ИПП (Омепразол, Эзомепразол)- 20-40 мг/сутки- постоянный прием (лечение и профилактика портальной гипертензионной гастропатии). При уровне общего билирубина ≥30 мкмоль/, начальных признаках ПЭП - Гепта-Мерц (L-орнитин-аспартат)- в условиях стационара- до 4 ампул/сутки - до улучшения состояния, либо по 1 пакетику (5г) 2-3 р/сутки (15г/сутки) per os, либо препараты Лактулозы в высоких дозах (45-50 мл/3-4р/сутки), либо Рифаксимин per os (400 мг/3р/сутки). При гипоальбуминемии- введение в/в 10%,20% альбумина, при вторичной коагулопатии- трансфузии- СЗП. При наличии асцита, выпота в перикарде- салуретики- Лазикс в/в или в/м -20-40 мг с обязательным назначением калийсберегающих диуретиков. После массивной терапии в условиях стационара, при стабилизации состояния, дети выписывались с рекомендациями по пролонгированному пероральному приему высоких дозировок УДХК, адеметионина, профилактической терапии ПЭП (Лактулоза, Гепта-Мерц, Рифаксимин с индивидуально подбираемыми дозировками), также диуретической терапии при наличии асцита, ВРВП 3-4 ст. Данным медикаментозным подходом удалось достичь следующих результатов: 8 детей скорригированы медикаментозно с класса В до класса А по Чайлд-Пью- то есть- удалось добиться исчезновения желтухи, критической гипоальбуминемии, уменьшить признаки асцита, купировать клинические симптомы печеночной энцефалопатии, улучшить общее самочувствие и качество жизни пациентов с субкомпенсированным циррозом печени. Необходимо отметить, что каждый пациент с синдромом внутрипеченочной портальной гипертензии, был консультирован абдоминальными хирургами, и, учитывая хорошие результаты медикаментозной терапии, было решено отдалить сроки паллиативных хирургических методик. 2 ребенка с декомпенсированным циррозом печени (класс С по Чайлд-Пью), на фоне проводимой комплексной терапии, консультированы трансплантологами, являются кандидатами на трансплантацию печени от живого донора; назначенная терапия позволяет данной категории детей оставаться стабильными, без острых жизнеугрожающих осложнений цирроза печени и синдрома ВПГ. Надо отметить, что дети с классом А, то есть стабильные пациенты с компенсированным циррозом печени, получали стандартную терапию УДХК, адеметионин 400-800 мг/сутки per os, жирорастворимые витамины; и проходили обследование в декретированные сроки с целью выявления прогрессирования заболевания. Не отмечалось ни

одного эпизода острого кровотечения из варикозно- расширенных вен желудка и пищевода; развития первичного бактериального перитонита, острых эпизодов энцефалопатии, впадения пациента в печеночную кому и других осложнений.

Выводы: Поражение печени при МВ- частое и значимое проявление заболевания, в большом числе случаев определяющее прогноз и продолжительность жизни пациента. Существуют отличия в лечении МВ-ассоциированного цирроза печени, от циррозов другой этиологии. Тактика лечения, выбранная в РДКБ с 2015 года- улучшает качество жизни пациентов с циррозом, позволяет скорректировать класс по Чайлд-Пью, отсрочить хирургические методы лечения, сопровождающиеся высокой степенью анестезиологического риска.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ РАСШИРЕННОГО МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ГЕНА CFTR У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ-ЮГРЕ

М.Ю. Донников^{1,2}, Л.Н. Колбасин¹, В.В. Мещеряков², Н.А. Сацук³, И.А. Урванцева¹

1 - БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Российская Федерация

2 - БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Российская Федерация

3 - БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», Нижневартовск, Российская Федерация

Целью работы явилась оценка выполнимости и эффективности расширенного молекулярно-генетического анализа гена CFTR, проводимого на уровне региональной медико-генетической консультации, у детей с подтвержденным клиническим диагнозом муковисцидоз (МВ).

Материал и методы. Геномную ДНК выделяли колоночным методом набором QiaAMP DNA Blood Mini kit (Qiagen); ПЦП проводили с использованием праймеров, адаптированных из работы Audrezet с соавт., 2008, и набора Precision Melt Supermix (Bio-Rad); для HRMA использовали ПО Precision Melt Analysis (Bio-Rad). Для очистки продуктов ПЦП применяли набор Agencourt AMPpure XP (Beckman Coulter), для очистки продуктов сиквенсовой реакции – набор Agencourt CleanSEQ (Beckman Coulter). Таргетное секвенирование выполняли с помощью праймеров, адаптированных из работы Wittwer с соавт., 2013 и набора GenomeLab DTCS Quick Start Kit на секвенаторе GenomeLab GeXP (Beckman-Coulter).

Результаты и их обсуждение. Молекулярно-генетическое исследование было проведено для контрольной группы из 52 образцов крови пациентов с подтвержденным диагнозом МВ и известным генотипом мутаций в гене CFTR. Спектр мутаций по частоте аллелей распределялся следующим образом: 1) delF508 – 59,2%; 2) E92K – 8,5%; 3) dele2,3 – 4,4%; 4) 1677delTA – 2,4%; 5) мутации L138ins, S466X, R1070Q – по 1,9%; 6) 22 редкие мутации (R31C, I75delC, L218X, L233R, W277R, R347H, G509N, G542X, L568F, E527R, R668C, Y849X, R1066C, R1070W, W1282X,

N1303K, W1310X, 394delTT, 621+1G>T, G1222VfsX44, 1342-13G/T, 2143delT) – по 0,9%. Группа контрольных образцов была сформирована таким образом, чтобы протестировать мутации во всех 27 экзонах гена CFTR. Исследование состояло из двух основных этапов: 1) HRMA (анализ кривых плавления высокого разрешения) проводился для всех 27 экзонов и прилегающих экзон-интронных границ гена CFTR для каждого образца; 2) при выявлении отклонений в температуре плавления ампликонов от контрольных образцов проводилось таргетное секвенирование соответствующего экзона/экзонов. Таким образом, контрольная группа образцов была использована исключительно для валидации нового подхода. HRMA проводился для 32 независимых мастермиксов (ММ), из расчета по 1 ММ для экзонов 1-13, 15-19, 21-27; по 5 ММ для экзона 14 (из-за его длины); по 2 ММ для экзона 20. (нумерация экзонов, согласно номенклатуре HGVS). Протокол Audrezet с соавт., 2008, потребовал существенной оптимизации из-за различий в приборной базе (в частности, разные температуры отжига праймеров, что было определено экспериментальным путем). Кроме того, проблема детекции гомозиготных мутаций (в частности, для delF508) была решена путем смешивания образца гДНК с гДНК дикого типа и последующей гетерозиготной конверсией. В конечном итоге, гибридная методика HRMA-SEQ позволила выявить со 100% эффективностью мутации из всех контрольных образцов, что позволило перейти к следующему этапу валидации на «слепых» образцах и дальнейшему использованию методики в рутинной диагностической работе лаборатории медико-генетической консультации (МГК).

Выводы: в работе продемонстрирована высокая эффективность двойного метода HRMA-SEQ для быстрого (в течение 2 – 3 рабочих дней) определения мутаций в гене CFTR у детей с подозрением на МВ. При наличии минимума современного лабораторного оборудования (амплификатор real-time с функцией HRM, секвенатор первого поколения) весьма востребованным представляется внедрение обсуждаемого метода в рутинную работу лабораторного отделения региональной МГК. Это позволяет локально и эффективно решать задачи полного диагностического поиска у детей с подозрением на такую тяжелую наследственную патологию, как МВ.

ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ДНК И АКТИВНОСТЬ ДНКАЗЫ 1 ПЛАЗМЫ КРОВИ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ.

Е.С.Ершова, С.В.Костюк, А.Ю.Воронкова, В.Д.Шерман, Г.В.Шмарина, Л.А.Шабалова, Н.Н.Вейко, Е.И.Кондратьева.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия.

Наибольшее влияние на продолжительность жизни больных муковисцидозом оказывают инфекционные осложнения со стороны органов дыхания. Характерной особенностью легочной болезни при муковисцидозе является бурная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и выраженной нейтрофильной инфильтрацией. Подходы к терапии хронического воспаления при муковисцидозе продолжают

активно разрабатываться.

Циркулирующая внеклеточная ДНК (вкДНК) присутствует в кровотоке и других биологических жидкостях как здоровых, так и больных людей. Концентрация вкДНК повышена при ряде патологий в период обострения (при аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваниях). ВкДНК активно взаимодействует с клетками организма, активируя через рецепторы TLR9 NF- κ B-сигнальный путь и вызывая реакцию воспаления. Концентрация вкДНК регулируется активностью эндонуклеаз. Известно, что у больных муковисцидозом в бронхиальном секрете накапливается вкДНК, что увеличивает вязкость мокроты и является благоприятной средой для развития микробных патогенов и воспаления, поэтому требуется проведение регулярной муколитической терапии в качестве симптоматического лечения.

Целью данной работы явилось исследование концентрации вкДНК и эндонуклеазной активности в плазме детей с муковисцидозом.

Объект исследования и методы. В исследовании принимали участие 76 больных (17 мальчиков и 49 девочек) Средний возраст 6,01 ± 3, 6 лет и здоровые дети в возрасте 4-9 лет. Диагноз МВ ставился на основании рекомендаций европейского консенсуса (European cystic fibrosis society standarts of care working group. Best practice guidelines, 2014). Из всех детей генотипирование гена CFTR не проводилось 4 детям, преобладали аллели: F508del -92, CFTRdele2,3 -11, 3849+10kbC> T - 7, E92K -5, 2184insA - 3, G542X -3, W1282X -2, остальных (менее 1) аллелей было 8, не выявлено 13 аллелей. Хроническая синегнойная инфекция отмечена у 8 детей, интермиттирующая - у 9, первичный высев у 5 детей. Внутривенную антибактериальную терапию в регулярно получали 8 больных, ингаляционную антибактериальную терапию – 22 ребенка. Из осложнений зарегистрированы полипы у 5 детей, цирроз печени без портальной гипертензии – у 3 детей. Больные наблюдались в Российском центре муковисцидоза. Забор крови детей с муковисцидозом проводили с соблюдением всех этических норм.

ВкДНК выделяли методом фенольной экстракции. Концентрацию внеклеточной ДНК измеряли методом флюоресценции с интеркалирующим красителем Пико Грин (Invitrogen). Для статистической обработки результатов использовался критерий Манна –Уитни.

Результаты. Было показано, что в плазме крови пациентов с муковисцидозом в 2-3 раза повышена концентрация внеклеточной ДНК (вкДНК) по сравнению со здоровым контролем ($p < 0,05$). В абсолютном большинстве проб плазмы крови больных муковисцидозом, было обнаружено аномально высокое количество белка с молекулярным весом 43 кДа, который был идентифицирован методом масс-спектрометрии как орозомукоид 1 - белок острой фазы - альфа-1 и 2 кислый гликопротеин. По литературным данным, при воспалительных процессах концентрация этого белка в плазме крови может возрастать в 5-50 раз. Следует отметить, что синегнойная инфекция отмечалась только у 17% больных, когда в РФ среди детей она регистрируется у 42%. Внутривенную антибактериальную терапию получали 8 детей (10%), в московском регионе – 39,5% пациентов, ингаляционную антибактериальную терапию - 22 ребенка (29%) против 44,8 % по региону. Осложнения в изучаемой выборке также наблюдались редко по

сравнению с данными регистра. Однако показатели, характеризующие воспаление у обследованных детей, были высокими, что свидетельствует о его наличии.

Уровень нуклеазной активности плазмы крови больных муковисцидозом статистически значимо в 3-5 раз выше нуклеазной активности здоровых доноров соответствующей возрастной группы ($p < 0,0001$).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии некомпенсированного процесса гибели клеток и воспаления у детей с муковисцидозом. На основании полученных результатов можно предполагать, что анализ состава вкДНК (обогащение маркерными последовательностями) позволит уточнить детали патогенеза муковисцидоза и разработать новые подходы к терапии этого заболевания.

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ И СЕЗОНЫ ГОДА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ПАЦИЕНТОВ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА

Е.К.Жекайте, В.С.Никонова, А.Ю.Воронкова, В.Д.Шерман, Т.Ю.Максимычева, Л.А.Шабалова, Е.И.Кондратьева.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, РФ

Недостаточность витамина D — широко распространенное явление, оказывающее неблагоприятное воздействие на состояние здоровья человека, в том числе, часто встречающееся у пациентов с муковисцидозом.

Цель исследования: оценить обеспеченность витамином D в разные возрастные периоды и сезоны года у пациентов с муковисцидозом московского региона.

Методы: обследовали 119 детей и подростков 0-18 лет, наблюдавшихся в Российском центре муковисцидоза, из них 30 детей в возрасте 0-3 лет, 28 детей в возрасте от 3-5 лет, 39 детей в возрасте от 6-12 лет и 22 подростка в возрасте 12 до 18 лет. В зависимости от сезона года дети были разделены на группы: 41 ребенок был обследован весной, 16 – летом, 24 – зимой, 38 – осенью. Период проведения исследования: июнь 2014–декабрь 2016 г. При включении в исследование осуществляли забор крови для определения концентрации 25(OH)D. Согласно данным Российской ассоциации эндокринологов, за нормальное содержание вит D принимали концентрацию 25(OH)D >30нг/мл, под недостаточностью витамина D считали концентрацию 25(OH)D в плазме крови 20–29 нг/мл), дефицит - 10–19 нг/мл, выраженный дефицит <10нг/мл.

Результаты. Нормальное содержание вит D (концентрация 25(OH)D >30нг/мл) отмечено у 43 (36,1%), недостаточность витамина D (концентрация 25(OH)D в плазме крови 20–29 нг/мл) обнаружена у 35 (29,4%), дефицит витамина D (концентрация 25(OH)D в плазме крови 10–19 нг/мл) обнаружена у 33 (27,7%), выраженный дефицит (25(OH)D <10 нг/мл) — у 8 (6,8%) детей.

Распределение детей в зависимости от содержания витамина D в различных возрастных группах показало следующие результаты. Нормальные показатели витамина D были обнаружены у 16 (53%) и 13 (46,4%) детей в возрастных группах 0-3 и 3-6 лет соответственно. При обследовании детей 6-12 и 12-18 лет, нормальные

показатели витамина D были обнаружены у 12 (30,8%) и 2 (9%) соответственно, недостаточность витамина - у 16 (41%) и 9 (41%), дефицит - у 9 (23%) и 8 (36,4%), выраженный дефицит у 2 (5,1%) и 3 (13,6%) соответственно.

Результаты исследований по сезонам года показали, что весной нормальное содержание вит D отмечено у 21 больного (51,2%), недостаточность – у 12 больных (29,3%), дефицит у 6 (14,6%) и выраженный дефицит у 2 (4,9%) больных. Летом было обследовано 16 пациентов, нормальное содержание вит D отмечено у 8 больных (50%), недостаточность – у 8 (50%). Дефицита витамина D летом не зарегистрировано. Осенью было обследовано 38 пациентов, нормальное содержание вит D отмечено у 8 больных (21%), недостаточность – у 11 больных (28,9%), дефицит у 17 больных (44,7%) и выраженный дефицит у 2 больных (5,2%). В зимний период было обследовано 24 пациента, нормальное содержание вит D отмечено у 6 больных (25%), недостаточность – у 8 больных (33,3%), дефицит у 8 больных (33,3%) и выраженный дефицит у 2 больных (8,4%). В целом, осенью и зимой низкое содержание витамина D обнаружено у 73,6% у 75 % больных детей с муковисцидозом.

Заключение. В исследованной выборке более чем у 2/3 детей с муковисцидозом обнаруживаются недостаточность или дефицит витамина D. С увеличением возраста больных количество детей с дефицитом и недостатком витамина D также увеличивалось. Только 9% подростков имели нормальное содержание витамина D, а у 91% зарегистрирована его недостаточность и дефицит. Таким образом, подростки составляют группу риска по снижению вит D и нуждаются в мониторинге его уровня и коррекции. Особенно часто низкие значения витамина D отмечены в осенний и зимний период, что свидетельствует о необходимости повышения дозы витамина D для детей средней полосы РФ в данные сезоны года.

ОПЫТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА В САНКТ- ПЕТЕРБУРГЕ.

Т.Э.Ивашенко.

Лаборатория пренатальной диагностики наследственных заболеваний НИИ Акушерства и Гинекологии им. Д.О.Отта, Санкт-Петербург

Муковисцидоз (кистозный фиброз поджелудочной желе-зы) - наиболее распространенное, моногенное заболева-ние, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Частота заболевания в разных популяциях, нациях и эт-нических группах существенно варьирует. Ген CFTR, мутации в котором приводят к развитию заболевания, картирован на длинном плече хромосомы 7 (7q31.1) в 1985 году. К концу 2016 года в гене CFTR идентифицированы более 2000 мутаций. 30 лет назад в Санкт-Петербурге в НИИ АГ им. Отта была создана лаборатория пренатальной диагностики наследственных заболеваний под руководством проф. В.С.Баранова. Муковисцидоз был первым заболеванием, для которого нами разработан алгоритм молекулярно-генетической диагностики, в том числе и пренанальной. Предложена собственная тест-система для диагностики наиболее распространенных мутаций в гене CFTR. С 2010 года в лаборатории

проводится прямое секвенирование всех экзонов гена CFTR, что позволило существенно повысить эффективность выявления мутаций. На основе полученных данных о частотах и спектре мутаций гена CFTR у пациентов с муковисцидозом, а также ДНК полиморфизмов в различных популяциях и у больных разработан алгоритм проведения пренатальной диагностики заболевания в семьях высокого риска. Данный алгоритм состоит из 3х основных этапов. На 1 - этапе отрабатываются варианты наиболее простой и надежной прямой молекулярной диагностики (идентификация мутаций), на втором (при наличии больного ребенка и от-сутствии идентифицируемых мутаций)- варианты косвенной диаг-ностики (ПДРФ-анализ) и, наконец, на 3-м (если семья пол-ностью неинформативна для ДНК-диагностики) - проводится био-химическая диагностика по активности ферментов микроворсинок плода в амниотической жидкости. Данный алгоритм с использованием комплексного подхода и применением всего спектра методов - как молекулярных, так и биохимических, позволяет провести пренатальную диагностику муковисцидоза на любой стадии внутриутробного развития плода.

ДИНАМИКА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Н.А.Ильенкова, В.В.Чикунев

ФГБОУ ВО “Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого”, г. Красноярск, Россия.

Муковисцидоз (МВ) - наследственное заболевание, которое характеризуется полиорганным поражением, имеет тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. Интегральным показателем анализа является медиана выживаемости, определяющая возраст, для которого выживаемость составляет менее 50%. Мониторинг медианы выживаемости, выявление факторов, влияющих на нее, могут помочь в определении наиболее эффективных схем лечения пациентов с МВ, в формировании индивидуального прогноза и позволяет оптимизировать дальнейшую стратегию работы с больными МВ. Данные по медиане выживаемости больных МВ в Красноярском крае ограничены, в связи с этим расчет данного показателя является актуальным.

Целью работы явилось определение динамики выживаемости больных МВ в Красноярском крае за период с 1998-2016 гг.

Пациенты и методы: Проанализированы амбулаторные карты пациентов (n=96), которые состояли на учете в Региональном центре муковисцидоза г. Красноярск в период с 1998 по 2016 гг. Диагноз МВ был установлен на основании диагностических критериев European Cystic Fibrosis Society (2013): положительная потовая проба и/или две мутации CFTR, вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2, <https://www.cftr2.org>) и неонатальная гипертрипсиногенемия или характерные клинические проявления. Продолжительность жизни больных МВ оценивалась с помощью построения кривой выживаемости Каплана-Мейера в обозначенный период наблюдения, которая задает вероятность больного дожить до определенного

возраста. Кроме того, было проанализировано влияние пола, генетического статуса, места проживания пациента, высева *Paeruginosa* на выживаемость в изучаемый период наблюдения. Дополнительно оценивалась выживаемость и ее динамика в зависимости от времени введения Национальной программы массового неонатального скрининга на МВ на территории Красноярского края. Согласно этому больные были разделены на 2 группы: 1 группа (n=57, из них 21 девочка, 36 мальчиков) – пациенты с МВ, которые наблюдались в период с 1998-2006 г (до введения неонатального скрининга), 2 группа (n=63, из них 20 девочек, 43 мальчика) – пациенты с МВ, которые наблюдались в период с 2006-2016 г (после введения неонатального скрининга).

Полученные результаты: Медиана выживаемости за период с 1998 по 2016 гг составила 20,0 лет (95% ДИ: 18,3-21,7). При этом в период с 1998–2006 гг. – 14 лет (95% ДИ: 6,7-21,3), однако в следующие 10 лет (2006-2016 гг.) отмечается достоверное увеличение медианы выживаемости до 23 лет (95% ДИ: 16,8-29,2) (p=0,002). Выявлено достоверное влияние пола на выживаемость: для мальчиков медиана выживаемости составила 23 года (95% ДИ: 16,8-29,2), в то время как для девочек 14 лет (95% ДИ: 6,7-21,3) (p=0,002). Отсутствует достоверное различие медианы выживаемости между жителями г. Красноярск и Красноярского края. Медиана выживаемости для Красноярск составляет 20 лет, тогда как для жителей края 18 лет (p = 0,269). В группе высевающих *P. aeruginosa* медиана выживаемости была достоверно ниже и составила 13 лет (95% ДИ: 7,6-18,4), по сравнению с пациентами, которые не были инфицированы данным возбудителем – 23 года (95% ДИ: 18,5-27,5) (p=0,002). Было показано, что наличие в геноме мутаций F508del не оказывает достоверного влияния на выживаемость.

Заключение: Полученные результаты отражают успехи в диагностике и лечении МВ в течение последних 18 лет в Красноярском крае. Медиана выживаемости больных МВ среди жителей Красноярского края за 2006–2016 гг. составила 23 года, что достоверно выше аналогичного показателя за период наблюдения 1998–2006 гг. – 14 лет (p=0,002). Таким образом, можно констатировать, что внедрение международных стандартов наблюдения за пациентами и современных методов лечения больных с МВ в Красноярском крае оказалось достаточно эффективным.

ХАРАКТЕРИСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА У ПАЦИЕНТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ACHROMOBACTER SPP.

Е.И.Кондратьева¹, С.А.Красовский^{1,2}, И.А.Шагинян³, А.В.Черняк²,
М.Ю.Чернуха³, Е.Л.Амелина², А.Ю.Воронкова¹, Л.Р.Аветисян³, В.Д.Шерман¹,
Д.Г.Кулястова³, Н.Ю.Каширская¹, Н.И.Капранов¹

1. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, 115478 ул.
Москворечье, дом 1

2. ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России»
Москва, 105077, 11 Парковая ул., дом 32

3. ФГБУ ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава
России, Москва, 123098, ул. Гамалеи, дом 18

Роль *Achromobacter spp.* при муковисцидозе оценивается неоднозначно и продолжает пристально изучаться. *Achromobacter spp.* является неферментирующим грамотрицательным микроорганизмом, который все чаще вызывает хроническую легочную инфекцию у пациентов с муковисцидозом.

Цель – дать клиническую характеристику пациентов Российской Федерации, инфицированных *Achromobacter spp.* при муковисцидозе, для выяснения влияния микробного патогена на функцию легких и внелегочные проявления заболевания, а также его микробиологическую характеристику.

Методы: В работе использовали базу данных 2131 пациента из регистра РФ за 2014 г. Возраст больных колебался от 0,1 до 65,0 лет (средний возраст 12,8 ± 9,7 лет). Доля взрослых пациентов (≥ 18 лет) – 29,2 %, преобладали мужчины – 52,8 %. Проводили сравнение клинических проявления заболевания у 92 пациентов с *Achromobacter spp.* с пациентами с хронической инфекцией дыхательного тракта (*S.aureus*, *Paeruginosa*, *B.ceracia complex* – 7,3 %). Исследовали 27 штаммов *Achromobacter spp.* выделенных из дыхательных путей 21 ребенка, и 19 штаммов от 15 взрослых. Штаммы были выделены у пациентов из разных регионов России. Диагностический алгоритм включал фенотипические и молекулярные методы идентификации бактерий *Achromobacter spp.*, анализ антимикробной чувствительности, а также и молекулярные методы генотипирования: RAPD-PCR и WGS (полное секвенирование генома).

Результаты: Частота инфицирования дыхательных путей больных муковисцидозом РФ *Achromobacter spp.* составила 3,5 %: взрослые – 7% (65 человек), дети 2% (27 человек), p<0,001. При этом, частота *S.aureus* составила – 54,5 %, *Paeruginosa* (хроническое инфицирование) – 32,1 %, *Paeruginosa* (интермиттирующий высев) – 14,1%, *B.ceracia complex* – 7,3 %, *S. maltophilia* – 3,3 %. В монокультуре *Achromobacter spp.* выявлен у 0,8% (взрослые – 2%, дети – 0,3%, p<0,001). Наибольшая частота инфицирования *Achromobacter* была у пациентов старше 36 лет, где его частота составила 16,1 %.

Обнаружены различия в показателях спирометрии: между группой *S.aureus* в монокультуре и *Achromobacter spp.* в монокультуре и при микст-инфекции (кроме *B.ceracia complex*) (для детей: ОФВ1=88,2±22% против ОФВ1=55,9±22,9%, p<0,001; для взрослых ОФВ1=76,7 + 22,6% против ОФВ1=48,5 + 18,9%, p<0,001), между группой *Paeruginosa* при микст-инфекции и *Achromobacter spp.* в монокультуре и при микст-инфекции (кроме *B.ceracia complex*), (в общей группе ОФВ1=67,3 + 26,9% против 50,8 + 20,4%, для детей ОФВ1=79,8±22,4% против 55,9±22,9%, p<0,001).

Анализ осложнений заболевания показал, что в группе взрослых с *Achromobacter spp.* чаще встречались полипы носа – 39,39% по сравнению с группой без инфекции – 5,91% (p=0,004) и с группой, высевающей стафилококк 18,75% (p=0,0454). Цирроз печени с портальной гипертензией в группе с *Achromobacter spp.* встречался в 9,38% и был чаще по сравнению с группой с *B.ceracia complex* 8,96% (0,002) и другой инфекцией.

