

Министерство здравоохранения Российской Федерации

**Общероссийская общественная организация
«Российское общество медицинских генетиков»**

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

Министерство здравоохранения Красноярского края

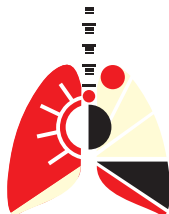
**Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого**

XIV Национальный конгресс «Актуальные проблемы муковисцидоза»

с международным участием

**25-26 апреля 2019 г.
г. Красноярск**





СБОРНИК ТЕЗИСОВ
XIV НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
МУКОВИСЦИДОЗА»
с международным участием

25-26 апреля 2019 г.

г. Красноярск

Содержание

Вступительное слово	4
Генетика	10
Эпидемиология и регистр	44
Диагностика и скрининг	50
Микробиология	61
Патология дыхательного тракта	66
Терапия	71
Патология желудочно-кишечного тракта	74
Дефицитные состояния и диета	80
Оказание медицинской помощи взрослым пациентам	88

ДОСТИЖЕНИЯ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ МУКОВИСЦИДОЗОМ.

Кондратьева Е.И., Куцев С.И.

ФБГНУ «МГНЦ», Москва.

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. В 2017 году по неонатальному скринингу из 1 671 393 новорожденных муковисцидоз диагностирован у 159 детей, что составляет 47,8% (1: 10 500).

В 2006 году сотрудниками отдела под руководством проф. Капранова Н.И. был разработан алгоритм скрининга и апробирован в московском регионе. С 2007 года в России существует неонатальный скрининг повсеместно, известны масштабы заболеваемости и разработаны алгоритмы динамического наблюдения за больными. В 2017 году сотрудниками отдела муковисцидоза МГНЦ была оценена эффективность скрининга за десять прошедших лет. Исследования отдела показали, что дети с муковисцидозом стали выше ростом, у них достоверно увеличилась функция легких и снизилась частота синегнойной инфекции.

С первого описания ребенка с характерными клиническими симптомами МВ (кистофиброз поджелудочной железы с бронхоэктазами), сделанного С.Rokitansky в 1936 г. прошло более 90 лет. Вторая половина XX века явился началом интенсивного изучения возможностей диагностики заболевания, его наследования, понимания фенотипов заболевания.

Новый период в исследования муковисцидоза начался с молекулярно-генетического изучения гена *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости. Ген был идентифицирован в 1989 г. в результате работы двух групп ученых из Канады и США под руководством Fr. Collins'a и L.-Ch. Tsui. С 1989 года началась эра ДНК диагностики муковисцидоза. Если ранее был известен один генетический вариант F508del, то сейчас международная база *CFTR* 2 включает более двух тысяч генетических вариантов гена *CFTR*. На сегодняшний день все этапы диагностики муковисцидоза, включая секвенирование гена, возможны и доступны для пациентов у нас в стране. В ФБГНУ «МГНЦ» проводится бесплатное обследование всех обратившихся больных, кроме того, действует выездная программа диагностики в отдаленные регионы страны (совместно с Фондом «Острова»). Мы добились охвата генетической диагностикой 92,4% пациентов согласно регистра 2017 г и наша цель - 100% охват.

Благодаря секвенированию гена *CFTR* число выявляемых редких генетических вариантов гена *CFTR* в РФ растет. По данным регистра 2017 года, идентифицировано 196 аллельных варианта, из них - 102 варианта однократно встречаются в российской популяции и 42 - еще не описаны в базе *CFTR2*. Исследования по описанию характеристики и частоты генетических вариантов представлено в

одной из статей журнала Сибирское медицинское обозрение, вышедшего к началу XIV Национальный конгресс «Актуальные проблемы муковисцидоза» с международным участием. Данная работа проводится совместно лабораторией генетической эпидемиологии (зав. профессор Зинченко Р.А.) и лабораторией ДНК-диагностики (зав. профессор А. В. Поляков) совместно с сотрудниками научно-клиническим отделом муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ» и Научно-исследовательского института пульмонологии ФМБА России. Первым специалистом и ведущим в этой области является д.б.н. Н.В Петрова. В современных условиях наша совместная задача описать все редкие генетические последовательности гена *CFTR* в нашей стране.

Еще в 1974 года D.N. Crozier писал, что «Муковисцидоз – уже не фатальное заболевание. Успех лечения будет зависеть от полного обследования пациента, с последующей попыткой нормализовать функции организма и поддерживать их». Муковисцидоз считали «детской» болезнью. До появления антисинегнойных антибактериальных препаратов больные не доживали до 18 лет, их отличала низкорослость, дефицит массы тела, деформация грудной клетки, формирование гипертрофической остеоартропатии, как признака хронической гипоксии, наблюдался некомпенсируемый энтеральный синдром. Появление панкреатических ферментов, диеты с высоким содержанием жира, антисинегнойных антибиотиков и современных муколитиков изменило жизнь больных.

По данным зарубежных исследователей средняя продолжительность жизни больных МВ превысила 40-летний рубеж, и количество взрослых в Европейском регистре достигла 52%. (2017), в России в 2017 году по отношению ко всем больным муковисцидозом взрослые пациенты составляли 23,6%. Ожидаемая продолжительность жизни больных муковисцидозом РФ, рожденных в 2017 году, составляет 55,49 лет. В настоящее время самый взрослый пациент проживает в Москве, ему 68 лет (данные 2017 года).

Если регистр пациентов североамериканского фонда муковисцидоза (CF Foundation) и в ряде европейских стран берет начало в 60-е годы прошедшего столетия, то началом создания регистра муковисцидоза РФ стал 2011 год. Ассоциация его с европейским регистром послужила не только получению верной статистической информации о заболевании, но и пониманию ситуации по путям совершенствования помощи больным в стране.

В восьмидесятые годы XX века стали десятилетием значительных успехов в организации системы помощи больным муковисцидозом, формируются центры специализированной помощи больным в Европе. В 2021 году будет 30 лет со дня создания отдела муковисцидоза в ФГБНУ «МГНЦ» под руководством Н.И Капранова. Отдел с 90-х годов работал по европейским стандартам. Опыт врачей и научных сотрудников отдела, стоявших у истоков службы Шабаловой Л.И. и Воронковой А.Ю. востребован до настоящего времени. Полностью модель организации центра муковисцидоза реализована отделом в Московском областном консультативно-диагностическом центре для детей.

Создание нормативных документов - это важнейшая часть деятельности сотрудников ФГБНУ «МГНЦ» совместно с другими научными и лечебными учреждениями страны. Стандарты были созданы в 2012 году и в настоящее

время устарели на фоне стремительно роста знаний о муковисцидозе. Созданные в 2016 году Клинические рекомендации должны быть пересмотрены в 2019 году. К сожалению, они не отражают современные подходы к классификации и не включают все требования к диагностике и терапии. Поэтому, нельзя не сказать о таком важном документе, как Национальный консенсус по муковисцидозу. Сотрудники Медико – генетического центра Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. явились координаторами проекта национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», принятого в конце 2016 г. Это полное руководство по ведению пациентов с муковисцидозом. Над его первым выпуском три года работала группа из сорока шести врачей разных специальностей. Особенно много споров вызвали разделы генетики, микробиологии и антибактериальной терапии. Обсуждение первого варианта главы генетики продолжалось на заседаниях, в переписке экспертов и при открытом голосовании.

Во время конгресса врачи получают 2 выпуск консенсуса для обсуждения. Совместный труд врачей различных специальностей включает все этапы жизни пациента с муковисцидозом от неонатального скрининга и предимплантационной диагностики до трансплантации легких и печени (в России уже успешно провели тридцать семь трансплантаций легких, из них трое детей и семь - печени). Ни по одному орфанному заболеванию в стране такого документа нет. Мы создаем этот практический инструмент для врачей различных специальностей и организаторов здравоохранения с подробным описанием, объяснением, последовательными рекомендациями с учетом накопленного опыта и обзоров информации.

Запланировано создание порядка оказания помощи больным муковисцидозом совместно с ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ с учетом опыта центров муковисцидоза в стране. Наша цель – наладить амбулаторную службу и сделать гибкими и многофункциональными КСГ при муковисцидозе, что повысит качество оказываемой помощи.

Что касается новых лекарственных препаратов для терапии муковисцидоза, все первую очередь ждут новых прорывных технологий от генной терапии. На данный момент, препарата, который бы корректировал нарушение в гене, не существует. Это очень сложная задача, но над ней работают ученые многих стран, в том числе и в ФГБНУ «МГНЦ». Технологии генной терапии, основанные на использовании специфических нуклеаз, открывают новые возможности в разработке этиотропной терапии наследственных заболеваний. Наиболее широко используемым методом геномного редактирования является CRISPR/Cas9. В настоящее время в МГНЦ в лаборатории редактирования генома совместно с лабораторией мутагенеза идут работы по сравнению эффективности редактирования гена *CFTR* с использованием разных направляющих РНК (sgRNA), подобранных для коррекции наиболее частой мутации F508del, и повышение их активности. Первые результаты отражены в журнале Сибирское медицинское обозрение (выпуск 2).

С появлением в 2012 году таргетных препаратов раскрыты новые возможности персонализированного подхода в терапии больных муковисцидозом. В настоящее время в мире используется три модулятора *CFTR* первого поколения. Первым таким препаратом стал «Ивакафтор», который показан больным с редкими

мутациями с двух лет. Затем в 2015 году появился комбинированный препарат «Ивакафтор+люмакофтор», который назначают детям с двух лет с наиболее часто встречающимся патологическим вариантом гена *CFTR* - F508del в гомозиготном состоянии. Следующим препаратом стал комбинированный модулятор. «Ивакафтор+тезакофтор» предназначенный, для терапии больных с 12 лет как с наиболее частым генотипом в мире F508del/F508del, так и в сочетании с другими генетическими вариантами.

Создание модуляторов *CFTR* и накопленный опыт их применения открывают новые горизонты в лечении заболевания, исходы которого ранее считались фатальными. В настоящее время подсчитано, что в разработанной в мире таргетной терапии в РФ нуждается около шестисот человек, и мы ждем регистрации препаратов в стране.

С учетом роста количества редких мутаций, благодаря секвенированию гена, возникают вопросы: являются ли выявленные генетические последовательности патогенными? «откликнутся» ли их носители на существующую таргетную терапию? Понятно, что для этих редких нуклеотидных последовательностей гена *CFTR* специально препараты не будут разрабатываться. В связи с этим, внедрен в клиническую практику метод определения разницы кишечных потенциалов, который помогает понять клиническую значимость редких генетических последовательностей. Метод полезен для оценки эффективности таргетной терапии.

Одновременно, в ФГБНУ «МГНЦ» в лаборатории стволовых клеток, руководимой Дмитрием Владимировичем Гольдштейном, внедрена новейшая в мире методика, которая позволяет определить чувствительность кишечных органоидов, а значит и самого больного, к разработанным таргетным препаратам. Для этого из клеток кишечника пациента создают искусственную модель кишечника, с помощью которой проверяют чувствительность к тому или иному препарату.

Отдельно следует отметить многолетнюю работу при изучении микробиологической характеристики дыхательного тракта, проводимую лабораториями Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи (проф. Шагинян И.А., д.м.н. Чернуха М.Ю, к.м.н. Воронина О.Л) и бактериологической лабораторией ГКБ №15 им. О.М. Филатова (зав. – к.м.н. С. В. Поликарпова), в которых выделяют все микробные патогены, и четко идет их идентификация. Мы имеем возможность проследить чувствительность и резистентность к антибиотикам с 2000 года, благодаря созданной совместно с микробиологами «Программе для контроля микробиологического пейзажа дыхательных путей больных муковисцидозом РФ и чувствительности к антибактериальным препаратам». Данные исследования легли в основу разрабатываемых клинических рекомендаций и национального консенсуса.

Благодаря современным исследованиям было доказано, что каждая госпитализация для больных муковисцидозом – это угроза инфицирования «госпитальной» флорой. К сожалению, в регионах госпитализируют пациентов по несколько человек в палату, что способствует заражению их друг от друга. Лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций под руководством И.А. Шагиняна совместно с Н.И. Капрановым было показано, что в 2008 году в РДКБ

была вспышка инфицирования пациентов *B.ceracia complex*, последствия которой – сокращение продолжительности жизни.

После повторной вспышки *B.ceracia complex* в 2017 году, была создана рабочая группа по муковисцидозу при главном внештатном специалисте по медицинской генетике РФ. Одновременно была создана группа по разработке клинических рекомендаций по профилактике перекрестной инфекции среди больных муковисцидозом. В данных рекомендациях подробно описано все профилактические мероприятия на амбулаторном приеме в поликлинике, в стационаре, где оказывается помощь больным, а также дома и в школе.

Эти документы предназначены для организаторов здравоохранения и врачей, оказывающих помощь больным в различных ЛПУ страны. Там же мы и указали на недопустимость госпитализации больных в общие палаты. Эти же рекомендации легли в основу проекта новых СанПин в 2018 году.

Сотрудниками ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (проф. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Ворониной Е.Л) совместно с центрами муковисцидоза продолжается изучение *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.* Ими было показано, что в РФ персистенция этих микроорганизмов связана с внутрибольничным заражением.

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.)

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, ООО «Капитан», 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. 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.Горяинова), мекониевого илеуса (В.Д.Шерман и др.), полипоза носа (Шумкова Г.Л., Свистушкин В.М,

Синьков ЭВ.), репродуктивного здоровья мужчин (Черных В.Б, Репина С.А), течения беременности у женщин (Шугинин И.О, Амелина Е.Л), функции легких (Черняк А.В, Фурман Е.Г, Шадрина В.В), фармакогенетики и кинетики антибактериальных препаратов (О.Г.Новоселова, Н.В.Петрова, Кондратьева Е.И., Ю.В Кондакова).

Содружество врачей и научных сотрудников различных специальностей обсудит на конгрессе все «злободневные» вопросы и наметит дальнейшие планы. Желаем всем плодотворной работы и интересных дискуссий, и кооперации для выполнения намеченных целей.

ГЕНЕТИКА

1. APPLICATION OF PHYSIOLOGICAL ASSAYS (ICM, FIS) FOR FINE-DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS AND FOR PERSONALIZED CFTR MODULATOR THERATYPING

Hugo R. de Jonge

Department of Gastroenterology & Hepatology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

The development of mutation-specific and personalized therapies for CF is progressing rapidly, spurred by major technical advances at various levels. Firstly, the introduction of reliable newborn screening methods allows early evaluation of the efficacy of CFTR-restoring drugs, and optimization of treatment at the personal level, before overt disease progression sets in. Secondly, the advent of new generation DNA sequencing techniques, which allow the rapid detection of mutations within the full length of the CFTR gene, including introns and the promoter region. Thirdly, the development by HTS and other approaches, of an ever-expanding collection of CFTR protein correctors and potentiators, with proof of clinical efficacy established for a series of Vertex compounds capable of rescuing CFTR function in patients carrying a CFTR gating mutation (e.g. VX-770 on G551D) or a F508del mutation on at least one allele (triple combination of 2 correctors and one potentiator, e.g. VX-659, Tezacaftor and VX-770)¹. Due to the oral bioavailability of these new CF therapeutics, CFTR repair is no longer restricted to the lungs, as is the case for most DNA- and RNA-based mutation repair techniques, but is feasible in virtually all CF-relevant cell types, including bile ducts, intestine, sweat glands and immune cells. To define the optimal treatment for an individual patient, genotyping of CFTR is clearly the first step. Subsequently, in case of rare mutations with an unknown phenotype, one approach is to express the protein from a mutated cDNA in a model cell line, for example Fischer rat thyroid cells, followed by CFTR localization and functional assays in the absence and presence of CFTR modulators². This pre-clinical test however is unable to report differences in corrector and potentiator response among individuals belonging to the same CFTR mutation class, such as caused by polymorphisms in the CFTR gene and CF modifier genes, or by differences in the CFTR interactome. Moreover this technique may be prone to artefacts inherent to CFTR overexpression or to the heterologous cellular background, and is unsuitable for studying splice mutations or complex genotypes, e.g. CF compound heterozygotes.

Considering the limitations of heterologous expression systems, the use of native epithelium or primary cell cultures obtained from CF patients, for CFTR modulator testing (named theratyping) seems indicated. The recent development of novel techniques to generate almost unlimited numbers of epithelial cells and organoids from stem cells in the intestine and from conditionally reprogrammed stem cells in the airways, and the introduction of simple, robust and high-throughput assays to measure CFTR activity in organoids has made it possible to perform pre-clinical CFTR modulator screens in cells originating from individual CF patients^{3,4}. Here we will compare the pros and cons of ECFS-SOP-standardized electrical CFTR assays in non-cultured rectal biopsies (Intestinal Current

Measurements, ICM) and in cultured monolayers of intestinal organoids with confocal microscopical measurements of forskolin-activated fluid secretion in 3D organoids (FIS assay) with respect to (i) fine-diagnosis of CF; (ii) their ability to detect differences in residual CFTR activity even among patients carrying the same CFTR genotype; (iii) pre-clinical testing of CFTR modulators for their ability to correct both chloride and bicarbonate transport functions of CFTR; (iii) their predictive value for clinical outcomes⁵. The latter will be in particular important for FDA or EMA label expansion for patients carrying rare CFTR variants not represented in clinical trials. Theratyping of these patients is the major focus of the recently started HIT-CF program in Europe.

(1) Davies JC et al N Engl J Med. 2018; 379:1599-1611; (2) Yu H et al J Cyst Fibros 2012; 11:237-45; (3) Dekkers JF et al Nature Med 2013; 19: 939-45;(4) Dekkers JF et al Sci Transl Med. 2016; 8:344ra84; (5) de Winter-de Groot KM et al Eur Respir J 17; 52(3). pii: 1702529.

2. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ В СЕМЬЯХ, ГДЕ ОДИН СУПРУГ БОЛЕН МУКОВИСЦИДОЗОМ, А ВТОРОЙ – ЗДОРОВ

Н.И. Барбова^{1,2}, В.В. Егоров¹

1. Центр Репродуктивного Здоровья и Медицинской Генетики Института Матери и Ребенка, Кишинев, Республика Молдова

2. Государственный Университет Медицины и Фармации им.Николая Тестемицану

С увеличением продолжительности жизни и улучшением ее качества пациенты с муковисцидозом (МВ) все чаще обращаются за решением репродуктивных проблем. Общеизвестным является факт, что почти 97% мужчин, больных МВ, бесплодны вследствие азооспермии, а женщины с МВ фертильны и частота живых новорожденных достигает 70-90%, хотя индекс недоношенности составляет 25% (8-46% вариации для разных стран). Течение и исход беременности определяются тяжестью хронического бронхолегочного процесса у женщины. Взрослые пациенты с МВ, независимо от тяжести болезни, хотят родить здорового ребенка.

Высокой частотой носительства отдельных CFTR-мутаций у здоровых людей в популяции (примерно 3%) можно объяснить, почему МВ является наиболее частым наследственным заболеванием. Если один из супругов болен МВ, а второй – здоров и не является носителем CFTR-мутаций, то все дети будут здоровыми носителями мутаций, унаследованных от больного МВ родителя. Если здоровый супруг окажется носителем мутаций в гене CFTR, то генетический риск МВ очень высок и составляет 50%, а половина детей будут здоровыми носителями CFTR-мутаций, что необходимо учитывать в будущем. На примере первого случая беременности у женщины с МВ в Молдове (в 2014 году) можно показать важность и необходимость определения генетического профиля МВ у здорового партнера.

Беременная, страдающая тяжелой формой МВ, с дыхательной недостаточностью 2-3 степени, диффузными бронхоэктазами, ХОБЛ, хронической инфекцией с *Ps.aeruginosa*, *V.serasia*, тяжелой панкреатической недостаточностью и низким ИМТ (17,41 кг/м²), гомозигота по мутации F508del, родила кесаревым сечением на 35-ой неделе беременности мальчика весом 1470 г и ростом 40 см, больного МВ. Генотип плода – F508del/ F508del. Ребенок унаследовал одну патогенную мутацию от больной матери, а вторую – от здорового отца, который оказался носителем мутации F508del. Врач-генетик рекомендовал генетическое тестирование отца на носительство CFTR-мутаций, но мать ребенка категорически отказалась, так как скрыла от своего партнера диагноз МВ.

Вывод: Определение CFTR-профиля здорового супруга в семье, где второй супруг страдает МВ, является необходимым и обязательным условием первичной профилактики МВ.

3. ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОГО МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Н.И. Барбова^{1,2}, В.В. Егоров¹

1. Институт Матери и Ребенка, Кишинев, Республика Молдова

**2. Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н.Тетемциану,
Кишинев, Республика Молдова**

Введение. Пренатальное медико-генетическое консультирование (ПМГК) является важной частью медико-генетической помощи семьям при муковисцидозе (МВ). Из-за высокого генетического риска при МВ (25%), большинство семей не решались на деторождение, но пренатальная диагностика (ПД) и ПМГК дают им реальный шанс родить здорового ребенка. Выявление мутаций гена CFTR позволяет с абсолютной достоверностью устанавливать его генетический статус, а также решать вопрос о целесообразности сохранения или прерывания беременности.

Цель исследования – анализ ПМГК в семьях с высоким генетическим риском МВ. Материалы и методы. Были проанализированы результаты ПМГК 62 семей с МВ, обратившихся в Центр Репродуктивного здоровья и Медицинской Генетики за период с 2001 по 2018 гг. Для ПД заболевания были исследованы 36 образцов ДНК, полученных из амниоцитов или ворсин хориона. Оценка эффективности ПМГК при МВ проводилась автором путем анализа репродуктивного поведения супругов. Результаты и обсуждения. Несмотря на то, что мутации в гене CFTR были идентифицированы в 61,7% (38 семей из 62), лишь 33,9% (21 семья) решили продолжить деторождение. Методом ПД воспользовалось 11 семей, причем одна семья трижды, а 10 семей отказались от ПД. В 11 семьях было проведено 14 процедур ПД МВ с последующим ПМГК. В них родились 11 здоровых детей, рождение 3 больных детей удалось предотвратить. Из 10 семей, отказавшихся от инвазивной ПД, в 6 случаях родились больные МВ дети. Причины отказа от ПД: религиозные взгляды, недоверие к прогнозу генетического риска в связи с наличием 2-х и более здоровых детей в семье, низкий образовательный ценз родителей. Нами был разработан специальный алгоритм ПМГК семей с МВ в Молдове. В него включены также рекомендации для определения ДНК-профиля МВ у здоровых супругов, вступивших в брак с больным МВ, в случае планирования деторождения в их семье. Вывод. ПМГК является необходимым звеном профилактики МВ в семьях высокого генетического риска. С помощью ПМГК решаются вопросы дородовой диагностики МВ и его результаты влияют на репродуктивное поведение консультирующихся.

4. ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Н.И. Барбова^{1,2}

- 1. Центр Репродуктивного Здоровья и Медицинской Генетики Института Матери и Ребенка, Кишинев, Республика Молдова**
- 2. Государственный Университет Медицины и Фармации им.Николая Тестемицану**

Медико-генетическое консультирование (МГК) как особый вид специализированной медицинской помощи при муковисцидозе (МВ), ставит перед врачом много этических проблем. Это связано с большими достижениями генетики последних лет в совершенствовании технологий профилактики и терапии МВ.

На всех этапах МГК возникают этические проблемы, обусловленные своеобразным течением МВ («пожизненность», многосистемность поражения, тяжесть, семейный, а не только индивидуальный характер). Эти особенности обуславливают необходимость работы не только с больным МВ, а с членами его семьи, что является специфическим разделом деятельности врача-генетика, занимающим гораздо больше времени, чем прием пациента с МВ любым другим специалистом.

Цель МГК при МВ – рождение здорового ребенка в консультируемой семье. Специфика МГК семей с МВ по прогнозу потомства состоит в том, генетический риск высокий (25%), а предметом генетической практики является забота о здоровье еще не рожденного ребенка. Отдельного размышления требует проблема пренатальной диагностики (ПД) при МВ. Установление точного генетического статуса плода в случае, если идентифицированы CFTR-мутации, позволяет семье принять решение о прерывании или сохранении беременности. Противоречивость мнений на этот вид диагностики связана с отношением к аборту, в то же время, если принимается решение сохранить беременность, ПД может быть использована для подготовки семьи и врачей к рождению больного МВ ребенка для того, чтобы начать его лечение как можно раньше.

Важнейшим принципом, отражающим тенденции международных этических кодексов, является недирективность МГК, поэтому врач предоставляет точную, полную и непредвзятую информацию о МВ консультирующимся и учитывает их право на добровольное информированное согласие или отказ в отношении любого диагностического или терапевтического вмешательства.

Вывод: МГК является важным видом первичной профилактики МВ. Профессиональная ответственность врача-генетика при МГК очень велика и это объясняется тем, что почти все консультирующиеся семьи с МВ хотят иметь здорового ребенка, иначе они бы не обращались за консультацией.

5. СРАВНЕНИЕ ФЕНОТИПОВ ГОМОЗИГОТ И ГЕТЕРОЗИГОТ ПО МУТАЦИИ E92K

О.И. Голубцова¹, С.А. Красовский^{2,3,4}, Ю.В. Горинова⁵, О.И. Симонова⁵,
М.В. Краснов⁶, И.Н. Егоров⁷, А.В. Черняк²

1. БУ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ Чувашии, Чебоксары, Российская Федерация
2. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Российская Федерация
3. ГКБ им Д.Д.Плетнева ДЗ г. Москвы, Москва, Российская Федерация
4. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Российская Федерация
5. ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Москва, Российская Федерация
6. ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Российская Федерация
7. ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Российская Федерация

Актуальность. «Мягкие» мутации в общей структуре генетических вариантов гена CFTR занимают незначительную нишу как по абсолютному числу, так и по суммарной аллельной частоте. Закономерно, что в связи с этим «мягкие» мутации крайне редко встречаются в гомозиготном или в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими «мягкими» вариантами. «Мягкий» генотип формируется при наличии в его составе хотя бы одной «мягкой» мутации. В данном контексте научный интерес представляют исследования сравнивающие фенотипические особенности мягких генотипов, включающих две мягкие мутации с генотипами, гетерозиготными по одной мягкой мутации.

В России относительно высокая частота «мягких» мутаций, на третьем месте по распространенности мутация E92K с аллельной частотой 3,0%.

Цель: фенотипическое сравнение гомозигот по E92K с генотипами, включающими E92K с любой «тяжелой» мутацией

Материалы и методы: обследованы 42 пациента с МВ в возрасте от 1года до 18лет. В группу гомозигот по E92K включены пациенты с генотипом E92K/E92K (n=13), группу гетерозигот составили 29 пациентов с генотипом E92K/«тяжелая мутация», куда вошли 19 больных с E92K/F508del, 9 – E92K/1677delTA и один пациент с E92K/N1303K. Оценивалось: возраст диагноза, хлориды пота (проводимость) при установлении диагноза, антропометрические данные, микробиологический профиль дыхательных путей, респираторная функция, уровень фекальной эластазы и наличие осложнений

Результаты. В общем по группе: средний возраст составил $7,83 \pm 4,31$ г, медиана возраста установления диагноза - 0,5 (1,08) лет, Меконияльный илеус не зафиксирован ни у одного пациента. ОФВ1 и ФЖЕЛ составили $87,12 \pm 17,03$ и $88,91 \pm 14,95$ % от должного, соответственно. Медиана перцентиля ИМТ равнялась 46,0 (47,4). У 52,4% пациентов выявлялся S.aureus, у 33,4%- P.aeruginosa, у одного пациента определена S.maltophilia, еще у одного – V.cenoseracia. Осложнения заболевания встречались в единичных случаях, без разницы между группами.

Также не продемонстрировано разницы между группами по большинству выше перечисленных параметров. Достигнуты достоверные различия в уровне хлоридов пота: $94,8 \pm 9,9$ против $109,1 \pm 17,4$ ммоль/л ($p=0,016$) и в концентрации фекальной эластазы: $512,3 \pm 166,1$ против $300,4 \pm 174,6$ мкг/г ($p<001$), группа гомозигот и гетерозигот, соответственно.

Заключение: настоящие данные подтверждают гипотезу, что пациенты гомозиготные по E92K демонстрируют меньшую дисфункцию хлорного канала по сравнению с гетерозиготами по этой мутации. Это факт может говорить о не полном преобладании эффекта «мягкой» мутации над «тяжелой» в компаунд-гетерозиготном состоянии

6. АЛГОРИТМ НЕОНАТАЛЬНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА В ХМАО-ЮГРЕ

М.Ю. Донников^{1,2}, В.В. Мещеряков¹, Н.А. Сацук³, Л.Н. Колбасин^{1,2}

- 1. БУ ВО ХМАО-Югры Сургутский государственный университет, Сургут, Российская Федерация**
- 2. БУХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Российская Федерация**
- 3. БУ ХМАО-Югры «Нижевартовская окружная клиническая больница», Нижневартовск, Российская Федерация**

Цель: применить последовательность молекулярно-генетических методик для быстрой и полной детекции как частых, так и редких мутаций в гене CFTR, ответственных за развитие муковисцидоза (МВ), у новорождённых детей, в условиях региональной генетической лаборатории.

Материалы и методы: Выделение геномной ДНК (гДНК) проводили из сухих пятен крови методом колоночной экстракции; проверку образца гДНК на 28 частых мутаций проводили тест-системой «Муковисцидоз-28-Микрочип» (Алкор Био, Россия); поиск и генотипирование частых региональных мутаций и сканирование всех экзонов гена CFTR на неизвестные мутации проводили с помощью набора Precision Melt Supermix (Bio-Rad), используя метод анализа кривых плавления высокого разрешения (HRMA); секвенирование проводили на секвенаторе GenomeLab GeXP (Beckman-Coulter).

Результаты и их обсуждение: разработанный алгоритм последовательных молекулярно-генетических методик, обеспечивающих быстрый поиск (в формате микрочипа) вначале 28 частых мутаций, характерных для общероссийской популяции, затем 5 частых региональных мутаций (методом HRMA): 1) с.1545_1546delTA (p. Tyr515X); 2) с.1399C>T (p.Leu467Phe); 3) с.3196C>T (p.Arg1066Cys); 4, 5) комплексный аллель с.[1397C>G;3209G>A] (p.[Ser466X;Arg1070Gln]), и детекцию редких мутаций (методы HRMA с последующим секвенированием). Данный подход был апробирован на реальных образцах биоматериала, полученных от 195 детей с высокими цифрами ретеста иммунореактивного трипсиногена, родившихся в период 2016 – 2018 гг. в ХМАО-Югре. Две мутации в гене CFTR (среди них редкие – с.252T>A (p.Tyr84X), с.653T>A (p.Leu218X), с.2002C>T (p.Arg668Cys), с.3846G>A (p.Trp1282X), с.3929G>A (p.Trp1310X), с.3983T>A (p.Leu1328Lys)) были выявлены у 12 детей; одна мутация (статус носителя) была выявлена у 8 детей.

Выводы: главным преимуществом предлагаемого алгоритма является высокая скорость получения результатов (в среднем, 3 – 4 рабочих дня), что в условиях регионального медицинского учреждения позволяет обеспечить максимально раннее начало симптоматической (в будущем – таргетной) терапии и предотвратить развитие осложнений у детей с муковисцидозом.

7. РАЗРАБОТКА ПАНЕЛИ ЧАСТЫХ РЕГИОНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ ГЕНА CFTR ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА В ХМАО-ЮГРЕ

М.Ю. Донников^{1,2}, В.В. Мещеряков¹, Н.А. Сацук³, Л.Н. Колбасин^{1,2}

1. БУ ВО ХМАО-Югры Сургутский государственный университет;
2. БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут;
3. БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская окружная клиническая больница».

Цель: разработать тест-систему, позволяющую проводить быстрое и эффективное тестирование частых региональных мутаций в гене CFTR для образцов сухих пятен крови, полученных в рамках мероприятий неонатального скрининга на муковисцидоз.

Материалы и методы: выделение геномной ДНК проводили их сухих пятен крови на тест-бланках неонатального скрининга методом колоночной экстракции (набор QiaAMP DNA Mikro kit (Qiagen)); ПЦП с последующим анализом кривых плавления (HRMA) проводили с использованием коммерческого набора Precision Melt Supermix (Bio-Rad) и программы Precision Melt Software (Bio-Rad).

Результаты и их обсуждение: список частых региональных мутаций был составлен на основе предыдущих подробных исследований пациентов с диагнозом МВ из регионального регистра ХМАО-Югры, и включает 9 мутаций, из них 4 частые на общероссийском уровне: 1) с.1521_1523delCTT (p.Phe508del) – частота в регионе 52,4%; 2) с.274G>A (p.Glu92Lys) – частота 4,8%; 3) CFTR dele2,3 - с.54-5940_273 + 10250 del 21 kb (p.Ser18ArgfsX16) – частота 3,6%; 4) с.413_415dupTAC (p.Leu138dup) – частота 2,4%; и 5 «региональных» мутаций: 1) с.1545_1546delTA: p. Tyr515X (частота 3,6%); 2) с.1399C>T (p.Leu467Phe) (2,4%); 3) с.3196C>T (p.Arg1066Cys) (2,4%); 4, 5) комплексный аллель с.[1397C>G;3209G>A] (p.[Ser466X;Arg1070Gln]) (2,4%). Метод HRMA позволяет относительно быстро провести генотипирование известных мутаций, используя валидированную контрольную гДНК. При использовании предложенного подхода уже на первом этапе молекулярно-генетического тестирования для 85 образцов гДНК, полученных из сухих пятен крови у детей с высокими цифрами ретеста неонатального иммунореактивного трипсиногена (за период 2017 – 2018 гг.), были получены результаты, подтверждающие наличие 2 мутаций у 8 детей; 1 мутации (гетерозиготное носительство) – у 15 детей.

Выводы: предложенный подход позволяет быстро и эффективно определять частые региональные мутации в гене CFTR максимально быстро, используя в качестве образцов только сухие пятна крови.

8. СПЕКТР РЕГИОНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ CFTR У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В ХМАО-ЮГРЕ

М.Ю. Донников^{1,2}, В.В. Мещеряков¹, Н.А. Сацук³, Н.А. Пономарёва¹,
Н.Н. Тихонова¹

1. *БУ ХМАО-Югры Сургутская городская клиническая больница;*
2. *БУ ВО ХМАО-Югры Сургутский государственный университет;*
3. *БУ ХМАО-Югры Нижневартовская окружная клиническая больница*

Цель: исследовать частоту встречаемости мажорных и минорных (редких) мутаций в гене CFTR у детей с подтвержденным диагнозом муковисцидоз (МВ) из регионального регистра муковисцидоза в ХМАО-Югре.

Материалы и методы: данные молекулярно-генетических исследований для 44 детей 2000 – 2018 гг. рождения, включенных в региональный регистр ХМАО, были получены: 1) путем генотипирования с использованием панели 28 частых мутаций (тест-система «Муковисцидоз-28-Микрочип» (Алкор Био, Россия); 2) сканирования неизвестных мутаций методом HRMA (анализ кривых плавления высокого разрешения) с использованием набора Precision Melt Supermix, программы Precision Melt Software (Bio-Rad) и последующего секвенирования по Сэнгеру отдельных экзонов гена CFTR, 3) высокопроизводительного секвенирования нового поколения (MiSeq, Illumina).

Результаты и их обсуждение: охарактеризовано 29 аллелей, из которых можно выделить 4 частые мутации, характерные для общероссийской популяции: 1) с.1521_1523delCTT (p.Phe508del) – обнаружена у 35 детей (52,4% от общего числа мутантных аллелей; у 9 детей гомозиготное носительство); 2) с.274G>A (p.Glu92Lys) – у 4 детей (4,8%, соответственно); 3) CFTRdele2,3 - с.54-5940_273 + 10250del 21 kb (p.Ser18ArgfsX16) – у 3 детей (3,6%); 4) с.413_415dupTAC (p.Leu138dup) – у 2 детей (2,4%). Еще 5 мутаций (не включенных в перечень частых мутаций коммерческих наборов) оказались сравнительно частыми в региональной выборке детей с МВ: 1) с.1545_1546delTA (p.Tyr515X) (встречаемость 3,6%); 2) с.1399C>T (p.Leu467Phe) – 2,4%; 3) с.3196C>T (p.Arg1066Cys) – 2,4%; 4, 5) комплексный аллель с.[1397C>G;3209G>A] (p.[Ser466X;Arg1070Gln]) (2,4%). Остальные 18 мутаций встретились только в одном случае каждая (частота по 1,2%, в совокупности – 23,8%): с.43delC (p.Leu15PhefsX10); с.252T>A (p.Tyr84X); с.262_263delTT (p.Leu88IlefsX22); с.489+1G>T; с.653T>A (p.Leu218X); с.698T>G (p.Leu233Arg); с.829T>A (p.Trp277X); с.1040G>A (p.Arg347His); с.1580insA (p.Glu528ArgfsX39); с.1624G>T (p.Gly542X); с.1704G>T (Leu568Phe); с.2002C>T (p.Arg668Cys); с.2012delT (p.Leu671X); с.3208C>T (p.Arg1070Trp); с.3846G>A (p.Trp1282X); с.3929G>A (p.Trp1310X); с.3909C>G (p.Asn1303Lys); с.3983T>A (p.Ile1328Lys). Также были обнаружены два варианта последовательности, не приводящие к развитию МВ: 1) с.650A>G (p.Glu217Gly) – частота 1,2%; 2) с.3485G>T (p.Arg1162Leu) – 1,2%.

Выводы: гетерогенность популяции, населяющей ХМАО-Югру, обеспечивает уникальный спектр мутаций в гене CFTR, для быстрого выявления которых необходимо использовать специфичную для региона тест-систему.

9. КИШЕЧНЫЕ ОРГАНОИДЫ И ФОРСКОЛИНОВЫЙ ТЕСТ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ФУНКЦИИ БЕЛКА CFTR. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА В РФ

**А.С. Ефремова¹, Н.Ю. Каширская¹, Н.В. Булатенко¹, Т.Б. Бухарова¹,
Н.В. Петрова¹, Е.И. Кондратьева¹, Д.В. Гольдштейн¹**

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

Актуальность. Метод кишечных органоидов и форсколиновый тест являются уникальными для персонализированной оценки эффективности таргетных препаратов для терапии больных муковисцидозом (МВ) и изучения работы канала CFTR. Представлены обобщенные результаты первого в РФ опыта применения этих методов.

Состояние проблемы. Разработка таргетных препаратов для терапии больных МВ стала прорывом, поскольку эти вещества напрямую влияют на мишени, приводящие к болезни. Из-за многообразия патогенетических вариантов CFTR таргетные препараты подходят не для всех больных. К концу 2018 г была показана их эффективность при 65 генетических вариантах CFTR из ~ 2000. Влияние таргетных препаратов на функцию белка CFTR может быть исследовано для каждого больного с помощью форсколинового теста на кишечных органоидах.

Материалы и методы. Из ректальных биоптатов пациентов получены культуры кишечных органоидов по стандартным протоколам. Органоиды окрашивали Calcein AM и обрабатывали форсколином (5 мкМ, 1,5 ч) в присутствии таргетных препаратов. Анализ проводили с помощью флуоресцентного микроскопа Observer D1 (Zeiss).

Результаты и обсуждение. Получены культуры кишечных органоидов от пациентов с клинически-значимыми (с.[1521_1523delCTT];[1521_1523delCTT], (F508del/F508del)), редкими генотипами (с.[3274T>C];[с.3274T>C] (Y1092H/Y1092H); с.[1521_1523delCTT];[4262T>A] (F508del/V1421E); с.[54-5940_273+10250del21kb];[831G>A] (CFTRdels2,3/W277X); с.[1521_1523delCTT];[1083G>A] (F508del/W361X), с подозрением на МВ и здоровых добровольцев. По морфологическим признакам кишечных органоидов и ответу на форсколин доказана патогенность с.4262T>A (V1421E), с.831G>A (W277X), с.1083G>A (W361X) генетических вариантов. У 4-х пациентов с подозрением на МВ показано наличие рабочего канала CFTR. Обнаружено усиление функции канала CFTR таргетными препаратами при генетических вариантах с.3274T>C (Y1092H), с.4262T>A (V1421E) и с.1521_1523delCTT (F508del) (положительный контроль).

Выводы. Реакция на форсколин и морфологические признаки кишечных органоидов могут помочь в установке диагноза МВ. Результаты теста могут быть основанием для назначения таргетных препаратов российским больным, в том числе с редкими и уникальными патогенными вариантами CFTR.

Работа выполнена в рамках Госзадания для ФГБНУ «МГНЦ».

10. ИСПРАВЛЕНИЕ МУТАЦИИ F508DEL ПУТЁМ ГЕНОМНОГО РЕДАКТИРОВАНИЯ

Е.В. Кондратьева¹, Э.П. Адильгереева¹, Е.Л. Амелина², В.Ю. Табаков¹,
А.А. Анучина¹, К.Д. Устинов¹, М.И. Ясиновский¹, К.С. Кочергин-Никитский¹,
М.И. Зайнитдинова¹, И.В. Мозговой³, Е.С. Воронина¹, А.В. Лавров^{1,3},
С.А. Смирнихина¹

1. *Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация*
2. *Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация*
3. *Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация*

Геномное редактирование – это группа методов генной терапии, позволяющих исправлять мутации с помощью так называемых программируемых нуклеаз. В настоящее время CRISPR/Cas9 является наиболее изученным и эффективным способом редактирования генома, таргетность действия которого обусловлена использованием нуклеазы Cas9 вместе с направляющей РНК (single guide RNA, sgRNA), которая комплементарна искомой последовательности ДНК в геноме.