В группе детей, инфицированных *Achromobacter spp.*, полипы околоносовых пазух встречались у 40%, а в группе без инфекции у 5,88% (p=0,004), *S. aureus* – 18,5% (p=0,069), *Paeruginosa* – 27,89%, *B.ceracia complex* – 19,35%. Чаще отмечался цирроз

печени у детей с *Achromobacter* spp. - 11, 53% против *V.сerасia complex* - 9,37%, *Paeruginosa* - 6,68%, *S.aureus* -1,93%, без инфекции -0,78% (p=0,004).

Анализ российских штаммов *Achromobacter* spp. показал, что они принадлежали 4 видам *A. ruhlandii* (87,2%), *A. xylosoxidans* (10,2%) и *A. insolitus* (2,6%) и *A. piechaudii* (1%). Микробиологический мониторинг установил, что *Achromobacter* spp. - инфекция была хронической у 100% пациентов с МВ. Все изолированные штаммы были мультирезистентными, что затрудняло их эрадикацию. Генотипирование показало, что 28,6% штаммов принадлежало *A.ruhlandii* ST36, который предположительно является нозокомиальным.

Изучение чувствительности к антибиотикам показало, что 93,2% штаммов устойчивы к ампициллину, 84,1% - амоксициллин / клавуланату, 100% - цефуроксиму, 100% - цефепиму, 97,7% - гентамицину, 90,9% - тобрамицину. Установлено, что 93,2% штаммов были восприимчивы к азлоциллину, 52,3% - левофлоксацина, 50% - колистину, 43,2% - имипенему, 36,4% - цефтазидиму.

Полученные результаты коррелируют с известными механизмами резистентности *Achromobacter* spp. к β -лактамам (оксациллиназы OXA114, OXA243 OXA2). Мультилекарственный эффлюкс-насос РНК-типа, АхуАВМ и АхуХУ – OprZ обеспечивает откачивание из бактериальных клеток цефалоспоринов (кроме цефепима), азтреонама, фторхинолонов, хлорамфеникола и объясняет природную устойчивость к аминогликозидам, карбапенемам, некоторым фторхинолонам, тетрациклинам и эритромицину. Аминогликозид-модифицирующие ферменты, кодируемые генами *aac(6')-Ib* и *aadA1*, ингибируют аминогликозиды.

Таким образом, клинические данные показывают, что инфицирование дыхательного тракта больных муковисцидозом *Achromobacter* spp. ведет к снижению функции легких, более выраженному, чем при инфицировании *Paeruginosa* и *V.сerасia complex*, чаще сопровождается полипозным пансинуситом и циррозом печени. Неблагоприятным фактором, вероятно, способствующим данным нарушениям, является антибиотикорезистентность штаммов *Achromobacter* spp.

Авторы выражают глубокую благодарность всем участникам Российского регистра больных муковисцидозом <http://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПИТАНИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Е.И.Кондратьева¹, Т.Ю.Максимычева^{1,2}, Н.А.Ильenkova³, В.В.Чикунov³,
Л.П.Назаренко⁴, И.И.Смирнова⁴

1. ФГБУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва, РФ.

2. ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ России, кафедра диетологии и нутрициологии, г Москва, РФ.

3. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, РФ.

4. ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинской генетики», г. Томск, РФ

Введение. Нормальные темпы физического развития детей и адекватное питание обеспечивают сохранение функции легких при муковисцидозе.

Цель исследования: Оценка нутритивного статуса и фактического питания у детей с муковисцидозом с применением компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, ферментной терапии, рациона питания при муковисцидозе» (Государственная регистрация ФИПС №2016 660762 от 21.09.16).

Материалы и методы: Проведено многоцентровое, одномоментное исследование в Российском центре муковисцидоза (Москва), НИИ медицинской генетики (Томск), центре муковисцидоза (Красноярск) с использованием разработанной программы. Включены данные 55 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет.

Результаты: Показано, что с увеличением возраста отмечалось прогрессивное снижение перцентиля ИМТ. Медиана перцентиля ИМТ снижалась с 43 в группе детей от 1 до 3 лет до 28 перцентиля в группе с 7-18 лет. Выявлено, что в группе детей с 1-3 лет калорийность рациона была выше расчетной потребности на 5 %, у детей с 3-7 лет наблюдался дефицит энергетической ценности (ЭЦ) рациона в пределах 8% от потребности, а 7-18 лет дефицит до 20%. (табл. №1) Количество детей, имеющих долю белка в общей суточной калорийности более 15% составляло 66,5% в группе детей с 1-3 лет и 100% в группе 7-18 лет. Потребление жиров менее 35% от ЭЦ зарегистрировано у половины детей в возрасте 1-3 года. В группе детей 3-7 лет и 7-18 лет отмечалось высокое (более 40 %) потребление липидов в рационе, соответствующее 55% и 72%. Нормальное потребление углеводов от общей суточной ЭЦ отмечено у 33% детей в возрасте 1-3 года, у 40% - 3-7 лет, однако 64% пациентов в возрасте 7-18 лет имели низкую долю потребления углеводов (<40%). (табл. № 2)

Выводы: компьютерная программа «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» показала, что энергетическая ценность рациона и распределение макронутриентов в суточном рационе детей с МВ имеет различия в возрастных группах и требует дальнейшей коррекции. Программа позволяет диетологу проводить персонализированную коррекцию при значительной экономии времени.

Таблица 1. Фактическое питание и потребность в энергии

Возрастная группа/п	Фактический рацион (ккал) В сутки М±(σ)	Физиологическая норма, (М)	Потребность в энергии, Ккал	Избыток энергии	Дефицит энергии
1-3(21)	1573±318	1300	1540	5%	–
3-7(20)	1968±379	1800	2368	–	8%
7-18(14)	2624±918	2460	3656	–	20%

Примечание(М)–среднепотребление в возрастной группе

Таблица 2. Фактическое потребление основных пищевых веществ в сутки

Возрастные группы (средний возраст) (n количество)	Белки			Жиры		Углеводы	
	Всего М±σ,г	М±σ г/кг	М±σ % от ЭЦ	Всего М±σ,г	М±σ % от ЭЦ	Всего М±σ,г	М±σ % от ЭЦ
1-3(2,09) n=21	66±18	5,7±1,6	17±3	64±15	37±8	181±61	46±10
Физиологическая норма 1-3 лет	36-42	-	12	40-47	30	174-203	58
3-7(4,79) n=20	77±22	4,7±1,3	15±3	90±24	42±8	210±49	43±8
Физиологическая норма 3-7лет	54	-	12	60	30	261	58
7-18(10,3) n=14	113±47	4,2±1,7	17±3	125±59	42±10	259±96	41±10
Физиологическая норма 7-18 лет	69-87*	-	12	77-97*	30	334- 421*	58
Всего 1-18(5,17) n=55	82±34	5,0±1,6	16±3	89±41	40±9	211±73	44±9

Примечание: Потребность в макронутриентах рассчитывали по возрасту и полу (М)–среднее потребление, г–грамм, ЭЦ–энергетическая ценность*–данные приведены для девочек и мальчиков

ПЕРВЫЙ ОПЫТ РАСЧЕТА ДОЗЫ ПАНКРЕАТИНА НА ФАКТИЧЕСКОЕ СОДЕРЖАНИЕ ЖИРА В ПИЩЕ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММЫ «МОНИТОРИНГ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА, РАЦИОНА ПИТАНИЯ И ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ».

Е.И.Кондратьева¹, Т.Ю.Максимищева^{1,2}, Н.А.Ильенкова³, В.В.Чикунов³, Л.П.Назаренко⁴, И.И.Смирнова⁴

- 1. ФГБУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва, РФ.**
- 2. ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ России, кафедра диетологии и нутрициологии, г. Москва, РФ**
- 3. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, РФ**
- 4. ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинской генетики», г Томск, РФ**

Введение: Важной составляющей комплексной терапии муковисцидоза является оптимизация ферментной терапии, включающая анализ расчета ферментативных препаратов в течение дня в основные и дополнительные приемы пищи с учетом фактического потребления жира.

Цель: Оценить адекватность дозы панкреатина в сутки и на каждый прием пищи при эмпирическом подборе (ЕД/кг) ферментов и при расчете с учетом фактического содержания жира в пище (ЕД/г жира), провести коррекцию дозы панкреатина у детей

с МВ с использованием компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе».

Методы: В исследовании приняли участие дети с МВ в возрасте от 1 до 13 лет, наблюдавшиеся в отделении муковисцидоза ГБУЗ МО «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей». Проведена оценка распределения ферментов до и после применения программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (Государственная регистрация ФИПС № 2016660762 от 21.09.16) по результатам 42 случаев посещений, что соответствовало обработке 42 однодневных меню фактического питания. Производился расчет, коррекция и перераспределение дозы ферментов в сутки и на каждый прием пищи, с учетом фактического содержание жира в продуктах и блюдах (ЕД/г жира), с последующим сравнительным анализом с эмпирическим методом расчета (ЕД/кг массы тела). При расчетах проводили анализ числа посещений, во время которых доза ферментов не изменялась, увеличивалась или уменьшалась.

Результаты показали, что доза ферментов, принимаемая на завтрак и второй завтрак, не изменилась в 14% случаев, на обед и полдник в 10% случаев, на перекус в 57% случаев, на ужин в 5% случаев и в 22% при приеме пищи на ночь. Суммарная оценка всех приемов пищи и адекватности дозы ферментов, с учетом фактического содержания жира в пище, показала, что в 5% случаев эмпирический метод и метод расчета, с использованием программы, совпали. Увеличение дозы панкреатина потребовалось в 36% на завтрак, в 21% случаев на второй завтрак, в 66% случаев на обед, в 38 % случаев на полдник, в 60% на ужин, в 22% на последний прием пищи. Суммарно в 52% случаев потребовалось увеличение дозы панкреатина. Уменьшение дозы панкреатина потребовалось в 50% случаев при приеме во время завтрака, в 64% случаев при приеме во время второго завтрака, в 24% случаев на обед, в 53% случаев на полдник, в 43% случаев на перекус, в 56% на ужин, в 43% случаев на ночь. Суммарно уменьшение дозы панкреатина потребовалось в 43% случаях от общего количества посещений (табл. №1). В среднем увеличение дозы составило от 1,2 капсулы (9672 ЕД липазы) в полдник до 2,7 (23223 ЕД липазы) в обед (табл. №2). Снижение дозы было более значительным: от 1,3 капсулы (14779ЕД) во второй завтрак и полдник (15014 ЕД) до 5,6 капсул (57586 ЕД) на ужин. Статистические показатели, приведенные в таблице №2, иллюстрируют большой разброс значений по колонкам “доза увеличилось” и “доза уменьшилось”. Например, на завтрак в колонке “доза увеличилось” среднее значение 17500 ЕД, а среднеквадратичное отклонение 19827 ЕД. Большое среднеквадратичное отклонение возникает из-за наличия большого размаха значений, которые не обладают нормальным распределением. Установлено, что среднее количество липазы (ЕД), на которое изменилась доза панкреатина, имело высокую вариацию, составляющую в среднем 535% при увеличении дозы и 209% при уменьшении дозы. Вариабельность числовых значений в данном исследовании показывает, что эмпирический расчет ЕД липазы на килограмм массы тела не совпадает с точным расчетом ЕД липазы на грамм жира в пище.

Выводы: Применение метода расчета панкреатических ферментов на содержание жира в пище демонстрирует совпадение результатов в 5 % случаев

и перераспределение ферментного препарата в течение суток. Высокий коэффициент вариации показывает несовпадение дозы ферментов панкреатина методом расчета на килограмм массы тела и на грамм жира в пище. Использование программы упрощает и ускоряет проведение коррекции дозы панкреатина с учетом фактического содержания жира в пище. Метод является необходимым в повышении эффективности ферментной и диетологической терапии.

Таблица №1. Частота изменения дозы панкреатических ферментов при расчете на содержание жира в пище

Прием пищи	Всего (N) посещений	Количество посещений, во время которых доза панкреатических ферментов:					
		Не изменилась		Увеличилась		Уменьшилась	
		N	%	n	%	n	%
Завтрак	42	6	14%	15	36%	21	50%
Завтрак 2	28	4	14%	6	21%	18	64%
Обед	41	4	10%	27	66%	10	24%
Полдник	40	4	10%	15	38%	21	53%
Перекус	7	4	57%	0	0%	3	43%
Ужин	40	2	5%	24	60%	14	35%
На ночь	32	7	22%	7	22%	18	56%
Суточная доза	42	2	5%	22	52%	18	43%

N – общее количество посещений, n – количество посещений в зависимости от изменения дозы ферментов.

Таблица №2 Среднее количество липазы (ЕД), на которое изменилась доза панкреатина, на разные приемы пищи

Прием пищи	Всего (N) посещений	Доза липазы увеличилось на:			Доза липазы уменьшилось на:		
		липаза ЕД/ (количество капсул)	+σ	К вар	липаза ЕД/ (количество капсул)	+σ	К вар.
Завтрак	42	17500 (1,9)	19827	113%	20192 (1,8)	16191	92%
Завтрак 2	28	18366 (2,2)	16061	87%	14779 (1,3)	9694	74%
Обед	41	23223 (2,7)	19501	84%	23665 (2,1)	20628	102%
Полдник	40	9672 (1,2)	9120	94%	15014 (1,3)	11078	87%
Перекус	7	-	-	-	18917 (4,5)	8589	58%
Ужин	40	19929 (2,3)	25720	129%	57586 (5,6)	141844	255%
На ночь	32	13029 (1,5)	13641	105%	20732 (1,9)	10295	57%
Итого (за сутки)	42	9924	53072	535%	71166	130388	209%

Средняя доза липазы (ЕД), на которое уменьшилось или увеличилась доза панкреатина

σ – среднее квадратичное отклонение

К вар. – коэффициент вариации.

СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА С ВРОЖДЕННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ – ГЕМОГЛОБИНОПАТИЕЙ.

В.В.Котлярова.

УЗ «Витебский областной детский клинический центр», Витебск, Беларусь

Цель работы: изучить клинические и лабораторные особенности у ребенка с муковисцидозом и врожденной гемолитической анемией-гемоглобинопатией, обратить внимание практикующих врачей на возможность синтропии.

Материалы и методы: больной с муковисцидозом, клинико-генеалогический анализ, соматическое обследование, лабораторный анализ.

Приводим наше наблюдение.

Ребенок Ш Родилась с весом 3000 г рост 50 см. Через 12 часов после рождения появилась клиника кишечной непроходимости. В 1 сутки оперирована: меконияльная непроходимость. Резекция подвздошной кишки (резецировано 20 см), илеостомия. На 25-е сутки клиника спаечной кишечной непроходимости, консервативная терапия. В возрасте 1 года повторная операция: закрытие илеостомы, наложен тонко- тонкокишечный анастомоз: конец в бок. На протяжении 6 лет в клинической картине преобладало поражение бронхо-легочной системы: вторичный хронический деформирующий бронхит, бронхоэктазы в верхних долях обоих легких средней и нижней доле правого легкого, S8 левого легкого, диффузный пневмофиброз с обеих сторон, а также хроническое расстройство питания (белково-калорийная недостаточность на фоне укорочения тонкой кишки).

Лабораторно: с рождения отмечалась стойкая гипохромная анемия легкой степени (уровень гемоглобина 90-110). Неоднократно находилась на обследовании и стационарном лечении в областной больнице по месту жительства, в республиканском центре муковисцидоза. Проводимой терапией на протяжении 6 лет не удавалось скорректировать анемию, улучшить ИМТ удавалось незначительно. Постоянно проводилась коррекция дозы Креона (макс Д до 10.0000/кг), назначались дополнительно препараты железа на длительное время, витамины группы В, (В12) в/м, фолиевая кислота. Проводилась антимикробная терапия согласно протоколам международного лечения при обострении, а затем каждые 3 месяца (хроническая колонизация синегнойной инфекции).

Потова проба Пилокарпиновый тест неоднократно: С1 пота 30 ммоль/л, 32 ммоль/л, ИРТ (2 сутки) 125нг/мл. Генетическая молекулярная диагностика проводилась дважды – мутации не идентифицированы (проведен спектр имеющихся мутаций (ограничен)).

В возрасте 4 лет впервые обследована на целиакию (не подтвердилась).

В возрасте 6 лет после проведенного лабораторного обследования в Республиканском Детском центре целиакии выставлен диагноз: Целиакия, типичная форма, активная стадия. А также обследование в РНПЦ Детской онкологии, гематологии и иммунологии, где и выставлен диагноз: Врожденная гемолитическая анемия-гемоглобинопатия. Талассемия $\beta^+\text{-}$, minima, гетерозиготная форма. Кровь на электрофорез Hb ребенка 26.12.2012 Hb A 90,5 (норма-96,5), Hb F – 4,8 (норма- до 2,0), Hb A2- 4,7 (норма-3,5). Кровь на электрофорез Hb матери 26.12.2012 Hb A 92,5 (норма-96,5), Hb F – 2,8 (норма- до 2,0), Hb A2- 4,7 (норма-3,5). Отец отказался от обследования.

При неоднократном проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлялась гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. Селезенка на протяжении всех лет оставалась интактной.

Выводы: приведенное наблюдение демонстрирует феномен сочетания у одного больного нескольких наследственных заболеваний. Стандартная проводимая терапия анемии препаратами железа до установления диагноза гемоглобинопатии не приводит к положительной динамике и ретроспективно оказалась нагрузкой организма железом, что не допускается при данной патологии.

ЧАСТОТА МУТАЦИЙ CFTR У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, НАБЛЮДАЮЩИХСЯ В НИИ ПУЛЬМОНОЛОГИИ (Г. МОСКВА).

С.А.Красовский^{1,2,3}, Т.А.Адян³, А.В.Поляков³, А.А.Степанова³, Н.В.Петрова³, Е.Л.Амелина¹, В.А.Самойленко¹, М.В.Усачева¹.

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия

2. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнева, г. Москва, Россия

3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия

Цель: определить аллельную частоту мутаций CFTR у больных муковисцидозом, наблюдающихся в НИИ Пульмонологии (г. Москва).

Материалы и методы: Проанализированы данные 523 больных муковисцидозом, наблюдающихся в НИИ Пульмонологии с 2011 года по февраль 2017 года. Всем пациентам было проведено стандартное генетическое исследование на поиск частых мутаций муковисцидоза, а при не выявлении мутаций стандартными методами ряду больных осуществлено секвенирование кодирующей части гена CFTR

Результаты: Всего выявлено 96 мутаций. 8 аллелей (0,77%) остались не идентифицированными. Аллельная частота повторяющихся мутаций представлена в порядке убывания: F508del 51,82%, CFTRdele2,3 6,88%, 3849+10kbC>T 5,93%, E92K 4,21%, 2184insA 2,49%, 2143delT 2,29%, N1303K 2,00%, W1282X 1,63%, L138ins 1,53%, G542X 1,24%, 3272-16T>A 1,15%, W1282R 1,15%, R334W 1,05%, 2789+5G>A 0,77%, S466X 0,77%, c.1243-1247del 0,77%, 1677delTA 0,67%, 3821delT 0,67%, 3849G>A 0,67%, 4015delA 0,57%, 394delTT 0,57%, 712-1G>T 0,48%, R347P 0,38%, 1898+1G>A 0,29%, S1159F 0,29%, S945L 0,29%, Q98R 0,29%, CFTRdup6b-10 0,29%, L1335P

0,19%, 4374+1G>T 0,19%, D1152H 0,19%, R785X 0,19%, 4382delA 0,19%, 3944delGT 0,19%, 1716+1G>A 0,19%, Q493R 0,19%, 1898+1G>C 0,19%. Остальные мутации встречались однократно.

Заключение: В НИИ Пульмонологии высокая доля идентификации мутаций, что является результатом плотного сотрудничества с генетическими лабораториями МГНЦ РАН. Спектр мутаций гена CFTR среди взрослых больных муковисцидозом несколько отличается распределения мутаций среди детей.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИВАКАФТОРА У ВЗРОСЛОЙ БОЛЬНОЙ МУКОВИСЦИДОЗОМ С МУТАЦИЕЙ G461E

С.А.Красовский^{1,2,3}, Е.Л.Амелина¹

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия

2. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнева, г. Москва, Россия

3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия

Патогенетическое лечение является многообещающим и перспективным направлением в лечении больных муковисцидозом. Определенный эффект отмечен при применении сочетания «потенциатора» ивакафтора с «корректором» лумакафтором (фирменное название ОРКАМБИ) у пациентов гомозиготных по F508del. Но более значительные успехи продемонстрированы при применении монотерапии «потенциатором» ивакафтором (фирменное название КАЛИДЕКО) на мутацию G551D и ряд других мутаций: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R или R117H. Объединяет эту группу мутаций механизм в виде миссенс-замены, а также расположение в определенных участках гена муковисцидоза, что приводит к формированию хлорного канала, но не полноценному его функционированию. Теоретически любая миссенс-мутация, похожая по структуре на выше перечисленные, доступна лекарственному воздействию ивакафтора.

Приводим собственный клинический пример.

Пациентке русской национальности 1980 г.р. был установлен муковисцидоз в 2011 году на основании клинической картины, положительного потового теста и выявления генотипа: G461E/N1303K. За время наблюдения состояние расценивалось как постепенное ухудшение: несмотря на положительные сдвиги выражающиеся в последовательной эрадикации M.abscessus и V.senocerasia (ST710), при сохранении хронической Paeruginosa инфекции, отмечена стойкая деградация легочной функции с ОФВ1 2,67л (87%) в декабре 2011г до 1,44л (48% от должного) в июне 2016года. Учитывая, наличие миссенс-мутации G461E было решено провести «пробное» лечение ивакафтором с дальнейшей оценкой динамики хлоридов пота, показателей спирометрии и клинических данных.

Отмечена хорошая переносимость препарата. Через три недели приема препарата хлориды пота (метод проводимости) снизились с 93 до 70 ммоль/л. Показатели спирометрии (ОФВ1) составили: в день приема первой дозы 1,81л (61% от

должного), через 10 дней – 2,0л (67% от должного), через 20 дней от начала приема – 2,26л (76% от должного). В последующем в дальнейшие месяцы приема отмечена стабилизация ОФВ1 на показателях 1,91-2,01л (65-68% от должного). В клиническом статусе также произошла стабилизация состояния: уменьшение картины бронхита, снижение выраженности дыхательной недостаточности, уменьшение потребности в антибактериальной терапии.

Заключение: приведен первый положительный опыт терапии ивакафтором в России. Целесообразно рассматривать многие миссенс-мутации, распространенные в России (Q493R, Q98R, E92K, G85E, G480S, S945L, L1335P, R334W, R347P, R1066C, S1159P, S1159F и др.) как точки приложения для терапии ивакафтором, для чего необходимо проводить практическую и научную работу в этом направлении.

ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ ГИПЕРКАПНИЯ: НАШИ ВОЗМОЖНОСТИ

С.А.Красовский^{1,2,3}, Г.Е.Баймаканова^{1,4}, Г.С.Нуралиева¹, С.Н.Авдеев¹

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия

2. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнева, г. Москва, Россия

3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия

4. МКНЦ ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

Гиперкапния является крайним проявлением дыхательной недостаточности, которая может быть следствием как острого процесса, так и хронически нарастающей гиповентиляции у больных муковисцидозом (МВ).

Цель: оценить возможности немедикаментозного купирования гиперкапнии у больных муковисцидозом при уровне PaCO₂ более 100 мм рт.ст.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ развития случаев гиперкапнии с уровнем PaCO₂ более 100 мм рт.ст. в артериальной крови в период с 2007 по 2016год. Все пациенты получали стационарное лечение в 57 ГКБ г. Москвы, всем проводилась неинвазивная вентиляция легких (НВЛ). Критерий включения в анализ: случаи успешного разрешения гиперкапнии или достаточного снижения уровня PaCO₂ до допустимых значений. Критерии исключения: в исследование не включались больные, у которых уровень PaCO₂ более 100 мм рт. ст. являлся результатом агонального состояния, т.е. в исследовании не анализировались данные пациентов, которые умерли через 1-3-5 дней после достижения уровня PaCO₂ более 100 мм рт.ст.

Результаты: критериям включения соответствовало 9 пациентов (3 мужчин) в возрасте от 18 до 34 лет. До развития уровня PaCO₂ более 100 мм рт.ст. у 4 из них уже проводилась неинвазивная вентиляция легких амбулаторно в связи с развитием хронической умеренной гиперкапнии.

Уровень PaCO₂ при поступлении или в ходе госпитализации составил от 107 до 154мм рт.ст. Нарастание гиперкапнии было следствием обострения бронхолегочного процесса, в ходе обследования были исключены развитие пневмоторакса и ателектаза. Один пациент с уровнем PaCO₂ 126 мм рт.ст. поступал в стационар в состоянии гиперкапнической комы. Всем пациентам проводилась неинвазивная вентиляция легких с параметрами IPAP от 28 до 40 и EPAP от 4 до 7

см в.ст.

Исходы: у 7 пациентов купированы явления жизнеугрожающей гиперкапнии и достигнуты допустимые цифры PaCO₂ (45-60 мм рт.ст. в артериальной крови), двоим из них через 0,5 и 1,5года была проведена двусторонняя трансплантация легких, одна пациентка продолжает находиться в листе ожидания на трансплантацию легких (на март 2017года). 4 пациентов после купирования экстремальных цифр PaCO₂ умерли в течение 1 -12 месяцев от повторных фатальных обострений заболевания. У 2 пациентов неинвазивная вентиляция позволила вовремя перейти на вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО).

Заключение: НВЛ является обязательным немедикаментозным мероприятием для купирования нарастающей гиперкапнии. Эпизоды экстремальной гиперкапнии - безусловный повод для включения пациента в лист ожидания на трансплантацию легких. Исчерпываемые ресурсы и возможности НВЛ должны быть скомпенсированы своевременным включением в терапию ЭКМО - дальнейшего «моста» к трансплантации легких.

АСПЕРГИЛЛЕЗ И ЕГО СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

С.А.Красовский^{1,2,3}, Ю.В.Борзова³, М.В.Усачева¹, Е.Л.Амелина¹

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

2. ГКБ им Д.Д. Плетнева ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия

4. ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Несмотря на безусловное доминирование бактериальной инфекции легких у больных муковисцидозом, определенную роль в прогрессировании заболевания могут играть грибы рода *Aspergillus*.

Цель: изучить распространенность колонизации респираторного тракта грибами рода *Aspergillus* у взрослых больных муковисцидозом (МВ), оценить частоту развития хронического аспергиллеза, аллергического бронхолегочного аспергиллеза.

Материалы и методы: Обследовали 219 взрослых больных МВ (из них мужчин – 110), проходивших лечение в условиях 2 пульмонологического отделения ГКБ им Д.Д. Плетнева (г. Москва) с января 2016 по февраль 2017 года. Всем пациентам определяли уровень IgE общего (иммуноферментный анализ), IgE и IgG специфических к *Aspergillus fumigatus* (нормальными значениями считали для IgE общего: до 87 МЕ/мл, IgE к *A.fumigatus* до 0,34 кЕ/л и IgG к *A.fumigatus* до 50 мг/л), а также проводили микроскопию и посев мокроты При подозрении на хронический аспергиллез легких и АБЛА выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки. Диагноз АБЛА устанавливали на основании критериев Stevens et al, 2003 г., при верификации хронического аспергиллеза легких использовали критерии D. Denning 2016 г.

Результаты.

Микогенная сенсбилизация к грибам рода *Aspergillus* выявлена у 82 больных (37,4%). Грибы *A.fumigatus* в мокроте выявлены у 27 пациентов (12,3%). В двух случаях (0,9%) стабильное течение заболевания и отсутствие IgG к *A.fumigatus* в крови свидетельствовали о колонизации респираторного тракта. На основании ухудшения течения заболевания, выделения *A.fumigatus* при посеве мокроты и выявления IgG к *A.fumigatus* в крови у 21 больного (9,6%) был установлен хронический аспергиллез легких. Аллергический бронхолегочный аспергиллез диагностирован у 4 пациентов (1,8%).

Интересным является факт обнаружения у 22 пациентов (10,0%) IgG к *A.fumigatus* без обнаружения плесневых грибов в мокроте. Это обстоятельство, вероятно, обусловлено не достаточной чувствительностью и информативностью стандартных микробиологических методов по отношению к микромицетам.

Так у ряда пациентов со значительным повышением IgG к *A.fumigatus* плесневые грибы были выявлены только после повторных посевов в референсных лабораториях, специализирующихся на идентификации грибов.

Заключение. Представленные данные демонстрируют значительную частоту колонизации респираторного тракта взрослых больных МВ грибами рода *Aspergillus* с высоким риском развития хронического аспергиллеза и аллергического бронхолегочного аспергиллеза.

Классические микробиологические методы обладают недостаточной чувствительностью для выявления аспергиллеза.

Для ранней диагностики и своевременного лечения осложнений, обусловленных микроскопическими грибами, всем больным муковисцидозом показан мониторинг Ig E общего, IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus* в сыворотке крови и респираторных биосубстратов на наличие микромицетов в референсных микробиологических и микологических лабораториях.

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА ПРИ ОТСУТСТВИИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ: ЛУЧШЕ МЕНЬШЕ, ДА ЛУЧШЕ.

С.А.Красовский¹⁻³

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия

2. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнева, г. Москва, Россия

3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия

Интеграция российских данных больных муковисцидозом в европейский регистр продемонстрировала значительно меньшее применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты в странах Европы по сравнению с Россией.

Цель: оценить целесообразность применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты при отсутствии клинико-лабораторных и ультразвуковых признаков поражения печени.

Материалы и методы: в исследование UFS (Ursosan Free Study) включались

пациенты проходящие лечение в ГКБ им Д.Д.Плетнева с ноября 2015 года по март 2017 года в возрасте от 18 до 39 лет. Все больные принимали назначенные ранее препараты урсодезоксихолевой кислоты. Комплексная оценка функции печени включала в себя изучения анамнеза, лабораторное определения уровня аминотрансфераз, ферментов холестаза, билирубина, альбумина, а также ультразвуковое исследование. При отсутствии поражения печени пациентам были отменены препараты урсодезоксихолевой кислоты. Повторная комплексная оценка печеночной функции проводилась через 4-12 месяцев.

Результаты: 67 пациентам без признаков поражения печени препарат был отменен. В результате контрольного исследования в связи с умеренным ростом ферментов холестаза терапия урсодезоксихолевой кислотой была возобновлена 3 пациентам (4,5% от исходной группы). Также две пациентки, несмотря на отмену продолжили прием препарата, аргументируя, одна - боязнью развития желчнокаменной болезни, другая – расстройством стула, регулярно по ее мнению возникавшим после отмены урсодезоксихолевой кислоты.

Заключение: настоящее исследование говорит о том, что достаточному числу пациентов урсодезоксихолевая кислота может быть безопасно отменена. Кандидатами на отмену могут быть больные без признаков поражения печени.

ЦЕФТАРОЛИН В КУПИРОВАНИИ ОБОСТРЕНИЯ ГНОЙНО-ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

С.А.Красовский.

ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

Цефтаролин – новый антибиотик группы цефалоспоринов с заявленной активностью против MSSA и MRSA

Цель: оценить эффективность цефтаролина в лечении обострения гнойно-обструктивного бронхита у взрослых больных муковисцидозом (МВ).

Материалы и методы: в проспективное исследование включено 28 взрослых больных МВ с картиной бронхолегочного обострения. Критерием включения являлось инфицирование дыхательных путей *S.aureus* (MSSA и MRSA), исключения – выявленное при госпитализации или непосредственно до нее инфицирование респираторного тракта любой грамотрицательной флорой. Цефтаролин назначался в дозе 600мг х 2 раза внутривенно капельно. Оценивались в первый и последний день госпитализации следующие показатели: ФЖЕЛ, ОФВ1, SpO2 и клинические данные.

Результаты: 28 больным проведено 29 курсов терапии цефтаролином. Продолжительность лечения от 9 до 18 дней (медиана – 14(4,5) дней). Показатели ФЖЕЛ, ОФВ1, SpO2 до курса составляли: 65,8±15,4 % долж., 44,1±15,3 % долж., 94,0 (2,0), соответственно. После курса аналогичные показатели составили: 73,5±15,5 % долж., 56,2±17,6 % долж., 96,0 (1,0). Во всех случаях было достигнуто улучшение показателей бронхиальной проходимости и кислородного статуса. Медиана прироста ФЖЕЛ составила 7,5(10,0)%, ОФВ1-11(7,0)%, SpO2- 2,5 (1,0)%. Различия

показателей в первый и последний день госпитализации достоверны ($p < 0,001$). Наряду с функциональным улучшением, пациенты отмечали уменьшение частоты и продуктивности кашля, снижение интенсивности одышки.

Заключение: цефтаролин (зинforo) продемонстрировал достаточную клинико-функциональную эффективность при лечении обострения гнойно-обструктивного бронхита стафилококковой этиологии у взрослых пациентов, что позволяет его рекомендовать для лечения данной группы больных.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕДКИХ МИССЕНС-МУТАЦИЙ ГЕНА CFTR

С.А.Красовский^{1,2,3}, А.В.Поляков³, Н.В.Петрова³, Ю.В.Горина⁴, Е.И.Кондратьева³, А.Ю.Воронкова³, В.С.Никонова³, Е.Л.Амелина¹, О.И.Симонова⁴, А.А.Степанова³, Т.А.Адян³, Т.Э.Иващенко⁵, Ю.А.Насыхова⁵, М.В.Усачева¹, А.В.Орлов⁶, Т.Е.Гембицкая⁷, Т.А.Степаненко⁸, М.И.Никитина⁶, А.А.Пашкевич⁶, В.Н.Ковалев⁶, М.Н.Игнатъева⁶, О.А.Ушатская⁶, Т.С.Борисенко⁶, Н.А.Сацук⁹.

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия

2. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнева, г. Москва, Россия

3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия

4,5,6,9 – центры муковисцидоза в РФ.

Фенотипические проявления миссенс-мутаций, представляющих собой замену одного нуклеотида другим и приводящих к смене аминокислот в полипептидной цепи, сложны для интерпретации.

Цель: оценить фенотипические проявления редких миссенс-мутаций, встречающихся у больных муковисцидозом в России.

Материалы и методы: Проанализированы данные Национального Регистра больных муковисцидозом за 2011-2015 годы. Выделены редкие миссенс-мутаций, описание фенотипических проявлений которых мало представлено или полностью отсутствует в отечественной и/или зарубежной литературе. Анализу подверглись пациенты гомозиготные по редкой миссенс-мутации или те, которых миссенс-мутация находилась в компаунд-гетерозиготе с «тяжелой» мутацией. Оценивались показатели эластазы I кала, наличие нейтрального жира в копрограмме, клиническая картина манифестации заболевания и необходимость в приеме панкреатических ферментов. На основании комплексной оценки делался вывод о наличии или отсутствии панкреатической недостаточности.

Результаты: Из регистра выделены следующие редкие миссенс – мутации: E403D, p.Phe1078Ile, A120T, A96E, S1159P, S1159F, A141D, P205S, Y1032C, R1066H, D579Y, E1433G, L568F, L1093P, K1468R, p.Ile1328Lys, E92A, G1249E, D110H, L1335P, p.I506T, p.I530T, p.Thr1036Asn, Y569D, Y569H, D572N, D993A.

На основании комплексной клинико-лабораторной оценки к «тяжелым» мутациям можно отнести следующие мутации: E403D, D579Y, L568F, p.Ile1328Lys, E92A,

G1249E, p.I506T, p.I530T, Y569H, D572N. «Мягкие» проявления выявлены у следующих мутаций: p.Phe1078Ile, A120T, A96E, S1159P, S1159F, A141D, P205S, Y1032C, R1066H, E1433G, L1093P, K1468R, D110H, L1335P, p.Thr1036Asn, Y569D, D993A.

Заключение: Впервые проведена ориентировочная фенотипическая оценка некоторых редких миссенс-мутаций, распространенных в России.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ПОСЛЕ ДВУСТОРОННЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

С.А.Красовский^{1,2,3}, Е.А.Тарабрин⁴, С.В.Головинский⁵, Н.А.Карчевская^{1,4}, Е.Л.Амелина¹, Т.Э.Каллагов⁴, М.С.Кеворкова⁶, М.В.Усачева¹, М.Ш.Хубутия⁴, С.В.Готье⁵, А.Г.Чучалин^{1,6}.

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия

2. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнева, г. Москва, Россия

3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия

4. ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г.Москвы», Москва, Россия

5. ФГБУ ФНИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика Шумакова Минздрава России.

6. ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Трансплантация легких - жизнеспасаящая операция для больных муковисцидозом, в условиях когда все резервы медикаментозной и не медикаментозной терапии исчерпаны

Цель: определить выживаемость взрослых больных муковисцидозом после проведения двусторонней трансплантации легких.

Материалы и методы: в анализ включены 20 (11 мужчин) взрослых (от 19 до 37 лет) пациентов с муковисцидозом, которым проведена двусторонняя трансплантация легких с марта 2012 года по январь 2017 года на базе НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского и НИИ трансплантологии и искусственных органов им В.И Шумакова (14 и 6 операций, соответственно). Проведен погодиный анализ выживаемости, куда включались данные тех пациентов, исход которых был уже известен в конкретной временной точке (1, 2, 3, 4, 5 лет).

Результаты. Из 20 случаев 1 пациент погиб на 8-е сутки после операции, т.о. смертность - 5%. Одногодичная выживаемость составила 93,8%, двухгодичная – 83,3%, трехгодичная - 80,0%, четырехгодичная – 66,7%, пятигодичная – 50,0%.

Заключение. Настоящие данные свидетельствуют о хорошей выживаемости взрослых пациентов с муковисцидозом после двусторонней трансплантации легких за пятилетний период старта этой программы в нашей стране.

**ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В
МОСКВЕ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2011-2015 ГГ.**

Красовский С.А.^{1,2,3}, Черняк А.В.¹, Амелина Е.Л.¹, Кондратьева Е.И.³, Капранов Н.И.³, Каширская Н.Ю.³, Воронкова А.Ю.³, Шабалова Л.А.³, Шерман В.Д.³, Горинова Ю.В.⁴, Симонова О.И.⁴, Никонова В.С.³, Усачева М.В.¹, Самойленко В.А.¹, Чучалин А.Г.¹

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия
2. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнева, г. Москва, Россия
3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия
4. ФГАУ «ННПЦЗД» МЗ России, Москва, Россия

Выживаемость - важнейший интегральный показатель качества оказания медицинской помощи больным муковисцидозом.

Цель: оценить пятилетнюю динамику выживаемости больных муковисцидозом (МВ), проживающих в Москве и Московской области за 2011-2015 годы.

Материалы и методы: проанализированы данные больных МВ, которые проживали в Москве и Московской области с 2002 по 2015 гг и наблюдались в Московском отделении Российского центра муковисцидоза, НИИ Пульмонологии ФМБА России и Научном центре здоровья детей Выживаемость оценивалась с помощью кривой Каплана-Майера, в расчете использовались показатели 10-летних «окон»: 2002-2011гг, 2003-2012гг, 2004-2013гг, 2005-2014гг и 2006-2015гг

Результаты:

2002-2011гг. Общее число пациентов 425, из них 50 (11,8%) больных умерло. Живые: средний возраст $12,8 \pm 9,6$ г (0,2 – 44,3 г). Умершие: средний возраст смерти $17,5 \pm 8,7$ г (0,5 – 40,3 г).

Медиана выживаемости: 37,2 лет.

2003-2012гг. Общее число пациентов 448, из них 48 (10,7%) больных умерло. Живые: средний возраст $13,3 \pm 10,1$ г (0,3 – 63,2 г). Умершие: средний возраст смерти $17,0 \pm 9,5$ г (0,3 – 40,3 г).

Медиана выживаемости: 39,5 лет.

2004-2013гг. Общее число пациентов 538, из них 58 (10,8%) больных умерло. Живые: средний возраст $13,1 \pm 10,3$ лет (0,1-64,1г). Умершие: средний возраст умерших: $18,5 \pm 8,9$ лет (0,3 - 40,3г)

Медиана выживаемости: 39,7 лет.

2005-2014гг. Общее число пациентов 557, из них 63 (11,3%) больных умерло. Живые: средний возраст $13,4 \pm 10,5$ лет (0,2-65,1г). Умершие: средний возраст умерших: $18,4 \pm 9,1$ лет (0,2 - 40,3г)

Медиана выживаемости: 39,8 лет.

2006-2015гг. Общее число пациентов 591, из них 64 (10,8%) больных умерло. Живые: средний возраст $13,6 \pm 10,8$ лет (0,1-66,1г). Умершие: средний возраст умерших: $18,3 \pm 9,4$ лет (0,2 - 40,3г)

Медиана выживаемости: не достигается.

Заключение: продолжающееся улучшение показателей выживаемости является результатом комплексного многокомпонентного подхода к ведению больных муковисцидозом в московском регионе.

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА
БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ЗА 5-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД**

С.А.Красовский^{1,2,3}, А.В.Черняк¹, Е.И.Кондратьева³, Е.Л.Амелина¹, А.Ю.Воронкова³, Каширская Н.Ю.³

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия
2. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнева, г. Москва, Россия
3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия

Авторы выражают глубокую благодарность всем участникам Российского регистра больных муковисцидозом <http://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>

Национальный регистр больных муковисцидозом (МВ) – безусловно эффективный инструмент для понимания современного объема диагностической и лечебной помощи в нашей стране.

Цель: оценить динамику показателей регистра за 2011-2015годы.

Материалы и методы: проанализированы данные национальных Регистров больных МВ за 2011-2015 годы. Оценивалась динамика всех анализируемых в Регистре показателей.

Результаты. В 2011 году были представлены данные 1026 пациентов, проживающих в 16 регионах РФ и г. Новосибирске, ежегодное увеличение численности пациентов привело к тому, что в 2015 году в Регистр включено 2916 больных из 81 региона РФ. Средний возраст пациентов за 5 лет варьировал с 11,5лет (2011г) до 12,2лет (2014г), доля взрослых от 24,6% (2015г) до 26,2% (2012г). Медиана возраста установления диагноза снизилась с 1,0г в 2011 году до 0,6г в 2015 году, а доля пациентов, диагноз которым установлен по неонатальному скринингу выросла с 28,8% (2011г) до 40,0% (2015г). Доля больных с мекониевым илеусом составила от 5,4% (2011г) до 7,3% (2015г).

В 2011 году общее число выявленных мутаций было 89, постепенно увеличиваясь, в 2015 году составив цифры 156. Доли гомозигот, гетерозигот по F508del и генотипов без F508del на протяжении времени сохранялись стабильными с небольшим снижением в динамике доли гомозигот по F508del (с 32,1 до 27,8%).

За отчетные годы распространенность инфицирования различными микроорганизмами значительно не изменилась, составляя для S.aureus: 53,8-58,4%, Paeruginosa: 30,8-32,3%, B.seraciacomplex: 6,3-7,9%, S.maltophilia: 3,3-3,9%.

Мало изменились показатели респираторной функции: средние показатели ОФВ1 варьировали от 73,6 до 74,6% от должного, и нутритивного статуса: ИМТ среди взрослых менялся в пределах 18,8-19,1кг/м2, а медиана перцентиля ИМТ среди детей от 24,3 до 31,6.

Минимальные динамические изменения выявлены среди частот тех или иных осложнений заболевания и назначения той или иной терапии. Исключением здесь является терапия гипертоническим раствором, значительно увеличившаяся с 8,7% в 2011г до 50,1% в 2015г. Также выросло число трансплантации легких с двух 2012 году до девяти в 2015 году.

Заключение. Оценка показателей Регистра в динамике продемонстрировала рост числа пациентов, диагноз которым установлен по неонатальному

скринингу, уменьшение медианы возраста диагностики заболевания, увеличение представительства мутаций и значительное увеличение использования гипертонического раствора натрия хлорида

АНАЛИЗ ВАРИАНТОВ ПОРАЖЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ ГРИБАМИ РОДА ASPERGILLUS И МИКОГЕННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

В.Р.Махмутова¹, Л.Д.Кирихина¹, Ю.В.Борзова³, И.Е.Суслова³, Я.И.Козлова³, Т.А.Степаненко⁴, Т.А.Филиппова⁴, П.К.Яблонский^{1,2}

1. ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ Фтизиопульмонологии;

2. Санкт-Петербургский Государственный Университет,

3. Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им.

И.И.Мечникова, Городская многопрофильная больница №24, Санкт-Петербург, Россия.

Актуальность: Нарушение мукоцилиарного клиренса как основное проявление муковисцидоза (МВ) вследствие мутации гена CFTR, кодирующего аминокислотную последовательность молекулы трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза, приводит к нарушению элиминации инфекционных агентов из дыхательных путей, сохранению спор грибов на поверхности дыхательных путей и их дальнейшему прорастанию. Необходимость постоянной массивной антибактериальной терапии в т.ч. анаэробных возбудителей, так же повышает риск колонизации дыхательных путей мицелиальными и дрожжевыми грибами. Тема грибковых осложнений дыхательной системы у пациентов с МВ является малоизученной.

Цель исследования: Выявить частоту поражения дыхательной системы грибами рода *Aspergillus* и частоту микогенной сенсibilизации взрослых пациентов с МВ. Материалы и методы исследования: Обследована случайная выборка 30 взрослых пациентов с МВ (возраст 23.8±5.6 лет), определен Ig E общий, специфический Ig E к 6 видам грибов (*Candida*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium*), а также Ig G к *Aspergillus* в анализе крови. Выполнено микроскопическое исследование мокроты для выявления псевдомонии гриба и посева мокроты на *Aspergillus* spp. В случае подозрения на аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) проводилась компьютерная томография органов грудной клетки. Выявление специфических Ig E к грибковым антигенам (класс ≥ 1) расценивалось как критерий микогенной сенсibilизации больного. Критерии диагностики АБЛА - Консенсусная конференция фонда муковисцидоза (2003). Критерии диагностики хронического аспергиллеза легких - клинические рекомендации Европейского Общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний совместно с Европейским респираторным Обществом (2016).

Результаты: Из 30 обследованных больных у 7 (23%) обнаружена колонизация дыхательных путей грибами рода *Aspergillus* spp., у 3 пациентов (10%) имеется хронический аспергиллез легких, у 2 пациентов (6%) аллергический бронхолегочный

аспергиллез. Микогенная сенсibilизация к грибам рода *Candida* выявлена у 20 пациентов (66,6%), *Rhizopus* - 6 (20%), *Alternaria* - 5 (16,6%), *Aspergillus* - 4 (13,3%), *Penicillium* - 1 (3,3%), микогенной сенсibilизации к грибам рода *Cladosporium* не было выявлено у обследуемых пациентов.

Выводы: В результате комплексного исследования, суммарная частота всех выявленных поражений дыхательной системы грибами рода *Aspergillus* составила 38% у обследованных пациентов с МВ, также выявлена значительная сенсibilизация к грибам рода *Candida* (60%) и *Rhizopus* (20%), что говорит о подверженности пациентов с МВ к грибковым осложнениям дыхательной системы. Грибы рода *Aspergillus* реализуют патогенный потенциал для поражения дыхательной системы более чем в 1/3 обследованных случаев по данным настоящего исследования, что необходимо учитывать для своевременной диагностики, лечения и улучшения качества жизни больных с МВ.

ДИАГНОСТИКА ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО БРОНХИОЛИТА (ОБ) У БОЛЬНЫХ С МУКОВИСЦИДОЗОМ (МВ)

Д.М.Москвина¹, Е.В.Бойцова¹, Е.В.Ермолаева², С.П.Богатырева²

1. ПСПбГМУ им.И.П.Павлова, Санкт-Петербург, РФ,

2. ЛОГБУЗ ДКБ, Санкт-Петербург, РФ

При МВ необратимая обструкция мелких дыхательных путей или бронхолит является первичным и самым ранним проявлением МВ. Однако при формулировке диагноза, характеризующего поражение легких при МВ, обычно указывается хронический бронхит и бронхоэктазы (БЭ), что не отражает морфологические особенности болезни. ОБ характеризуется частичной или полной окклюзией дистальных дыхательных путей фиброзной тканью и клинически проявляется необратимой обструкцией. ОБ может быть вирусной этиологии или являться морфологическим субстратом при хронических легочных заболеваниях, связанных с наследственной патологией, и иммунодефицитах. Компьютерная томография (КТ) – метод, позволяющий визуализировать бронхиальное дерево вплоть до бронхоиол и оценить степень поражения мелких дыхательных путей. Диагностика ОБ с помощью КТ основывается на выявлении следующих признаков: прямых (утолщение стенок и сужение просвета мелких бронхов, отмечается у 10-20% больных), и косвенных (неоднородная вентиляция легочной ткани, ателектазы, центрилобулярная эмфизема, распространенные БЭ).

Цель исследования - изучить изменения в легких с помощью КТ и оценить частоту ОБ у детей с МВ, а также проследить за выраженностью патологических изменений в зависимости от высеваемой микрофлоры.

Материалы и методы. КТЛ выполнена у 18 больных в возрасте старше 5 лет (средний возраст 8±3,9лет) со смешанной формой МВ. Из них у 3 имелась хроническая синегнойная инфекция, в 1 случае в сочетании с выделением *St.maltophilia* и *Achromobacter xylosoxidans* и 2 в сочетании с *St.aureus*. В других случаях выделялись *St.aureus* (14 детей) в сочетании с *H.influenzae* (1 больной), у 2 больных выделялись *Klebsiella pneumoniae* или *E.coli*.

Результаты. При КТ у 11 (0,6) детей отмечалась распространенная негомогенность вентиляции, что является признаком нарушения бронхиальной проходимости на уровне периферических отделов бронхиального дерева. В 13 случаях (0,7) выявлены участки локального пневмосклероза, локализованные БЭ определялись у 10 детей (0,55) с преимущественной локализацией в верхних и средних отделах справа. При хронической синегнойной инфекции у 1 ребенка (в сочетании с выделением *St.maltophilia* и *Achromobacter xylosoxidans*) был диагностирован ателектаз правого легкого, который в дальнейшем не удалось расправить, негомогенность вентиляции слева, цилиндрические БЭ верхней доле слева. У другого больного изменения в легких также были выраженными: участки пневмофиброза и мешотчатые БЭ с двух сторон, начиная с верхних и средних отделов, и у 3 больного не было выявлено БЭ, отмечались умеренные двусторонние перибронхиальные изменения, утолщение стенок бронхов и повышение воздушности в базальных отделах. У 3 пациентов (0,16) симптомы были минимальными и характеризовались умеренной негомогенностью вентиляции и перибронхиальными изменениями. У двух детей (0,1) при оценке КТ в динамике отмечался значительный регресс изменений на фоне лечения, ликвидировались признаки негомогенности вентиляции, сохранялись умеренные перибронхиальные изменения.

Выводы. Проведенное исследование свидетельствует о преобладании косвенных симптомов поражения мелких дыхательных путей – ОБ у детей с МВ. У пациентов с МВ диагноз ОБ зачастую не выносится, но изменения, выявленные у большинства пациентов при КТ-исследовании, позволяют говорить о правомерности данного диагноза. Степень выраженности патологических изменений зависит от микробиологического статуса пациента, наиболее выраженными были изменения у больных с хроническим высеvom *Ps.aeruginosae*.

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ ПЕРВОЙ ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ В ДВУХ ПОПУЛЯЦИЯХ

О.Г.Новоселова¹, Н.В.Петрова¹, Н.Н.Чакова³, Е.И.Кондратьева¹, Р.А.Биканов¹,
Р.А.Зинченко^{1,2}, Н.О.Воловик³, В.И.Бобровнический⁴

1. *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», Москва.*

2. *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.*

3. *ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Минск*

4. *УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск*

Актуальность. В настоящее время существует множество причин, которые лежат в основе межиндивидуальных различий фармакологического ответа: пол, возраст,

характер течения заболевания и т.д. Однако наиболее значимым фактором, детерминирующим кинетику метаболических превращений лекарственных препаратов в организме и тем самым гетерогенность реакций индивидуума на лекарственные средства (ЛС), являются генетические особенности пациента. В настоящее время идет планомерный поиск и идентификация функционально значимых полиморфизмов генов метаболизма ЛС для осуществления фармакогенетического тестирования, поскольку оно рассматривается на данный момент как одна из важнейших технологий персонализированной медицины. Наиболее значимыми генами являются гены ферментов биотрансформации I фазы.