Цель работы заключалась в редактировании мутации F508del в клетках линии CFTE290- (эпителий трахеи от пациента с муковисцидозом (МВ)) и в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках (ИПСК) с использованием CRISPR/Cas9.

Материалы и методы. ИПСК получали из фибробластов кожи пациента с МВ (F508del/F508del). В экспериментах по редактированию мутации в клетках CFTE290- и ИПСК использовали три нуклеазы – eSpCas9(1.1), SpCas9(HF4) и SaCas9 – в комбинации с четырьмя различными sgRNA (sgCFTR#1, sgCFTR#2, sgCFTR#3, sa_sgCFTR#3). Две sgRNA подбирали на мутацию F508del (sgCFTR#1, sa_sgCFTR#3), две другие sgRNA – в 5'-области от мутации (sgCFTR#2, sgCFTR#3). Для репарации двуцепочечных разрывов ДНК подбирали и синтезировали четыре одноцепочечных олигонуклеотида (ssODN) – ssODN-CFTR#1, ssODN-CFTR#2, ssODN-CFTR#3 и ssODN-saCFTR – в зависимости от локализации ожидаемого двунитевого разрыва ДНК после нуклеазной активности. Клеточные культуры котрансфицировали различными комбинациями Cas9 и sgRNA вместе с ssODN посредством липофекции. Оценку эффективности редактирования проводили через 48-72 часа методами TIDE и TIDER.

Результаты и обсуждения. Эффективность образования инделов в гене CFTR в CFTE290- составила 1,4-7,9%. Наиболее эффективной в редактировании геномного сайта оказалась комбинация Cas9(1.1) и sgCFTR#3. В результате экспериментов нам удалось исправить мутацию F508del в геноме CFTE290-. Эффективность исправления мутации с использованием Cas9(1.1), sgCFTR#3 и sp_ssODN-CFTR#3 в среднем составила 8,7%. Эффективность образования инделов в гене CFTR в ИПСК составила 1,4-8,1%. Наиболее эффективно редактирование происходило при использовании комбинации Cas9(1.1) и sgCFTR#3, как и случае CFTE290-. Нам удалось исправить мутацию F508del в геноме ИПСК с помощью saCas9-saCFTR#3 и saCas9_ssODN-CFTR#3, в среднем эффективность составила 19%. Необходимо

проведение дополнительных исследований для подтверждения полученных результатов и повышения эффективности.

Благодарности. Данная работа была поддержана РФФ (Соглашение № 17-75-20095), Программой научных исследований президиума РАН «Фундаментальные исследования для биомедицинских технологий» и государственным заданием ФГБНУ «МГНЦ».

11. ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТОВ ГЕНА CFTR И ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПОРЕБНОСТИ В ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА РФ 2017 ГОДА

Е.И. Кондратьева^{1,2}, С.А. Красовский^{1,3}, Н.В. Петрова¹, Н.Ю. Каширская¹,
Е.Л. Амелина³, А.В. Черняк³, А.В. Поляков¹, Т.Э. Иващенко⁴, А.Е. Павлов⁵,
Р.А. Зинченко^{1,6}, Е.К. Гинтер¹, О.Н. Одинокова⁷, Л.П. Назаренко⁷,
Н.И. Капранов¹, В.Д. Шерман^{1,2}, А.Ю. Воронкова^{1,2}, М.А. Старинова¹,
В.Л. Ижевская¹, А.Э. Зодьбинова¹, Ю.Л. Мельяновская¹, С.И. Куцев¹

1. *ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация*
2. *Московский областной консультативно-диагностический центр для детей, Мытищи, Российская Федерация*
3. *«НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация*
4. *«НИИ АГиР им. Д. О. Отта» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
5. *ООО «Парсек Лаб», Российская Федерация*
6. *Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация*
7. *«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинской генетики», г. Томск, Российская Федерация*

Многообразие генетических вариантов у больных муковисцидозом определяет сложности диагностики и назначения персонализированной таргетной терапии пациентам. Таргетная терапия (ivacaftor, lumacaftor + ivacaftor; новые модуляторы, находящиеся на разных стадиях клинических исследований [1,2]) показала впечатляющие успехи в клинической практике. Её применение приводит к увеличению показателей функции легких, повышению эффективности борьбы с грамотрицательной антибиотико-резистентной бактериальной и грибковой инфекцией легких, являющейся основной причиной смерти больных, снижению частоты обострений и осложнений муковисцидоза, показателей смертности больных. Однако таргетные препараты эффективны только у носителей определенных патогенных вариантов гена CFTR, ответственного за развитие муковисцидоза.

Цель - провести анализ выявленных вариантов гена CFTR у российских больных муковисцидозом по данным регистра 2017 года и оценить потенциальную потребность в таргетной терапии.

Материал и методы. Использованы данные национального регистра 2017 года о 3096 больных из 81 субъекта Российской Федерации. Генетическое исследование было проведено 92,4% больных. У детей идентифицировано 87,0% аллелей, у взрослых – 92,6%. Всего выявлено 196 генетических вариантов и 94 из них неоднократно.

Результаты. Самыми распространенными генетическими вариантами являются: F508del (52,8%), CFTRdele2,3 (6,2%), E92K (3,0%), 2143delT (2,1%), 3849+10kbC->T (2,0%), W1282X (1,9%), 2184insA (1,8%), 1677delTA (1,8%), N1303K (1,5%), G542X (1,3%). Спектр выявленных вариантов отличается от европейских данных: 6 распространенных в РФ вариантов (E92K, 2143delT, 2184insA, 1677delTA, L138ins,

394delTT) в европейских популяциях встречаются редко. Третий по частоте в РФ генетический вариант E92K встречается в 3% случаев и является перспективным для расширения показаний для таргетной терапии. Представляет интерес генетический вариант 4 класса – R334W (0,8%) – для терапии ивакафтором в будущем.

Определено количество пациентов-носителей определенных генотипов, которым возможно, будет рекомендовано использование таргетной терапии препаратами ивакафтор и тезакафтор. Для тезакафтора это гомозиготы по с.1521_1523delCTT (F508del) (571 пациент старше 12 лет), гетерозиготные компаунды по с.1521_1523delCTT (F508del) и вариантам с.1364C>A (A455E) (1 пациент), с.2834C>T (S945L) (5 пациентов), с.3208C>T (R1070W) (1 пациент), с.3454G>C (D1152H) (5 пациентов), с.349C>T (R117C) (5 пациентов), G551D (2 пациента), с.2491G>T (E831X) (1 пациент), с.3718-2477C>T (3849+10kbC->T) (110 пациентов), с.3140-26A>G (3272-26A->G) (2 пациента), с.2657+5G>A (2789+5G>A) (27 пациентов); для ифакафтора: с.350G>A (R117H) (2 пациента), с.1646G>A (S549N) (1 пациент), с.3763T>C (S1255P) (1 пациент), с.532G>A (G178R) (1 пациент).

Заключение: определены перспективные для таргетной терапии генетические варианты, характерные для РФ и число пациентов с муковисцидозом в РФ, которым в перспективе может быть рекомендована таргетная терапия.

Работа выполнена по теме: “Разработка технологий персонализированной диагностики и терапии при муковисцидозе” АААА-А18-118081390036-6.

Литература

1. <http://investors.vrtx.com>;
2. <https://cysticfibrosisnewstoday.com/cystic-fibrosis-therapy-tracker>

12. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО ВАРИАНТА 3272-16T>A ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В 2017 ГОДУ

Кондратьева Е.И.^{1,2}, Красовский С.А.^{1,3}, Петрова Н.В.¹, Адян Т.А.¹,
Поляков А.В.¹, Амелина Е.Л.³, Черняк А.В.³, Воронкова А.Ю.^{1,2}, Шерман В.Д.^{1,2},
Шадрина В.В.⁴, Зодьбинова А.Э.¹, Куцев С.И.¹

1. *Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация*
2. *Московский областной консультативно-диагностический центр для детей, Мытищи, Российская Федерация*
3. *«НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация*
4. *ФГОУВО «Пермский государственный медицинский университет им. Академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Российская Федерация*

Цель: описать клинико – лабораторную характеристику пациентов с генотипом, включающим вариант 3272-16T>A (1 группа) и сравнить с группой больных гомозиготными по варианту F508del (2 группа).

Результаты: по данным национального регистра аллель 3272-16T>A встречается 19 раз (20-е место в РФ). В 2015 г. 10 взрослых пациентов с МВ, имеющих данный генетический вариант, были описаны С. А. Красовским и соавт. 2015 [1]. В регистре встречались следующие генотипы: 3272-16T>A/3272-16T>A (1-5,5%), F508del/3272-16T>A (13-72,2%), 394delTT/3272-16T>A (2-11.1%), R75X/3272-16T>A (1-5,5%), 3272-16T>A/Unknown (1-5,5%). Среди 18 больных (женщины 7, мужчины 11) с данным генетическим вариантом все были живы: детей было – 8, взрослых – 10 (55,5%). Среди 846 пациентов с генотипом F508del (419 женщины и 427 мужчины), в 2017 году умерли 13 (1,5%), детей было 691 (81,7%), взрослых 155 (18,3 %), что было реже, чем при генотипах с 3272-16T>A, $p=0,000$. Возраст постановки диагноза в первой группе составил 2,1 (0,2-14,2) лет и был выше, чем во 2 группе – 0,33 (1,12-1,4) лет, $p=0,013$. Возраст пациентов 1 группы был – 23, 9 (8,17-31,2) лет, а во 2 й группе возраст живых составил 8,94 (4,69-14,8) лет, $p=0,005$. По результатам потовой пробы отличий не выявлено. Пациенты 1 группы имели лучшие показатели массы и роста (перцентиль) по сравнению со 2 группой ($p=0,022$, и $0,029$). В группе пациентов с вариантом 3272-16T>A не отмечалось мекониевого илеуса, синдрома Псевдо-Баттера, цирроза, сахарного диабета, амилоидоза, трансплантаций печени и легких, ферменты получали 44,44% пациентов в отличие от больных с генотипом F508del/F508del. Больные 1 группы реже получали ингаляционную антибактериальную терапию (27% против 55%).

Заключение. Таким образом, больные с генетическим вариантом 3272-16T>A характеризуются более легким течением заболевания, лучшими показателями физического развития и соответственно их возраст был выше, преобладали взрослые, чем в группе генотипом F508del/F508del. По данным регистра 2017 года в 1 группе не было умерших. В настоящее время вариант 3272-16T>A в гене CFTR внесен в стандартную панель 30 мутаций в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

Работа выполнена по теме: “Разработка технологий персонализированной диагностики и терапии при муковисцидозе” АААА-А18-118081390036-6.

Литература

1. S. Krasovskiya, E. Amelina, M. Usacheva, A. Stepanova, A. Poliakov, M.-P. Audrézet, C. Férec, N.Kashirskaya. 10 Mild cystic fibrosis phenotype in adult patients with novel 3272-16T>A mutation. J Cyst Fibros 2015; (14): 58

13. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ – НОСИТЕЛЕЙ ВАРИАНТА E92K В ГЕНЕ CFTR

Кондратьева Е.И.^{1,2}, Петрова Н.В.¹, Красовский С.А.^{1,3}, Поляков А.В.¹, Шерман В.Д.^{1,2}, Амелина Е.Л.³, Каширская Н.Ю.¹, Воронкова А.Ю.^{1,2}, Старинова М.А.¹, Голубцова О.И.⁴, Павлов П.И.⁵, Черняк А.В.³

- 1. ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация**
- 2. Московский областной консультативно-диагностический центр для детей, Мытищи, Российская Федерация**
- 3. «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация**
- 4. Республиканская детская клиническая больница, Чебоксары, Российская Федерация**
- 5. ООО «Парсек Лаб», Российская Федерация**

В национальном регистре РФ за 2017 год генетический вариант E92K был на 3 месте по частоте встречаемости, и его аллельная частота составляла 3%. Предполагается, что E92K является патогенным вариантом, т.к. замена глутаминовой аминокислоты на лизин в экзоне 4 приводит к нарушению структуры белка CFTR. Продолжаются дискуссии о нарушении функции белка и канала CFTR у носителей данного генетического варианта [1, 2, 3,4].

Исследования последних лет показывают, что отнесение данного варианта к определенному классу нуждается в уточнении. Ряд исследователей относят его ко II классу [1,2,3], традиционно данный вариант относят к V-VI классу. Показано, что ивакафтор (потенциатор) не открывает хлорный канал при данном варианте, и только совместное применение ивакафтора и люмакафтора (корректора) приводит к набуханию кишечных органоидов и восстановлению работы CFTR-канала [5].

Цель - дать клинко-лабораторную характеристику генетического варианта E92K при сравнении трех групп больных МВ, имеющих разные генотипы: E92K/E92K (24 человека), E92K/F508del (66 человек) и F508del/F508del (798 человек) на основе регистра 2017 года.

Материалы и методы. У пациентов с муковисцидозом оценивались параметры согласно Российскому и Европейскому регистру больных [6]. Генетическое исследование проведено в ФГБНУ «МГНЦ» и региональных центрах РФ.

Результаты. Впервые в исследование включены данные 90 больных с генетическим вариантом E92K. Было показано, что возраст больных на момент установления диагноза оказался выше в группах E92K/E92K и E92K/F508del ($p < 0,001$), чем в группе гомозигот F508del. Уровень хлоридов пота в группе E92K/E92K составил 99 (90;102.5) ммоль/л, в группе E92K/F508del - 106 (90;120), в группе гомозигот F508del - 112 (100;121) ммоль/л. В группе E92K/E92K отмечено меньшее нарушение функции CFTR канала по сравнению с группой гомозигот F508del ($p = 0,016$). Анализ выявил, что в группе F508del/F508del цирроз печени с гипертензией встречался в 3,7% случаев и отсутствовал в группах с вариантом E92R. Полипоз пазух носа также чаще регистрировался у больных группы F508del/F508del - 24,5% против - 4,8% в группе E92K/E92K, и 15,8% в группе E92K/F508del ($p = 0,035$).

Уровень фекальной эластазы снижен в группе F508del/F508del и выше 200 мг на г кала в обеих группах с генетическим вариантом E92K, что свидетельствовало

о сохранной функции поджелудочной железы. Различий функции лёгких и частоты грамотрицательной флоры, в первую очередь синегнойной инфекции, не обнаружено. Ранее на меньших выборках данные различия были описаны Голубцовой О.И. и соавторами [7].

Заключение. E92K относится к «мягким» генетическим вариантам гена CFTR, исходя из сохранной функции поджелудочной железы. Однако по выраженности поражения лёгких различий носителей генетического варианта E92K с группой гомозигот F508del не обнаружено. Клиническая и инструментальная картина больных с генотипами E92K/E92K и E92K/F508del не различались. Необходимо дальше изучать частоту панкреатической недостаточности и потребности в ферментах у пациентов этой группы, а также зависимость ее появления от возраста пациентов.

Работа выполнена по теме: “Разработка технологий персонализированной диагностики и терапии при муковисцидозе” АААА-А18-118081390036-6.

Литература:

1. Van Goor, Fredrick et al. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. Journal of Cystic Fibrosis, 2014 Volume 13, Issue 1 , 29 – 36ю
2. Ren HY, Grove DE, De La Rosa O, et al. VX-809 corrects folding defects in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein through action on membrane-spanning domain 1. Molecular biology of the cell. 2013;24(19):3016-24.]
3. <http://www.flatleydiscoverylab.com/wp-content/uploads/2017/07/NACFC-2016-presentation4.pdf>
4. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. Mol Biol Cell. 2016;27(3):424-33.
5. J. Beekman (Utrecht, Netherlands). An assay of CF transmembrane conductance regulator function that uses primary CF intestinal organoids: shared experiences with the Russian CF centre. International Congress 2018 – Russian Speaking Programme 2018: Part I.
6. The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) report for 2015. <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
7. Голубцова О.И., Краснов М.В., Красовский С.А., Николаева Л.А. Генетические особенности муковисцидоза у пациентов чувашской республики // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6.

14. НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ НАЛИЧИИ МУТАЦИИ 4015DELА ГЕНА CFTR

С.А. Красовский¹⁻³, Т.А. Адян³, А.В. Поляков³, Е.Л. Амелина³, А.А. Степанова³

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва

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

3. Медико-генетический научный центр, Москва

Актуальность: мутации гена CFTR со сдвигом рамки считывания (кроме мутаций VI класса) относятся к мутациям I класса, что определяет развитие ранней панкреатической недостаточности и характерно для классического течения «тяжелого» генотипа. Клинический и научный интерес вызывают генетические варианты с необычными фенотипическими проявлениями. К одной из таких мутаций можно отнести мутацию 4105delA (с.3883delA)

Цель: оценить фенотипические характеристики мутации 4015delA.

Материалы и методы. Проанализированы данные 6 пациентов, состоящих в регистре НИИ Пульмонологии носителей мутации 4015delA. У одной больной определялся генотип 4015delA/3849+10kbC>T, она исключена из итогового анализа в связи с наличием «мягкой» мутации. У других пациенток мутация 4015delA сочеталась с мутацией F508del. Оценка фенотипа включила в себя: возраст установления диагноза и клиническое течение на момент диагностики заболевания. Также оценивались: антропометрические данные, легочная функция, микробиологический профиль респираторного тракта, наличие осложнений, панкреатической недостаточности (включая уровень фекальной эластазы)

Результаты. Возраст пациенток на момент анализа составил: 35лет, 31год, 30лет, 30лет и 21год. Антропометрические данные и респираторная функция не отличались от общей группы больных. Дыхательные пути всех пациентов были инфицированы синегнойной палочкой. У одной пациентки течение заболевания осложнилось развитием цирроза печени.

Обращает на себя внимание отсутствие «классического» кишечного синдрома в детском возрасте, поздняя диагностика заболевания: 14лет, 20лет, 23года, 13лет, 11лет Оценка состояния поджелудочной железы позволяет сделать вывод о не полной утраченной ее функции во взрослом возрасте: эластаза кала у четырех пациенток варьирует в пределах 100-300мкг/г (с тенденцией к снижению в динамике). Клиническую необходимость в применении панкреатических ферментов ощущают только 3 из 5 пациенток, у одной из них эластаза кала менее 15мкг/г (при этом 7 лет назад составляла 102мкг/г)

Заключение. Настоящая серия наблюдений показывает, что мутация 4015delA несмотря на то, что является мутацией со сдвигом рамки считывания, и должна очевидно быть «тяжелой» мутацией, демонстрирует свойства «мягкой» мутации. Это безусловно вызывает научный и практический интерес прежде всего в поиске внутригенных причин такой фенотипической атипичности.

15. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ «ТЯЖЕСТИ» ГЕНОТИПА (ПО ДАННЫМ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ 2017 ГОДА)

С.А. Красовский¹⁻³, А.В. Черняк¹, Е.И. Кондратьева³, А.В. Поляков³,
Н.В. Петрова³, Т.А. Адян³, Е.Л. Амелина^{1,2}, А.Ю. Воронкова³, М.А.Старинова³

1. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва

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

3. Медико-генетический научный центр, Москва

Актуальность: генотип может оказывать влияние на стратегический прогноз у больных муковисцидозом

Цель: сравнить основные клинические, микробиологические функциональные характеристики пациентов с «мягкими» и «тяжелыми» генотипами

Материалы и методы.

Проанализированы данные 3096 пациентов, состоящих в регистре больных муковисцидозом в России за 2017год. Выделены группы пациентов с «мягкими» и «тяжелыми» генотипами. Проведен сравнительный анализ между группами по возрасту, возрасту диагноза, хлоридам пота, наличию мекониального илеуса, показателям спирометрии, микробиологическому профилю, развитию легочных и внелегочных осложнений, объему назначаемой терапии.