Материалы и методы: Материалом исследования являлась ДНК 118 детей школьного возраста, больных муковисцидозом московского региона (Российская Федерация), и 45 детей с муковисцидозом из г. Минска (Республика Беларусь). В контрольные группы вошли здоровые дети и подростки (7-17 лет): 70 из г. Москвы (РФ) и 101 из г. Минска, не имеющих хронической соматической патологии (распределение по полу 1:1). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ». Изучение полиморфных вариантов генов биотрансформации CYP2C9*3 (1075A>C; I359L, rs1057910), CYP2C9*2 (430C>T; R144C, rs1799853), CYP2C19*2 (681G>A, rs4244285), CYP2C19*3 (636G>A; W212X, rs4986893), CYP2D6*4 (1846G>A, rs3892097), CYP3A4*3 (M445T; 1334T>C, rs4986910), CYP3A4*1B (-392C>T, rs2740574) проводили методом ПЦР и последующего ПДРФ анализа. ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью коммерческого набора реактивов набора реактивов для выделения ДНК производства фирмы Wizard® Genomic DNA Purification Kit. В исследовании для проведения ПЦР применялся Thermocycler» («ДНК-технология», Россия). Праймеры для амплификации исследованного локуса подобраны, и проверка их специфичности проведена с помощью находящейся в свободном доступе программы Primer-BLAST (NCBI — National Center for Biotechnology Information (Национальный центр биотехнологической информации; <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)).

Статистический анализ: Для оценки соответствия распределения генотипов ДНК-маркеров ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга (РХВ) использовали критерий χ^2 Пирсона, для сравнения распределений частот аллелей и генотипов в выборках больных и здоровых - точный критерий Фишера. Об ассоциации генотипов с предрасположенностью к осложнению судили по величине отношения шансов (OR – odds rate). Для расчетов использовали программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях “случай-контроль”» (http://test.tapotili.ru/calculator_or.php) и InStat3. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В работе исследованы пять полиморфных вариантов генов CYP2C9; CYP2C19; CYP2D6, снижающие ферментативную активность соответствующих цитохромов, носительство которых приводит к фенотипу «медленный метаболизатор», и один полиморфизм в гене CYP3A4, приводящий к повышению активности фермента, обусловленной более высоким уровнем транскрипции. Во всех выборках, как больных МВ, так и здоровых наблюдается соответствие распределения частот генотипов всех изученных полиморфизмов

равновесному распределению Харди-Вайнберга.

Анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма изученных генов первой фазы биотрансформации ксенобиотиков (кроме CYP2D6) не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами (таб.): здоровых индивидов из РФ и Беларуси; здоровых индивидов и больных МВ из РФ и Беларуси; а также больных МВ из РФ и Беларуси ($p>0,05$).

Отсутствие различий между контрольными группами детей и подростков из РФ и Беларуси позволяет обе группы в дальнейших исследованиях объединять и использовать, как единую группу контроля. Полученный результат был ожидаем в связи с принадлежностью обеих выборок к относительно близким этносам (русские и белорусы).

Выявлены достоверные различия частот аллелей и генотипов полиморфизма CYP2D6 (rs3892097; с.1846G>A) между выборками больных МВ из РФ и Беларуси: частота аллеля CYP2D6*4 достоверно выше в выборке больных из РФ (0,25), чем в выборке больных из Беларуси (0,10). Однако, с увеличением выборки данные могут измениться.

Таблица. Частоты генотипов и аллелей генов цитохромов P450 в группах здоровых и больных муковисцидозом из России и Беларуси.

Гено-тип / аллель	Кон-троль Россия, N=70 (1)		Больные МВ Россия, N=118		Контроль Беларусь, N=100 (3)		Больные МВ Беларусь, N=45 (4)	
	N	%	(2)	%	N	%	N	%
CYP2C9*3	70		118		97		45	
AA	57	81,43	100	84,75	77	79,38	39	86,67
AC	13	18,57	18	15,25	18	18,56	6	13,33
CC	0	0,00	0	0,00	2	2,06	0	0,00
	$P_{1,2}=0,55$		$P_{2,4}=1,01$		$P_{1,3}=0,84$		$P_{3,4}=0,35$	
A	127	90,71	218	92,37	172	88,66	84	93,33
C	13	9,29	18	7,63	22	11,34	6	6,67
	$P_{1,2}=0,57$		$P_{2,4}=1,00$		$P_{1,3}=0,59$		$P_{3,4}=0,28$	
CYP2C9*2	69		118		101		43	
CC	52	75,46	102	86,44	75	74,26	31	68,87
TC	17	24,64	16	13,56	24	23,76	12	26,63
TT	0	0,00	0	0,00	2	1,98	0	0,00
	$P_{1,2}=0,07$		$P_{2,4}=0,06$		$P_{1,3}=0,86$		$P_{3,4}=1,00$	
CYP2C19*2	70		118		94		45	
AA	2	2,86	1	0,85	0	0,00	0	0,00
AG	14	20,00	23	19,49	19	20,21	10	22,22
GG	54	77,14	94	79,66	75	79,79	35	77,78
	$P_{1,2}=0,71$		$P_{2,4}=0,83$		$P_{1,3}=0,70$		$P_{3,4}=0,82$	

A	18	12,86	25	10,59	19	10,11	10	11,11
G	122	87,14	211	89,41	169	89,89	80	88,89
	$P_{1,2}=0,51$		$P_{2,4}=0,84$		$P_{1,3}=0,48$		$P_{3,4}=0,83$	
CYP2C19*3	70		118		100		45	
AA	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
AG	1	1,43	0	0,00	0	0,00	0	0,00
GG	69	98,57	118	100,00	100	100,00	45	100,00
	$P_{1,2}=0,37$							
A	1	0,71	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G	139	99,29	236	100,00	200	100,00	90	100,00
	$P_{1,2}=0,37$							
CYP2D6*4	70		118		94		45	
AA	1	1,43	8	6,78	2	2,13	0	0,00
AG	19	27,14	43	36,44	25	26,59	9	20,00
GG	50	71,43	67	56,78	67	71,28	36	80,00
	$P_{1,2}=0,07$		$X^2=8,59$ $P_{2,4}=0,01; df=2$		$P_{1,3}=0,95$		$P_{3,4}=0,40$	
A	21	15,00	59	25,00	29	15,43	9	10,00
G	119	85,00	177	75,00	159	84,57	81	90,90
	$P_{1,2}=0,026$		$P_{2,4}<0,0001$		$P_{1,3}=0,92$		$P_{3,4}=0,22$	
CYP3A4*3	70		118		100		45	
TT	69	98,57	118	100,00	100	100,00	45	100,00
CT	1	1,43	0	0,00	0	0,00	0	0,0%
CC	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	$P_{1,2}=0,37$							
T	139	99,29	236	100,00	200	100,00	90	100,00
C	1	0,71	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	$P_{1,2}=0,37$							
CYP3A4 *1B	70		118		97		45	
TT	64	91,43	111	94,07	92	94,85	43	95,40
CT	6	8,57	7	5,93	5	5,15	2	4,44
CC	0		0		0	0,00	0	0,00%
	$P_{1,2}=0,56$		$P_{2,4}=1,00$		$P_{1,3}=0,53$		$P_{3,4}=1,00$	
T	134	95,71	229	97,03	189	97,42	88	97,78
C	6	4,29	7	2,97	5	2,58	2	2,22
	$P_{1,2}=0,56$		$P_{2,4}=1,00$		$P_{1,3}=0,53$		$P_{3,4}=1,00$	

Выводы:

1. Группа здоровых детей из РФ и Республики Беларусь не отличались между собой по частоте аллелей и генотипов изученных полиморфизмов.

2. Не выявлено достоверных различий частот аллелей и генотипов изученных полиморфизмов между группами здоровых детей РФ и Беларуси и детей с муковисцидозом, кроме более высокой частоты аллеля А гена CYP2D6 в группе больных МВ ($p=0,026$) из РФ.

3. Исследования будут продолжены с целью изучения роли генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков при муковисцидозе на больших выборках пациентов с муковисцидозом для повышения объективности результатов.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ № 16-54-00196 Бел_а «Изучение полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков для оптимизации алгоритма подбора противомикробной химиотерапии при муковисцидозе».

РАСШИРЕННЫЙ ПОИСК МУТАЦИЙ ГЕНА CFTR ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ В СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ

О.Н.Одинокова

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, г.Томск, Россия

Цель работы: расширенный поиск мутаций гена CFTR у больных муковисцидозом, проживающих в сибирском регионе. Нами исследовались образцы ДНК от пациентов с муковисцидозом ($n=86$), у которых ранее были определены только по 1 мутантному варианту гена CFTR, либо обе мутации были неизвестны, а также их ближайшие родственники ($n=81$). Изучаемая группа включала больных из Томска, Красноярска, Омск, Новосибирска, Кемерово, Алтайского края (Барнаул), Тюмени, Республики Алтай, Тувы, Бурятии, Хакасии. Использовались два основных методических подхода. В качестве первого этапа осуществлялся ДНК-анализ с набором на 50 частых европейских мутаций гена CFTR («Elucigene® CF-EU2v1», фирма «Gen-Probe»). На последующем этапе проводился поиск мутаций гена CFTR посредством секвенирования кодирующих участков гена и фланкирующих их интронных регионов гена.

По итогам расширенного поиска мутаций гена у больных муковисцидозом выявлены 42 различные мутации гена CFTR, связанные с заболеванием. Помимо основного наиболее частого генного дефекта F508del, следующие мутации были выявлены с частотой $>4\%$: CFTRdele2,3, E92K, 2184insA, R1066C; с частотой $>2\%$: G542X, L138ins, 2143delT, 3849+10kbC>T, R1162X, E217G, и функционально значимый вариант 5T (IV S8-5T); с частотой $>1\%$: 394delTT, W1282X, N1303K, R553X, 3821delT, R1158X, 3944delGT, L1335P, 1898+1G>C, 1898+2T>C. Существенно реже с частотой $<1\%$ зафиксированы: 2184delA (относительно частая в Европе мутация), R347P, R117C, Y569C, 3791delC, 2789+5G>A, 4015delA, 4040delA, W1310X, 1898+1G>A, S1196X, G228R, Q98R, 4382del, 1660delG и др.

Отметим, что большая доля приводимых нарушений при ранее проводившемся тестировании ограниченного круга мутаций у больных нашего региона не выявлялась. Вместе с тем при расширении спектра анализируемых мутаций

результаты исследования вскрыли факт, что мутации E92K, R1066C, 3849+10kbC>T, R1066C, R1162X и вариант IVS8-5T – также имеют особенно существенную диагностическую значимость. Кроме того, выявлены три варианта внутригенных делеций/инсерций: дупликация экзонов 6-11, делеция экзонов 4-11 ($n=2$), дупликация экзонов 7-11. Таким образом, вместе с часто наблюдаемой делецией CFTRdele2,3, суммарная частота крупных внутригенных делеции/инсерции в изученной выборке больных муковисцидозом составила около 9%.

Ряд из регистрируемых мутаций описаны нами среди российских больных впервые: с.293A>G (p.Gln98Arg или Q98R), с.682G>C (p.Gly228Arg или G228R), с.3883delA (p.Ile1295PhefsX33), с.4251delA (p.Glu1418ArgfsX14). Впервые охарактеризован новый генный дефект с.682G>C (p.Gly228Arg или G228R), мутация была обнаружена у больной муковисцидозом девочки из Бурятии (коренной национальности); а также новая делеционная сплайсинговая мутация на границе экзона 3 (описывается в настоящее время). Охарактеризованы также мутации у представителей коренных народностей Сибири (буряты, хакасы, тувинцы, алтайцы), спектр определённых у них мутаций: F508del, с.650A>G (E217G), R1162X, с.293A>G (Q98R), с.682G>C (G228R); две последние их которых - новые мутации. При этом оказалось, что все случаи выявленной в ходе проекта мутации с.650A>G (E217G) – зафиксированы у представителей коренных народов (тувинцы, алтайцы).

Таким образом, существенно расширен спектр выявляемых мутаций и принципиально улучшена молекулярная диагностика муковисцидоза в сибирском регионе. В результате выявлены 42 варианта мутаций гена CFTR. Точный молекулярный диагноз важен для возможных в последующем персонализированных рекомендаций по лечению пациентов в зависимости от выявляемых генных нарушений. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Благотворительного фонда «Острова».

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Е. Б. Павлинова¹, А. Г. Мингаирова¹, Т. И Сафонова², И. А. Киршина¹, Т. Ю. Корнеева², А. Р. Курманова², А. А. Шевлякова²

1. Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия

2. Областная детская клиническая больница, г. Омск, Россия

Цель: сопоставить клиническую оценку состояния больных по шкале Швахмана-Брасфила в модификации С. В. Рачинского и Н. И. Капранова (ШШБ) со степенью тяжести бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе.

Задачи: изучить динамику итоговой балльной оценки состояния больных муковисцидозом по ШШБ и акустических характеристик дыхания, зарегистрированных с помощью компьютерной бронхофонографии (КБФГ), в зависимости от степени тяжести бронхообструктивного синдрома по данным спирографии, установить наличие связи между суммой баллов по ШШБ,

акустическим компонентом работы дыхания в высокочастотном диапазоне (АРД2) и объемом форсированного выдоха за 1 секунду в % от нормы (ОВФ1).

Материалы и методы: Обследованы 25 детей без признаков обострения основного заболевания в возрасте от 6 до 17 лет, медиана возраста 11,6 [8,2; 13,2] лет, 13 мальчиков, 12 девочек. В соответствии со ШШБ оценивалось общее состояние ребенка, данные клинического обследования, состояние питания и рентгенологические изменения. Итоговая сумма 71-100 баллов определяла состояние ребенка как хорошее, 56-70 – удовлетворительное, 41-55 – средней тяжести и менее 40 баллов – тяжелое. Степень бронхиальной обструкции была оценена с помощью спирографии. ОВФ1 80% и более соответствовало норме, легкие вентиляционные нарушения по обструктивному типу регистрировались при ОФВ1 70-71%, умеренные – 60-69%, среднетяжелые – 50-59%, тяжелые и крайне тяжелые – при ОФВ1 49% и менее. Дополнительно состояние бронхолегочной системы исследовалось с помощью КБФГ, норме соответствовали значения АРД2 менее 0,2 мкДж.

Результаты и выводы: в подавляющем большинстве случаев вентиляционных нарушений по данным спирографии зарегистрировано не было (9 человек, 36%), по 4 ребенка (16%) имели бронхообструкцию легкой, умеренной среднетяжелой и тяжелой степени соответственно. По мере нарастания вентиляционных нарушений отмечено прогрессивное снижение суммы баллов по ШШБ, и итоговая оценка у больных с тяжелой бронхообструкцией была ниже, чем в прочих группах (Краскела-Уоллиса, $p=0,024$), её медиана составила 37,5 [35; 40] баллов. При исследовании динамики величин АРД2 в зависимости от значений ОФВ1 выявлены неоднозначные изменения (Краскела-Уоллиса, $p=0,005$): по мере нарастания тяжести вентиляционной недостаточности от легкой к среднетяжелой происходило прогрессирующее увеличение медианы интенсивности АРД2, а при тяжелой бронхообструкции регистрировалась сигналы АРД2, не превышающие значений нормы, что могло ошибочно трактоваться как положительная динамика. Вероятнее всего, подобные изменения у тяжелых больных являлись следствием «гашения» звукового сигнала вследствие фиброза и мукостаза. Отмечено, что итоговая оценка по ШШБ в данной группе была менее 40 баллов.

Установлено наличие прямой корреляционной связи средней силы между ОФВ1 и суммой баллов по ШШБ ($r=0,68$, $p=0,0003$), а также отрицательной средней силы между суммой баллов по ШШБ и величиной АРД2 ($r=-0,59$, $p=0,003$).

В соответствии с вышеизложенным, по результатам клинической оценки больного с помощью ШШБ у ребенка, набравшего 40 и менее баллов, следовало предполагать наличие тяжелой бронхиальной обструкции, особенно при получении результатов КБФГ, близких к нормальным.

Заключение: минимальная итоговая сумма баллов по ШШБ зарегистрирована у детей, имевших тяжелые и крайне тяжелые обструктивные нарушения.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С КОМПЛЕКСНЫМ АЛЛЕЛЕМ S466X-R1070Q ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Н.В.Петрова¹, Е.И.Кондратьева¹, С.А.Красовский^{1,2}, Н.Ю.Каширская¹, С.И.Куцев^{1,3}, Е.К.Гинтер^{1,4}, Р.А.Зинченко^{1,3}, А.В.Поляков¹, А.Ю.Воронкова¹, В.Д.Шерман¹, О.Г.Новоселова¹, Н.И.Капранов¹, Е.Л.Амелина², А.В.Черняк², Л.А.Шабалова¹

1. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, РФ

2. Научно-исследовательский институт пульмонологии Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Москва, РФ

3. ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗРФ, Москва, РФ

4. ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗРФ, Москва, РФ

Обсуждение фенотипических проявлений комплексного аллеля с.[1397C>G; 3209C>A] (S466X-R1070Q) у пациентов с муковисцидозом (МВ) продолжает изучаться в разных популяциях. В базах данных мутаций в гене CFTR (CFTR mutation database; CFTR1 и CFTR2) мутации S466X и R1070Q описаны как отдельные: мутация S466X (p.Ser466X, с.1397C>G) – мутация, приводящая к муковисцидозу (относится к мутациям I класса); мутация R1070Q (p.Arg1070Gln, с.3209C>A), относящаяся к мутациям IV класса, рассматривается как мутация с вариabельным клиническим проявлением.

Мутация S466X представляет собой замену нуклеотида в 1397 положении, приводящую к образованию преждевременного стоп-кодона в положении 466 вместо кодона TCA (серин). Формирование стоп-кодона может происходить в результате двух замен нуклеотида 1397C в данном триplete: с.1397C>A и с.1397C>G с образованием S466X(TAA) и S466X(TGA), соответственно. Мутации, приводящие к замене аргинина в кодоне 1070 (R1070), ассоциированы с различными по тяжести клиническими фенотипами (от мужского бесплодия до классической формы с панкреатической недостаточностью). Кодон 1070 находится в центре цитоплазматической петли 4 - большого кластера эволюционно консервативной области аминокислотной последовательности белка CFTR. Описаны три миссенс мутации в данном кодоне: R1070W (с.3208C> T; p.Arg1070Trp) приводит к муковисцидозу с сохранной функцией поджелудочной железы или врожденному двустороннему отсутствию семявыносящих протоков с нормальной продолжительностью жизни пациентов; R1070Q (с.3209G> A; p.Arg1070Gln) и R1070P (с.3209G> C; p.Arg1070Pro) выявлены у больных с классической картиной муковисцидоза (поражение брохо-легочной системы, панкреатической недостаточностью, высокими хлоридами пота). Исследования показали, что мутации R1070W и R1070P существенно нарушают функциональность и биогенез белка CFTR, однако те же работы продемонстрировали, что функциональная активность белка с заменой R1070Q мало чем отличается от дикого типа CFTR, а, следовательно, должна быть ассоциирована с мягким клиническим фенотипом (Seibert FS et al, 1996). Эти данные побудили к поиску альтернативных объяснений

тяжести фенотипических проявлений, связанных с мутацией R1070Q. В дальнейшем в исследованиях было описано, что носительство только мутации R1070Q (в транс положении с другой, вызывающей муковисцидоз мутацией) предрасполагает к мягкому течению муковисцидоза (например, врождённое отсутствие семявыносящих протоков), в то время как, присутствие в транс-положении мутации S466X(TGA) ассоциировано с классической формой муковисцидоза с панкреатической недостаточностью (Radivojevic D., 2004; Krasnov, Kristina V. et al., 2008).

Поскольку мутация S466X приводит к нарушению синтеза белка CFTR и располагается ближе к 5' концу гена, чем мутация R1070Q, можно предполагать, что функция комплексного аллеля S466X-R1070Q определяется мутацией S466X, т.е. данная комбинация является мутацией нарушающей синтез белка.

Цель: изучить фенотипические проявления муковисцидоза у пациентов – носителей аллеля S466X-R1070Q на основе данных регистра РФ за 2014 год.

Методы. В Регистр 2014 г. были включены данные 2131 больного из 74 регионов России, из них комплексный аллель S466X-R1070Q имели 17 пациентов (группа 1), мутацию F508del в гомозиготном состоянии – 170 пациентов (группа 2). Формат регистра соответствовал Европейскому регистру больных МВ. Анамнестически оценивали следующие клинические данные: возраст установления диагноза, хлориды пота при проведении потового теста, микробный пейзаж, нутритивный статус, осложнения течения МВ (МВ-зависимый сахарный диабет, цирроз печени, назальные полипы, кровохарканье и легочные кровотечения, эпизоды пневмоторакса). Состояние функции легких анализировали по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1). Генетические исследования гена CFTR проводили согласно национальному Консенсусу по МВ в региональных генетических центрах и ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA. Использовали среднее значение (M) ± стандартная ошибка (SE). Статистическую обработку проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исследуемой группе у 16 из 17 пациентов аллель S466X-R1070Q обнаружен в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими мутациями (F508del (у 5 пациентов), CFTRdele2,3 (2), 3849+10kbC>T (2), R785X (2), 1898+ 3A>G (1), 2143delT (1) и N1303K (1), в 2 случаях 2-я мутация не была обнаружена) и в одном случае в гомозиготном состоянии.

Проведено сравнение 1 группы пациентов (с аллелем S466X-R1070Q) со 2-й группой (гомозиготы по F508del). Результаты показали, что хлориды пота в 1 группе выше, чем во 2 группе (116,53 ммоль/л, против 102,2 ммоль/л, $p=0,0341$). 3 пациента с «мягкими» мутациями из 1 группы имели сохранную функцию поджелудочной железы (17,64%). Функция легких (ОФВ1) была выше в 1 группе (84,69% против 64,95%, $p=0,0483$), а синдром псевдо Барттера, амилоидоз и пневмоторакс отсутствовали в этой группе, но наблюдались у пациентов из 2 группы. Группы не отличались по возрасту диагностики заболевания, по частоте хронической инфекции дыхательных путей и других осложнений.

Однако, в группе взрослых с мутацией S466X возраст пациентов был меньше 21,58 ± 4,08 лет, чем во 2 группе - 24,90 ± 4,45 лет ($p=0,0433$) и количество умерших в 2014 году составило 11,77% против 3,53% ($p=0,0092$) во второй группе.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют о том, что носительство комплексного аллеля S466X(TGA)-R1070Q определяет более короткую продолжительность жизни больных по сравнению с гомозиготами по F508del, однако исследование не выявило, с какими проявлениями или осложнениями это связано, и требует дальнейшего изучения.

РАЗНООБРАЗИЕ МУТАЦИОННОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Н.В.Петрова¹, Е.И.Кондратьева¹, А.В.Поляков¹, С.А.Красовский^{1,2}, Ю.В.Горина³, Н.Ю.Каширская¹, А.Ю.Воронкова¹, Л.А.Шабалова¹, В.Д.Шерман¹, О.Г.Новоселова¹, Т.А.Васильева¹, Н.И.Капранов¹, О.И.Симонова³, Е.Л.Амелина², С.И.Куцев^{1,4}, Е.К.Гинтер^{1,5}, Р.А.Зинченко^{1,4}

1. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, РФ
2. Научно-исследовательский институт пульмонологии Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Москва, РФ
3. ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», Москва, РФ
4. ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗРФ, Москва, РФ
5. ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗРФ, Москва, РФ

Муковисцидоз (МВ) – частое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в гене CFTR. Распространенность отдельных мутаций может существенно варьировать в конкретных регионах и популяциях, что является следствием эффекта дрейфа генов в различных религиозных, этнических или географических изолятах. Регистр больных МВ в Российской Федерации за 2015 г. включает данные о 2914 пациентах из 81 региона. Молекулярно-генетическое исследование было проведено у 88,2% больных МВ. В Регистре представлены данные о выявленных более 150 разных мутациях в гене CFTR, большинство из которых являются весьма редкими. Относительные частоты 11 мутаций превышают 1% и составляют 72,89% от общего числа выявленных МВ аллелей: F508del – 51,67%, CFTRdele2,3(21kb) – 5,68%, E92K – 2,43%, 3849+10kbC>T – 2,10%, 2143delT – 1,90%, W1282X – 1,82%, 2184insA – 1,80%, N1303K – 1,35%, 1677delTA – 1,29%, G542X – 1,18%, L138ins – 1,07%. 84 мутации выявлены на одной хромосоме. Во всех, кроме Северо-Кавказского, Федеральных Округах (ФО) наиболее частой являлась мутация F508del, но ее доля варьировала от 59,52% в Южном АО и 56,02% в Северо-Западном ФО до 48,96% в Крымском ФО и 47,92% в Приволжском ФО. В большинстве ФО, кроме Приволжского и Северо-Кавказского, второй по частоте является мутация CFTRdele2,3(21kb), причем в европейских регионах ее частота достигает 6,54-8,3%, тогда как в Сибирском и Дальневосточной регионах частота ниже (около 5,5%). В регионах с

преобладающим русским населением наиболее частыми являются мутации F508del (50-55%), CFTRdele2,3(21kb) (3,5-8,3%), 2143delT (1,1-3,8%), 2184insA (1,5-2,5%). Наименьшее значение относительной частоты мутации F508del отмечено в Северо-Кавказском ФО - 28,57%, но здесь высокую долю составляют мутации 1677delTA (18,75%), W1282X (16,07%) и E92K (2,68%). Мутация 1677delTA распространена среди автохтонных народов Кавказского региона, так у чеченских пациентов с МВ (34 индивида) ее доля составляет 66,2%, высока также доля мутации E92K (14,7%). Мутация W1282X, имеющая ближневосточное происхождение, наибольшей частоты достигает у карачаевцев (15 больных МВ; 93%). В Приволжском ФО второй по частоте является мутация E92K (6,88%), происхождение и распространение которой, вероятно, связано с расселением тюрских племен в раннее и позднее средневековье. Так относительная частота мутации E92K максимальна у чувашей (до 55,6%) (Степанова А.А. и др., 2012).

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проектов № 15-04-01859, 17-04-00288 и РНФ 17-15-01051. .

Авторы выражают глубокую благодарность всем участникам Российского регистра больных муковисцидозом <http://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

С.В. Пичугина, Г.П. Евсеева

Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ охраны материнства и детства, Хабаровск, Россия

За последние 10 лет в Хабаровском крае организовано оказание медицинской помощи больным муковисцидозом (МВ). Зарегистрировано 38 больных, средний возраст пациентов составил 8,8 лет, из них детей раннего возраста – 10 человек, старше 18 лет – 8 больных. Диагностика базировалась на результатах неонатального скрининга, наличии хронического бронхолегочного процесса, кишечного синдрома, положительного потового теста и генетического обследования.