Результаты. Группу «мягких» генотипов составило 498 пациентов, «тяжелых» - 1765 больных. Выявлены достоверные различия по возрасту: $17,2 \pm 12,4$ vs $11,1 \pm 8,4$ лет, возрасту установки диагноза: $8,4 \pm 10,6$ vs $1,8 \pm 3,5$ лет, результатам потового теста: $93,4 \pm 25,9$ vs $100,2 \pm 27,7$ ммоль/л, частоте мекониального илеуса: 1,2% vs 9,6%, ОФВ1: $71,2 \pm 29,0$ vs $76,3 \pm 24,2$ % долж, ИМТ: $18,03 \pm 3,4$ vs $16,5 \pm 2,8$ кг/м², инфицированию *S.aureus*: 52,6 vs 60,5%, частоте остеопороза: 7,2 vs 4,7%, диабета: 1,2 vs 4,5%, цирроза печени с портальной гипертензией: 1,6 vs 5,4%, между «мягкими» и «тяжелыми» генотипами, соответственно. Также отмечены достоверные различия в проведении терапии солевым раствором: 56,2% vs 67,1%, дорназой альфа 89,6% vs 95,8%, ингаляционными а/б: 40,4% vs 52,2%, внутривенными а/б: 51,8% vs 57,7% , урсодезоксихолевой кислотой: 75,3% vs 91,4%, панкреатическими ферментами 68,1% vs 98,4%, витаминами 77,5% vs 92,7% между «мягкими» и «тяжелыми» генотипами, соответственно.

Заключение. Настоящее исследование продемонстрировало существенные различия между «мягкими» и «тяжелыми» генотипами не только в характеристике самого заболевания, но и в объеме проводимой терапии.

16. CFTR ГЕНОТИПЫ У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ CBAVD

Е.Г. Марнат¹, Т.А. Адян^{1,2}, А.А. Степанова², Т.С. Бескорвайная², А.В. Поляков², В.Б. Черных^{1,2}

1. *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация*
2. *ФГБНУ «Медико-генетический центр научный центр», Москва, Российская Федерация*

Актуальность: Синдром врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков (CBAVD – congenital bilateral aplasia of the vas deferens) – одна из частых причин мужского бесплодия, связанного с нарушением проходимости семявыносящих путей.

Состояние проблемы: В большинстве случаев причиной CBAVD являются патогенные варианты гена CFTR и его 5T аллель, характерный для данного синдрома, однако частота и спектр вариантов, а также CFTR генотипы различаются между выборками мужчин из различных популяций.

Материалы и методы: Обследована группа из 72 неродственных российских мужчин репродуктивного возраста с установленным диагнозом синдром CBAVD. Средний возраст составил 31,1±7,1 года. Ген CFTR анализировали на наличие 22 наиболее распространенных в РФ мутаций, используя методы ПДАФ, ПДРФ и MLPA. Исследование IVS8-Tn полиморфизма в интроне 8 гена CFTR выполняли методом «гнездной» ПЦР.

Результаты и обсуждение: Патогенные варианты гена CFTR обнаружены у 47 из 72 (65,3%) пациентов. Наиболее частыми являлись: F508del; CFTRdele2,3(21kb) и W1282X, составившие 54,2%, 12,5% и 8,2% от всех обнаруженных патогенных вариантов гена CFTR, соответственно. F508del выявлена в комбинации с IVS8-Tn генотипами 5T/9T (61,5%) и 7T/9T (30,8%). Аллельный вариант 5T обнаружен у 39 (54,2%) мужчин, в том числе в сочетании с мутацией гена CFTR у 27 (37,5%) пациентов. В целом, патогенные варианты и/или аллель 5T гена CFTR детектированы у 59 из 72 (81,9%) российских мужчин с CBAVD.

Выводы: Российские мужчины с синдромом CBAVD имеют схожий спектр патогенных вариантов CFTR с пациентами с муковисцидозом. Частота генотипов по патогенным вариантам и аллелю 5T гена CFTR у российских пациентов с данным синдромом в целом сходна с мужчинами с CBAVD из европейских популяций. У 13 (18%) мужчин из обследованной нами выборки не выявлено нарушений гена CFTR, однако клиническая картина у них соответствовала синдрому CBAVD. Это указывает на то, что причиной развития CBAVD, могут быть и другие факторы, в частности мутации гена ADGRG2, являющегося причиной X-сцепленной формы CBAVD (CBAVDX).

17. СКРИНИНГ НОВОРОЖДЕННЫХ НА МУКОВИСЦИДОЗ С ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ ЭТАПОМ ДНК-ТЕСТИРОВАНИЯ

О.Н. Одинокова¹, Л.П. Назаренко¹, Г.Н. Сеитова¹

1. Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

Актуальность и состояние проблемы. В настоящее время протокол скрининга новорожденных на муковисцидоз (МВ) в России включает три обязательных этапа: первичный ИРТ-тест в образцах высушенной крови новорожденных первой недели жизни, повторный ИРТ-тест и потовый тест. Этап ДНК-диагностики в официальном протоколе в настоящее время не предусмотрен в обязательном порядке. Начиная в 2006 г. неонатальный скрининг на МВ в Томской области и имея уже достаточно большой опыт обследования больных региона с данной патологией, с самого начала реализации программы нами ставилась задача включения ДНК-диагностики в схему обследования новорожденных с высоким риском, наряду с принятой схемой скрининга.

Материалы и методы. При выявлении высоких значений ИРТ (>70 нг/мл), подтверждаемых в ре-тесте (>40 нг/мл), семья новорожденного высокого риска приглашалась в Генетическую клинику института, где у ребенка исследовался уровень хлоридов пота и одновременно проводился обязательный забор крови для ДНК-исследований. Молекулярная диагностика включала исследование группы частых мутаций гена CFTR: F508del, I507del, 1677delTA, CFTRdele2,3 (del21kb), R334W, R347P, R347H, G551D, R553X, G542X, 2143delT, 2184insA, 2184delA, 394delTT, 306delTAGA, N1303K, W1282X, 2176insC, 3821delT, E60X, P67L, G85E, E92K, 444delA, R117C, R117H, Y122X, L138ins, 621+1G>T, 711+1G>T, L206W, 1078delT, A445E, R560T, 1811+1.6kbA>T, 1898+1G>A, 2347delG, W846X, 2789+5G>A, Q890X, 3120+1G>A, 3272-26A>G, R1066C, Y1092X(C>A), M1101K, D1152H, V520F, 1717-1G>A, S549R(T>G), S549N, R1158X, R1162X, 3659delC, 3849+10kbC>T, S1251N, 3905insT, 3944delGT и др. мутаций, а также исследование вариантов аллелей политимидинового тракта в 8-ом интроне гена CFTR (IVS8-Tn: IVS8-5T, IVS8-7T, IVS8-9T). При необходимости осуществляли секвенирование кодирующих участков и фланкирующих их интронных регионов гена CFTR, а также исследование делеций и дупликаций отдельных экзонов гена CFTR.

Результаты и обсуждение. По результатам программы скрининга в Томской области (с июня 2006 г.) проведена оценка встречаемости заболевания среди новорожденных: МВ выявлен у 1 из 5717 тестированных. Внедрённая схема обследования, включающая ДНК-тестирование, позволила установить МВ в 29 случаях, при этом обеспечив действительно максимально раннюю диагностику МВ. По результатам исследования проведена оценка относительных частот встречаемости в Томской области отдельных мутаций гена CFTR у новорожденных с МВ. Мутация F508del наблюдалась в 63,79% хромосом больных новорожденных, мутация CFTRdele2,3 (del21kb) имела частоту 8,63%, 2184insA – 3,45%, E92K – 3,45%, относительно редкие точковые мутации (S1196S, 1898+1G>A, 3849+10kbC>T, R334W, G542X и др.) составили 12,07%. Выявлены также два случая крупной

генной дупликации (3,45%). Нами впервые у новорожденного с МВ установлена не описанная ранее новая мутация гена CFTR: с.273+2_273+6delTAAGG или IVS3+2_6delTAAGG, нарушающая сплайсинг третьего экзона. Не определяемые в настоящее время мутации гена составили 5,17%. Суммарно идентифицировано 94,83% мутаций гена CFTR.

Выводы. МВ выявлен у 1 из 5717 новорожденных. Внедрённый алгоритм неонатального скрининга на МВ в Томской области с обязательным этапом ДНК-тестирования обеспечивает возможность эффективной диагностики, а также позволяет сократить время постановки диагноза и возможно раньше начать специфическое лечение.

18. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ CFTR В РЕГИСТРЕ РФ, НЕ ВКЛЮЧЕННЫЕ В БАЗЫ CFTR

Н.В. Петрова¹, Е.И. Кондратьева^{1,2}, С.А. Красовский^{1,3}, А.В. Поляков¹, Т.А. Адян¹, Т.Э. Иващенко⁴, А.Е. Павлов⁵, Р.А. Зинченко^{1,6}, Е.К. Гинтер¹, О.Н. Одинокова⁷, Л.П. Назаренко⁷, Н.И. Капранов¹, В.Д. Шерман^{1,2}, Е.Л. Амелина³, Н.Ю. Каширская¹, А.Ю. Воронкова^{1,2}, А.Э. Зодьбинова¹, А.В. Черняк³, С.И. Куцев¹

1. *ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация*
2. *Московский областной консультативно-диагностический центр для детей, Мытищи, Российская Федерация*
3. *«НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация*
4. *«НИИ АГиР им. Д. О. Отта» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
5. *ООО «Парсек Лаб», Российская Федерация.*
6. *Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация*
7. *«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинской генетики», Томск, Российская Федерация*

Внедрение метода секвенирования приводит к увеличению количества новых, ранее не известных генетических вариантов, в том числе и при муковисцидозе. В базе CFTR2 на 11 марта 2019 года представлено 346 клинически значимых (патогенных) вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR и 8 вариантов с неизвестной клинической значимостью.

Цель: провести анализ генетических вариантов гена CFTR на основании данных регистра муковисцидоза 2017 года в РФ и выявить варианты, не включенные в международные базы CFTR.

Материал и методы: данные о 3096 больных из 81 региона-субъекта Российской Федерации из национального регистра 2017 года. Генетическое исследование было проведено 92,4% больным. Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 88,3%.

Результаты. Установлено, что 42 генетических варианта (с.3140-16T>A (3272-16T>A), с.252T>A (p.Tyr84X), с.1219delG, с.1262delC, с.3325delA, с.869+2T->G, с.2978A>C (p.Asp993Ala), с.831G>A (p.Trp277X), с.1525G>C (p.Gly509Arg), с.1382G>A (p.Gly461Glu; G461E), с.1680-1G>C, с.1795_1796insAAA (p.Lys598dup; K598ins), с.275A>C (p.Glu92Ala), с.3893delG, с.3983T>A (p.Ile1328Lys), с.55T>G (p.Trp19Gly, W19G), с.1210-34T>G, с.1513A>C (p.Asn505His), с.2435T>A (p.Leu812X), с.1526G>T (p.Gly509Val), с.1608delA, с.1580dupA, с.458G>T (p.Arg153Ile), с.743+2T>A, с.4298A>G (p.Glu1433Gly), с.3112C>T (p.Gln1038X), с.451delC, с.71_72delTGinsA, с.1708_1712delTTATT, с.353delC, с.3927_3938delGTGGAGTGATCA, с.2619+1G>A, с.613C>A (p.Pro205Thr), с.1742T>G (p.Leu581X), с.1083G>A (p.Trp361X) с.2435T>A (p.Leu812X0), CFTRdele1-11(1-10*), CFTRdele13,14(12,13*); del18(16*), CFTRdele8(7*), CFTRdele4-8(4-7*); del10-11(9-10*), CFTRdele2-8(2-7*), CFTRdele19-22(17a-19)) из всех выявленных у российских больных муковисцидозом вариантов не приведены

в базах CFTR1 и CFTR2. Наиболее часто встречающиеся генетические варианты гена CFTR - 3272-16T>A(0,3%), с.252T>A (0,1%) и T1036N (0,1%). Остальные генетические варианты встречались с частотой менее 0,1%.

Заключение. Особый интерес представляет исследование фенотипических проявлений 44 генетических вариантов, в том числе с использованием функциональных методов, таких как определение разности кишечных потенциалов, форсколиновый тест с использованием кишечных органоидов. Описание генетических вариантов пополнит в будущем международные данные и поможет в клинической практике.

Работа выполнена по теме: “Разработка технологий персонализированной диагностики и терапии при муковисцидозе” АААА-А18-118081390036-6.

19. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА CFTR У ТРЕХ НАРОДОВ СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

Н.В. Петрова¹, Т.А. Васильева¹, Н.Ю. Каширская¹, З.К. Гетоева², Д.К. Сайдаева³, М.Ю. Джаджиева², Е.И. Кондрагьева¹, В.Д. Шерман¹, Е.К. Жекайте¹, А.Ю. Воронкова¹, В.А. Галкина¹, Е.К. Гинтер¹, А.Ю. Марахонов¹, Р.А. Зинченко^{1,4}

1. *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», Москва, Российская Федерация*
2. *Республиканская детская клиническая больница, Министерство здравоохранения Российской Федерации, отделение медицинской генетики, Республика Северная Осетия, Российская Федерация*
3. *Государственное бюджетное учреждение «Родильный дом» МЗ ЧР, Чеченская Республика, г. Грозный, Российская Федерация*
4. *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского”, Москва, Российская Федерация*

Муковисцидоз (МВ) – частое моногенное заболевание, обусловленное патогенными вариантами нуклеотидной последовательности (далее - варианты) гена CFTR. К настоящему времени выявлено более 2000 вариантов гена CFTR, распределение и частота которых варьируют в разных странах и этнических группах. Цель – изучить особенности спектра патогенных вариантов гена CFTR у больных МВ из трех популяций Северного Кавказа.

Методы: Поэтапное генотипирование больных МВ с установленным диагнозом (42 чеченца, 15 карачаевца, 6 осетин) включало тестирование 34 частых вариантов гена CFTR методом анализа ПДАФ/ПДРФ, секвенирование кодирующей последовательности, поиск протяженных перестроек методом МЛПА. От всех участников получено информированное согласие. Участники исследования являются представителями коренного населения соответствующих регионов.

Результаты: Частыми патогенными вариантами оказались - с.3846G>A (p.Trp1282X, W1282X) (93%) у карачаевцев, с.1545_1546delTA (p.Tyr515X, 1677delTA) (83,3%) и с.274G>A (p.Glu92Lys, E92K) (9,5%) у чеченцев, с.3846G>A (p.Trp1282X, W1282X) (42,9%, 6/14) и с.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del) (28,7%, 2/14) у осетин. Однократно выявлены варианты: с.3196C>T (p.Arg1066Cys, R1066C) и с.2125C>T (p.Arg709X, R709X) у карачаевцев, с.287C>A (p.Ala96Glu, A96E), с.1000C>T (p.Arg334Trp, R334W), с.3925_3936delCAGTGGAGTGAT (p.Trp1310_Gln1313del), с.3909C>G (p.Asn1303Lys, N1303K), с.3476C>T (p.Ser1159Phe, S1159F), с.3846G>A (p.Trp1282X, W1282X) у чеченцев, с.1116+1G>A (1248+1G>A), с.1986_1989delAACT (p.Thr663ArgfsX8, 2118del4), с.2052_2053insA (p.Gln685ThrfsX4, 2184insA), с.2657+5G>A (2789+5A>G) у осетин.

Заключение: Выявлены своеобразие и различие спектров патогенных вариантов гена CFTR у исследованных трех народов Северного Кавказа: высокая доля варианта с.3846G>A (p.Trp1282X, W1282X) у карачаевцев и осетин, варианта с.1545_1546delTA (p.Tyr515X, 1677delTA) у чеченцев. Самый распространенный вариант с.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del) обнаружен только у осетин. Наибольшее разнообразие спектра патогенных вариантов гена CFTR выявлено в

группе осетин (6 вариантов/14 мутантных хромосом). Поэтапное генотипирование позволило идентифицировать все мутантные аллели гена CFTR в исследованных выборках больных МВ.

Работа выполнена при частичном финансировании из РФФИ грант №18-015-00090 и в рамках государственного задания Минобрнауки России.

20. ЧАСТОТА НОСИТЕЛЬСТВА ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА CFTR У НАРОДОВ СЕВЕРНОГО КAVKAZA

Н.В. Петрова¹, З.К. Гетоева², Т.А. Васильева¹, Н.В. Балинова¹,
Н.Ю. Каширская¹, Д.К. Сайдаева³, М.Ю. Джаджиева², Е.И. Кондратьева¹,
В.Д. Шерман¹, Е.К. Жекайте¹, А.Ю. Воронкова¹, В.А. Галкина¹, Е.К. Гинтер¹,
А.Ю. Марахонов¹, С.И. Куцев^{1,4}, Р.А. Зинченко^{1,5}

1. *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», Москва, Российская Федерация*
2. *Республиканская детская клиническая больница, Министерство здравоохранения Российской Федерации, отделение медицинской генетики, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, Российская Федерация*
3. *Государственное бюджетное учреждение «Родильный дом» МЗ ЧР, Чеченская Республика, г. Грозный, Российская Федерация*
4. *Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗРФ, Москва, Российская Федерация*
5. *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация*

Муковисцидоз (МВ) – частое моногенное заболевание, обусловленное патогенными вариантами нуклеотидной последовательности гена CFTR. Частота гетерозиготного носительства МВ во многих регионах мира варьирует в пределах 1/25 – 1/100 человек. Цель – изучить распространенность частых патогенных вариантов гена CFTR среди коренного населения трех северокавказских республик (Республика Карачаево-Черкессия, Республика Северная Осетия, Чеченская Республика).

Материалы и методы. Образцы ДНК здоровых индивидов (341 карачаевец, 122 ногойца, 103 черкеса, 128 абазин, 94 осетина, 100 чеченцев) проанализированы на носительство 13 вариантов в гене CFTR (с.54-5940_273+10250del21kb (p.Ser18ArgfsX16; CFTRdele2,3), с.262_263delTT (p.Leu88IlefsX22, 394delTT), с.274G>A (p.Glu92Lys, E92K), с.411_412insCTA (p.Leu138dup; L138ins), с.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del), с.1519_1521delATC (p.Ile507del, I507del), с.1545_1546delTA (p.Tyr515X; 1677delTA), с.2012delT (p.Leu671X, 2143delT), с.2051_2052delAAinsG (p.Lys684SerfsX38, 2183AA>G), с.2052_2053insA (p.Gln685ThrfsX4; 2184insA), с.3691delT (p.Ser1231ProfsX4; 3821delT), and c.3846G>A (p.Trp1282X; W1282X) методом ПЦР/ПДРФ-анализа. От всех участников получено информированное согласие. Участники исследования являются представителями коренного населения соответствующих регионов вплоть до третьего поколения.

Результаты: Выявлены 2 носителя варианта 1677delTA и 6 носителей варианта W1282X среди карачаевцев, 2 носителя 1677delTA и два носителя F508del среди черкесов, один носитель W1282X и один носитель F508del среди абазин, три носителя W1282X среди ногойцев, один носитель W1282X среди осетин, три носителя 1677delTA среди чеченцев.

Заключение: В каждой из исследованных выборок суммарная частота носительства выявленных мутантных аллелей гена CFTR превышает 1% (карачаевцы – 2,3%,

ногайцы – 2,45%, черкесы – 3,8%, абазины – 3,1%, осетины – 1,1%, чеченцы – 3,6%). Наибольшая частота носительства варианта W1282X выявлена у тюрко-язычных народов (карачаевцев и ногойцев), а варианта 1677delTA - у нахских (чеченцы) и абхазо-адыгских (черкесы) народов. Носители варианта F508del выявлены в группе абхазо-адыгских народов (черкесы, абазины).

Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ, грант №17-15-01051, и в рамках государственного задания Минобрнауки России.

21. ПРОФИЛАКТИКА МУКОВИСЦИДОЗА И ПРИМЕНЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

**Е.В. Соловьёва¹, Л.П. Назаренко¹, Д.А. Татару², В.Г. Артюхова², Н.А. Махалова²,
А.В. Новосельцева², Т.А. Зайцева², И.В. Рендашкин², Н.В. Кеосьян²,
А.В. Светлаков¹**

- 1. НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Российская Федерация**
- 2. ООО «Красноярский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя
Сибирь», Красноярск, Российская Федерация**

Актуальность и состояние проблемы. Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) расширяет возможности профилактики муковисцидоза (МВ) благодаря развитию преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) для семей высокого риска, а также возможности обследования доноров гамет и пациентов, особенно с мужским фактором бесплодия, на носительство частых мутаций гена CFTR.