Неонатальный скрининг 408 обследованных выявил положительный результат у 10 чел. (2,5%), диагноз МВ подтвержден. У 18 больных (66,7%) клинические проявления МВ появились на первом году жизни. Во всех случаях диагноз подтвержден положительными потовыми пробами. Пробы проводились по методу Гибсона-Кука и с использованием аппаратов Макродакт и Нанодакт.

В результате проведенного генетического исследования 32 детей у 9 (28,1%) выявлено носительство однонуклеотидных замен в гене муковисцидоза, у пятерых – сочетание 2-х различных мутаций. Наиболее часто были представлены мутантные аллели CFTR F508del 18 (47,4%), полиморфизм Trp1282Ter, наблюдали у 9 (23,7%) больных, мутация в гомозиготном состоянии обнаружена у 1 ребенка с обструктивным синдромом в возрасте 1,5 месяцев

Новорожденные с диагнозом МВ регулярно наблюдались специалистом-пульмонологом каждые 2 недели до 3-х месяцев жизни, ежемесячно – до 6 месяцев

жизни, далее – ежеквартально.

При проведении лечения использовались стандарты терапии больных с МВ. Обращалось внимание на питание. Проводилась заместительная терапия с использованием микросферических ферментов, поливитаминных комплексов, препаратов желчных кислот, антибактериальной терапии с учетом чувствительности микрофлоры, муколитическими препаратами. Применение Дорназа-альфа в дозе 2,5 мг ежедневно, достоверно (на 31%) снизило частоту респираторных эпизодов у наблюдаемых детей, привело к уменьшению тяжести обострений, частоты и длительности госпитализаций, курсов антибактериальной терапии. Отмечено улучшение показателей ЖЕЛ на 6% и ОФВ1 на 7%.

В лечении применяли методы кинезитерапии: постуральный дренаж, перкуссия и вибрация грудной клетки (клопфмассаж), активный цикл дыхания и аутогенный дренаж, разработаны дыхательные упражнения с помощью флаттера и дыхательных тренажеров. При проведении кинезитерапии грудной клетки (КГК) мы столкнулись с тем, что не существует единой общепризнанной методики или последовательности комбинаций, возникали проблемы с комплаентностью (соблюдение техники КГК), отсутствие у больного и его родителей мотивации к проведению КГК и др.

Полученные результаты лечения и диспансерного наблюдения свидетельствуют об эффективности используемых программ неонатального скрининга новорожденных и молекулярно-генетического обследования при МВ. Раннее назначение пульмозима улучшает функцию легких, влияет на маркеры воспаления, предотвращает колонизацию *Ps.aeruginosa*, при этом снижается частота обострений бронхолегочного процесса, улучшается нутритивный статус. Раннее назначение метода кинезитерапии улучшает качество жизни больного ребенка.

15-ЛЕТНИЙ МОНИТОРИНГ МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ С МУКОВИСЦИДОЗОМ.

С.В.Поликарпова¹, Е.И. Кондратьева², Л.А. Шабалова², Н.В. Пивкина¹, А.Ю.Воронкова², В.Д. Шерман², В.С. Никонова², Капранов Н.И.², Каширская Н.Ю.², Семькин С.Ю.³, Амелина Е.Л.⁴, Красовский С.А.⁴, Жилина С.В.⁵

1. ГБУЗ ГКБ №15 имени О.М.Филатова ДЗ Москва, РФ.

2. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, РФ.

3. ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва, РФ.

4. ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА РФ Москва.

5. ГБУЗ «Морозовская детская больница» ДЗ Москва, РФ

Цель исследования: проанализировать спектр выделенных микроорганизмов дыхательных путей больных муковисцидозом (МВ) за 2000 – 2015 гг. и динамику видового состава микроорганизмов дыхательных путей среди больных МВ.

Материалы и методы: проанализированы результаты бактериологического исследования бронхиального секрета больных с МВ за 15 лет. Исследовано 9 774

образца, выделено 16703 штамма микроорганизмов. Идентификацию изолятов проводили как рутинными методами, так и с использованием наборов реагентов на плащечном фотометре iEMS-Reader и на автоматическом анализаторе PhoenixBD. Микробиологические исследования проводили в ГКБ №15 им. О.М.Филатова. Мониторинг выделенной флоры осуществляли с помощью компьютерной программы «МИКРОБ».

Результаты: Ведущая микрофлора представлена следующими микроорганизмами: *S. aureus* 5905 штаммов (35,3%), *P. aeruginosa* - 2550 штаммов, *P. aeruginosa* мукоидного фенотипа (*P. aeruginosa muc*) - 2226 штаммов – 15,3 и 13,3% соответственно. *B. cepacia complex*- 1045 штаммов (6,3%), *S. maltophilia*- 557 штаммов (3, 3%), *A. xylosoxidans* - 547 штаммов(3,2%). (табл 1).

Результаты проведенных исследований показали, что ведущими патогенами, выделенными из бронхиального секрета нижних дыхательных путей больных МВ за 2000-2015гг., являлись *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc*.

Изучена динамика ведущих патогенов в 2000 – 2015гг (табл. 2). Количество *S. aureus* доминировало над другими микроорганизмами. Отмечена тенденция к снижению удельного веса штаммов *S. aureus* с 42,1% в 2000г. до 32,1% в 2015г. Удельный вес *P. aeruginosa* с типичными колониями снизился с 23,9% в 2000г. до 10,8% в 2015г. Высеваемость *P. aeruginosa muc*. значительно снизилась с 17,3% в 2000г. до 9,2% в 2015г.

Наблюдается увеличение *B. cepacia complex* - с 1,1% в 2000г, до 7,3% в 2015г. Удельный вес штаммов *S. maltophilia* снизился с 6,0% в 2000г. до 3,5% в 2015г.. Количество штаммов *A. xylosoxidans* невелико, но обращает на себя внимание увеличение их числа за исследуемый период с 2,9% в 2000г. до 4,9% в 2015г.

Выводы:1. За 15 летний период наблюдения с 2000г до 2015г. видовой состав ведущих патогенов микрофлоры нижних дыхательных путей больных МВ не изменился и представлен *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc*.

2.За 15- летний период наблюдения произошло увеличение высеваемости *B. cepacia complex* и *A. xylosoxidans*.

Таблица 1

Спектр ведущих микроорганизмов нижних дыхательных путей больных МВ

Микроорганизмы	Количество штаммов	%
<i>S. aureus</i>	5905	35,3
<i>P. aeruginosa</i>	2550	15,3
<i>P. aeruginosa muc.</i>	2226	13,3
<i>B. cepacia complex</i>	1045	6,3
<i>S.maltophilia</i>	557	3,3
<i>A.xylosoxidans</i>	547	3,2
Прочие	3873	23,3
Всего:	16 703	100

Таблица 2

Динамика ведущей микрофлоры нижних дыхательных путей больных МВ

Микроорганизмы	Количество штаммов (%)	
	2000	2015
<i>S. aureus</i>	42,1	32,1
<i>P. aeruginosa</i>	23,9	10,8
<i>P. aeruginosa muc.</i>	17,3	9,2
<i>B. cepacia complex</i>	1,1	7,3
<i>S. maltophilia</i>	6,0	3,5
<i>A. xylosoxidans</i>	2,9	4,9

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ МЕТОДОМ ЭЛАСТОМЕТРИИ СДВИГОВОЙ ВОЛНОЙ.

М.И. Пыков¹, Н.Е. Кузьмина², А.Ю. Кинзерский³, И.П. Каримова⁴.

1. ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия последипломного образования», г. Москва

2,4. ГБУЗ Челябинская детская областная клиническая больница

3. Клиника профессора Кинзерского, г. Челябинск

Цель исследования. Изучение показателей жесткости печени у детей, страдающих муковисцидозом, с использованием неинвазивной ультразвуковой методики - метода эластометрии сдвиговой волной. Выявление гендерно-возрастных особенностей распределения показателей жесткости, зависимости от других общеизвестных показателей, отражающих состояние паренхиматозных органов и показатели кровотока.

Материалы и методы. В исследование включено 32 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет. Всем детям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости в режиме серой шкалы с оценкой размеров и эхоструктуры ткани печени и селезенки, анатомических особенностей сосудов порто-печеночного бассейна. Исследовался комплекс сосудов порто-печеночного бассейна: воротная вена, селезеночная вена в области ворот селезенки. Наряду со стандартным обследованием в В-режиме для установления степени фиброза использован метод эластометрии сдвиговой волной. Исследование осуществлялось на аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) широкополосным конвексным датчиком, работающим в диапазоне частот 1-6 МГц. Режим эластометрии сдвиговой волной (Shear Wave Elastography) использовался при трансабдоминальном и дорзальном исследовании. Оценка жесткости паренхимы проводилась натощак, в разных сегментах правой и левой доли печени, в зоне, свободной от сосудистых структур, на глубине 3-5 см от капсулы. Производилось не менее 10 замеров, по результатам которых высчитывалась средняя величина эластичности печени. Полученный результат выражен в килопаскалях (кПа)

Результаты. Проведенный анализ жесткости печени методом эластометрии сдвиговой волной показал, что большинство детей, страдающих муковисцидозом, имеют ту или иную степень фиброзных изменений печени. При неизменной ультразвуковой картине печени и селезенки в обычном В-режиме, при наличии нормальных показателей портального кровотока уже имеет место начальный фиброз, соответствующий F1 стадии. При наличии изменений размеров и ангиоархитектоники печени и селезенки, скоростных показателей в бассейне селезеночной и воротной вены изменения жесткости еще более выражены, соответствуют F2 и F3 степени фиброзных изменений.

Выводы. Эластометрия сдвиговой волной демонстрирует конкретные цифровые показатели, которые являются ориентиром при дальнейшем динамическом наблюдении. Метод способен дополнить обычные общепринятые исследования как диагностический инструмент наличия начальных фиброзных изменений печени на том этапе, когда возможно их обратное развитие.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНДРОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С МУКОВИСЦИДОЗОМ

С.А. Репина¹, С.А. Красовский², А.Л. Амелина², Р.В. Роживанов⁴, Т.М. Сорокина³, Е.Е. Брагина³, Л.В. Шилейко³, М.И. Штаут³, Г.В. Шмарина³, Т.А. Адян^{1,3}, А.А. Степанова³, Л.Ф. Курило³, А.В. Поляков³, В.Б. Черных^{1,3}

1. ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра молекулярной генетики и клеточной генетики Москва, Россия
2. ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России Россия
3. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва, Россия
4. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва, Россия

Почти все взрослые мужчины с муковисцидозом (МВ) инфертильны вследствие обструктивной азооспермии. Обструкция семявыносящих путей при этом возникает в результате двусторонней аплазии семявыносящих протоков (vas deferens).

Для оценки влияния CFTR генотипа, клинической формы МВ, возраста пациента на мужскую репродуктивную систему, гормональные и спермиологические показатели, проведено комплексное андрологическое и генетическое обследование группы молодых мужчин с МВ.

Обследовано 62 российских неродственных мужчин с МВ (легочная форма, n=36; легочно-кишечная, n=26). Средний возраст пациентов составил 24,04±4,95 лет. Андрологическое исследование включало физикальное, ультразвуковое обследование, спермиологический и гормональный анализы. Стандартное и биохимическое спермиологическое исследование проводили и его результаты оценивали согласно соответствующим рекомендациям ВОЗ (2010 г.). Молекулярный анализ проводили на ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови. Поиск мутаций в гене CFTR осуществляли с помощью мультиплексной ПЦР, ПДРФ анализа или секвенирования ДНК.

У всех мужчин обследованной выборки развитие половых органов соответствовало

полу и возрасту, однако у 11,3% пациентов в анамнезе выявлены крипторхизм, паховая грыжа, варикоцеле, гидроцеле. У 7 мужчин отмечена фертильность в прошлом (отцовство).

Средний объем яичек составил 27,38±8,09 см³ (левое яичко – 13,03±4,07 см³; правое яичко – 14,35±4,54 см³). Одно-/двусторонняя гипоплазия яичек выявлена у 38,7% мужчин с МВ. Морфологические изменения органов мошонки по данным ультразвукового исследования выявлены у 64,5% пациентов. Диффузные изменения придатков и кисты придатков и/или яичек обнаружены у 35,5% и 22,6% соответственно; у 6,5% пациентов выявлены оба изменения. У мужчин с легочно-кишечной формой МВ по сравнению с пациентами с легочной формой МВ чаще отмечены диффузные изменения придатков, кисты яичек и их придатков.

Олигоспермия (объем эякулята менее 1,5 мл) в сочетании с азооспермией/криптозооспермией выявлена в 86% проанализированных образцов эякулята. Олиго-/астенозооспермия и нормозооспермия у 12% и 2% пациентов, соответственно. Установлено, что частота обструкции vas deferens зависела от клинической формы МВ (азооспермия или криптозооспермия обнаружена у пациентов с легочной и легочно-кишечной формой МВ в 74,1% и 100%, соответственно), от возраста пациента (у 17-19-летних пациентов (n=10): нормозооспермия – 50% (n=5); мягкая патозооспермия или нормозооспермия – у 40% мужчин с МВ (n=3 и n=1, соответственно).

Биохимический анализ эякулята позволил выявить снижение концентрации цитрата в 75% образцах, снижение фруктозы в 85% образцах, уровень альфа-глюкозидазы в пределах нормы во всех исследуемых образцах. У пациентов с легочно-кишечной формой МВ обнаружено значительное снижение уровня фруктозы (Табл. 1). Средний уровень тестостерона составил 19,09±5,70 нмоль/л (норма 12,0-33,3 нмоль/л). Снижение уровня общего тестостерона диагностировано у 10% пациентов.

Мутации гена CFTR обнаружены в 100% исследованных МВ хромосом. Спектр мутаций при легочной форме и легочно-кишечной форме МВ несколько отличались между собой. В обоих превалировала мутация F508del, однако по ряду других частых CFTR мутации выявлены явные различия (Табл. 1). Встречаемость мутаций при легочной форме МВ: F508del – 36%, 3849+10kb C>T – 25%, E92K – 9,7%, 2789+5G>A – 4,17%, L138ins – 2,78%, остальные мутации – 22,35%. Спектр мутаций при легочно-кишечной форме МВ: F508del – 55,56%, dele2,3(21Kb) – 16,67%, W1282X – 3,7%, N1303K – 3,7%, остальные мутации составили 20,35% МВ хромосом. Мягкие формы патозооспермии или нормозооспермия диагностированы у 13 из 18 (72%) пациентов с мутацией 3849+10kb C>T.

Таким образом, у большинства мужчин с МВ выявлено наличие признаков двусторонней обструкции семявыносящих путей и аплазия/гипоплазия семенных пузырьков (олигоспермия, рН<7.0, снижение фруктозы эякулята) и наиболее тяжелых форм патозооспермии (азооспермии/криптозооспермии). Наличие двух 'тяжелых' CFTR мутаций ('тяжелого' генотипа) и легочно-кишечной формы МВ является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении обструкции семявыносящих путей и аплазии семенных пузырьков, морфологических изменений яичек и придатков яичек. Легочная форма МВ, молодой возраст

(<25 лет), наличие в геномной мутации 3849+10kb C>T являются относительно благоприятными факторами для сохраненной фертильности, наличие которых благоприятствует сохранению проходимости семявыносящих путей у мужчин с МВ. Необходимо рекомендовать криоконсервацию спермы для дальнейшего использования в программах ЭКО/ICSI молодым мужчинам с МВ, у которых сохранена проходимость семявыносящих путей.

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У БОЛЬНОГО МУКОВИСЦИДОЗОМ.

**Н.И.Романенко¹, Ю.А.Кондакова¹, И.В.Султанова¹, О.А.Латушкина²,
Н.В.Кухтинова², Е.Г.Кондюрина²**

**1. ГБУЗ НСО «Детская клиническая больница скорой медицинской помощи»,
Новосибирск, Россия**

2. ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

В Новосибирске Центр муковисцидоза для детей и подростков был организован в 2004 году, с этого времени в нем состояло на учете 49 больных, 9 из которых передано во взрослую сеть. Этиология воспаления при муковисцидозе многообразна: *Aspergillus fumigatus* в этой структуре играет особую роль, вызывая различные варианты патологии. Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) встречается наиболее часто, в 2002 году в Новосибирске случай АБЛА закончился летально у пациентки с муковисцидозом в возрасте 21 года. Другой вариант поражения – аспергилломы - описаны в литературе у пациентов с муковисцидозом в единичных случаях. В 2016 году в Центре наблюдался пациент Н., 7 лет, которому после неонатального скрининга диагноз муковисцидоза был подтвержден на первом году жизни (хлориды пота - 137 ммоль/л, генотип Del 121 kb). С возраста 7 месяцев у мальчика появился респираторный синдром в виде обструктивных бронхитов, в 2 года - впервые в посеве из ротоглотки выделены единичные колонии *Pseudomonas (Ps) aeruginosa*. Больному проводились курсы антибактериальной терапии, синегнойная инфекция имела интермиттирующее течение. С 6-летнего возраста начата терапия ингаляционными антибиотиками. После появления аллергической реакции на колистин мальчик получал в ингаляциях тобрамицин. К 7 годам показатели физического развития были на уровне 50 перцентиля, SaO₂ 98%, функция внешнего дыхания не нарушена. На рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) отмечалось усиление бронхосудистого рисунка. В январе 2016 года он перенес тяжелый грипп, после чего сохранялся ежедневно кашель без физикальных изменений в легких. В апреле 2016 впервые появился приступообразный коклюшеподобный кашель без повышения температуры тела и ухудшении самочувствия. При аускультации легких отмечено ослабление дыхания в верхних отделах легких слева, одышка смешанного характера. На рентгенограмме ОГК выявлено: субтотальное снижение пневматизации верхней доли левого легкого, смещение средостения влево. В посеве мокроты выделена *Ps.aeruginosa*. Проведено 3 санационных бронхоскопии, эндоскопически отмечался левосторонний гнойный эндобронхит. После терапии цефтазидимом и

гентамицином на рентгенограмме ОГК пневматизация восстановилась, смещение средостения не было. Больной выписан с легким сухим кашлем. В июне 2016 года на фоне терапии тобрамицином вновь появился мучительный коклюшеподобный кашель и одышка. На рентгенограмме ОГК имели место ателектазы верхней и нижней доли левого легкого. При бронхоскопии наблюдались плотные пробки серо-коричневого цвета, плотно прилегающие к стенкам бронхов, в посеве мокроты выделен *Aspergillus fumigatus* в 104. Методом GeneXpertMBT-RIF микобактерии туберкулеза не выявлены. Проводился дифференциальный диагноз между АБЛА и инвазивным аспергиллезом. При обследовании: общие иммуноглобулины (Ig) Е составили 229 МЕ/мл (норма до 80), специфические IgE *Aspergillus fumigatus* 0,319 kU/L (норма до 0,35). Легочная функция: ЖЕЛ 60,3%, ОФВ1 77,6%, ОФВ1/ФЖЕЛ 0,8. На мультиспиральной компьютерной томограмме с контрастированием обнаружены фиброателектазы S1, S4, S5 и ретенционные кисты S9, S10 левого легкого. Проведено 5 бронхоскопических санаций для ликвидации ателектазов, терапия амфотерицином-В и амфополипом, системными глюкокортикостероидами, меронемом, цефтазидимом. На амбулаторном этапе ребенку был назначен интракоззол (100 мг в сутки) на 6 месяцев дополнительно к ранее проводимой терапии. Через 6 месяцев состояние больного стабилизировалось, коклюшеподобный кашель не возобновлялся. Это первый в нашем городе случай инвазивного аспергиллеза на фоне тяжелого течения легочно-кишечной формы муковисцидоза с хронической синегнойной инфекцией, проявившийся хроническим бронхитом с рецидивирующими ателектазами левого легкого.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ НАТОЩАК И ПОСТРАНДИАЛЬНО

Н.В.Рылова¹, В.П.Булатов¹, О.Г.Пятеркина², Е.С.Сластникова¹

1. Казанский государственный медицинский университет, Россия

2. Детская Республиканская Клиническая Больница МЗ РТ, Казань, Россия

Цель исследования - оценка ультразвуковой картины поджелудочной железы (ПЖ) и кровотока в селезеночной вене (СВ) натощак и постпрандиально, что позволит получить достоверные данные о структурном и функциональном состоянии ПЖ. Под нашим наблюдением находилось 50 детей со смешанной формой муковисцидоза, в возрасте от 1-18 лет. Ультразвуковое исследование проводилось утром натощак на ультразвуковом сканере фирмы Toshiba Xario по общепринятой методике. Определялись размеры, экзогенность, контуры, поджелудочной железы, а также форма, поперечные размеры головки, тела и хвоста ПЖ до еды и постпрандиально. Устанавливался диаметр селезеночной вены (СВ). Проводилась РВ-импульсная доплерография, которая включала измерение максимальной линейной скорости (ЛСК) и объемной скорости кровотока (ОСК) в СВ. После этого ребенок получал физиологический завтрак, сбалансированный по белкам, жирам и углеводам. Спустя 40 мин определялись размеры поджелудочной железы, диаметр, максимальная линейная скорость и объемная скорость кровотока в селезеночной

вене. Селезеночная вена хорошо визуализируется из области левого подреберья. Большое значение для полноценного обследования имеет предшествующая ему подготовка. Для этого мы рекомендовали больному за три дня до исследования исключить из питания молоко и молочные продукты, ржаной хлеб, фрукты и фруктовые соки, капусту, бобовые. Для уменьшения метеоризма целесообразен также прием сорбентов.

Впервые исследование проводилось с оценкой размеров кровотока в селезеночной вене натощак и через 40 минут после физиологического завтрака у детей с муковисцидозом, и по процентному изменению размеров и скоростей кровотока поджелудочной железы после и до еды диагностируют хронический панкреатит. Установлено, что у большинства детей с МВ отмечается повышение эхогенности ПЖ, контуры нечеткие и неровные, снижена подвижность органа, что косвенно может говорить о фиброзных изменениях в ПЖ. Дополнительно к общепринятой ультразвуковой методике проводилась доплерография с постпрандиальной оценкой кровотока селезеночной вены.

После статистической обработки выявлена взаимосвязь между ОСК натощак и постпрандиально ($p < 0,05$) и ЛСК натощак и постпрандиально ($p < 0,05$). Процентное уменьшение ОСК и ЛСК натощак и постпрандиально по сравнению с нормой косвенно подтверждает зависимость данных показателей от степени выраженности фиброза.

Таким образом, комплексная ультразвуковая оценка состояния ПЖ и кровотока у детей с муковисцидозом позволяет уточнить степень выраженности фиброза. Исследования кровотока в СВ является более информативным и значимым методом, и дает более раннюю характеристику структурного состояния поджелудочной железы, что способствует ранней диагностике и прогнозированию течения заболевания. Данная методика является дополнительным и важным критерием, который помогает клиницисту определить степень ее нарушения в зависимости от тяжести, давности заболевания.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНОТИПА

1116-1G/A/1116-1G/A

Д.Ф.Сергиенко

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Астрахань, Россия

В настоящее время вызывает большой интерес клинические особенности течения муковисцидоза у больных с редкими мутациями. Мутация 1116-1G/A относится к клинически значимым, однако фенотипические особенности данного полиморфизма изучены мало, так как он описан лишь у 26 пациентов, причем в гетерозиготном состоянии с иными мутациями.

Цель и задача исследования: изучить клинические проявления, характер осложнений у больной муковисцидозом с генотипом 1116-1G/A/1116-1G/A.

Материалы и методы исследования.

Диагноз МВ верифицировался на основании: анамнестических данных,

доминирующих клинических синдромов: респираторного и кишечного; подтверждался трехкратными положительными потовыми пробами. Для уточнения генетического диагноза проводилась ДНК-диагностика с идентификацией мутантного гена CFTR.

Ребенок обследован общепринятыми клинико-лабораторными методами, включая общеклинические анализы, биохимические исследования крови, рентгенограмму грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости, ЭКГ, Эхо-КГ, КТ-органов грудной клетки

В стандартный план обследования включался бактериологический посев мокроты. Результаты: Пациентка З. рождена от кровнородственного брака (родители троюродные брат и сестра.). Родители по национальности аварцы. Выявлен отягощенный семейный анамнез: старший ребенок умер от мекониального илеуса в первые дни жизни, однако, семейной паре не было предложено генетическое обследование с последующей пренатальной диагностикой муковисцидоза у плода. У больной с генотипом 1116-1G/A/1116-1G/A с первых недель жизни прослеживался характерный для МВ симптомокомплекс: диагностирована полисегментарная пневмония (на 3 неделе жизни) в сочетании с кишечным синдромом (полифекалия, видимая стеаторея, вздутие живота). Наряду с кишечным и респираторным синдромами наблюдалось жизнеугрожающее осложнение МВ - синдром псевдо-Барттера, который характеризовался выраженной гипокалиемией, гипонатриемией, гипохлоремией и метаболическим алкалозом. Потовые пробы имели положительные значения: 118 ммоль/л, 133 ммоль/л, 128 ммоль/л. В то же время, тест на ИРТ был отрицательный. Уровень фекальной эластазы -15ед.

Выводы. Таким образом, данный генотип ассоциирован с развитием классического муковисцидоза с панкреатической недостаточностью.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Д.Ф.Сергиенко

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Астрахань, Россия

Цель: проанализировать распределение больных муковисцидозом в Астраханской области с учетом численности детского населения.

Материалы и методы: Всем больным диагноз МВ верифицировался на основании: анамнестических данных, доминирующих клинических синдромов: респираторного и кишечного; подтверждался трехкратными положительными потовыми пробами. Для уточнения генетического диагноза проводилась ДНК-диагностика с идентификацией мутантного гена CFTR. В стандартный план обследования включался бактериологический посев мокроты. После получения материала, проводилась микроскопия мазков, окрашенных по Грамму и культуральное исследование.

Сопоставлены данные статистики по численности детского населения в городе

Астрахани, по районам области и территориальным распределением больных муковисцидозом.

Полученные результаты: На сегодняшний день, под постоянным катamnестическим наблюдением находятся 23 пациента.

На сегодняшний день, 16 пациентов проживают в городе Астрахани и лишь 7 в Астраханской области, состоящей из 11 районов. В то же время, количество областного и городского детского населения распределено в соотношении 40%:60%. В каждом из областных центров проживает от 10 до 14 тысяч детей. Бесспорным лидером по численности детского населения является Ахтубинский район, в котором зарегистрировано 17353 ребенка.