Материалы и методы. В Красноярском центре репродуктивной медицины (КЦРМ) с 2004 года исследование мутаций гена CFTR выполнено у 2146 мужчин с репродуктивными нарушениями в супружеской паре, 271 потенциального донора гамет. ПГТ МВ в лечебных циклах ЭКО-ИКСИ (экстракорпорального оплодотворения, инъекции сперматозоида в яйцеклетку) проведено для четырех супружеских пар. У большинства обследованных анализировали 16 мутаций, у некоторых пациентов – 35 мутаций. В случае ПГТ проводили анализ семейной мутации(й) в сочетании с косвенной диагностикой. Пациенты и доноры гамет проходили стандартное обследование, регламентированное действующим приказом по применению методов ВРТ.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных мужчин с репродуктивными нарушениями в супружеской паре выявлено 12 случаев компаундных генотипов (все с азооспермией, в генотипе одна «тяжелая» и одна «мягкая» мутация) и 4,2% лиц с одной мутацией. В случае обнаружения мутации(й) у мужчины, генетическое тестирование рекомендовалось супруге. Частота мутаций гена CFTR была достоверно выше в группе лиц с азооспермией в сравнении с другими типами патоспермии и нормозооспермией. Восемью супружеским парам с компаундным генотипом у мужчины в КЦРМ выполнено 13 лечебных циклов ЭКО-ИКСИ и два - искусственной инсеминации донорскими сперматозоидами. Во всех случаях при биопсии яичек получены тестикулярные сперматозоиды приемлемого для ИКСИ качества. Беременности и роды получены у 7 из 8 супружеских пар. В результате обследования потенциальных доноров гамет носительство мутаций гена CFTR выявлено у 1,3% доноров сперматозоидов. Четырем супружеским парам с высоким риском МВ, обратившимся за ПГТ, проведены подготовительные этапы с разработкой систем тестирования мутации(й) и поиском информативных ДНК-маркеров. В лечебных циклах с ПГТ беременности и рождение здоровых детей достигнуты у двух супружеских пар из четырех.

Выводы. Пациенты с азооспермией составляют группу риска в отношении мутаций гена CFTR в генотипе. Выявление мутаций и обследование партнера позволяет оценить вероятность рождения ребенка с МВ и при высоком риске предложить

методы дородовой диагностики. ПГТ в настоящее время может успешно использоваться наряду с пренатальной диагностикой. Пациенты с азооспермией, обусловленной мутациями гена CFTR, характеризуются хорошими шансами получения беременности и рождения здорового ребенка с применением ЭКО-ИКСИ с тестикулярными сперматозоидами. Тестирование мутаций, ответственных за МВ может шире предлагаться супружеским парам, планирующим беременность.

22. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

Е.И. Кондратьева¹, Е.Г. Фурман², В.В. Шадрина², А.В. Черняк³,
Е.Л. Амелина³, Г.В. Байкова⁵, А.В. Борисов⁵, И.А. Булатова⁵, Е.А. Васильева⁵,
А.Ю. Воронкова¹, О.И. Голубцова⁵, Ю.В. Горинова⁴, Т.А. Губарева⁵,
А.А. Дьячкова⁵, М.В. Ерзутова⁵, О.Г. Зоненко⁵, Д.В. Кадырова⁵, Л.С. Козырева⁵,
О.В. Кондратенко⁵, Т.А. Кочергина⁵, С.А. Красовский³, С.И. Кутявина⁵,
А.Е. Лаврова⁵, В.С. Никонова¹, Е.В. Осипова⁵, П.И. Павлов⁵, О.Г. Пятеркина⁵,
М.Г. Рыбалкина⁵, С.Ю. Семькин⁵, Т.В. Симанова⁵, О.И. Симонова⁴,
М.А. Скачкова⁵, О.И. Стародубцева⁵, Н.В. Трящина⁵, М.В. Усачева⁵,
В.Д. Шерман¹, В.Б. Яковлева⁵

1. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» РАН, Москва, , Российская Федерация
2. ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им.ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ, Пермь, Российская Федерация
3. Научно-исследовательский институт Пульмонологии ФМБА России, Москва, Российская Федерация
4. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
5. Региональные центры муковисцидоза, Российская Федерация

Актуальность. В Приволжской Федеральном округе (ПФО) проживает 21,3% от общего числа граждан РФ. В состав ПФО РФ входят 14 регионов: 6 республик (Башкортостан, Мари-Эл, Мордовия, Татарстан, Удмуртия, Чувашия), 7 областей (Кировская, Нижегородская, Оренбургская, Пензенская, Самарская, Саратовская, Ульяновская), Пермский край. ПФО характеризуется полиэтничным населением, обладает динамично развивающейся экономикой и имеет уникальное транзитное положение – расположен на пересечении миграционных потоков (Север-Юг и Восток-Запад, соединяющих страны Восточной Азии с Европейской Россией). Целью исследования было изучить генетические особенности больных муковисцидозом (МВ), проживающих в ПФО.

Материалы и методы. В Регистр больных МВ в РФ 2017 г. внесены данные 646 больных, проживающих на территории ПФО в возрасте от 1 месяца до 47 лет, в среднем 13,01±9,2г, из них 310 (48,0%) - женского и 336 (52,0%) - мужского пола. Детей до 18 лет было 477 (73,8%), взрослых - 169 (26,2%).

Результаты. Поиск генетических вариантов в гене CFTR проведен у 558 (86,4%) больных. Идентифицировано 903 патогенных аллеля (80,9%), выявлено 57 различных генетических вариантов. Аллельная частота вариантов составила: F508del - 50,4%, E92K - 8,7%, CFTRdele2,3 - 5,0%, 3849+ 10kbC- >T - 2,1%, N1303K - 1,9%, 2143delT - 1,7%, L138ins - 1,5%, 394delTT - 1,2%, G542X - 0,8%, R334W - 0,7%, S466X - 0,5%, W1282R и 3272-16T->A - по 0,4%; S1196X, 3272-16T->G, 1677delTA, W1310X, 1367del5 – по 0,3%, c.252T>A, 3944delGT, Dup ex 6b-10, R347P, L1335P, W1282X, G551D, 2789+5G>A, 2184insA – по 0,2%, R553X, R1066H, R117C, W401X, 4015delA, CFTRdele1-10, 3821delT, 621+ 1G- >T, A141D, Q290X, P988R, c.1742T>G, W19G, S945L, CFTRdele8, 1259insA, 3667ins4, c.1766+2t>C, c.743+2T>A, R1158X,

E217G, 574delA, R792X, 2043delG, G194R, с.458G>T, R1162X, 1717-1G->A, S1159P – по 0,1% (выявлены однократно). Неидентифицированными остались 213 (19,1%) аллелей. F508del в гомозиготном состоянии встречалась у 155 (27,8%), в гетерозиготном - у 253 (45,3%) больных. У 388 пациентов определен тип генотипа: 250 (64,4%) – тяжелый и 138 (35,6%) – мягкий.

Вывод. Наиболее частыми мутациями в гене CFTR у больных муковисцидозом в ПФО явились F508del, E92K и CFTRdele2,3. При этом, генетический вариант E92K в РФ встречается в 3% и занимает 3 место против 8,7% в ПФО (2 место). У больных МВ ПФО отмечено большое разнообразие вариантов в гене CFTR, связанное как с наличием автохтонных этнических групп, сохраняющих относительную замкнутость в силу культурных, языковых и религиозных особенностей, так и с миграцией населения, усиливающейся вследствие глобальных социально-экономических процессов. Генетическое обследование жителей региона должно быть продолжено.

23. АНАЛИЗ МУТАЦИЙ ГЕНА CFTR У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В УЗБЕКИСТАНЕ

Ф.М. Шамсиев¹, Ш.Б. Узакова¹

1. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Актуальность. Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее распространенных моногенных заболеваний человека. Определение частоты мутаций моногенного заболевания для конкретных популяций позволяет оптимизировать ДНК-диагностику, сократив ее себестоимость и время проведения [1].

Состояние проблемы. Целью настоящего исследования явилось определить частоту встречаемости частых мутаций гена CFTR.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 80 больных муковисцидозом в возрасте от 3 мес. до 6 лет, которые принадлежали узбекской популяции. Данные обрабатывали методом вариационной статистики по Фишеру – Стьюдента.

Результаты и обсуждения. Впервые нами были изучены 8 наиболее частых мутаций гена CFTR (2143delT, 2184insA, 3849+10kbC>T, dele2,3(21kb), F508del, G542X, N1303K, W1282X), ассоциированных с муковисцидозом, из которых были выявлены 2 достоверно значимых маркера: CFTR-F508del и CFTR-N1303K. С наибольшей частотой в изучении выборке были мутации CFTR-F508del с общей частотой 0.103. Другой выявленной мутацией явилась CFTR-N1303K с общей частотой 0.052. В одном случае была выявлена только эта мутация, в двух случаях в сочетании с CFTR-F508del.

Все дети с идентифицированными мутациями CFTR-F508del и CFTR-N1303K клинически характеризовались тяжелым течением муковисцидоза.

Выводы. Выявлена достоверная роль наиболее часто встречающиеся в Узбекистане 2 мутации гена CFTR- F508del и CFTR-N1303K.

Список литературы:

А.И. Никифорова, Д.Д. Абрамов, Г.Ю. Зобкова, А.В. Горяинова, С.Ю. Семькин, Е.Шубина, А.Е.Донников, Д. Ю. Трофимов

Определение мутаций гена CFTR у детей с муковисцидозом.

Вестник РГМУ 3, 2018 vestnikrgmu.ru.-C35-41.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РЕГИСТР

1. РЕГИСТР БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ: ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗА ТРЕХЛЕТНИЙ ПЕРИОД В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

И.Н. Гаймоленко¹, А.И. Петрова¹, Д.П. Плеско¹, А.Г. Опарина¹

1. ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Российская Федерация

Цель работы: оценить динамику показателей регистра больных МВ в Забайкальском крае за 2014 – 2017 годы.

Материалы и методы. Проанализированы данные регистра больных МВ в Забайкальском крае за 3-летний период. Оценивалась динамика некоторых анализируемых в национальном Регистре показателей. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ BIOSTAT, Microsoft Excel 2007 методами вариационной статистики.

Полученные результаты. В 2014 году в национальный Регистр были представлены данные 17 пациентов, из них 12 мужского пола (71%) и 5 - женского (29%). Средний возраст пациентов $9,8 \pm 5,9$ лет. Ежегодное увеличение численности пациентов привело к тому, что в 2017 году в Регистр включен 21 человек, из них 14 мужского пола (67%) и 7 - женского (33%). Средний возраст пациентов $9,2 \pm 4,5$ лет. Доля пациентов, диагноз которым установлен по неонатальному скринингу выросла с 35,3% (2014г) до 42,9% (2017г). Число больных с меконияльным илеусом составило 11,7% (2014г). Генотипирование было проведено в 100% случаев, общая частота идентифицированных аллелей составила 71% (выявлено у 17 человек), в 29% (у 7 человек) случаев патологический аллель выявить не удалось. Мутация F508del обнаружена у 13 (76,5%) больных. У 4 детей (23,5%) были выявлены более редкие мутации: W1282X, G542X, 2143delT.

За трехлетний период распространенность инфицирования различными микроорганизмами значительно изменилось, составляя для *S.aureus*: 64,7% - 57,1%, *P.aeruginosa* 35,3% - 47,6%. Средние показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ варьировали от $73,7 \pm 25,4$ и $75,8 \pm 22,4\%$ от должного до $67,5 \pm 22,3$ и $69,8 \pm 21,2\%$ соответственно. Объем медикаментозной терапии изменился: значительно увеличилась терапия препаратом Гианеб с 0% в 2014г до 14,2% в 2017г. Выросло число пациентов, получавших интермитирующие курсы ингаляционных антибиотиков с 35,3% в 2014г до 57,1% в 2017г, что связано с повышением числа больных с первичным и хроническим высевом *P.aeruginosa*. За период с 2014 по 2017 гг. умерло 3 ребенка, средний возраст которых составил $11 \pm 1,5$ лет, основная причина смерти – легочно-сердечная недостаточность.

Выводы. Благодаря анализу систематизированных данных появилась возможность оценивать важнейшие клинические показатели, генетический статус, объем медикаментозной терапии у больных муковисцидозом в Забайкальском крае.

2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА ПО ДАННЫМ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА 2017 ГОДА

Ю.А. Кондакова¹, А.В. Черняк², М.А. Старинова³, Т.П. Бондаренко⁴, И.Н. Гаймоленко⁴, Я.А. Даулетова⁴, Н.А. Ильенкова⁴, Т.Ю. Корнеева⁴, В.В. Мухачева⁴, Л.П. Назаренко⁴, О.Н. Одинокова⁴, Н.И. Очирова⁴, Е.Б. Павлинова⁴, Ю.С. Пинегина⁴, Н.Л. Потапова⁴, А.И. Петрова⁴, Т.А. Протасова⁴, Е.М. Реуцкая⁴, Н.И. Романенко⁴, Т.И. Сафонова⁴, И.И. Смирнова⁴, В.Н. Сероклинов⁴, О.К. Тогочакова⁴, М.Н. Филимонова⁴, В.В. Чукунов⁴, А.А. Шевлякова⁴, В.В. Шинкарева⁴

- 1. ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи», Новосибирск, Российская Федерация**
- 2. ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, Российская Федерация**
- 3. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Российская Федерация**
- 4. Региональные центры муковисцидоза, Российская Федерация**

В Российской Федерации с 2011 г активно проводится работа по ведению Регистра больных муковисцидозом. Регистр больных МВ позволяет получить представление о клинико-эпидемиологической ситуации в целом по стране и отдельно в каждом регионе, оценить качество оказания медицинской помощи, выявить проблемы в диагностике и терапии. В 2015 г в Регистре впервые представлены данные по всем федеральным округам. На территорию Сибирского федерального округа (СФО) приходится 25,5% территории России. В среднем в 2017 г население СФО составило 19306835 человек. В 2017 г в СФО входили 12 субъектов РФ. С ноября 2018 г после исключения Бурятии и Забайкалья в составе СФО остались десять регионов: Алтай, Алтайский край, Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская, Томская области, Красноярский край, Тува и Хакасия. Центром федерального округа является город Новосибирск. Национальный состав, согласно переписи 2010 года, представлен русскими (85,91%), бурятами, тувинцами, украинцами, татарами, немцами, казахами, алтайцами, хакасами, армянами, азербайджанцами, белорусами, узбеками, чувашами, таджиками, киргизами, мордвой, цыганами, башкирами, шорцами, корейцами, молдаванами, эвенками, евреями, марийцами, китайцами, удмуртами, поляками, грузинами, эстонцами, долганами. В субъектах России, входящих в СФО и приславших данные по больным МВ, живет 18769164 человек, что составляет 97,2 % от общего населения СФО в 2017 году. По данным 2017 г общее число живых больных муковисцидозом - 425, из них 71 взрослый. Умерших 8 больных, из них 5 детей. Наибольшее общее число живых пациентов зарегистрировано в Новосибирской области (НСО) – (73 пациента (17,17 %)), Красноярском крае (67 (15,76 %)), Омской (56 (13,18%)) и Кемеровской (52 (12,24 %)) областях. По сравнению с другими субъектами доля живых взрослых больных МВ была выше в НСО и Омской области и составляла 26,76 % (19) и 21,13 % (15) соответственно. В 2017 г средний возраст пациентов в СФО 10,79±8,252 лет. Возраст самого старшего пациента 47 лет. В 2017 г диагноз МВ впервые документирован у 20 пациентов, что меньше

чем в предыдущие годы. Неонатальный скрининг был проведен у 245 пациентов, у 177 больных неонатальный скрининг не проводился, отрицательный результат по показателям иммунореактивного трипсина наблюдался у 7 больных, что составило 1,62% от общего числа пациентов. Потовая проба выполнена у 416 пациентов. У 23 больных (5,31%) положительных результатов при проведении потовой пробы не получено. Генетическое исследование было проведено у 92,15% больных. Мутация F508 del встретилась в 80,95 % случаев. Доля гомозигот по F508del составляла 33,83 %. «Мягкий» генотип выявлен в 15,20 % случаях. Умершие больные имели «тяжелый» генотип в 85,71% случаев, 4 из 8 пациентов были гомозиготами по F508del. Средний перцентиль ИМТ у живых пациентов в СФО был равен 35,59 (30,67), по медиане 26,10 (от 0 до 99,86). Показатели легочной функции были оценены в 78,62 % случаев и оказались достаточно вариабельны, медианы ОФВ1 и ФЖЕЛ были равны 79,50% (от 14,50 % до 141,80 %) и 85,70% (от 13,50 % до 148,90 %) соответственно. Хроническая синегнойная инфекция диагностирована у 34,43 % больных, интермиттирующий высев встречался в 15,80 % случаев. Хронический высев золотистого стафилококка документирован у 54,24 %. Высев *V. серасиа* был зафиксирован у 6,60 %, *Achromobacter* у 4,95 %, MRSA у 0,70% больных. Высев нетуберкулезных микобактерий не зарегистрирован. Мекониальный илеус в дебюте заболевания развился у 33 детей (7,61 %), оперативное лечение проведено у большинства пациентов (28 (6,46%)). У 37,88% больных экзокринная панкреатическая недостаточность подтверждена анализом фекальной эластазы (ФЭ), ее уровень был менее 200 нг/г. У 9,65 % уровень ФЭ был выше 200 нг/г. В 46,12% случаев измерение ФЭ не проводилось. Другие проявления МВ такие как полипоз верхних дыхательных путей и синдром псевдо-Барттера встречались в 26,12 % и 2,12 % случаях соответственно. Из осложнений МВ наиболее часто встречались: поражение печени в виде цирроза (4,47%), поражение печени без цирроза (23,29%), инсулинопотребный сахарный диабет (3,76%). В терапии: 97,65% больных получали панкреатические ферменты, 93,41% препараты урсодезоксихолевой кислоты, 95,53% ингаляции с дорназой альфа, 70,82 % ингалировались гипертоническим раствором натрия хлорид. Таблетированные антибактериальные препараты назначались в 78,82% случаев, внутривенные курсы проведены у 65,88% больных, ингаляционные антибактериальные курсы получили 52,94% пациентов. Азитромицин был назначен у 31,29 % пациентов. Ингаляционные стероиды назначались в 21,17 % случаев, системные стероиды получали 3,76 % больных, кислородная терапия применялась в 3,29 %. Трансплантаций в отчетном году не проводилось. Заключение. В СФО имеется высокая частота «тяжелых» генотипов. Есть определенный процент пациентов, которым диагноз не подтвержден согласно диагностическим критериям муковисцидоза ECFS, 2013. В целом в СФО доступна своевременная диагностика МВ. Средний ИМТ по СФО был ниже 50 перцентилья. В микробном «пейзаже» респираторного тракта встречаются такие высокопатогенные микроорганизмы как *V. серасиа* и *Achromobacter*. В базисной терапии МВ представлены все группы препаратов согласно рекомендациям, указанным в Национальном консенсусе, 2016 г. Следует отметить, что почти у половины пациентов наличие и степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы не подтверждены анализом фекальной эластазы. Однако высокий процент пациентов получает терапию

панкреатическими ферментами. Имеет место высокий процент назначения препаратов УДХК, при этом больше половины пациентов не имеют поражения печени согласно данным регистра. Использование разных форм антибиотиков сопоставимо с количеством больных, имеющих хронический высеv синегнойной инфекции. Высокая частота применения дорназы альфа связана с доступностью препарата за счет средств федерального бюджета. Представленные в регистре клинико-эпидемиологические характеристики, делают очевидными ряд проблем и вопросов, решение которых должно привести к улучшению качества оказания помощи больным муковисцидозом в округе.

3. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Е.И. Кондратьева¹, А.Ю. Воронкова¹, В.Д. Шерман¹, Е.К. Жекайте¹,
С.А. Красовский^{1,2}, Е.Л. Амелина², А.В. Черняк², И.К. Ашерова³, И.Е. Зильбер³,
Ю.В. Горина³, О.И. Симонова³, М.А. Мухина³, О.Г. Зоненко³, С.Ю. Семейкин³,
В.С. Леднёва³, Л.В. Ульянова³, В.Н. Ивлева³, Т.В. Сташкевич³, Т.А. Филимонова³,
В.В. Смирнова³, Е.В. Стежкина³, О.Б. Новикова³, И.Л. Алимова³, М.Э. Алексанян³,
Е.В. Закурнаева³, Ю.Э. Калинина³

1. ФГБНУ «Медико Генетический Научный Центр», Москва, Российская Федерация

2. ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России», Москва, Российская Федерация

3. Региональные центры муковисцидоза, Российская Федерация

Цель: провести анализ состояния больных муковисцидозом в ЦФО.

Материалы и методы: использованы данные регистра больных МВ РФ за 2017 год. В регистр больных муковисцидозом РФ 2017 включены данные 3546 пациентов. В состав ЦФО входят 18 регионов. Данные в регистр в полном объеме представляют 9 регионов. Из остальных 9 регионов данные больных представлены частично другими центрами.

Результаты: Всего в ЦФО наблюдаются 948 пациентов (468 жен, 480 муж), из них 276 (24,57%) составляют взрослые больные. Наибольшее число больных наблюдается в г. Москва – 395 (41,6%), на 2 месте Московская область – 203 чел (21,4%), более 5% составляют больные Воронежской области – 60 (6,32%) и Ярославской области – 48 (5,06%) пациентов. Количество взрослых больных в Москве составило 131 чел (47,46%), в МО 49 чел (17,75%), в Воронежской и Ярославской областях - по 18 чел (6,52%), 10 взрослых больных наблюдаются в Тульской области (3,62%). Из всех больных ЦФО живы 930 пациентов. Из них 669 дети, 261 взрослые (старше 18 лет). 18 человек (7 жен, 11 муж) умерло в 2017 году, из них 15 взрослых, 3 детей. Средний возраст смерти составил $23,5 \pm 8,32$, Ме 26,6 (7,7). Среди причин смерти 61% составляют бронхолегочные осложнения, 5,5% патология печени, 22,2% трансплантация легких, в 11,1% случаев причина смерти не была связана с муковисцидозом.

Средний возраст больных МВ в ЦФО в 2017 году составил $M \pm SD 13,58 \pm 10,23$, Ме (IQR) 10,79 (14,69), средний возраст постановки диагноза $3,5 \pm 6,7$ (Ме (IQR) 0,5 (3,9)). В 2017 году выявлено 40 новых пациентов с МВ.

ДНК диагностика проведена 906 пациентам (95,56%), из них обе мутации определены у 91,6%, у 65 пациентов (7,17%) определен только один генетический вариант, у 11 больных (1,2%) мутации не выявлены. 659 (79,58%) больных имеют тяжелый генотип, 169 (20,41%) – мягкий.

616 больных (66,25%) округа наблюдаются с хроническим ростом MSSA, 67 (7,2%) с MRSA. 265 (28,4%) больных имеют хронический рост *Pseudomonas Aeruginosa*. Среди детей распространенность синегнойной палочки составляет 22%, у взрослых 44% ($p < 0,0001$). У 60 больных (6,45%) отмечается рост *Achromobacter*, у 51 (5,48%) – рост *Stenotrophomonas Maltophilia*, 50 пациентов (5,37%) – рост *Bcc* (13% среди

взрослых, 2.3% среди детей ($p < 0,0001$). У 6 пациентов выявлен рост бактерий микобактериоза.

Среди осложнений МВ у 20 больных выявлен АБЛА (2,15%), пневмоторакс у 6 больных, 14 (1.5%) наблюдались с легочным кровотечением, цирроз печени с и без портальной гипертензией - 7,09%, количество больных с МЗСД составило 36 (3,87%). 240 пациентов наблюдались с полипозом полости носа (25,8%).

В округе 19 больных наблюдаются после проведения трансплантаций, из них 3 детей – 3 больных после трансплантации печени, 16 больных после трансплантации легких. В 2017 году проведено 4 трансплантации легких.

Заключение: анализ состояния больных муковисцидозом в ЦФО диктует необходимость оптимизации работы для полного ДНК обследования больных. Необходимо проведение работы по охвату регионов, которые не участвуют в заполнении регистра, организации в них центров муковисцидоза.

ДИАГНОСТИКА И СКРИНИНГ

1. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА МУКОВИСЦИДОЗ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА КИШЕЧНЫХ ОРГАНОИДОВ И ФОРСКОЛИНОВОГО ТЕСТА

Н.В. Булатенко^{1,2}, А.С. Ефремова¹, Т.Б. Бухарова¹, Е.К. Жекайте^{1,3},
Н.Ю. Каширская¹, Е.И. Кондратьева^{1,3}, Д.А. Девришев², Д.В. Гольдштейн¹

1. *ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Российская Федерация*
2. *ФГБОУ ВО МГАВМиБ - МВА имени К.И. Скрябина, Москва, Российская Федерация*
3. *ГБУЗ МО «МОКДЦД, Московская область, Мытищи, Российская Федерация*

Актуальность. Метод кишечных органоидов (КО) и форсколиновый тест позволяют оценить функцию канала CFTR. Эти методы применимы для подтверждения или исключения диагноза муковисцидоз (МВ), если мутации не обнаружены или неизвестна их клиническая значимость.

Состояние проблемы. У пациента 2006 г.р. выявлены множественные двухсторонние бронхоэктазы, пограничные значения потовой пробы, панкреатическая эластаза 1 > 500 мкг/г. По данным MLPA и скрининга на 34 частые мутации найден один патогенетический вариант с.2052dupA (2184insA, p.Gln685THrfs84). Эта мутация I класса (сдвиг рамки считывания) относится к распространенным и вызывает характерную для МВ клиническую картину. Вторая мутация не выявлена. Диагноз МВ у пациента не подтвержден. Оценка функции белка CFTR и степени тяжести генотипа CFTR пациента была проведена с помощью метода КО и форсколинового теста.

Материалы и методы. Из ректальных биоптатов пациента была получена стабильная культура КО. Для форсколинового теста КО окрашивали Calcein AM и обрабатывали форсколином (5 мкМ; 1,5 ч), корректор VX-809 (5 мкМ) добавляли на стадии посева. В качестве контролей использовали культуры КО, полученные от здорового добровольца и больного МВ (F508del/F508del).

Результаты и обсуждения. Органоиды имеют редуцированный люмен и отличаются от КО с нативным CFTR, что предполагает наличие второго патогенетического варианта. Увеличение объема КО при стимуляции форсколином свидетельствует об остаточной функции белка CFTR. VX-809 усиливает ответ на форсколин. Вероятно, не установленная мутация является «мягкой» и относится к IV-VI классу. Вывод. При помощи метода КО и форсколинового теста показано наличие второго патогенетического варианта у пациента. Полученные результаты являются основанием для проведения секвенирования гена CFTR и окончательной постановки диагноза.

Работа выполнена в рамках Госзадания для ФГБНУ «МГНЦ».

2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Т.Г. Васильева¹, А.В. Калмыкова¹

1. Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи, Краевая детская клиническая больница №2, Владивосток, Российская Федерация

Актуальность. Последние годы характеризуются увеличением детей с орфанными заболеваниями, что связано со многими причинами, в том числе и с внедрением в практику врача современных методов диагностики генетически детерминированной патологии.

Состояние проблемы. Хронические неспецифические заболевания бронхолёгочной системы у детей раннего возраста - это сложная мультидисциплинарная проблема педиатрии. Актуальность её обусловлена гетерогенностью причин, редкостью патологии, ограниченным практическим опытом педиатров в работе с данным контингентом больных.

Материалы и методы. Представлен пример диагностического поиска причины хронического бронхолёгочного заболевания у ребенка (динамическое наблюдение с 6 месяцев до 1 г.10 месяцев жизни).

Результаты и обсуждения. В процессе анализа клинико-anamnestических, лабораторных, инструментальных показателей ребёнка были выявлены следующие данные. Ранняя манифестация респираторного синдрома у доношенного: в первый день РДС, врожденная пневмония, перевод на ИВЛ, кислородозависимость в течение 1,5 месяцев, прогрессирующее поражение легких (КТ – формирование к 8 мес. диффузного пневмосклероза, парасептальной эмфиземы, интерстициального заболевания лёгких - ИЗЛ), повторные пневмонии в анамнезе, убедительных доказательств внутриутробного инфицирования не получено (заключение - бронхолёгочная дисплазия доношенного, ЛГ1 степени).

Задержка физического развития: белково-энергетическая недостаточность от легкой до средней степени тяжести. Фекальная эластаза 1 более 500 мкг/г, минимальная, транзиторная стеаторея 1и 2 типа, хлориды пота (метод проводимости) – 36 и 44 ммоль/л (убедительных доказательств муковисцидоза не получено), альфа -1 антитрипсин – норма.

Раннее поражение ЦНС: в раннем неонатальном периоде - отек головного мозга, судорожный синдром, в динамике – задержка моторных функций, мышечная гипотония, к 1,5 годам – ДЦП, спастическая диплегия (на КТ головного мозга – без особенности). Врожденная катаракта. Неонатальный скрининг проведен только на гипотиреоз. ТТГ резко повышен, более 350 мкЕд/л. Диагностирован врожденный гипотиреоз. Проводилась заместительная терапия. В процессе поиска причинных факторов поражения легких были исключены первичный иммунодефицит, врожденные нарушения обмена аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального β-окисления жирных кислот (методом тандемной масс - спектрометрии). Объективно максимальные изменения были выявлены в легких (повреждение интерстициальной ткани с формированием фенотипичных признаков хронической гипоксемии), ЦНС на фоне врожденного гипотиреоза. Это

позволило в 6,5 мес. выставить диагноз - синдром «Мозг – лёгкие - щитовидная железа» (МЛЩЖ). Для верификации диагноза ребенок был направлен в ФГАУ МЗРФ «НЦЗД», где были проведены биопсия легких (заключение – хронический интерстициальный пневмонит младенцев), генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования (выявлена патогенная нуклеотидная замена с943_980delins TGCAGCСТА в гетерозиготном состоянии в гене NKX2.1), что окончательно подтвердило выставленный диагноз.

Выводы. Представленный клинический случай подтверждает необходимость внедрения методов генетического тестирования новорожденных с детским интерстициальным заболеванием легких для ранней верификации диагноза и своевременного начала лечения.

3. ОТДЕЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА МУКОВИСЦИДОЗА

Т.Г. Васильева¹, С.В. Воронин¹

1. Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи, Владивосток, Российская Федерация

Актуальность. Несмотря на накопленный опыт проведения неонатального скрининга на муковисцидоз (МВ), сохраняется проблема его качественного исполнения, информативности полученных результатов в процессе верификации диагноза.

Состояние проблемы. Муковисцидоз (МВ) остаётся тяжёлым заболеванием детского возраста. Увеличение удельного веса взрослых пациентов в 9,5 раза сокращение сроков верификации диагноза в 5,3 раза подтверждают эффективность проводимой работы с данным контингентом больных в Приморском крае. Однако практически ежегодно фиксируются случаи поздней диагностики МВ, несмотря на внедренную систему его выявления.

Материалы и методы. Изучен уровень неонатального иммунореактивного трипсина (IRT ng/ml; лаборатория «Victor», Финляндия) в крови 63729 новорождённых (2016-2018 г.г.). Для верификации диагноза определяли уровень хлоридов пота: методом титрования на аппарате «Nanoduct» (Wescor Inc., США), учитывали известные риски по клиничко-anamнестическим данным.

Результаты и обсуждения. При проведении первого исследования IRT гипертрипсиногемия была выявлена у 782 новорожденных (1,22%), средний уровень IRT составил $115,75 \pm 19,76$ ng/ml. Самый высокий показатель был у ребенка с трисомией 18 пары хромосом (более – 300 ng/ml). Для проведения второго этапа были доставлены пробы 697 новорожденных (89,13%). Не была представлена для ре-теста кровь 11 детей, погибших в раннем неонатальном периоде: синдром Эдварса (1), атрезия кишечника (2), критические пороки сердца (2), тяжелые внутриутробные инфекции с полиорганным поражением, морфофункциональная незрелость недоношенных (6). Кроме этого, 74 пробы не доставлены в связи с переездом детей с постоянного места жительства (7), отказами родителей от второго этапа исследования (12), техническими дефектами забора крови, не соблюдением сроков доставки материала по объективным (болезнь новорожденного) и субъективным причинам (55). При проведении ре-теста гипертрипсиногемия была выявлена у 176 новорождённых (средние значения IRT $65,26 \pm 23,13$ ng/ml), что ориентировочно, без учета не доставленных проб, составило 0,28% от всех рожденных детей и 25,25% от группы детей с первым положительным тестом. В динамике, по результатам исследования хлоридов пота и ДНК диагностики, МВ был верифицирован у 6 детей (в среднем 1:10621), 6 детей взяты под динамическое наблюдение с неопределенным диагнозом при положительном неонатальном скрининге на МВ. Имеется еще одна группа риска по МВ – это более 6% детей с повышенным ре-тестом, не прошедшие этап исследования хлоридов пота (без ДНК).

Выводы. Проведенный анализ еще раз подчеркивает важность этапов скрининга

на МВ, с учетом влияния ряда патологических состояний, на уровень ИРТ. Актуальным остается проведение аудиторской проверки работы родильных домов, детских поликлиник с целью повышения качества забора, транспортировки биологических проб, информированности родителей, врачей по данной проблеме, уровня преемственности между ЛПУ.

Под динамическим наблюдением должны находиться не только дети с верифицированным МВ, с неопределенным диагнозом, но и группа с гипертрипсиногенемией, не прошедшие по разным причинам, последующие этапы диагностического поиска (минимум до 3х лет жизни).

4. ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА

Е.А. Козлова¹

**1. КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича»,
МЗ РФ, г. Хабаровск.**

Муковисцидоз (МВ) – наиболее частая наследственная полиорганная патология, характеризующаяся выраженной генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. В Хабаровском крае диагноз МВ установлен 43 больным, из них 35 это дети. Среди наблюдаемых детей 34,8% это дети старше 12 лет. Дети до года 5,4%, до 3-х лет 20%, 3-6 лет 17%, 6-9 лет 22,8%. Благодаря проведению неонатального скрининга 48,6% детей диагноз установлен на 1-2 месяце жизни, до появления клинических признаков заболевания. Как показывает наш опыт, не всегда отметка в выписном эпикризе о взятии неонатального скрининга помогает врачу в диагностике заболевания т.к. часто (2 из наших больных – 5,7%) анализ крови «теряется» на пути в медико-генетическую лабораторию. В этих случаях в постановке диагноза помогает знание клинической картины заболевания. Диагноз на основании клинической картины был установлен 45,7% больных, из них в 11,4% случаев отмечалась клиника мекониевого илеуса. В настоящее время под нашим наблюдением находится больная 2001 года рождения, диагноз которой был установлен в возрасте 16 лет. Ребёнок длительно (более 8 лет) наблюдался у пульмонолога, торакальных хирургов с диагнозом хронический бронхит. В клинической картине – постоянный кашель с отхождением гнойной мокроты, периодически возникающее затрудненное носовое дыхание. Неоднократно проводились санационные бронхоскопии, рентгенологическое обследование. Диагноз муковисцидоз был заподозрен после проведения очередного СКТ легких, где были выявлены бронхоэктазы. В бронхоальвеолярном лаваже высея синегнойной палочки. Трижды проведена потовая проба (нанодакт): 80-100-96 ммоль\л. Дефицита веса у ребенка не отмечалось. При определении уровня эластазы кала панкреатической недостаточности не выявлено (580 мкгЭ\г). Несмотря на внедрение в повседневную практику скрининга на генетические заболевания знание клинической картины болезни, а также настороженность врачей педиатров должны обеспечивать своевременную диагностику редких заболеваний.

5. НЕКОТОРЫЕ ОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С МУКВИСЦИДОЗОМ

Н.М. Лаптева¹, М.А. Скачкова¹, С.М. Коннова¹, О.М. Маркова², О.В. Никитина²

1. Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация

2. Детская городская клиническая больница, Оренбург, Российская Федерация

Актуальность: Муковисцидоз (МВ) – системное мультиорганное наследственное заболевание с поражением эндокринных желез. В последние годы продолжительность жизни больных возрастает, при этом увеличивается и частота осложнений и сопутствующей патологии.

Состояние проблемы: эндокринная система у детей с МВ.

Материал и методы: Анализ 50 историй болезней 44 детей с МВ в возрасте с 1 года до 18 лет, находившихся в пульмонологическом отделении ДГКБ в 2018 году.

Результаты и обсуждения: Диагноз МВ базировался на общепринятых методах исследования, включая генетическое. Всем пациентам проведены: общеклинические и биохимические анализы крови (в том числе определен уровень глюкозы), рентгенограмма грудной клетки, УЗИ брюшной полости, ЭКГ, ЭХО КГ, спиротест (с 6 лет), анализ крови на ТТГ, Т4, по показаниям: УЗИ щитовидной железы, уровень HbA1c, оральный глюкозотолерантный тест. Все консультированы кардиологом, оториноларингологом; по показаниям – эндокринологом. Распределение по возрасту: основную массу составили дети от 1 года до 7 лет (21 человек), с 10 до 18 лет – 14 человек. У всех больных установлена смешанная форма заболевания, у 70% - диагностирована мутация delF508. Самыми частыми были отклонения со стороны щитовидной железы. Диффузный нетоксический зоб в состоянии эутиреоза выявлен у 42%, что потребовало назначения препаратов йода. Субклинический гипотиреоз - у 15,9%. Этой группе пациентов назначен левотироксин. Нарушения углеводного обмена обнаружены только у 2 детей (4,5%). У первого пациента в возрасте 17 лет зафиксирована гликемия натощак (глюкоза венозной крови 6,0 ммоль/л, HbA1c 6,2%, глюкоза и ацетон мочи отрицательные). Назначена диета с ограничением быстроусвояемых углеводов. У второго пациента уже в возрасте 16 лет выставлен сахарный диабет, ассоциированный с МВ. Получает инсулинотерапию.

Выводы: Из всех эндокринных заболеваний у детей с МВ преобладает патология щитовидной железы, что можно объяснить йодным дефицитом региона. Нарушения углеводного обмена у детей с МВ выявлены у 4,5%. Выявленные изменения диктуют необходимость динамического наблюдения, регулярного обследования и лечения

6. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ПАТОГЕНАМИ

В.С. Леднева¹, Л.В. Ульянова¹, М.И. Талыкова¹, Н.С. Бурдина¹

1. Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Актуальность. На фоне колонизации традиционной для муковисцидоза (МВ) микрофлоры прогрессирующее ухудшение функции легких связано с персистенцией герпесвирусов (ГВИ) и внутриклеточных патогенов (хламидий, микоплазмы), (ВКП).

Состояние проблемы. В настоящее время остаются актуальными вопросы серологической диагностики полного спектра инфекционных возбудителей при МВ с формированием протокола оптимального комплексного лечения.

Материалы и методы. Методом ИФА и ПЦР сыворотки крови обследовано 35 больных смешанной формой муковисцидоза, возраст - от 2 мес. до 7 лет, инфицированных *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), в периоде обострения. Все пациенты получали комплексное лечение согласно стандарту терапии больных муковисцидозом и препарат виферон. В 1 группе (25 детей), назначали пролонгированную терапию вифероном: двукратное ректальное введение свечей в возрастной дозе, 10 дней, затем 1 мес. по схеме: понедельник, среда, пятница 2 раза в день; контрольной группе (10 детей), назначали терапию стандартным курсом: ректальное введение свечей виферона в течение 5 дней.

Результаты и обсуждения. Период ремиссии после пролонгированного курса виферона удлинился до 4 мес., у больных группы контроля - 3 мес. Элиминация IgM к вирусам ВЭБ и ЦМВ произошла через 3 мес., у группы контроля IgM к вирусам ВЭБ и ЦМВ сохранялись 6-8 мес. Снижение титра IgG к хламидиям, а также элиминация IgM к *M. pneumoniae* у больных 1 группы происходила через 2 мес. у группы контроля персистенция IgM к *M. pneumoniae* сохранялась 4-6 мес., снижение титра IgG к *Ch. pneumoniae* регистрировалось через 7-8 мес. Обострение у больных 1 группы (23 из 25 больных) характеризовалось менее выраженным синдромом бронхообструкции и преимущественно бронхитическим вариантом, в группе контроля обострение протекало по пневмоническому типу (8 из 10 больных).

Выводы. Пролонгированный курс виферона у больных муковисцидозом, инфицированных ГВИ, микоплазмой и хламидиями позволяет элиминировать возбудителей в более короткие сроки и уменьшить тяжесть обострения заболевания.

7. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХЛЕТНЕГО КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ВЫЯВЛЕННЫМИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

Е.Б. Павлинова¹, Т.И.Сафонова², И.А.Киршина¹, Т.Ю.Корнеева², А.А.Шевлякова², Н.А.Басюкова², А.Г.Мингаирова¹

1. Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

2. Областная детская клиническая больница, Омск, Россия

Актуальность. Внедрение неонатального скрининга (НС) на муковисцидоз (МВ) позволяет проводить раннюю доклиническую диагностику заболевания. Начало терапии с первых месяцев жизни способствует улучшению прогноза заболевания. Состояние проблемы. На территории Омской области НС на МВ начат с 2006 года. За 12 лет выявлено 29 больных, из них самому старшему ребенку 11 лет, самому младшему – 3 месяца, доля детей раннего возраста на конец 2018 года составила 20,7% (6 человек). Цель исследования: оценить клиническую эффективность НС на МВ по результатам трехлетнего катамнестического наблюдения за больными.

Материалы и методы. Проведено одномоментное ретроспективное сравнительное исследование. Выполнен анализ амбулаторных карт 37 детей с МВ, из них у 23 диагноз был установлен на основании НС (основная группа), и в 14 случаях – по данным клинической картины заболевания (контрольная группа). Оценивалось клиническое состояние детей по достижении ими возраста 3 лет.