При анализе территориального распределения больных муковисцидозом по районам области выявлено, что 5 пациентов (22,1%) проживают в Ахтубинском районе. Необходимо отметить, что 3 пациентов являются носителями «мягких» генотипов в гомозиготном состоянии: а именно, 3849+10kbC-T (двое из троих являются сибсами.) У больных с «мягкими» генотипами (гомо- или гетерозиготное носительство мутации 3849+10kbC>T) диагноз был выставлен в старшем школьном возрасте (15-17 лет). Это объясняется стертой клинической картиной, отрицательными или сомнительными потовыми тестами у данных больных. Нутритивный статус у всех пациентов был сохранен, что связано с отсутствием панкреатической недостаточности. Показатели функции внешнего дыхания соответствовали возрастным нормативным значениям. В то же время, на КТ-легких были выявлены единичные, цилиндрические бронхоэктазы.

Двое других больных являются носителями «тяжелого» генотипа (F508del/F508del). Для них характерна смешанная форма заболевания, а также, быстрое прогрессирование бронхолегочного процесса. Инфицирование грамотрицательной флорой зарегистрировано у одной из двух наблюдаемых пациентов.

Интересен тот факт, что в Ахтубинском районе проживали и двое умерших (в 1995 и 2002 годах) больных муковисцидозом.

Выводы: Таким образом, Ахтубинский район Астраханской области характеризуется высокой частотой встречаемости муковисцидоза, что, по всей видимости, связано с удаленностью района от других населенных пунктов и низкой миграцией населения.

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ЧАСТОТА МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ АЛТАЙСКОГО КРАЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

В.Н. Сероклинов¹, В.М. Горобченко¹, А.М. Никонов², О.В. Цыпченко², Н.И. Таскина², Я.А. Даулетова³, И.В. Курдеко³, Е.В. Лазарева³, С.Н. Боронина³

1. Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия.

2. Диагностический центр Алтайского края, межрегиональная медико-генетическая консультация, г. Барнаул, Россия.

3. Алтайская краевая клиническая детская больница, г. Барнаул, Россия.

Цель исследования:

Изучить популяционную частоту муковисцидоза в Алтайском крае по результатам неонатального скрининга.

Пациенты и методы:

Определение иммунореактивного трипсина в сухих пятнах крови новорожденных. Определение проводимости пота на аппарате «Нанодакт» у новорожденных с неонатальной гипертрипсиногенемией.

Результаты:

С января 2007 г. по декабрь 2016 г. в Алтайском крае обследовано 286051 новорожденных по скринингу на муковисцидоз. Процент охвата обследованных новорожденных по скринингу на муковисцидоз среди всех родившихся за этот период составил 98%. Неонатальная гипертрипсиногенемия (положительный тест на 4-5 день жизни и положительный ретест на 21-28 день жизни на иммунореактивный трипсин в сухом пятне крови) выявлена у 276 новорожденных. Неонатальная гипертрипсиногенемия обнаружена у 0,1% обследованных по скринингу на муковисцидоз новорожденных.

Выявлено 38 больных муковисцидозом среди 276 новорожденных с неонатальной гипертрипсиногенемией, что составило 12,4% от числа новорожденных с неонатальной гипертрипсиногенемией. Популяционная частота муковисцидоза по данным неонатального скрининга за период 2007-2016 гг. составила 1 больной муковисцидозом на 7527 новорожденных (13,2 на 100 тыс. новорожденных).

Выводы:

Популяционная частота муковисцидоза по данным неонатального скрининга за период 2007-2016 гг. составила 1 больной муковисцидозом на 7527 новорожденных (13,2 на 100 тыс. новорожденных).

ЧАСТОТА ИНФИЦИРОВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ГРИБАМИ ASPERGILLUS У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В УДМУРТИИ

Т.В.Симанова¹, О.С.Кривоносова¹, С.И.Кутявина¹, Е.М.Осипова¹, Н.П.Муралёва¹, Н.И.Матюхина¹, А.В.Цыганок²

1. БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница МЗ УР», Ижевск, Россия.

2. БУЗ УР «Городская клиническая больница № 6 МЗ УР», Ижевск, Россия.

Актуальность: Своевременная диагностика инфицирования дыхательных путей грибами Aspergillus у детей с муковисцидозом (МВ) важна для выбора тактики противомикробной терапии. Около 20 видов аспергилл (чаще A. fumigatus, A. flavus, A. niger, A. terreus, A. nidulans) вызывают заболевания у человека. Заражение происходит обычно при ингаляции конидий гриба, реже - при проведении лечебных и диагностических манипуляций. Поскольку аспергиллы повсеместно находятся в почве, воде, воздухе, на гниющих растениях, ухудшение климатической ситуации в регионе создает благоприятные условия для роста аспергилл в окружающей среде. На территории Удмуртии в 2013-2015 годах отмечались высокая атмосферная

влажность и относительно низкие среднесуточные температуры атмосферного воздуха в летние месяцы, что могло способствовать повышенному инфицированию больных МВ плесневыми грибами *Aspergillus*.

Цель: Определить частоту колонизации дыхательных путей грибами *Aspergillus* у детей с МВ в Удмуртии в 2014-2015 годах.

Материал и методы исследования: Обследованы 20 пациентов с МВ в возрасте от 1 до 17 лет (9 мальчиков и 11 девочек). Мутацию F508del имели 15 обследованных (75%): F508del/F508del (n=8), F508del/E92K (n=4), компаундное положение F508del с неизвестной мутацией (n=3). Методы обследования в клинике включали определение общего IgE, специфических IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus*; IgG к галактоманановому антигену аспергилл (2 раза в год), микроскопическое и культуральное исследование мокроты (1 раз в 2-3 месяца), компьютерную томографию органов грудной полости и легких (1-2 раза в год). Диагностическую бронхоскопию проводили после обнаружения аспергилл в посеве мокроты. По результатам обследования выделяли колонизацию дыхательных путей *Aspergillus*, инвазивный бронхолегочный аспергиллез, аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). Диагноз АБЛА устанавливали на основании критериев Stevens D.A. et al. (Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference, 2003).

Результаты: Все пациенты с МВ имели хроническую инфекцию дыхательных путей, большинство из них (n=14, 70%) двумя и более патогенами. Инфицирование *S. aureus* установлено у 60% пациентов (n=12), *P. aeruginosa* – у 35% (n=7). Неферментирующие грамм-отрицательные бактерии выделяли 6 детей (30%), в том числе *P. fluorescens/putida* (n=3), *S. maltophilia* (n=2), *Achromobacter* spp. (n=1), *Acinetobacter* spp. (n=1). В 2011-2013 годах инвазивный бронхолегочный аспергиллез в терминальной фазе МВ диагностирован только у одного пациента (5%). В 2014-2015 годах инфицирование дыхательных путей *Aspergillus* установлено у 8 детей (40%) при микроскопическом и культуральном исследовании мокроты и промывной жидкости из бронхов. У пациентов, выделяющих *Aspergillus*, наблюдались генотипы F508del/F508del, F508del/E92K, тяжелое и среднетяжелое течение МВ, с равной частотой выделялись *A. flavus* и *A. fumigatus*. Все дети проживали в деревянных домах в круглогодично или в летние месяцы. Каждый четвертый обследованный имел повышение уровня общего IgE (n=5), но АБЛА развился у одного пациента. Во всех случаях высева *Aspergillus* из мокроты ассоциированы с увеличением частоты и тяжести бронхолегочных обострений. Противомикробная терапия дополнена антифунгальными препаратами, была эффективна у всех пациентов (снижение тяжести бронхолегочных обострений, удлинение ремиссий). В стационаре применяли липосомальный амфотерицин, вориконазол, итраконазол, для амбулаторного лечения - итраконазол, вориконазол. Выводы: Частота колонизации дыхательных путей грибами *Aspergillus* у больных МВ в Удмуртии в 2014-2015 годах составила 40%. Для ранней диагностики и своевременной антифунгальной терапии у детей с МВ необходим мониторинг респираторных биосубстратов на наличие плесневых грибов.

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА МУКОВИСЦИДОЗ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 10 ЛЕТ.

М.А.Скачкова¹, М.Г.Рыбалкина¹, Е.Г.Карпова¹, Н.Ф.Тарасенко¹, Е.Ю.Беляшова², О.М.Маркова³

1. ФГБОУ ВО ОрГМУ, Оренбург, Россия

2. ООКБ 2, Медико-генетическая консультация (МГК), Оренбург, Россия

3. ГАУЗ ДГКБ, Оренбург, Россия

Цель работы – анализ результатов неонатального скрининга за 10 лет. В Оренбургском центре муковисцидоза (МВ) с 2006г наблюдались 78 пациентов (возраст от 1 сут до 30 лет). Из них 29 выявлены по программе неонатального скрининга (НС), благодаря которой генетическое заболевание установлено в более раннем возрасте. Так, у большинства детей группы НС средний возраст постановки диагноза составил 3,5 месяца (в основном – в 2 месяца). Одному пациенту (из 29) диагноз выставлен поздно (в 2г 3мес) в связи с поздней явкой родителей в МГК для дообследования после НС. Тогда как при постановке диагноза с учетом классических (клинико-лабораторных) критериев диагностики средний возраст детей на момент верификации диагноза составил 4,5 года (от 3 мес до 15лет). Среди выявленных по программе НС пациентов были городские и областные дети (17 и 12), что свидетельствует о равномерном вовлечении в программу и городского, и сельского населения. У детей, выявленных по НС, наблюдалось различное течение заболевания – легкое, средней степени тяжести и тяжелое. У большинства детей группы с классической постановкой диагноза отмечено более тяжелое течение заболевания в связи с поздней диагностикой: МВ часто является «диагнозом исключения». Осложнения МВ в виде синдрома псевдо-Барттера наблюдались у детей обеих групп (по НС и при стандартной постановке диагноза). Мекониальный илеус имел место у 3 детей, все дети группы НС. Спектр мутаций, обуславливающий развитие МВ у детей группы НС, составили 5 мутаций: DelF508(55,36%), CFTRdel2,3(3,6%), E92K(3,6%) R334W(3,4%), R347P(1,8%). В то время как спектр мутаций у детей с МВ в Оренбургской области представлен 9 мутациями: DelF508(47%), CFTRdel2,3(7,3%), E92K(4,4%), 394DelT -1.4%, R334W(0,7%), R347P(0,7%), 2184insA – 0,7%, Q290X – 0,7%, R553X – 0,7%. Неуточненные мутации составили 32,24% всех мутаций гена МВТР среди пациентов группы НС и 36,4% среди пациентов с классической постановкой диагноза. Так как у большинства детей по НС диагноз установлен в ранние сроки, в ранние сроки назначено и своевременно проводится адекватное лечение, а также в отделение одномоментно госпитализируются не более 5 человек с МВ (в изолированные боксы) - у детей группы НС крайне низкий уровень хронического носительства инфекции. Таким образом, раннее выявление и начало адекватной терапии МВ значительно улучшает прогноз заболевания. Только у одного ребенка в группе НС имел место ложноположительный результат диагностики МВ. По НС у пациента И. были выявлены повышенные значения ИРТ в первом образце и в ретесте. Социальный статус семьи неблагополучный: папе - 26лет, ВИЧ-инфицирован, болен наркоманией; маме - 18лет, ВИЧ-инфицирована (узнала об этом на сроке 30недель, лечения не получала); брак не зарегистрирован.

После рождения ребенка при исследовании на ВИЧ - положителен РТМЛ, назначено профилактическое лечение. В возрасте 2 месяцев ребенок обследован на МВ: сниженный вес при нормальном росте (на искусственном вскармливании, получал антиретровирусную терапию), трижды высокие хлориды пота (и далее на I году жизни до 80ммоль/л); в копрограмме – нейтральный жир в умеренном количестве; панкреатическая эластаза I кала не определена (по техническим причинам); УЗИ – гиперэхогенные линейные эхосигналы паренхимы печени, с повышением АсАТ и АлАТ в биохимии крови; при генетическом обследовании мутации не выявлены. Тем не менее, до Злет ребенок получал терапию креоном и урсосаном. После 3-х лет мама самовольно отменила лечение, на профилактические приемы к врачу не являлась. Следующий визит пациента И. к врачу - в 10лет, с бабушкой. В анамнезе - болел ОРЗ до 2 раз в год, крайне редко лечился антибиотиками, бронхитов и пневмоний не было. Хлориды пота (аппарат «Макродакт») – 50-35-40ммоль/л (N); копрограмма без патологии; панкреатическая эластаза I кала более 500нг/мл (N); УЗИ - неоднородность паренхимы печени; компьютерная томография органов грудной клетки – без патологии. Диагноз МВ был снят. Таким образом, даже при положительном НС на МВ требуется верификация диагноза с проведением генетического обследования.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Е.С. Сланикова, В.П. Булатов, Н.В. Рылова, О.Г. Пятёркина
 ГАУЗ «Детская Республиканская Клиническая Больница Министерства

Здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, Российская Федерация.
 Неонатальный скрининг – система ранней диагностики наиболее распространенных и опасных для жизни ребенка генетических заболеваний, которая была введена в Российской Федерации и на территории Республики Татарстан в 2006 году. Результаты скрининга позволили по-новому взглянуть на развитие и лечение таких тяжелых заболеваний, как фенилкетонурия, галактоземия, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз, а также муковисцидоз. Распространенность муковисцидоза в Республике Татарстан составила 1 на 8000 новорожденных. За период со дня издания приказа №185 о неонатальном скрининге (22 мая 2006 года) по декабрь 2016 года в Татарстане было выявлено 44 ребенка, у которых в дальнейшем подтвердился диагноз «Муковисцидоз». Из 44 детей, 24 мальчика и 20 девочек. Один мальчик погиб в возрасте 3 лет 4 месяцев, причина смерти – бронхо-легочная. У одного мальчика выявлен нормальный уровень иммунореактивного трипсиногена, но по результатам генотипирования, ему был выставлен диагноз «Муковисцидоз». В среднем срок постановки диагноза «Муковисцидоз» составляет 1,5 – 2 месяца.

Генотипирование было проведено у 15 человек. Определено, что у 13 из них первая мутация – F508del, у одного – CFTRdele2, 3 (21 kb), а также у одного ребенка идентифицировать мутацию не удалось. У 6 детей второй мутацией является

F508del, еще у двух – 394delTT, у одного – 3849+10kbC>T, у шестерых идентификация мутации не удалась.

Выявлено, что мутация F508del ассоциируется с тяжелым течением заболевания, а также возникновением серьезных осложнений со стороны гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, в то время как остальные мутации более редко приводят к подобным осложнениям. У данной группы больных (с наличием мутации F508del) установлены следующие патологические состояния: цирроз печени, портальная гипертензия, которая сопровождается кровотечениями из верхнего отдела пищеварительного тракта, асцит, гиперспленизм. В 4% случаев развивается желчекаменная болезнь. Возникновение диабета возможно в 6% случаев при наличии изменений в поджелудочной железе.

Неонатальный скрининг является высокочувствительным методом диагностики и позволяет улучшить, а также ускорить первичную диагностику муковисцидоза, что в свою очередь напрямую влияет на качество и продолжительность жизни пациентов больных муковисцидозом.

СЛОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX С ПОМОЩЬЮ СТАНДАРТНЫХ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

М.В. Усачева¹, С.А. Красовский¹⁻³, Е.Л. Амелина¹, И.А. Шагинян⁴, М.Ю. Чернуха⁴, Л.Р. Аветисян⁴, О.Л. Воронина⁴, А.Г. Шанина⁴.

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия
2. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева, г. Москва, Россия
3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия
4. ФГБУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России, г. Москва, Россия

Цель: оценить долю не выявления Burkholderia cepacia complex (Bcc) стандартными микробиологическими методами у взрослых больных муковисцидозом (МВ).

Материалы и методы: ретроспективно проанализированы истории болезни взрослых пациентов с МВ, инфицированных Bcc и проходивших лечение во 2 пульмонологическом отделении ГКБ им. Д.Д. Плетнева (г. Москва) с июля 2015 по февраль 2017 года. Все больные были хроническими инфицированными (в соответствии с критериями Lee et al.) микроорганизмом Bcc, идентифицированным при помощи мультилокусного секвенирования (MLST) в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. При этом подавляющее большинство геномов были представлены B.cepacia штаммом ST709, с меньшей частотой выявлялись геномывары ST208 и ST728. Трое пациентов были инфицированы Burkholderia multivorans, геномыварами ST 195/269, ST783 и ST711. Всем пациентам на 1-2 сутки госпитализации проводилось микробиологическое исследование в лаборатории ГКБ им. Д.Д. Плетнева с помощью стандартных методов: посева мокроты на селективную среду с дальнейшим выделением чистой культуры.

Результаты: за указанный период был госпитализирован 61 больной, из них 12- дважды, 3- трижды, 1- четыре раза, остальные - однократно. Общее число

анализов составило 82, из них в 17 случаях Всс не определялась. При этом в «ложноотрицательных» анализах выявлялись: *P.aeruginosa* в 7 посевах, *Pseudomonas* sp. в 4-х, *Achromobacter* spp. в 3-х, *Streptococcus* sp., *P. alcaligenes*, MRSA по одному посеву.

Заключение: Доля ошибок при идентификации микроорганизмов *Burkholderia* *ceracia* complex составила 20,7%, что свидетельствует о недостаточном выявлении данного микроорганизма стандартными микробиологическими методами. Необходимо внедрять более широко молекулярно-генетические методики для улучшения идентификации «сложных» микроорганизмов, в частности *Burkholderia* *ceracia* complex.

АНТИФУНГАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ МИКРООРГАНИЗМОВ *BURKHOLDERIA CERACIA* COMPLEX У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

М.В.Усачева¹, С.А.Красовский^{1,2,3}

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия

2. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнева, г. Москва, Россия

3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия

Бактериальная инфекция безусловно доминирует и определяет гнойное поражение легких при муковисцидозе (МВ). Роль грибов при МВ не такая очевидная, однако, с увеличением числа и возраста пациентов растет необходимость уделять им большее внимание. Особенная роль уделяется плесневым грибам *Aspergillus fumigatus*.

Не до конца ясно, какие содружественные или антагонистические взаимоотношения имеются между типичными для МВ микроорганизмами и плесневыми грибами.

Цель: оценить долю культурального выявления *A.fumigatus* и серологические маркеры их инвазии в слизистую в зависимости от инфицирования различной флорой у взрослых больных МВ.

Материалы и методы: Проанализированы посевы мокроты и уровень общего IgE и специфического IgE и IgG к *A.fumigatus* в крови у пациентов с МВ, проходивших лечение в условиях 2 пульмонологического отделения ГКБ им Д.Д. Плетнева (г. Москва). В исследование включены 219 больных с подтвержденным диагнозом МВ (из них 110 мужчин), получавших лечение с января 2016 по февраль 2017 года. 49 больных инфицированы *B.ceracia* complex (Всс) в монокультуре или в микст-инфекции, и 170 - флорой отличной от *B. ceracia* complex. Анализ крови проводился в иммунологической лаборатории больницы, при этом нормальными значениями считались: IgE общий от 1 до 87 МЕ/мл, IgE к *A.fumigatus* от 0 до 0,34 кЕ/л и IgG к *A.fumigatus* от 0 до 50 мг/л. Забор крови у каждого пациента осуществлялся однократно в начале госпитализации.

Результаты: у пациентов в группе без Всс высеив *A.fumigatus* отмечался у 15,9%, в том время как у пациентов с Всс он не выявлялся ни разу ($p < 0,001$).

Результаты серологических реакций представлены в таблице.

Таблица. Результаты серологических реакций

	Не Всс	Всс	p
IgE общий, МЕ/мл	62,2 (194,7)	48,7 (174,8)	0,540
Повышение IgE общего, %	43,5	36,7	0,321
IgE спец. к <i>A.fumigatus</i> , кЕ/л	0,1 (0,43)	0,1 (0,16)	0,402
Повышение IgE спец. к <i>A.fumigatus</i> , %	40,6	30,6	0,206
IgG спец. к <i>A.fumigatus</i> , мг/л	33,9 (36,0)	19,0 (13,0)	<0,001
Повышение IgG к <i>A.fumigatus</i> , %	32,9	4,1	<0,001

Примечание: данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

Настоящие данные свидетельствуют о чрезвычайно низком инфицировании (вернее, об его отсутствии) респираторного тракта грибами *A.fumigatus* у больных с *B.ceracia* complex.

Однако необходимо отметить, что среди больных с *B.ceracia* complex имеются пациенты, у которых выявлена сенсбилизация к *A.fumigatus*, причиной чего, вероятно, является наличие грибов во внешней среде.

Заключение: Микроорганизмы *B.ceracia* complex обладают очевидными антифунгальными свойствами в отношении грибов *A. fumigatus*, что подтверждается серологическими и культуральными методами.

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ *BURKHOLDERIA CERACIA* COMPLEX ЗА 16-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

М.В.Усачева¹, С.А.Красовский^{1,2,3}

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия

2. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнева, г. Москва, Россия

3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия

Цель: оценить число взрослых больных муковисцидозом (МВ), дыхательные пути которых были инфицированы *Burkholderia ceracia* complex (Всс) с 2000 по 2016 годы.

Материалы и методы: проанализированы данные взрослых больных муковисцидозом (МВ), состоящих на учете в НИИ Пульмонологии (г. Москва) с декабря 2000 по декабрь 2016 года. Инфицированием считалось появление Всс в посевах мокроты с последующей хронизацией инфекции в соответствии с критериями Lee et al.2003. Инфицирование Всс оценивалось как в монокультуре, так и/или с *S.aureus* и/или другой грамотрицательной флорой, отличной от Всс.

Результаты: в 2000 году доля больных с Всс составила 0%, 2001г- 2,9%, в 2002г- 4,3%, в 2003г- 3,4%, в 2004г- 10,8%, в 2005г- 15,2%, в 2006г - 15,7%, в 2007г- 20,3%, в 2008г- 22,3%, в 2009г- 23,8%, в 2010г- 23,9%, в 2011г- 24,3%, в 2012г- 23%, в 2013г- 20,6%, в

2014г- 18,0%, в 2015г- 16,5% и в 2016г- 16%.

Заключение: доля пациентов с МВ, инфицированных Всс достигает максимума в 2009-2011 годах с дальнейшей тенденцией к снижению до 16% в 2016 году. Такие показатели, вероятно, обусловлены меньшим переходом за последние 3-5 лет больных с этой инфекцией из педиатрической службы, жесткими мерами инфекционного контроля в НИИ Пульмонологии, а также, очевидной большей смертностью среди больных, инфицированных *Burkholderia cepacia complex*.

УСПЕШНОЕ РАЗРЕШЕНИЕ ДВУСТОРОННЕЙ ПНЕВМОНИИ КОМБИНАЦИЕЙ ИЗ 6 АНТИБИОТИКОВ У ВЗРОСЛОГО БОЛЬНОГО МУКОВИСЦИДОЗОМ С ИНФИЦИРОВАНИЕМ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА BURKHOLDERIA CENOCERASIA (ST709).

М.В.Усачева¹, С.А.Красовский^{1,2,3}

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия

2. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнева, г. Москва, Россия

3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия

Инфицирование дыхательных путей микроорганизмами *Burkholderia cepacia complex* (Всс) увеличивает смертность у взрослых больных муковисцидозом (МВ) и зачастую сопряжено с трудностями в антибактериальной терапии. Эти сложности особенно очевидны при развитии пневмонии, которая носит в таком случае прогрессирующий, жизнеугрожающий и зачастую – фатальный характер. Ситуация осложняется тем, что однозначных и четких международных рекомендаций по лечению таких состояний нет и в каждом конкретном центре МВ применяется схемы антибактериальной терапии исходя из предыдущего личного опыта. Мультирезистентность Всс – дополнительный фактор, усугубляющий адекватный подбор а/б терапии.

Представляем собственное клиническое наблюдение.

Пациент 25-ти лет с подтвержденным диагнозом муковисцидоз, респираторный тракт которого около 9 лет инфицированный Всс, поступил во 2ое пульмонологическое отделение ГКБ им. Д.Д. Плетнева в ноябре 2016 года.

Госпитализация была обусловлена экстренными показаниями: впервые возникшие эпизоды легочного кровотечения (дважды по 250-300 мл за 7 и 1 день до поступления) на фоне наросшей картины гнойного бронхита и температурных реакций.

При поступлении обращало на себя внимание следующее: откашливание мокроты, равномерно прокрашенной кровью, кахексия (масса 35 кг, ИМТ 13,5 кг/м²), ЧД 26 в минуту, SpO₂ 91%, ежедневное повышение температуры тела до 37,5С. В легких выслушивалось умеренное количество разнотональных хрипов. Среди лабораторных исследований: лейкоцитоз 11,5 тыс., уровень СРБ 19 мг/л. На рентгенограмме легких картина бронхита и хронических структурных изменений легких, данных за пневмонию нет. Пациенту в первые сутки госпитализации

проведена двусторонняя эмболизация бронхиальных артерий, назначена а/б терапия меронемом в дозе 3,0 г/сутки и бисептолом в дозе 4,32г/сутки в/в, противовоспалительная терапия преднизолоном 60 мг/сутки в/в, гемостатическая терапия. На фоне лечения отмечалось некоторое уменьшение гнойного бронхита и дыхательной недостаточности, однако сохранялась слабость, эпизоды болей в грудной клетке, эпизоды кровохарканья. На 28 день госпитализации) отмечено повышение температуры до 39С, рост лейкоцитоза до 12,4 тыс, и уровня СРБ до 107 мг/л, по данным рентгенографии грудной клетки выявлена левосторонняя верхнедолевая пневмония.

В связи с чем проведена эскалация дозы меронема до 6,0г/сутки, терапия усилена фортумом 9,0г/сутки при сохранении в схеме бисептола. Несмотря на это, сохранялись клинические (ежедневные температурные реакции до фебрильных цифр), лабораторные (лейкоцитоз 17,3 тыс, СРБ 228мг/л) и рентгенологические (появление инфильтратов в верхней доле правого легкого при сохранении их в левом) данные за пневмонию. В ходе обследования исключен туберкулез легких. Было принято решение усилить терапию вторым карбапенемным антибиотиком: дорипрексом 3,0г/сутки в/в (на 37 день госпитализации). В последующем, учитывая отсутствие положительной динамики, сохраняющиеся высокие цифры воспаления в крови и «застывшую» рентгенологическую картину, к лечению добавлен таваник 1,0г/сутки внутрь и минолексин 200мг/сутки внутрь. Через несколько дней после совместного применения меронема, бисептола, фортума, дорипрекса, таваника и миноциклина стабилизировалась температура тела. Продолжительность терапии выше обозначенной схемы из 6 антибиотиков составила 21 день. После чего на фоне нормальной температуры тела, уменьшения и нормализации показателей воспаления и положительной рентген-картины в виде уменьшения инфильтрации, начата постепенная деэскалация компонентов и доз а/б препаратов.

На 84й день госпитализации пациент был выписан из отделения с нормальной температурой тела, положительной динамикой по данным рентгенографии в виде значительного уменьшения объема пневмонии. При выписке: лейкоцитоз 9,3 тыс., уровень СРБ 3 мг/л, редкое и минимальное по объему кровохарканье. Учитывая рентгенологически сохраняющуюся незначительную инфильтрацию и риск рецидива активности процесса пациенту было рекомендовано продолжить антибактериальную терапию амбулаторно фортумом, бисептолом в/в, таваником и минолексином внутрь в прежних дозировках до стойкой положительной динамики по данным рентгенографии.

Заключение: своевременное назначение «агрессивной» многокомпонентной (6 антибиотиков) антибактериальной терапии в высоких и дозах на длительный срок позволило успешно разрешить двустороннюю пневмонию у больного с Всс.

Необходимо отметить, что в процессе лечения были попытки применения этих а/б в различных комбинациях между собой (по 3-4 а/б одновременно), однако, только применение шести а/б одновременно привело к стойкому и очевидному клиническому эффекту.

ОТВЕТ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Н.Я.Файзуллаева, Д.А.Мусаходжаева, Ф.М.Шамсиев, З.Б.Азизова,
Г.Н.Джумаева.

*Республиканский научный центр Иммунологии РУз, 1Республиканский
специализированный научно-практический медицинский центр Педиатрии,
Ташкент, Узбекистан.*

Бронхолегочные изменения при муковисцидозе (МВ) доминируют в клинической картине, определяя ее течение и прогноз у 95% больных. Существует мнение, что хронический воспалительный процесс при муковисцидозе (МВ) поддерживается за счет дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов и факторов неспецифической защиты. Целью исследования явилось изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов и белков острой фазы у детей с муковисцидозом. На базе РСНПМЦ Педиатрии были обследованы 128 детей. Из них 68 больных муковисцидозом, в возрасте от 4 до 8 лет. В состав обследованных вошли 38 (72,2%) детей с легочной формой, 4 (11,1%) ребенка со смешанной формой и 6 (16,7%) детей с кишечной формой. Основанием для постановки диагноза муковисцидоз явились: жалобы, данные анамнеза, результаты общеклинических, биохимических и функциональных методов исследований. Контрольную группу составляли 25 детей соответствующего возраста. Изучали в сыворотке крови уровни про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4, IFN γ), лактоферрина методом ИФА, С-реактивного белка (СРБ) методом реакции агглютинации латекса. Выявлено, что у 90% больных детей наблюдались заболевания ЛОР-органов. У 28,6 % детей была задержка физического развития. Выявлены возбудители: St.aureus, Paeruginosa, E.coli, Klebsiella pneumonia, герпесвирусная и хламидийно-микоплазменная инфекция. Показано, что уровень лактоферрина снижен у больных детей (439,7 \pm 36,9 нг/мл) по сравнению с значением контрольной группы (561,8 \pm 48,6 нг/мл), (P<0,05). Уровень С-реактивного белка у больных детей в 1,76 раза выше контрольных значений, (P<0,01). У детей с муковисцидозом уровень IL-1 β повышен в 2,8 раза по сравнению с данными контрольной группы, (P<0,001). Дисбаланс цитокинов является одной из причин утяжеления воспалительного процесса при МВ. Полученные нами данные показали, что уровень IL-4 у детей с МВ был в 2,7 раза выше контрольных значений (P<0,01). Наблюдался глубокий дефицит в содержании IFN γ у больных детей (P<0,01). Не исключено, что активация макрофагального звена иммунитета, имеющая место при МВ, может способствовать повышению продукции макрофагами веществ, ингибирующих синтез IFN γ . Сниженная продукция IFN γ приводит к длительному рецидивирующему течению заболевания. Выявленное в нашем исследовании повышение концентрации IL-4 при стойко сниженных уровнях IFN γ определяет преобладание Th2-типа иммунного ответа, что может косвенно свидетельствовать об иммунопатологических сдвигах, определяющих неадекватную дифференцировку Т-хелперов и развитие иммуносупрессии. IL-8 участвует в создании градиента для хемотаксиса

фагоцитирующих клеток, является важным медиатором воспалительного процесса в лёгких. У больных МВ концентрация данного хемокина была в 2 раза выше контрольных значений (P<0,01).

Таким образом, дисрегуляция в содержании цитокинов и белков острой фазы способствует развитию гипертермии, кахексии, полиорганной недостаточности, что может наблюдаться у больных МВ при тяжелом течении заболевания.

ЗНАЧЕНИЕ БРОНХОФОНОГРАФИИ В КОНТРОЛЕ ДИНАМИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

М.М.Чепурная^{1,2}, Е.Т.Ягубянец², Е.Н.Леликова², Т.А.Афоница¹, Г.П.Белан²

1. Ростовский государственный медицинский университет,

*2. Ростовский областной детский респираторный центр. Ростов-на-Дону,
Россия*

Одним из современных неинвазивных и доступных для пациентов любого возраста для акустической оценки функционального состояния бронхолегочной системы является метод компьютерной бронхофонографии (БФГ). В основу БФГ положен анализ временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих в процессе дыхания, а также дополнительных легочных звуков, появляющихся при патологических изменениях в бронхолегочной системе, в частности, методика позволяет контролировать динамику заболевания и оценивать эффективность терапии.

Определяющим в клинической картине муковисцидоза (МВ) является хронический бронхолегочный процесс, протекающий с признаками обструкции дыхательных путей, которые выявляются в первые дни жизни ребенка. Результатом этих ранних изменений является частичная обтурация периферических дыхательных путей.

Целью нашего исследования явилось изучение возможностей применения метода БФГ у детей в возрасте от 2 до 6 лет, страдающих МВ, для оценки контроля динамики заболевания и эффективности терапии.

Материал и методы исследования. Было обследовано 29 пациентов с МВ в возрасте от 2 до 6 лет, находившихся на лечении в Ростовском областном детском респираторном центре. Диагноз МВ был подтвержден положительным потовым тестом и генетическим исследованием. Критериями включения больных в исследуемую группу были: клинически стабильное состояние в течение 4 недель до функционального исследования. Акустические характеристики дыхания определялись после купирования бронхообструктивно-го синдрома, в том числе в динамике фармакологического теста с салбутамолом, который считался положительным при снижении коэффициента акустической работы (АРД) в высокочастотном диапазоне (5000 -12600 Гц) более чем на 15% от исходного. Оценивались показатели общей АРД или суммарного паттерна дыхания АРД в низко-, средне- и высокочастотном диапазоне.

Результаты. В ходе анализа акустических характеристик дыхания у детей отмечено

повышение АД, а также коэффициентов АД в средне- и высокочастотном диапазоне. Имея опыт обследования детей с бронхообструктивным синдромом различного генеза при помощи БФГ было выявлено, что АД у детей, страдающих бронхиальной астмой, достоверно выше, чем у пациентов, больных МВ, что можно объяснить различными патогенетическими механизмами и степенью выраженности нарушений проходимости дыхательных путей при этих заболеваниях. В то же время результаты исследования в области акустики дыхания с применением современных компьютерных технологий не всегда однозначны в распознавании физических процессов, лежащих в основе образования и распространения дыхательных звуков, требует дальнейших исследований.

Выводы. У детей с МВ в периоде клинической стабилизации сохраняются существенные функциональные акустические нарушения: высокий уровень общей АД, увеличенная продолжительность вдоха и выдоха, высокая амплитуда сигналов в высокочастотном диапазоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ БАКТЕРИЙ BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX И ACHROMOBACTER SPP., ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОМ МОНИТОРИНГЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.

М.Ю.Чернуха¹, И.А.Шагинян¹, В.Г.Жуховицкий¹, Л.Р.Аветисян¹, Г.В.Алексеева¹, Д.Г.Кулястова¹, Е.А.Сиянова¹, О.С.Медведева¹, Н.Б.Поляков¹, А.И.Соловьев¹, Д.А.Грумов¹, Е.И.Кондратьева², Н.Ю.Каширская², Н.И.Капранов², В.Д.Шерман², А.Ю.Воронкова², В.С.Никонова², Е.Л.Амелина³, С.А.Красовский³, М.В.Усачева³

1. ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Минздрава России, Москва, Россия.

2. ФГБУ МГНЦ ФАНО России, Москва, Россия.

3. ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия.

Идентификация возбудителей хронической инфекции легких у больных муковисцидозом (МВ) является особенно трудной, так как микрофлора дыхательных путей у таких пациентов представлена ассоциациями микроорганизмов, которые могут иметь атипичные для своего вида свойства. Особую опасность для больных МВ представляют неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex* (Всс), роды *Achromobacter*, *Acinetobacter*, вид *Stenotrophomonas maltophilia*. MALDI-TOF масспектрометрия позволяет очень быстро в течение 2-3 часов проводить идентификацию в отличие от традиционных методов.

Целью исследования явилось сравнение MALDI-TOF масспектрометрии и алгоритма микробиологической диагностики для идентификации бактерий Всс и *Achromobacter spp.*, выделенных из дыхательных путей у больных муковисцидозом. Материалы и методы. Проводили исследование мокроты и мазков из зева от 56 взрослых пациентов с МВ и 88 детей. Использовали бактериологические, биохимические, молекулярно-генетические методы и MALDI-TOF масспектрометрию.

Результаты. Из 119 образцов микроорганизмов, отданных на контроль, 47 были идентифицированы с помощью MALDI-TOF как *Achromobacter ruhlandii*, которые были выделены от 21 ребенка и 26 взрослых пациентов с МВ. Из них 28 предварительно в результате бактериологического, биохимического исследования, а также ПЦР идентификации были отнесены к роду *Achromobacter*, а затем с помощью MALDI-TOF определили вид *A. ruhlandii*. У 2-х пациентов бактериологически *A. ruhlandii* был идентифицирован как NF (неферментирующий микроорганизм), у 2-х как Всс, у 2-х как *Acinetobacter lwoffii*, у одного как *Achromobacter spp.* У 3-х бактериологически был поставлен диагноз Всс, в ПЦР был подтвержден род *Achromobacter*, а в MALDI-TOF определен вид *A. ruhlandii*. У 8 пациентов с помощью бактериологических методов удалось идентифицировать только как NF, в ПЦР определить род *Achromobacter*, а в MALDI-TOF вид *A. ruhlandii*. В одном случае бактериологически и в ПЦР микроорганизм был идентифицирован как Всс, а в MALDI-TOF определили *A. ruhlandii*. Кроме *A. ruhlandii* с помощью MALDI-TOF были идентифицированы другие виды рода *Achromobacter*. *A. insolitus* был первоначально идентифицирован с помощью бактериологических и ПЦР методов как *Achromobacter spp.* и выделен от одного ребенка больного МВ. *A. piechuanii* выявлен методом MALDI-TOF, бактериологическими и ПЦР методами идентифицирован как *Achromobacter spp.* у одного ребенка и одного взрослого, идентифицированного перед MALDI-TOF как NF. *A. xylosoxidans* был идентифицирован как *Achromobacter spp.* бактериологически и в ПЦР у 3-х взрослых и 1-го ребенка. У одного взрослого пациента *A. xylosoxidans* первоначально был идентифицирован бактериологически и биохимически как *Acinetobacter radioresistent* и одного ребенка *A. xylosoxidans* был идентифицирован бактериологически и биохимически как *Achromobacter spp.* Бактерии Всс были идентифицированы от 17 детей и 19 взрослых пациентов. В одном случае от одного взрослого пациента были выделены 2 вида разных по фенотипу колоний неферментирующих микроорганизмов, которые были идентифицированы в MALDI-TOF как *V. cepacia*, в другом от одного взрослого больного были высеяны 4 разных по фенотипу колоний, которые в ПЦР были идентифицированы как *V. cepacia* и *A. xylosoxidans*, а масспектрометрия показала принадлежность к виду *V. cepacia*.

Таким образом, доминирующими возбудителями, являющимися представителями неферментирующих микроорганизмов, требующими подтверждения идентификации более точными методами были представители рода *Achromobacter*, выделенные от 65 пациентов с МВ детей и взрослых, среди которых 86,7% принадлежали к виду *A. ruhlandii* и 10,2% к виду *A. xylosoxidans*. Для идентификации микроорганизмов Всс необходимо использование комплекса методов бактериологических, биохимических, молекулярно-генетических (ПЦР, MLST) и MALDI-TOF, который при наличии в библиотеке характерных для данного региона штаммов можно использовать для экспресс-диагностики. MALDI-TOF удобно будет использовать для мониторинга хронических инфекций, вызванных Всс, когда у определенного больного уже известен микробиологический статус.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПИРОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ДВУСТОРОННЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

А.В.Черняк¹, С.А.Красовский^{1,2,3}, Ж.К.Науменко¹, Н.А.Карчевская¹,
Е.А.Тарабрин⁴, Г.В.Неклюдова¹, Т.Э.Каллагов⁴, М.С.Кеворкова⁵, Т.Л.Пашкова¹,
С.В.Головинский⁶, Н.А.Гусева¹, М.Ш.Хубутия⁴, А.Г.Чучалин¹

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия
2. ГБУЗ ГKB им. Д.Д.Плетнева, г. Москва, Россия
3. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия
4. ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г.Москвы», Москва, Россия
5. ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
6. ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г.Москвы» (до 2014г), Москва, Россия.

Трансплантация легких является методом последней помощи больным муковисцидозом (МВ), когда все ресурсы медикаментозной и немедикаментозной терапии исчерпаны. С 2012 года до конца 2016 года в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского были выполнены 13 двусторонних трансплантаций легких больным МВ.

Цель: оценить изменения функции внешнего дыхания (ФВД) у больных МВ в течение 1 года после трансплантации легких.

Материалы и методы. За отчетный период 13 больным МВ (7 мужчин и 6 женщин, средний возраст 26,1±4,3 лет, средний ИМТ 17,0±2,0 кг/м²) была проведена двусторонняя трансплантация легких. Показанием для оперативного вмешательства стало терминальное течение заболевания: сформированная дыхательная недостаточность и/или прогрессирующее течение бронхолегочного процесса. Двусторонняя трансплантация легких проводилась по стандартной методике: операционный доступ выполнялся методом поперечной торакотомии. Интраоперационно у 9 больных применялась экстракорпоральная мембранная оксигенация. Редукция объема легочной ткани донорских легких проведена в 4 случаях.

Всем больным проводили комплексное исследование ФВД - спирометрию, бодиплетизмографию, диффузионный тест - до и после трансплантации. Для анализа были отобраны данные, полученные в течение года до операции и приблизительно через 3, 6, 9 и 12 месяцев после трансплантации. В послеоперационном периоде анализировались только данные ФВД при стабильном состоянии пациента, т.е. в период отсутствия респираторных симптомов, обострения бронхолегочной инфекции.

Результаты. В ранний послеоперационный период умер 1 пациент. В течение первого года ни у кого из пациентов не было признаков синдрома облитерирующего бронхолита, таким образом в исследование включили 12 больных МВ (6 мужчин и 6 женщин, средний возраст 26,4±4,4 лет (от 19 до 37 лет), средний ИМТ 17,1±2,1 кг/м² (от 13,8 до 20,7 кг/м²)). Медиана времени наблюдения после трансплантации

составила 19 месяцев (от 12 до 57 месяцев).

После двусторонней трансплантации легких у больных с МВ отмечалось стойкое улучшение ФВД уже через 3 месяца после операции, которое сохранялось в течение первого года наблюдения. Отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ было выше нормы, а бронхиальное сопротивление - ниже порогового значения, что свидетельствовало об отсутствии бронхиальной обструкции. ОЕЛ снижалась до нормальных значений, в соответствии с антропометрическими характеристиками реципиента. Однако, изменялась структура ОЕЛ: ЖЕЛ была незначительно снижена, при увеличении ФОЕ, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ. Стойкое повышение ФОЕ и ООЛ, по-видимому, обусловлено изменением формы грудной клетки больных МВ и эластичности ее стенки. Диффузионная способность достоверно улучшалась, но оставалась незначительно сниженной.

Заключение: Двусторонняя трансплантация легких – современный эффективный метод в лечении терминальной стадии МВ, приводящий к улучшению ФВД в течение года после операции.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.

И.А. Шагинян, М.Ю. Чернуха, Л.Р. Аветисян
ФГБУ ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

На основе постоянного молекулярно-микробиологического мониторинга у больных муковисцидозом выявлены 3 основных механизма изменчивости основных возбудителей

хронической инфекции легких — *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex* (Bcc) и *Achromobacter* spp.

1-м механизмом является гетерогенность популяции клона бактерии, вызвавшей хроническую инфекцию легких. Так, у 42% больных при выделении *P. aeruginosa* из мокроты больных популяция клона оказывалась гетерогенной. Одновременно обнаруживались бактерии с разными фенотипическими свойствами (мукоидный и немучоидный фенотипы, способностью к формированию биопленок, разными спектрами устойчивости к антибиотикам). В то же время при острой вентилятор-ассоциированной пневмонии у 35 недоношенных новорожденных, лечившихся в клинике педиатрии 2-го государственного медицинского университета, вызванной также *P.aeruginosa* все выделенные от больных штаммы были гомогенными, с идентичной морфологией и спектром устойчивости к антибиотикам, характерным для каждого из 3-х выявленных в стационаре госпитальных генотипов. Мы полагаем, что обнаруженная фенотипическая и генотипическая гетерогенность клонов основных возбудителей хронической инфекции легких, является приспособительным механизмом для выживания бактерий в легких в различные периоды клинического течения хронической инфекции. Наличие различных

субпопуляций одного клона с разным «набором» мобильных генетических элементов и разными хромосомными генами отражает высокую степень адаптационных возможностей возбудителя.

2-м механизмом изменчивости является замена первоначального возбудителя на новый возбудитель того же вида или возбудитель другого вида. Нами доказано, что после циклов антимикробной терапии возможна эрадикация *S.aureus* и *Paeruginosa*, но невозможна эрадикация *Bcc* и *Achromobacter spp.* Как правило, вместо эрадицированного штамма происходит колонизация новым штаммом или того же вида, но другого генотипа и с другими фенотипическими признаками или другого вида, например, *S.aureus* на *Paeruginosa*. Вероятно, именно из-за замены одного вида на другой (золотистый стафилококк на синегнойную палочку) изменяется пропорция численности возбудителей в возрастной структуре больных муковисцидозом. В первые годы жизни основным возбудителем хронической инфекции является стафилококк, а в более позднем возрасте уже доминирует синегнойная палочка, заменяя в ряде случаев первоначально колонизирующий дыхательные пути золотистый стафилококк.

3-м механизмом изменчивости является микроэволюция возбудителей, когда у первоначального штамма появляются дополнительные гены в результате приобретения мобильных генетических элементов и мутаций в генах, кодирующих признак или регулирующих продукцию какого-либо фактора патогенности. Методами полногеномного секвенирования данный механизм изменчивости доказан для всех основных видов возбудителей хронической инфекции легких у больных муковисцидозом - *S.aureus*, *Paeruginosa*, *B. ceracia complex* и *Achromobacter spp.*

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.

Г.Л.Шумкова¹, Е.Л.Амелина², С.А.Красовский^{2,3,4}, М.В.Усачева², Э.В.Синьков¹, В.М.Свистушкин¹, А.Г.Чучалин²

1. ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

2. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия

3. ГБУЗ ГКБ им. Д.Д.Плетнева, г. Москва, Россия

4. ФГБУ Медико-генетический научный центр РАН, г. Москва, Россия

Дыхательные пути – это единая система, не имеющая четких границ между отделами, выстланных респирационным эпителием на всем протяжении. Патологические изменения легких и верхних дыхательных путей (хронический риносинусит) при муковисцидозе (МВ) имеют единую причину и схожий патогенез. Единый алгоритм обследования и лечения ЛОР-патологии у больных МВ до сих пор не разработан.

Цель: определение распространенности патологии ЛОР-органов у взрослых больных МВ, выделение доминирующей патологии для дальнейшего поиска путей ее лечения.

Материалы и методы. Осмотрено 236 пациентов, получающих лечение на базе ФГБУ НИИ Пульмонологии 12 из них состояли в листе ожидания (семерым уже выполнена двусторонняя пересадка легких).

Результаты. Пациентам выполнялась эндовидеоскопия полости носа и носоглотки, по показаниям – конусно-лучевая компьютерная томография пазух носа. Из 236 (100%) пациентов у – 32 (13,5 %) не выявлено клинически значимых патологических изменений ЛОР-органов. У 168 (71,1%) пациентов имела место патология полости носа и околоносовых пазух (см.таблицу 1). Характерными жалобами при этом явились: периодическая заложенность носа – у 130 (55,0%) пациентов, постоянная заложенность носа в сочетании с локальной головной болью в проекции пазух носа – у 47 (19,9%) пациентов, гнойное отделяемое из носа у 146 (61,8%) пациентов.

У 69(29,2%) пациентов обострения гнойного полисинусита возникали в период обострения легочной патологии и купировались на фоне системной антибиотикотерапии. У 74 пациентов (31,1%) обострения полисинусита возникали вне обострения легочной болезни, имели затяжное течение, так как системная антибактериальная терапия, проводимая по поводу заболевания легких, не оказывала выраженного эффекта на верхние дыхательные пути.

По данным анамнеза – у 49,3% от общего числа пациентов выявлен полипозно-гнойный риносинусит с частыми обострениями (2 и более в год), при этом более легкое течение (1 раз в 1-2 года) наблюдалось у меньшего количества больных – 15,2%. Объективно полипы полости носа выявлены были у 61 человека (25,8%), в данной группе пациентов преобладали полипы 1 степени (28 человек) и второй степени (21 человек). Обтурирующие общие носовые ходы полипы диагностированы у 3 человек. Изолированное искривление перегородки носа имелось у 10,6% от общего числа осмотренных больных, передний сухой ринит - у 24 больных (пациенты чаще в тяжелом состоянии, постоянно ингалирующие в легкие топические препараты и кислород. Остальная выявленная ЛОР-патология встречалась реже и напрямую не связана с МВ (см.таблицу 1).

Проводимые ранее лечебные мероприятия у всех пациентов были недостаточны (см.таблицу 2) - лишь 5,1% пациентов регулярно использовали топические кортикостероиды, промывания полости носа выполнялись только десятью больными для облегчения отхождения слизи. Хирургическое лечение преимущественно выполнялось в детском возрасте, впоследствии пациенты получали только топические кортикостероиды нерегулярно. Применение FESS (органосохраняющей эндовидеоскопической функциональной ринохирургии) – 3 случая (1,2%). Без лечения – 40,2% человек.

Таблица 1. Распространенность ЛОР-патологии в изученной группе пациентов 18-67 лет с муковисцидозом.

Патология	абсолютное значение (число человек)	процент от числа осмотренных пациентов с ЛОР-патологией
полипозно-гнойный синусит с 2 и более обострений в год	107	49,3%
полипозно-гнойный синусит с обострениями 1 раз в два-три года	36	15,2 %
полипоз полости носа	61 – общее число, из них:	25,8%, из них:
	28 – 1й степени	11,8%
	21 – 2й степени	8,8%
	9 – 3й степени	3,8%
3 – 4й степени	1,2%	
искривление перегородки носа изолированное	25	10,6%
искривление перегородки носа в сочетании с полипозным полисинуситом	37	15,6%
искривление перегородки носа в сочетании с полипозным полисинуситом и полипами полости носа	55	23,3%
передний сухой ринит (включая спонтанные перфорации перегородки носа)	24	10,1%
аллергический ринит	3	1,2%
хронический компенсированный тонзиллит	5	2,1%
хронический фарингит	19	8,0%
хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость на фоне приема аминогликозидов	7	2,9%
тубоотит одно- или двусторонний	39	16,5%
односторонняя смешанная тугоухость на фоне хронической адгезивной болезни среднего уха	1	0,4%
гипертрофический ларингит	5	2,1%
не выявлено ЛОР-патологии	32	13,5%

Таблица 2. Проводимое лечение патологии полости носа и околоносовых пазух у взрослых больных МВ.

лечение	абсолютное число пациентов	процент от числа осмотренных	
регулярная топическая антибактериальная терапия	0	0%	
регулярно муколитики	0	0%	
регулярно назальные кортикостероиды	5	2,1%	
симптоматическое консервативное	136	57,6%	
хирургическое (в детстве):			
	а-полипотомия	61 а-49	25,8% а-20,7%
	б-радикальная гайморотомия	б-10	б-4,2%
в-эндоскопическая полисинусотомия	в-3	в-1,2%	
хирургическое (во взрослом возрасте):			
	а-полипотомия	а-7	а-2,9%
	б-радикальная гайморотомия	б-0	б-0%
	в-эндоскопическая полисинусотомия	в-0 г-0	в-0% г-0%
без лечения	95	40,2%	

Заключение. У взрослых пациентов с МВ патология верхних дыхательных путей представлена основном полипозным риносинуситом с/без полипов полости носа. Должного лечения эти пациенты не получают. Патология глотки и гортани встречается редко вследствие применения ингаляционной антибактериальной терапии при лечении легких. Патология среднего уха представлена тубоотитом на фоне полипоза полости носа. Нейросенсорная потеря слуха появляется на фоне приема аминогликозидов. Необходимо дальнейшее изучение проблемы полипозного риносинусита у взрослых больных МВ н. Нашей перспективной целью является выработка адекватной схемы его лечения.

ИММУНО-ГУМОРАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ С *PS.AERUGINOSA* У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

С.С.Щука^{1,2}, Л.Баланецкая¹, Р.Селевестру¹

1. Государственный Университет Медицины и Фармации,

2. Центр Муковисцидоза, Институт Матери и Ребенка, Кишинев, Республика Молдова

Актуальность. В структуре хронической бронхолегочной патологии муковисцидоз (МВ) занимает ведущее место среди генетически детерминированных заболеваний бронхо-легочной системы. Характер, течение и прогноз бронхолегочного процесса в значительной степени зависят от этиологических факторов, среди которых синегнойная инфекция является одной из самых частых и тяжелых, а так же от реакций иммунной системы организма.