Результаты и обсуждения. Медиана возраста установления диагноза в основной группе составила 1,5 [1; 2] месяца против 7,8 [3,5; 26] месяцев в контрольной группе ($p=0,001$, Манна-Уитни). В основной группе наблюдалась меньшая частота обострений: 1 [0; 2] раз в год против 3 [2; 4] эпизодов в год в контрольной группе. ($p=0,001$, Манна-Уитни). Мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы к возрасту 3 лет наблюдались у 71% детей контрольной группы и только у 13% основной ($p=0,001$, Фишера). Хроническую инфекцию *Pseudomonas aeruginosa* перенесли 61% детей основной и 43% больных контрольной группы ($p=0,468$, хи-квадрат с поправкой Йетса). Дети обеих групп были сопоставимы по показателям физического развития ($p=0,604$ для роста, $p=0,521$ для веса, Манна-Уитни).

Выводы. У детей, выявленных благодаря НС, на фоне раннего начала терапии симптомы со стороны органов дыхания менее выражены.

8. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ В УЗБЕКИСТАНЕ

Ш.Б. Узакова¹, Н.И. Зуфарова¹

**1. Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр педиатрии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан**

Актуальность. Муковисцидоз (МВ) входит в число наиболее частых наследственных заболеваний. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в среднем в мире МВ встречается с частотой 1:2500–3000 новорожденных [1].

Состояние проблемы. Оценить эффективность современных технологий ранней диагностики муковисцидоза у детей.

Материал и методы. В настоящей работе представлены данные обследования 22 больных муковисцидозом в возрасте от 3 мес. до 6 лет. Данные обрабатывали методом вариационной статистики по Фишеру-Стьюденту.

Результаты и обсуждения. На тяжесть течения и исходы муковисцидоза существенное влияние оказывало своевременность госпитализации и постановка диагноза. Скрининговое обследование показало высокий уровень иммунореактивного трипсина более чем 100 ± 15 нг/мл у 60% детей, более 150 ± 17 нг/мл у 20% и больше 250 ± 18 нг/мл у 20% больных муковисцидозом, что и являлся группой риска на муковисцидоз. У наблюдаемых нами детей преобладала мутация delF508 и составила $45,6 \pm 1,3\%$. При исследовании потового теста результаты были положительными у 10 больных, самым низким из положительных результатов был 89 ммоль/л и самым высоким 135 ммоль/л. Среднее содержание хлоридов пота составило $115,6 \pm 4,8$ ммоль/л.

Выводы. Таким образом, информативными диагностическими аспектами больных муковисцидозом являются высокая частота мутации гена МВТР delF508 и положительные результаты потовой пробы, позволяющие своевременно проводить коррекцию терапии.

Список литературы.

1. Baranov A.A, Kapranov N.I, Kashirskaya N Y , et al. Diagnostic Problem sof Mucoviscidosis and Ways of Solutionin Russia. Pediatric pharmacology. 2014; 11 (6): 16–23.

9. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА МУКОВИСЦИДОЗ У НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Т.А. Шуматова^{1,2}, Л.А. Григорян^{1,2}, Н.Г. Приходченко^{1,2}, С.В. Воронин^{1,2}, Р.В. Ротман^{1,2}

1. Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

2. ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированной видов медицинской помощи», Краевая медико-генетическая консультация, Владивосток, Российская Федерация

Актуальность. Муковисцидоз (МВ) – одно из наиболее частых моногенно наследуемых заболеваний с полиорганной манифестацией, требует дорогостоящего полимедикаментозного лечения, может приводить к ранней инвалидизации и низкой продолжительности жизни больных. Учитывая значительный прогресс в области ранней, в том числе и пренатальной диагностики МВ возможно оказание высокотехнологической помощи с применением генной инженерии.

Целью данного исследования является анализ распространенности МВ среди новорожденных детей в Приморском крае (ПК) за период с 2016 по 2018 годы.

Материалы и методы. Нами обработаны данные неонатального скрининга на муковисцидоз по ПК за 2016-2018 годы, который проводился в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания».

Результаты и обсуждение. В 2016 году в ПК проведено 23 252 исследования на ИРТ, в том числе 305 ретестов с получением 65 положительных результатов, выявлено 2 первично больных. В 2017 году проведено 20 713 исследований на ИРТ, из них 242 ретеста с получением 58 положительных результатов, также выявлено 2 первично больных. В 2018 году проведено 18124 скрининговых исследований, 221 ретест и 52 случая положительного ретеста, введены в регистр 2 больных детей и 1 взрослый, который обратился в клинику по поводу бесплодия.

Выводы. За 2016-2018 годы проведено 62089 исследований, первично выявлено 6 случаев МВ среди новорождённых детей, что соответствует частоте МВ в РФ по данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (1:10000 новорожденных).

Необходимо продолжать проведение неонатального скрининга на муковисцидоз для раннего выявления больных МВ. За 2016-2018 годы в связи с отмечающейся тенденцией снижения рождаемости уменьшилось количество исследований на ИРТ, однако сохраняются повышенный уровень неонатальной гипертрипсиногемии (1,22%), по сравнению с мировыми показателями - в 0,5-1% случаев, что требует чёткого соблюдения регламента и сроков проведения неонатального скрининга.

МИКРОБИОЛОГИЯ

1. EVOLUTION OF THE SPECTRUM OF PULMONARY INFECTIONS IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS IN REPUBLIC OF MOLDOVA FOR A PERIOD OF 10 YEARS

S.Sciuca¹, L. Balanetchi¹, R. Selevestru¹, A. Ceban², N. Barbova²

1. State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova

2. Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova

Background. Early identification of pathogen microorganisms in sputum of patients with cystic fibrosis (CF) is very important, to ensure a better quality of their life.

Aim. The role of pulmonary infections in CF patients from Republic of Moldova and the characteristics of the frequency of germs involved in chronic bronhopulmonary processes, during a period of 10 years.

Methods. At the Cystic Fibrosis Center from 44 to 68 patients were monitored, with age between 2 months – 40 years. This retrospective study includes microbiological analyses of the sputum of these patients, over a period of 10 years (2009–2018). Bacteriological examination of sputum was performed with the device „WalkAway-96” (Siemens, Germania).

Results. There is an increasing of airway colonization with *S.aureus* in CF patients from 58,5% to 68,42% over 10 years. *Ps.aeruginosa* lung infections have a high frequency, with a progressive increase over 10 years: 2009 – 48,8%, 2010 – 44,44%, 2011 – 47,27%, 2012 – 49,12%, 2013 – 61,67%, 2014 – 63,32%, 2015 – 60,65%, 2016 – 57,14%, 2017 – 57,35%, 2018 – 52,17%. The bacteriological sputum research found at 1/3 of patients mixed lung infections with *S.aureus* and *Ps.aeruginosa*. Chronic lung infection with *Burkholderia cepacia* complex was detected for the first time in a CF patient in 2012 (1,75%) and in 2013 – 5,0%. *Stenotrophomonas maltophilia* was found in 2013 in 2 CF patients with pulmonary infection (3,33%), 3 patients with *Aspergillus* lung infection. In the absence of neonatal screening, CF is suspected based on clinical signs, which contributes to a late diagnosis and increase the risk of lung infections with aggressive germs.

Conclusion. Pulmonary infections with *S.aureus* and *Ps.aeruginosa* in patients with cystic fibrosis in Republic of Moldova have a very high frequency, episodic in lung samples was detected *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Aspergillus*.

2. ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ В СИБИРИ.

О.И. Альховик¹, И.О. Мешков¹

1. Новосибирский НИИ туберкулёза МЗ РФ, Новосибирск, Россия

Цель исследования: определить спектр лекарственной устойчивости изолятов нетуберкулезных микобактерий (НТМ), выделенных от пациентов противотуберкулезных учреждений Сибирского Федерального округа.

Введение: НТМ обладают природной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам и антибактериальным препаратам широкого спектра действия. Ежегодно увеличивается число людей, входящих в группы риска по развитию микобактериоза (пациенты с ВИЧ-инфекцией, пациенты после трансплантации органов, лица с ХОБЛ, бронхоэктазами, муковисцидозом, лица с иммуносупрессией).

Материалы и методы: изоляты НТМ, выделенные культуральным методом и идентифицированные методом ПЦР-гибридизации на стрип-полосках. Лекарственную устойчивость тестировали с помощью метода определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) культуральным методом с применением наборов TREK Diagnostic Systems. Использовали 61 панель для медленнорастущих микобактерий (SLOWMYCO), 41 – для быстрорастущих (RAPMYCO).

Результаты: В молекулярно-биологической лаборатории ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России в период 2015-2018 гг. был генотипировано 102 изолятов НТМ, направленных на видовую идентификацию из лабораторий Сибирского региона. Видовой спектр был представлен следующим образом: *M. fortuitum* – 27 (26,5%), *M. gordonae* – 7 (6,9%), *M. intracellulare* – 25 (24,5%), *M. abscessus* – 14 (13,7%), *M. kansasii* – 10 (9,8%), *M. avium* – 19 (18,6%).

Вывод: Виды быстрорастущих НТМ (*M. abscessus* и *M. fortuitum*) статистически значимо различаются по резистентности к кларитромицину, моксифлоксацину, тобрамицину и ципрофлоксацину. Среди медленнорастущих НТМ (*M. avium*, *M. gordonae*, *M. intracellulare* и *M. kansasii*.) отмечаются статистически значимые различия по спектру устойчивости к амикацину, доксициклину, изониазиду, линезолиду, моксифлоксацину, рифампицину, триметоприму, ципрофлоксацину, этамбутолу и этионамиду.

3. РАННЕ НЕИЗВЕСТНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ В МИКРОБИОМЕ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА.

К.М. Кардава¹, Т.Е. Лазарева¹, Г.В. Тец¹, Т.Е. Гембицкая¹, А.Г. Черменский¹,
А.В. Зинченко¹, В.В. Тец¹

*1. ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова, кафедра микробиологии и
вирусологии имени Д.К. Заболотного, Санкт-Петербург, Российская
Федерация*

Введение. Новые генетические методы изучения состава микробиоты респираторного тракта больных муковисцидозом сделали очевидным существование большого количества неизвестных до этого бактерий, которые могут иметь значение в формировании хронического воспалительного процесса при данном заболевании.

Цель. Выявление бактерий, ранее неизвестных и ранее некультивируемых при муковисцидозе, изучение их свойств, включая данные о строении генома бактерий с выявлением генов патогенности и антибиотикоустойчивости, необходимы для разработки нового алгоритма микробиологического исследования и методов диагностики, а так же новых, эффективных схем лечения. и профилактики

Материалы и методы. Патологический материал: промывные воды бронхов, мокрота, мазок со слизистой носоглотки больных муковисцидозом с НДП. Всего обследовано 25 пациентов, в возрасте от 1,5 лет до 61 года. Питательные среды в составе тест-системы «Выбор Антибиотика» (Новые Антибиотики, Россия) и Колумбийский агар (Oxoid, Великобритания). Белковый спектр - масс-спектрометра Bruker (Bruker Corporation, США), биохимическую активность - автоматической тест-системы Vitek-2 (bioMerieux, Франция), полногеномное секвенирование, секвенирование гена, кодирующего 16S rRNA на секвенаторе HiSeq 2000(Illumina, США).

Результаты. Выделены и изучены более 300 чистых культур, в том числе *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, из них более 50 ранее не описаны при данной патологии, такие как *Bacillus licheniformis*, *Bacillus pumilus*, что может говорить об их возможном участии в развитии данного заболевания. Выделен ранее неизвестный вид, *Chryseobacterium mucoviscidosis*, ранее не встречавшийся при данной патологии. Данный вид обладает генами антибиотикорезистентности по отношению к ванкомицину, тетрациклину, блеомицину и тейкопланину.

Выводы. В ходе исследования были выделены штаммы (*Bacillus licheniformis*, *Bacillus pumilus*), не описанные при данной патологии. Выделен ранее неизвестный вид *Chryseobacterium mucoviscidosis*. Полученные результаты свидетельствуют о важности и необходимости дальнейшего изучения связи выделенных бактерий с развитием инфекций НДП.

4. СПОРООБРАЗУЮЩИЕ БАКТЕРИИ В МИКРОБИОТЕ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

К.М. Кардава¹, Т.Е. Лазарева¹, Г.В. Тец¹, Т.Е. Гембицкая¹, Е.И. Смирнова¹, В.В. Тец¹

1. ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова, кафедра микробиологии и вирусологии имени Д.К. Заболотного, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В схемах антибиотикотерапии инфекций НДП у больных муковисцидозом не учитываются спорообразующие бактерии, присутствующие в составе микробиоты. Их роль в патогенезе инфекций НДП недостаточно изучена, между тем они являются источниками сохранения и распространения генов антибиотикорезистентности.

Цель. Выявление носителей спорообразующих бактерий среди пациентов с муковисцидозом, осложненным хроническими инфекциями НДП в возрасте от 1 года до 60 лет, выделение и идентификация чистых культур, определение антибиотикочувствительности, оценка распространенности в исследуемой группе.

Материалы и методы. Патологический материал: промывные воды бронхов, мокрота, мазок со слизистой носоглотки (дети до 2 лет) больных муковисцидозом, осложненным инфекциями НДП; Питательные среды в составе тест-системы «Выбор Антибиотика» (Новые Антибиотики, Россия) и Колумбийский агар (Oxoid, Великобритания). Морфологию бактерий изучали при помощи микроскопа AxioStar plus Carl Zeiss (Германия), белковый спектр - масс-спектрометра Bruker (Bruker Corporation, США), биохимическую активность - автоматической тест-системы Vitek-2 (bioMerieux, Франция), секвенирование гена, кодирующего 16S rRNA на секвенаторе HiSeq 2000 (Illumina, США).

Результаты. Из материала, полученного от 25 больных с муковисцидозом, осложненным инфекциями НДП, выделено более 300 чистых культур, из которых 56 представлены спорообразующими микроорганизмами. В исследуемой группе выявлено 18 носителей спорообразующих бактерий, что составляет 72 % от общего числа обследованных. Полученные штаммы относятся к семейству Bacillaceae: *Bacillus pumilus*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus cereus*, а также штаммы, имеющие низкую достоверность идентификации молекулярно-генетическими методами, что требует дальнейшего изучения. Большинство полученных штаммов не описаны ранее у больных с данным заболеванием. Все спорообразующие штаммы характеризовались множественной устойчивостью к антибиотикам.

Выводы. Выделены и изучены спорообразующие бактерии, ранее не описанные при данной патологии, что говорит об их возможном участии в развитии данного заболевания. Исходя из результатов проведенного исследования, пристальное внимание к спорообразующим бактериям необходимо для подбора адекватной антибиотикотерапии и решения проблемы антибиотикорезистентности.

5. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ЛЕГОЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

М.Ю. Чернуха¹, Л.Р. Аветисян¹, И.А. Шагинян¹, О.С. Медведева¹, Е.М. Бурмистров¹, Е.И. Кондратьева², А.Ю. Воронкова², В.Д. Шерман²

- 1. Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация**
- 2. Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация**

Актуальность. Основными возбудителями легочных инфекций у больных МВ являются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex (Всс), *Achromobacter* spp. Антибиотикорезистентность *Paeruginosa*, Всс, *Achromobacter* spp. представляют глобальную проблему.

Материалы и методы. Исследовали изоляты от пациентов детей и взрослых с МВ с помощью бактериологических и молекулярно-генетических методов, в том числе секвенирования полного генома (WGS).

Результаты и обсуждения. Мультирезистентные штаммы *Paeruginosa* составляли 66%, Всс и *Achromobacter* spp. - 100%. Наиболее эффективными препаратами для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa* у детей были колистин (чувствительны 99% штаммов), цефтазидим (85%), пиперациллин (92%), тикарциллин (84%), меропенем (82%), пиперациллин-газобактам (97%), тикарциллин-клавулановая кислота (87%), ципрофлоксацин (78%), левофлоксацин (78%) и тобрамицин (75%), а у взрослых - колистин (98% штаммов), ципрофлоксацин (92%), левофлоксацин - (80%), тобрамицин (86%). При сравнении данных WGS изолятов, полученных в результате мониторинга от одного пациента, обнаружены гены антибиотикорезистентности, приобретенные в процессе персистенции *bla*TEM, *bla*SCO-1 (к бета-лактамам), *aac*(3)-Шаминогликозид-(3)-N-ацетилтрансфераза (к аминогликозидам), *fosA* (к фосфомицину). При мониторинге антибиотикочувствительности изолятов Всс, выделенных с интервалом в 14 дней от одного пациента, в позднем был обнаружен интегрон, имеющий в составе ген *sull*, кодирующий резистентность к бисептолу. WGS штаммов *Achromobacter ruhlandii* показал присутствие генов β-лактамаз, аминогликозид модифицирующих ферментов и целый ряд генов, отвечающих за резистентность сульфаниламидам, макролидам, фениколам. Штамм *A. ruhlandii* ST36, который из всех секвенированных штаммов был резистентен к наибольшему числу антибиотиков (к 17 из 18 протестированных) имел все типы систем эффлюкса (СЭ), кроме MexPQ-ОрмЕ. Штамм *A. xylosoxidans* ST184/185, который по фенотипу был резистентен к наименьшему числу антибиотиков (к 6 из 18), также имел все типы СЭ, кроме эффлюкс-насоса резистентности к хлорамфениколу.

Выводы. Мультирезистентность доминирующих микроорганизмов обеспечивается различными молекулярными механизмами, которые участвуют в приобретении или потере генов антибиотикорезистентности.

ПАТОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНОГО ТРАКТА

1. THE CHARACTERISTIC OF THE RESPIRATORY FUNCTION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS ASSOCIATED WITH BRONCHIAL ASTHMA

L. Balanetchi¹, R. Selevestru¹, I. Adam¹, S. Sciuca¹

1. State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Republic of Moldova

Scopul. Evaluarea indicilor spirometrici la copii cu fibroză chistică asociată cu astm bronșic.

Metode. Evaluarea funcției respiratorii a fost efectuată cu spirometrul „AUTOSPIRO MINATO” (Japonia) cu aprecierea FVC, FEV1, FEF25-75, PEF, MEF75, MEF50, MEF25, care sunt indici informativi pentru diagnosticul sindromului obstructiv discret distal. This study included 26 children in age of 6-18 years old. The study group was formed of 13 children with the association of cystic fibrosis (CF) and bronchial asthma. The control group included 13 children with CF without signs of asthma.

Rezults. The results of the study showed the increased frequency of atopic family history, antecedents of personal allergy (atopic dermatitis, allergic rhinitis) in children from the study group. The spirometric values were significantly lower ($p < 0,001$) in CF associated with bronchial asthma (FVC $54,38 \pm 4,2\%$, FEV1 $54,92 \pm 5,45\%$, FEF25-75 $60,84 \pm 9,57\%$) in comparison with children from control group (FVC $67,89 \pm 2,4\%$, FEV1 $72,84 \pm 2,8\%$, FEF25-75 $115 \pm 5,43\%$). Permeabilitatea arborelui bronșic la copiii din lotul de studiu a fost dereglată la nivelul bronhiilor de diferit calibr, fapt confirmat prin evaluarea parametrilor spirografici MEF75 $50,76 \pm 6,44\%$, MEF50 $51,23 \pm 7,95\%$, MEF25 $61,92 \pm 9,85\%$ și asigurat de patofiziologia astmului, care suplimentează modificări patologice bronho-pulmonare din FC. În lipsa astmului FC evoluează cu tulburări de conductibilitate a bronhiilor mai puțin exprimate (MEF50 $80,7 \pm 4,94\%$, MEF25 $102,37 \pm 7,95\%$), deoarece la acești pacienți lipsește bronhospasmul reversibil. Doar bronhiile de calibr mare (MEF75 $74,6 \pm 4,09\%$) prezintă reduceri ale funcției respiratorii. Sindromul obstructiv în FC este cauzat de acumularea secrețiilor bronșice vâscoase, edemul căilor respiratorii, inflamația bronșică cronică,

Concluzie. FC asociată cu astm bronșic este marcată de antecedente alergologice familiale, asocierea rinitelor și sinuzitelor alergice, care are impact negativ asupra funcției respiratorii și evoluției complexului malativ. Cercetările spirografice la copiii cu FC asociată cu astm se caracterizează prin tulburări severe obstructive și restrictive, cauzate de leziuni ireversibile în sistemul respirator, care determină particularitățile clinice ale bolii și caracteristicile evolutive ale procesului pulmonar patologic.