Цель исследования. Изучение уровня сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE у пациентов больных муковисцидозом с хронической легочной инфекцией обусловленной *Ps.aeruginosa*.

Методы. В работе представлены иммунологические исследования 59 пациентов с муковисцидозом (4-36 лет), которые наблюдаются в Национальном Центре Муковисцидоза, Института Матери и Ребенка, из которых 36 пациентов с хронической легочной инфекцией с *Ps.aeruginosa*. Микробиологические исследования проводили с использованием классических методов и аппарата "WalkAway-96" ("Siemens", Германия). Уровни иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Диагноз муковисцидоза был подтвержден положительным тестом пота (Macroduct, США), с помощью ДНК-молекулярной диагностики на мутации CFTR.

Результаты. Исследование уровня иммуноглобулинов в сыворотке у пациентов с муковисцидозом выявило значительное увеличение средних значений. Иммунограмма у больных муковисцидозом указывает на повышенные значения сывороточных гуморальных факторов: IgA – $1,22 \pm 0,013$ г/л, IgM – $1,85 \pm 0,016$ г/л, IgG – $13,85 \pm 0,07$ г/л (здоровые дети: IgA – $1,18 \pm 0,05$ г/л, IgM – $1,26 \pm 0,24$ г/л, IgG – $11,04 \pm 0,74$ г/л). Иммуно-гуморальные реакции при легочной инфекции с *Ps.aeruginosa* у больных муковисцидозом характеризуются повышенным синтезом сывороточных иммуноглобулинов: IgA – $1,32 \pm 0,02$ г/л, IgM – $1,99 \pm 0,028$ г/л, IgG – $14,41 \pm 0,11$ г/л. В контрольной группе у пациентов с МВ без легочной инфекции с *Ps.aeruginosa* отмечались достоверно ($p < 0,05$) более низкие сывороточные концентрации иммуноглобулинов: IgA – $0,94 \pm 0,03$ г/л, IgM – $1,28 \pm 0,03$ г/л, IgG – $12,71 \pm 0,21$ г/л. Исследование сывороточного уровня IgE у больных муковисцидозом выявило их значительное увеличение – $198,19 \pm 6,06$ МЕ/мл ($p < 0,05$) по сравнению с возрастными нормативами ($56,8 \pm 4,83$ МЕ/мл). Бронхо-легочная инфекция с *Ps.aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом индуцирует гиперергические реакции со значительным увеличением ($p < 0,05$) в сыворотке крови уровня IgE – $204,39 \pm 8,98$ МЕ/мл (контрольная группа – $132,17 \pm 13,83$ МЕ/мл).

Вывод. Хроническая легочная инфекция с *Ps.aeruginosa* у больных муковисцидозом

индуцирует эффективную иммунологическую гуморальную реакцию с увеличением уровня IgA, IgM, IgG в сыворотке, а так же генерирует гиперреактивность опосредованную IgE.

ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ЛЕГОЧНО-ПЛЕВРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

С.С.Щука, Э.М.Гудумак, Р.А.Селевестру, Л.Баланецкая
Государственный Университет Медицины и Фармации,
Центр Муковисцидоза, Институт Матери и Ребенка,
Кишинев, Республика Молдова

Актуальность. Муковисцидоз характеризуется хроническим поражением легких, которое обусловлено колонизацией различными агрессивными инфекциями и часто протекает с легочно-плевральными осложнениями.

Цель. Изучение частоты легочно-плевральных осложнений у пациентов с муковисцидозом, выявление этиологии легочных инфекций и генотипа CFTR.

Методы. В исследование были включены 72 пациентов с муковисцидозом, которые находились под наблюдением Центре муковисцидоза на протяжении 20 лет. Диагноз муковисцидоза был подтвержден клинически, потовым тестом (Macroduct, США), идентификацией мутаций CFTR. Характер поражений легких изучался при рентгенологическом исследовании – рентгенографии грудной клетки и КТ легких, а также в некоторых случаях – скинтиграфии легких. Микробиологические исследования проводили с использованием классических методов и аппарата "WalkAway-96" ("Siemens", Германия).

Результаты. У большинства пациентов с муковисцидозом отмечалось тяжелое поражение легочной системы, проявляющееся хроническим гнойно-обструктивным бронхитом, бронхоэктазами, диффузным и очаговым пневмофиброзом. Деструктивные процессы легочной ткани выявлены в 22,2% случаев, эти осложнения развивались у пациентов с муковисцидозом при обострении легочных инфекций обусловленных золотистым стафилококком, *Ps.aeruginosa*, реже *V.cerascia* (1 случай). На протяжении наблюдения у 27,8% больных муковисцидозом бронхо-легочные инфекции осложнились плевритом, с необходимостью проведения торакоцентеза в 8,3% случаев. Другим серьезным осложнением у этих пациентов была эмпиема плевры, которая была подтверждена в 5,6% случаев. Пневмоторакс является грозным осложнением при гнойных плевритах, деструктивных процессах легких, при пневматоцеле; это осложнение диагностировано у 16,7% пациентов с муковисцидозом, а в 11,1% случаев отмечен неблагоприятный исход. Некоторые пациенты с легочно-плевральными осложнениями госпитализировались в отделения с хирургическим профилем для проведения торакоцентеза, лечения пневмоторакса. Молекулярно-генетическое исследование в этой группе больных с легочно-плевральными осложнениями подтвердило в 84,6% случаев CFTR генотип F508del: 15 пациентов с генотипом F508del/F508del, в 4 случаях – F508del/2789+5G>A, у 3 больных – F508del/X.

Вывод. Легочно-плевральные осложнения у пациентов с муковисцидозом обусловлены агрессивными штаммами *S.aureus* и *Ps.aeruginosa* в ассоциации с генотипом F508del, которые предполагают и высокий риск летальности.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ТОБРАМИЦИНОМ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ЛЕГКИХ С *Pseudomonas aeruginosa*

С.С.Щука, Р.А.Селевестру, Л.Баланецкая, О.Гилуца
Государственный Университет Медицины и Фармации,
Центр Муковисцидоза, Институт Матери и Ребенка,
Кишинев, Республика Молдова

Актуальность: Синегнойная хроническая легочная инфекция при муковисцидозе (МВ) приводит к отрицательным последствиям в развитии болезни, прогрессировании патологических процессов в легочной ткани с образованием бронхоэктазов, пневмофиброза, плеврально-легочных осложнений. Для контроля и эрадикации этой инфекции разрабатываются терапевтические программы, направленные на *Ps.aeruginosa*.

Цель: определить динамику спирометрических показателей и эффективность ингаляционной терапии тобрамицином при хронической легочной инфекции с *Pseudomonas aeruginosa* у больных с муковисцидозом.

Методы: В данной работе включены результаты лечения тобрамицином 15 больных смешанной формой муковисцидоза, у которых была выявлена хроническая инфекция с *Pseudomonas aeruginosa* в респираторном тракте. Диагноз муковисцидоза был подтвержден положительным потовым тестом (Macroduct, USA) и молекулярно-генетическим исследованием с определением CFTR мутаций. Средний возраст пациентов составил 19,5±3,2 лет (12-34 лет). Лечение тобрамицином осуществляли ингаляционным способом с использованием препарата Tobii pudhaler, 28 мг в капсулах, который назначался по 4 капсулы 2 раза в день на протяжении 28 дней с повторными курсами через 28 дней. Большинство пациентов получили это лечение последние 2-4 года. Для мониторинга легочной функции проводили спирометрические исследования на этапах проспективного наблюдения пациентов с муковисцидозом.

Результаты: На фоне ингаляционной терапии тобрамицином отмечается положительная динамика респираторного синдрома: уменьшение интенсивности и частоты кашля, а также уменьшение количества выделяемой мокроты, улучшение физикальных данных в легких, функциональных показателей спирограммы. До начала лечения тобрамицином, у всех пациентов констатированы низкие спирометрические показатели: FVC – 63,66±1,64% и FEV1 – 59,8±1,46%. На фоне ингаляционной терапии тобрамицином эти показатели улучшились в среднем до 67,23±1,11% (FVC) и 62,95±2,33% (FEV1). Ингаляционное лечение тобрамицином также способствовало подавлению пролиферации инфекции с *Ps.aeruginosa* у

больных с муковисцидозом. Титры *Ps.aeruginosa* в мокроте были 10³-10⁸ (средний титр 6,31±0,11) до лечения, а на фоне терапии Tobii pudhaler отмечается уменьшение на 1-3 титра в 46,7% случаев. Показатель летальности среди этих пациентов был 1 случай на протяжении 4-х лет.

Вывод: Ингаляционная терапия с помощью Tobii pudhaler позволяет осуществить контроль хронической инфекции с *Ps.aeruginosa* в респираторном тракте, улучшает дыхательную функцию за счет увеличения спирометрические показатели FVC и FEV1 у пациентов с муковисцидозом.

ОГЛАВЛЕНИЕ

История изучения муковисцидоза в России.

<i>Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю.</i>	2
CFTR2 A MODEL FOR ASSIGNMENT OF VARIANT PATHOGENICITY IN RARE DISEASES <i>Milan Macek Prof. MD, DSc. (on behalf of the CFTR2.org consortium)</i>	10
PHARMACOECONOMICS AND ORPHAN DRUG THERAPIES: MODEL OF CYSTIC FIBROSIS <i>Milan Macek Prof. MD, DSc. (on behalf of collaboration with iheta.org)</i>	10
VITAMIN K DEFICIENCY IN CYSTIC FIBROSIS - OWN EXPERIENCE <i>Jaroslav Walkowiak, Prof. MD.</i>	11
MECONIUM ILEUS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS: DIAGNOSIS AND TREATMENT <i>E.Gudumac, S.Sciuca, L.Balanetchi, V.Petrovici, L.Sinitchii</i>	12
BRONCHIECTASIS IN LUNG INFECTIONS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS <i>S.Sciuca, L.Balanetchi, R.Selevestru, A.Cebanu</i>	13
СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНЕ CFTR У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ <i>Т.А. Адян, А.А. Степанова, С.А. Красовский, А.В. Поляков</i>	14
ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ПЕРМСКОМ КРАЕ <i>Т.А. Адян, А.А. Степанова, Н.Б. Мерзлова, С.А. Красовский, В.В. Шадрин, А.В. Поляков</i>	15
КЛИНИКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОВИСЦИДОЗА В АРМЯНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ <i>С.А. Арутюнян, В.С. Багдасарян, А.Т. Крестосурян, К.Г. Симонян</i>	16
К ВОПРОСУ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МУКОВИСЦИДОЗА С СИНДРОМОМ ЙОХАНСОНА-БЛИЗЗАРДА <i>Н.И. Барбова</i>	17
ПРЕНАТАЛЬНОЕ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ СЕМЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА <i>Н.И. Барбова</i>	19
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА В ПРИМОРСКОМ КРАЕ <i>Т.Г. Васильева, М.Ф. Киняйкин, С.В. Воронин, А.В. Колмыкова</i>	20
ПОКАЗАТЕЛИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ <i>Т.Г. Васильева, О.А. Козут</i>	21
ЭКЗОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ <i>Т.Г. Васильева, О.А. Козут</i>	22
МЕСТО МУКОВИСЦИДОЗА В СТРУКТУРЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ. <i>Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, Т.А. Пономарева, М.С. Пустабаева, Л.В. Степаненко</i>	24
СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ, СТРАДАЮЩИХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ПО ДАННЫМ СПИРОГРАФИИ. <i>Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, Т.А. Пономарева, М.С. Пустабаева, Е.А. Енина</i>	25
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ, СТРАДАЮЩИХ МУКОВИСЦИДОЗОМ. <i>Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, Т.А. Пономарева, М.С. Пустабаева, Л.В. Степаненко</i>	26

КОВАРНЫЙ АХРОМОВАКТЕР И РОДСТВЕННЫЕ ЕМУ БАКТЕРИИ

<i>О.Л. Воронина, Н.Н. Рыжова, М.С. Кунда, Н.Е. Шарапова, Е.И. Аксенова, Е.Л. Амелина, О.И. Симонова, А.В. Лазарева, Н.И. Буркина, С.Ю. Семькин, А.Г. Чучалин, А.А. Баранов, А.Л. Гинцбург</i>	24
МИКРОБИОМ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ КАК ИНДИКАТОР УСПЕШНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ. <i>О.Л. Воронина, Н.Н. Рыжова, М.С. Кунда, Е.И. Аксенова, Н.Е. Шарапова, Е.Л. Амелина, А.Г. Чучалин, А.Л. Гинцбург</i>	28
ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗО-АССОЦИИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ <i>А.В. Горяинова, С.Ю. Семькин</i>	30
ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ РАСШИРЕННОГО МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ГЕНА CFTR У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ-ЮГРЕ <i>М.Ю. Донников, Л.Н. Колбасин, В.В. Мещеряков, Н.А. Сацук, И.А. Урванцева</i>	32
ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ДНК И АКТИВНОСТЬ ДНКАЗЫ 1 ПЛАЗМЫ КРОВИ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ. <i>Е.С. Еришова, С.В. Костюк, А.Ю. Воронкова, В.Д. Шерман, Г.В. Шмарина, Л.А. Шабалова, Н.Н. Вейко, Е.И. Кондратьева</i>	33
СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА Д В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ И СЕЗОНЫ ГОДА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ПАЦИЕНТОВ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА <i>Е.К. Жекайте, В.С. Никонова, А.Ю. Воронкова, В.Д. Шерман, Т.Ю. Максимычева, Л.А. Шабалова, Е.И. Кондратьева</i>	35
ОПЫТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ. <i>Т.Э. Иващенко</i>	36
ДИНАМИКА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ <i>Н.А. Ильенкова, В.В. Чукунов</i>	37
ХАРАКТЕРИСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА У ПАЦИЕНТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ИНФИЦИРОВАННЫХ АСНРОМОВАСТЕР SPP. <i>Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, И.А. Шагинян, А.В. Черняк, М.Ю. Чернуха, Е.Л. Амелина, А.Ю. Воронкова, Л.Р. Аветисян, В.Д. Шерман, Д.Г. Кулястова, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов</i>	38
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПИТАНИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ <i>Е.И. Кондратьева, Т.Ю. Максимычева, Н.А. Ильенкова, В.В. Чукунов, Л.П. Назаренко, И.И. Смирнова</i>	40
ПЕРВЫЙ ОПЫТ РАСЧЕТА ДОЗЫ ПАНКРЕАТИНА НА ФАКТИЧЕСКОЕ СОДЕРЖАНИЕ ЖИРА В ПИЩЕ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММЫ «МОНИТОРИНГ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА, РАЦИОНА ПИТАНИЯ И ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ». <i>Е.И. Кондратьева, Т.Ю. Максимычева, Н.А. Ильенкова, В.В. Чукунов, Л.П. Назаренко, И.И. Смирнова</i>	42
СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА С ВРОЖДЕННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ – ГЕМОГЛОБИНОПАТИЕЙ. <i>В.В. Котлярова</i>	45
ЧАСТОТА МУТАЦИЙ CFTR У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, НАБЛЮДАЮЩИХСЯ В НИИ ПУЛЬМОНОЛОГИИ (Г. МОСКВА). <i>С.А. Красовский, Т.А. Адян, А.В. Поляков, А.А. Степанова, Н.В. Петрова, Е.Л. Амелина, В.А. Самойленко, М.В. Усачева</i>	46
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИВАКАФТОРА У ВЗРОСЛОЙ БОЛЬНОЙ МУКОВИСЦИДОЗОМ С МУТАЦИЕЙ G461E <i>С.А. Красовский, Е.Л. Амелина</i>	47

ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ ГИПЕРКАПНИЯ: НАШИ ВОЗМОЖНОСТИ С.А.Красовский, Г.Е.Баймаканова, Г.С.Нуралиева, С.Н.Авдеев	48
АСПЕРГИЛЛЕЗ И ЕГО СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ С.А.Красовский, Ю.В.Борзова, М.В.Усачева, Е.Л.Амелина	49
УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА ПРИ ОТСУТСТВИИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ: ЛУЧШЕ МЕНЬШЕ, ДА ЛУЧШЕ. С.А.Красовский	50
ЦЕФТАРОЛИН В КУПИРОВАНИИ ОБОСТРЕНИЯ ГНОЙНО-ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ С.А.Красовский	51
ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕДКИХ МИССЕНС-МУТАЦИЙ ГЕНА CFTR С.А.Красовский, А.В.Поляков, Н.В.Петрова, Ю.В.Горина, Е.И.Кондратьева, А.Ю.Воронкова, В.С.Никонова, Е.Л.Амелина, О.И.Симонова, А.А.Степанова, Т.А.Адян, Т.Э.Иващенко, Ю.А.Насыхова, М.В.Усачева, А.В.Орлов, Т.Е.Гембицкая, Т.А.Степаненко, М.И.Никитина, А.А.Пашкевич, В.Н.Ковалев, М.Н.Игнатъева, О.А.Ушатская, Т.С.Борисенко, Н.А.Сацук	52
ВЫЖИВАЕМОСТЬ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ПОСЛЕ ДВУСТОРОННЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ С.А.Красовский, Е.А.Тарабрин, С.В.Головинский, Н.А.Карчевская, Е.Л.Амелина, Т.Э.Каллагов, М.С.Кеворкова, М.В.Усачева, М.Ш.Хубутия, С.В.Готье, А.Г.Чучалин	53
ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В МОСКВЕ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2011-2015 ГГ. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю., Шабалова Л.А., Шерман В.Д., Горина Ю.В., Симонова О.И., Никонова В.С., Усачева М.В., Самойленко В.А., Чучалин А.Г.	54
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ЗА 5-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД С.А.Красовский, А.В.Черняк, Е.И.Кондратьева, Е.Л.Амелина, А.Ю.Воронкова, Каширская Н.Ю.	55
АНАЛИЗ ВАРИАНТОВ ПОРАЖЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ ГРИБАМИ РОДА ASPERGILLUS И МИКОГЕННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В.Р.Махмутова, Л.Д.Кириухина, Ю.В.Борзова, И.Е.Сулова, Я.И.Козлова, Т.А.Степаненко, Т.А.Филитова, П.К.Яблонский	56
ДИАГНОСТИКА ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО БРОНХИОЛИТА (ОБ) У БОЛЬНЫХ С МУКОВИСЦИДОЗОМ (МВ) Д.М.Москвина, Е.В.Бойцова, Е.В.Ермолаева, С.П.Богатырева	57
ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ ПЕРВОЙ ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ В ДВУХ ПОПУЛЯЦИЯХ О.Г.Новоселова, Н.В.Петрова, Н.Н.Чакова, Е.И.Кондратьева, Р.А.Биканов, Р.А.Зинченко, Н.О.Воловик, В.И.Бобровникий	58
РАСШИРЕННЫЙ ПОИСК МУТАЦИЙ ГЕНА CFTR ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ В СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ О.Н.Одинокова	62
КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ Е. Б. Павлинова, А. Г. Мингаирова, Т. И Сафонова, И. А. Киришина, Т. Ю. Корнеева, А. Р. Курманова, А. А. Шевлякова	63

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С КОМПЛЕКСНЫМ АЛЛЕЛЕМ S466X-R1070Q ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ Н.В.Петрова, Е.И.Кондратьева, С.А.Красовский, Н.Ю.Каширская, С.И.Куцев, Е.К.Гинтер, Р.А.Зинченко, А.В.Поляков, А.Ю.Воронкова, В.Д.Шерман, О.Г.Новоселова, Н.И.Капранов, Е.Л.Амелина, А.В.Черняк, Л.А.Шабалова	65
РАЗНООБРАЗИЕ МУТАЦИОННОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ Н.В.Петрова, Е.И.Кондратьева, А.В.Поляков, С.А.Красовский, Ю.В.Горина, Н.Ю.Каширская, А.Ю.Воронкова, Л.А.Шабалова, В.Д.Шерман, О.Г.Новоселова, Т.А.Васильева, Н.И.Капранов, О.И.Симонова, Е.Л.Амелина, С.И.Куцев, Е.К.Гинтер, Р.А.Зинченко	67
ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ С.В. Пичугина, Г.П. Евсеева	68
15-ЛЕТНИЙ МОНИТОРИНГ МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ С МУКОВИСЦИДОЗОМ. С.В.Поликарпова, Е.И. Кондратьева, Л.А. Шабалова, Н.В. Пивкина, А.Ю.Воронкова, В.Д. Шерман, В.С. Никонова, Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Семькин С.Ю., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Жилина С.В.	69
ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ МЕТОДОМ ЭЛАСТОМЕТРИИ СДВИГОВОЙ ВОЛНОЙ. М.И. Пыков, Н.Е. Кузьмина, А.Ю. Кинзерский, И.П. Каримова	71
РЕЗУЛЬТАТЫ АНДРОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С МУКОВИСЦИДОЗОМ С.А. Репина, С.А. Красовский, А.Л. Амелина, Р.В. Роживанов, Т.М. Сорокина, Е.Е. Брагина, Л.В. Шилейко, М.И. Штаут, Г.В. Шмарина, Т.А. Адян, А.А. Степанова, Л.Ф. Курило, А.В. Поляков, В.Б. Черных	72
ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У БОЛЬНОГО МУКОВИСЦИДОЗОМ. Н.И.Романенко, Ю.А.Кондакова, И.В.Султанова, О.А.Латушкина, Н.В.Кухтинова, Е.Г.Кондюрина	74
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ НАТОЩАК И ПОСТРАНДИАЛЬНО Н.В.Рылова, В.П.Булатов, О.Г.Пятёркина, Е.С.Сластникова	75
ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНОТИПА 1116-1G/A/1116-1G/A Д.Ф.Сергиенко	76
ОСОБЕННОСТИ ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ Д.Ф.Сергиенко	77
ПОПУЛЯЦИОННАЯ ЧАСТОТА МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ АЛТАЙСКОГО КРАЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В.Н. Сероклинов, В.М. Горобченко, А.М. Никонов, О.В. Цыпченко, Н.И. Таскина, Я.А. Даулетова, И.В. Курдэко, Е.В. Лазарева, С.Н. Боронина	78
ЧАСТОТА ИНФИЦИРОВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ГРИБАМИ ASPERGILLUS У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В УДМУРТИИ Т.В.Симанова, О.С.Кривоносова, С.И.Кутявина, Е.М.Осипова, Н.П.Муралёва, Н.И.Матюхина, А.В.Цыганок	79
РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА МУКОВИСЦИДОЗ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 10 ЛЕТ. М.А.Скачкова, М.Г.Рыбалкина, Е.Г.Карпова, Н.Ф.Тарасенко, Е.Ю.Беляшова, О.М.Маркова	81
НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН Е.С. Сластникова, В.П. Булатов, Н.В.Рылова, О.Г. Пятёркина	82

СЛОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ BURKHOLDERIA CERASIA COMPLEX С ПОМОЩЬЮ СТАНДАРТНЫХ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ <i>М.В.Усачева, С.А.Красовский, Е.Л.Амелина, И.А.Шагинян, М.Ю.Чернуха, Л.Р.Аветисян, О.Л.Воронина, А.Г.Шанина</i>	83
АНТИФУНГАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ МИКРООРГАНИЗМОВ BURKHOLDERIA CERASIA COMPLEX У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ <i>М.В.Усачева, С.А.Красовский</i>	84
ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ BURKHOLDERIA CERASIA COMPLEX ЗА 16-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ <i>М.В.Усачева, С.А.Красовский</i>	85
УСПЕШНОЕ РАЗРЕШЕНИЕ ДВУСТОРОННЕЙ ПНЕВМОНИИ КОМБИНАЦИЕЙ ИЗ 6 АНТИБИОТИКОВ У ВЗРОСЛОГО БОЛЬНОГО МУКОВИСЦИДОЗОМ С ИНФИЦИРОВАНИЕМ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА BURKHOLDERIA CENOCERASIA (ST709). <i>М.В.Усачева, С.А.Красовский</i>	86
ОТВЕТ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ <i>Н.Я.Файзуллаева, Д.А.Мусаходжаева, Ф.М.Шамсиев1, З.Б.Азизова, Г.Н.Джумаева</i>	88
ЗНАЧЕНИЕ БРОНХОФОНОГРАФИИ В КОНТРОЛЕ ДИНАМИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ <i>М.М.Чепурная, Е.Т.Ягубяни, Е.Н.Леликова, Т.А.Афонина, Г.П.Белан</i>	89
ИДЕНТИФИКАЦИЯ БАКТЕРИЙ BURKHOLDERIA CERASIA COMPLEX И АСНРОМОВАСТЕР SPP., ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОМ МОНИТОРИНГЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ. <i>М.Ю.Чернуха, И.А.Шагинян, В.Г.Жуховицкий, Л.Р.Аветисян, Г.В.Алексеева, Д.Г.Кулястова, Е.А.Сиянова, О.С.Медведева, Н.Б.Поляков, А.И.Соловьев, Д.А.Грумов, Е.И.Кондратьева, Н.Ю.Каширская, Н.И.Капранов, В.Д.Шерман, А.Ю.Воронкова, В.С.Никонова, Е.Л.Амелина, С.А.Красовский, М.В.Усачева</i>	90
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПИРОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ДВУСТОРОННЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ <i>А.В.Черняк, С.А.Красовский, Ж.К.Науменко, Н.А.Карчевская, Е.А.Тарабрин, Г.В.Неклюдова, Т.Э.Каллагов, М.С.Кеворкова, Т.Л.Пашикова, С.В.Головинский, Н.А.Гусева, М.Ш.Хубутия, А.Г.Чучалин</i>	92
ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ. <i>И.А. Шагинян, М.Ю. Чернуха, Л.Р. Аветисян</i>	93
ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ. <i>Г.Л.Шумкова, Е.Л.Амелина, С.А.Красовский, М.В.Усачева, Э.В.Синьков, В.М.Свистушкин, А.Г.Чучалин</i>	94
ИММУНО-ГУМОРАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ С PS.AERUGINOSA У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ <i>С.С.Щука, Л.Баланецкая, Р.Селевестру</i>	98
ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ЛЕГОЧНО-ПЛЕВРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ <i>С.С.Щука, Э.М.Гудумак, Р.А.Селевестру, Л.Баланецкая</i>	99
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ТОБРАМИЦИНОМ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ЛЕГКИХ С Pseudomonas aeruginosa <i>С.С.Щука, Р.А.Селевестру, Л.Баланецкая, О.Гилуца</i>	100