2. ОПЫТ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО БРОНХОЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА В УСЛОВИЯХ ДЕТСКОГО ЦЕНТРА МУКОВИСЦИДОЗА

Р.М. Будзинский^{1,2}, Е.И. Кондратьева^{1,2}, В.Д. Шерман^{1,2}, А.Ю. Воронкова^{1,2},
Е.К. Жекайте^{1,2}

- 1. ФГБНУ “Медико-генетический научный центр”, Москва, Российская Федерация**
- 2. ГБУЗ МО Московский областной консультативно-диагностический центр для детей, Мытищи, Российская Федерация**

Дети с муковисцидозом подвержены развитию хронического инфекционного процесса в дыхательных путях с ухудшением качества и уменьшением продолжительности жизни. Хроническая инфекция дыхательного тракта, в частности, нижних дыхательных путей, является ключевым фактором у больных муковисцидозом (МВ), определяющим тяжесть клинического течения и прогноз заболевания. [1] В большинстве случаев в качестве преобладающих патогенов выявляются грамотрицательные (например, *Pseudomonas aeruginosa*) и грамположительные (например, *Staphylococcus aureus*) бактерии. [2]. В последнее время стало ясно, что другие инфекционные агенты (например, нетуберкулезные микобактерии и грибы) могут способствовать хроническому легочному заболеванию у пациентов с МВ.

Развитию микозов легких у больных МВ способствуют нарушение мукоцилиарного клиренса и иммунного ответа, а также продолжительная антибактериальная и глюкокортикостероидная терапия.

В настоящее время не разработаны единые подходы по диагностике и лечению грибковых инфекций, в том числе и аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА).

Целью настоящей работы было обобщить имеющийся опыт терапии АБЛА у детей с муковисцидозом в детском центре муковисцидоза.

Материалы и методы: В центре муковисцидоза за период с 2016 года по 2019 год наблюдалось 8 детей с установленным диагнозом АБЛА. Возраст пациентов составлял от 6 до 16 лет ($11,90 \pm 3,71$ лет). Мягкий генотип зарегистрирован у 2 (25%) детей, тяжелый у 6 (75%) пациентов, у них же наблюдалась панкреатическая недостаточность.

Результаты: Диагноз АБЛА, согласно европейского консенсуса [3], был установлен на основании клинической картины: усиление кашля, увеличение количества мокроты, явления бронхобструктивного синдрома отмечались у 2 (25%) детей, у которых отмечалсяотягощенный атопический анамнез (у одного ребенка аллергический ринит с эпидермальной сенсibiliзацией, у второго ребенка поллиноз по типу риноконъюнктивита), отсутствие улучшения после проводимой антибактериальной (внутривенной- 37,5%, пероральной—62,5% и ингаляционной 87%) терапии; данных лабораторных методов исследования: повышение уровня общего IgE и типоспецифических IgE и IgG к *Asp. Fumigatus*; инструментальных методов исследования: снижение показателей функции внешнего дыхания, выделение грибов рода *Aspergillus* в мокроте, характерной КТ-картины при исследовании органов грудной клетки.

У детей с АБЛА отмечено сопутствующее инфицирование *Ps. aeruginosa* в 75% случаев, 75% *Staphylococcus aureus*, у 1 пациента (12,5%) *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, также, у 1 пациента (12,5%).

После установления АБЛА всем пациентам проводилась системная стероидная терапия, начальная доза преднизолона составляла 1-1,51мг/кг/сутки, среднее 1,15±0,20мг/кг, в течение 2 недель назначалась максимальная доза, далее по снижающей схеме. Итраконазол и вориконазол получали по 4 пациента. Общая длительность терапии составляла от 2 до 6 месяцев в среднем 3±1,55мес.

На фоне терапии через 1-1,5 месяца уровень IgE общего снизился с 1081,29±443,18 до 360,40± 270МЕ/мл ($p=0.0032$); уровень типоспецифического IgE — 23.31±37,11 до 8,45± 16,79мкг/г ($p=0,3533$), уровень типоспецифических IgG к *Asp. Fumigatus* отмечался — с 18,78±24,51 до 10,98±11,62 Ед ($p=0.5744$). Уровень эозинофилов крови в группе снизился с 7,27±6,16% до 3,31±2,04 % ($p=0.1121$), эозинофилия отсутствовала у троих пациентов; СОЭ с 15±11,19мм/ч до 6,00±2,52мм/ч ($p=0.0585$). Показатели функции внешнего дыхания возрастали у всех исследуемых: ОФВ1 возросло с 75,00±12,53% должного до 81.00±9,21%должного ($p=0.3539$), однако, не смотря на отсутствие статистически значимого результата, необходимо принять во внимание, что по данным литературы у больных МВ изменение ОФВ1 более чем на 5,8 % является клинически значимым[4]; ФЖЕЛ с 87,71±12,89% до 97.33±5,92% ($p=0.1222$).

Рецидив АБЛА отмечался у 3 пациентов, что потребовало повторной терапии преднизолоном, антимикотиками. У двоих пациентов ранее отмечались атопические проявления, с лабораторным подтверждением сенсibilизации. У третьего пациента предрасполагающие рецидиву факторы обнаружены не были, причина рецидива неясна.

Выводы: 1. Эозинофилия при АБЛА была у 5 (62,5%) детей, повышение СОЭ бронхобструктивный синдром—у 2 детей (25%), повышение общего IgE было у 100% исследуемых, в связи с чем, для своевременной диагностики, рекомендуется проводить определения ровня IgE общего ежегодно у подростков. 2. У детей с отягощенным атопическим анамнезом отмечается выраженное повышение IgE, риск рецидива АБЛА у данной группы пациентов повышен. 3. У всех детей с диагностированным АБЛА был сопутствующий высев грамотрицательной неферментирующей микрофлоры, проводились курсы системной антибактериальной терапии.

Список литературы:

1. Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции 2018г. <http://www.fedlab.ru/upload/dokumenty/kp-mukovistidos2018.pdf>, доступ от 16.10.2018
2. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, et al. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacteria, and multiple infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:1120–1129
3. Mastella G., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis.* 2000 г
4. Cooper P.J., Robertson C.F., Hudson I.L., Phelan P.D. Variability of pulmonary function tests in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1990; 8(1): 16-22. DOI: 10.1002/ppul.1950080107

3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ С ФУНКЦИЕЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

О.Г. Зоненко¹, О.Ф. Лукина², П.В. Шумилов¹, М.С. Молчанова¹.

1. ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И. Пирогова Минздрава России

2. ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Актуальность. Пациенты с муковисцидозом имеют прогрессирующее с годами снижение показателей функции внешнего дыхания с нутритивным статусом и характером патогенной микрофлоры респираторного тракта.

Целью исследования явилось изучение влияния частоты обострений инфекции нижних дыхательных путей на функцию внешнего дыхания (показателей спирометрии) и индекс массы тела (критерий Z-score у каждого пациента).

Материалы и методы: На базе Российской Детской Клинической Больницы ФГБОУ ВО РНИМУ им.Пирогова было обследовано 82 пациента в возрасте 6-17 лет с диагнозом муковисцидоз. Всем пациентам была проведена спирометрия на аппарате MicroLoop (фирмы Care Fusion). В день проведения спирометрии регистрировались рост и масса тела пациента. Количество обострений инфекции бронхолегочной системы за последние 12 месяцев определялось по изучению анкеты-опросника и медицинской документации. Исследование проводилось у пациентов вне обострения бронхолегочной инфекции.

Результаты. Частота обострений инфекции нижних дыхательных путей варьировала от 0 до 12, характер микрофлоры респираторного тракта никак не влиял на количество обострений в течение последнего года. Количество обострений отрицательно влияло на величину параметра ОФВ1 ($r = -0,3$; $p < 0,05$). Кроме того, от частоты обострений зависел ИМТ: чем больше было обострений, тем ИМТ был ниже ($r = 0,7$; $p < 0,05$).

Выводы: Наши исследования подтверждают влияние частоты обострений на ухудшение функции легких и на нутритивный статус пациентов, что следует учитывать педиатрам при лечении детей, страдающих муковисцидозом.

4. ОБРАТИМОСТЬ НАРУШЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

О.Г. Зоненко¹, О.Ф. Лукина², П.В. Шумилов¹, М.С. Молчанова¹.

1. ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И. Пирогова Минздрава России

2. ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Для пациентов с муковисцидозом характерно поражение бронхолегочной системы с нарушением бронхиальной проходимости.

Целью исследования явилось изучение обратимости нарушения бронхиальной проходимости у пациентов с муковисцидозом и их взаимосвязи с количеством обострений инфекции нижних дыхательных путей, в частности с показателем ОФВ₁.

Материалы и методы: В исследование включено 66 пациентов с диагнозом муковисцидоз, обследованных в РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им.Пирогова по стандартной процедуре спирометрии (аппарат MicroLoop фирмы Care Fusion) с проведением бронхолитического теста с вентолином в стандартной дозировке. Бронхолитический тест считался положительным при увеличении показателя ОФВ₁ на 12% и 200мл. С помощью анкеты-опросника и медицинской документации регистрировалось количество обострений инфекции бронхолегочной системы за последние 12 месяцев. На момент исследования все пациенты находились вне обострения бронхолегочной инфекции.

Результаты: У 40% пациентов выявлены обструктивные нарушения вентиляционной функции легких. Бронхолитический тест оказался положительным у 21% пациентов (14 человек). Как показал дисперсионный анализ, обратимость бронхиальной обструкции по показателю ОФВ₁ в разных возрастных группах не различалась. Не выявлено корреляционной взаимосвязи между приростом ОФВ₁ и характером микрофлоры пациентов. У пациентов имевших 5 и более обострений в год выявлен статистически достоверный прирост показателя ОФВ₁, тогда как у пациентов с 1-4 обострениями статистической достоверности не обнаружено.

Выводы: Результаты исследования позволяют проводить тест с бронхолитиком при проведении спирометрии у детей с муковисцидозом, особенно при частых обострениях инфекции нижних дыхательных путей и дополнять лечебные мероприятия назначением бронхолитиков.

ТЕРАПИЯ

1. ИННОВАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

Э.В. Водовозова¹, Л.Н. Леденева¹, И.С. Оганесян¹, Т.А. Пономарева¹, Е.А. Енина¹

**1. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего Образования «Ставропольский государственный медицинский
университет», Ставрополь, Российская Федерация.**

Актуальность. Несмотря на успехи в области диагностики и лечения муковисцидоза (МВ) в Ставропольском крае (СК) остаются актуальными вопросы верификации диагноза и лечения пациентов, высевающих из мокроты смешанную флору.

Состояние проблемы. Для оптимизации диагностики и лечения МВ проведен анализ липидного обмена, элементного статуса и мониторингирование ингаляционной антибактериальной терапии.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились на базе пульмонологического отделения ГБУЗ СК «КДКБ» с 1999 по 2018 г.г. Обследовано 96 детей, страдающих МВ, 16 - получали ингаляционную терапию препаратами тобрамицина (Тобрамицин – Гобби.) Липидный спектр определялся методом тонкослойной хроматографии, элементный статус- методом масс-спектрометрии и индуктивно связанной плазмой. Данные являются репрезентативными достоверными с позиции доказательной медицины, обработаны с помощью статистического пакетов программ STATISTICA 6,0 и программных приложений Microsoft Excel.

Собственные результаты. Сравнительный анализ изменения метаболизма липидов позволяет рекомендовать для оптимизации диагностики МВ исследование фракций -ЛФТХм, ХМ и пре-β-ЛП. Высоко достоверные изменения В+3, Na+ и Pб+4 в волосах пациентов легли в основу малоинвазивного, высокочувствительного метода диагностики МВ (Патент № 2014129242/15(047136)). 16 детей в возрасте старше 6 лет получали ингаляционный Тобрамицин - Гобби в течение 18-28 дней, 6-ым проводились повторные курсы, из них 3 – амбулаторно. Высеваемая из мокроты флора была комбинированной (синегнойная палочка – 5 (31,3%), золотистый стафилококк - 12 (75,0%), стрептококк - 4 (25,0%). Эффект от терапии отмечался на 8-9 день от начала лечения: уменьшились интенсивность кашля и количество мокроты, достоверно ($p \leq 0,001$), возросли показатели ОФВ1 и ФЖЛ, синегнойная флора повторно выявилась лишь у 1 (6,3%) больного.

Выводы. Выше изложенное позволило улучшить раннюю верификацию диагноза и лечение МВ у детей СК.

2. ВЛИЯНИЕ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА

Ю.А. Кондакова¹, Е.И. Кондратьева^{2,3}, С.К. Зырянов⁴, И.Б. Бондарева⁴, Н.В. Петрова², О.Г. Новоселова², С.И. Куцев²

- 1. ГБУЗ НСО “Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи”, Новосибирск, Российская Федерация**
- 2. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Российская Федерация**
- 3. ГБУЗ МО «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей», Мытищи, Российская Федерация**
- 4. ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация**

Введение. Ципрофлоксацин (CPF) широко используется для лечения инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, у детей с муковисцидозом (МВ). Межиндивидуальная изменчивость в ответе на препарат может быть связана с полиморфизмом генов, кодирующих различные ферменты, участвующие в метаболизме ксенобиотиков. N-ацетилтрансферазы (NAT) являются ключевыми ферментами в конъюгации определенных лекарств и других ксенобиотиков со структурой ариламины.

Цель исследования: выявить взаимосвязь между фармакокинетическими (ФК) параметрами ципрофлоксацина и клинико-генетическими характеристиками пациентов.

Материалы и методы. CPF вводили однократно per os в средней дозе 21,25 мг/кг (от 16,5 до 28,8 мг / кг) детям от 2 до 16 лет с МВ. Образцы крови получали каждые 1,5 часа после введения дозы в течение 7,5 часов. Концентрации CPF анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Были оценены фармакокинетические параметры CPF у 33 детей, разделенных на подгруппы в зависимости от носительства разных генотипов гена NAT2 по вариантам 341T>C, 481C>T, 803A>G, 282C>T и 590G>A.

Результаты. В ходе статистической обработки данных выявлена взаимосвязь между вариантом 341T>C гена NAT2 и ФК параметрами ципрофлоксацина. В группу с генотипом ТТ вошли 7 детей возраста в среднем 9,0 (4,40) лет. Генотип ТС наблюдался у 15 детей среднего возраста 10,13 (4,78). 12 детей имели генотип СС, их средний возраст составил 6,83 (3,66). Были получены следующие медианы ФК параметров в подгруппах с генотипами ТТ, ТС, СС: St_{max} – 17,89; 26,20; 23,20 и $St_{max} \text{ norm}$ – 0,94; 1,26; 1,13 соответственно. Медианы AUC_{0-7,5} и AUC_{0-7,5} norm у пациентов с генотипом ТТ – 74,56 и 3,31; ТС – 100,75 и 4,16; СС – 61,79 и 3,09 соответственно. Наибольшие значения ФК параметров наблюдались в группе гетерозиготных носителей варианта 341T>C, а не в группе гомозигот СС, что вероятно связано с возрастными особенностями ФК у детей младшего возраста. Средний возраст в группе гомозигот СС ниже, чем в двух других группах. Поэтому проведен анализ с помощью метода логистической регрессии без включения количественных признаков детей возраста от 2 до 5 лет. В уравнение с процентом конкордации (Percent Concordant) равным 88,3% и коэффициентом Д-Зомера

0,765 вошли следующие статистически значимыми предикторы: максимальная концентрация ципрофлоксацина (C_{max}), площадь под кривой «концентрация-время» AUC_{0-7,5} и нормированное значение на кг веса и дозу AUC_{0-7,5}. Эти параметры имели наибольшие значения в группе детей с генотипами TC и CC. Заключение. Можно предположить связь генотипов TC и CC варианта 341T>C гена NAT2 с высокими показателями основных ФК параметров ципрофлоксацина у детей, больных МВ. Полученные данные требуют последующего изучения.

ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА У РЕБЕНКА 5 ЛЕТ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Е. В. Бойцова¹, Д.М. Москвина¹, Е.Ю. Запеевалова¹, Л.Е. Коновалова²

1. *Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
2. *Детская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, 195009, Российская Федерация*

Муковисцидоз - самое частое наследственное, моногенное заболевание, при котором нарушается синтез, структура и функция белка трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR). В результате мутации происходит нарушение баланса между секрецией жидкости и абсорбцией ионов натрия и хлора, сокращение объема поверхностной жидкости, что приводит к увеличению вязкости жидкого секрета экзокринных желез и неэффективности бактериального клиренса [1]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу при наследовании двух мутантных аллелей. Муковисцидоз - системное заболевание поражающее дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу, слюнные, потовые железы, репродуктивную систему. Заболевание имеет широкий спектр клинических проявлений, что нередко затрудняет его диагностику, характеризуется тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. В настоящее время в связи с возможностями генетической диагностики и неонатального скрининга выявляются атипичные и субклиническое формы болезни. Согласно литературным данным около 10% пациентов имеют неклассическое течение болезни, включая моно- или олиго-симптоматический фенотип, нормальную функцию поджелудочной железы и нормальный или пограничный потовый тест [2- 5].

Первые описания болезни фокусировались на поражении поджелудочной железы, и только в середине 20 века была установлена роль повышенной вязкости секрета, выделяемого различными слизистыми железами в генезе заболевания и был предложен термин «муковисцидоз» (мукус – слизь) [1]. Панкреатическая недостаточность является самым частым (85-90%), наряду с поражением дыхательной системы, симптомом болезни. Считается, что имеется четкая зависимость между панкреатической недостаточностью и мутациями в гене CFTR. В 90-х годах все мутации гена были разделены на 2 группы – «тяжелые» и «мягкие» в соответствии со степенью нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы. К «тяжелым» относятся мутации I, II, III (VI) классов, при которых белок CFTR полностью отсутствует на апикальной мембране, либо его функция тяжело нарушена. Мутации IV и V классов относятся к «мягким», при которых сохранена остаточная функции хлорного канала. Установлено, что наличие 2 «тяжелых» мутаций приводит к панкреатической недостаточности, наличие одной «тяжелой» и одной «мягкой» или 2-х «мягких» мутаций характерно для больных с сохраненной функцией железы [1,2,3]. Однако в последних исследованиях установлено

отсутствие четкой корреляции генотипа и состояния поджелудочной железы, описаны больные с ненарушенной функцией поджелудочной железы, имеющие «жесткие» мутации и пациенты с «мягкими» мутациями и панкреатической недостаточностью [6,7]. Диагностика недостаточности поджелудочной железы основывается на клинических симптомах: повышенный аппетит, стеаторея и плохие весовые прибавки. Для лабораторного подтверждения используется измерение фекальной панкреатической эластазы, являющейся высокоспецифичным и высокочувствительным методом, независимым от приема панкреатических ферментов [1,2]. Уровень фекальной эластазы 200мкг/мл свидетельствует о значимой недостаточности ПЖ [1,2,8,9]. Больные муковисцидозом с ненарушенной функцией поджелудочной железы в детском возрасте обычно не имеют нарушений нутритивного статуса и течение болезни у них более благоприятное. В тоже время одним из серьезных осложнений муковисцидоза является острый панкреатит, который значительно чаще встречается у пациентов с сохраненной функцией поджелудочной железы, но может быть и у пациентов с панкреатической недостаточностью [3,6]. Острый панкреатит является серьезной проблемой в педиатрической (не муковисцидозной) популяции, в последнее время отмечен рост этой патологии во всем мире. По данным исследователей частота панкреатита у детей составляет 3,6-13,2 на 100 000 детского населения [10]. Причина этого роста окончательно не установлена, этиология отличается от взрослой популяции и включает заболевания желчевыводящих путей, наследственный панкреатит, травму, однако в 30% случаев этиологию установить не удается [10-12]. Распространенность панкреатита у больных муковисцидозом выше, чем в общей популяции (3,3%), а у пациентов с ненарушенной функцией поджелудочной железы частота возрастает до 10,3-20% [13,14]. Нередко панкреатит является первым проявлением заболевания и диагноз муковисцидоза устанавливался после эпизода острого поражения поджелудочной железы. В исследовании Kris De Boeck et al. у 18 из 61 больных разного возраста с острым панкреатитом диагноз МВ был поставлен через 1-12 месяцев после острого поражения [6]. Патогенез болезни точно не установлен, предполагается, что сохраненная функция поджелудочной железы на фоне нарушения секреции бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке приводит к закислению секрета, активации протеолитических ферментов в просвете железы и выраженной воспалительной реакции [14]. При муковисцидозе обычно диагностируется симптоматический панкреатит с яркой клиникой: боль в животе, ассоциированная с тошнотой и рвотой разной степени тяжести, повышенный уровень панкреатических ферментов в сыворотке крови и картиной острого воспаления поджелудочной железы при дополнительных визуализирующих исследованиях [11,15]. Острый панкреатит чаще встречается у молодых взрослых или подростков. У детей панкреатит выявлялся в среднем в возрасте 5,2 лет (колебания 1-12,7 лет) [5]. Триггерные факторы, способствующие острому поражению поджелудочной железы, мало изучены. У взрослых и подростков это жирная пища, прием алкоголя, стресс, кофе, медикаменты, острые инфекции, и по данным немногочисленных исследований не отличаются у пациентов с сохранной или нарушенной функцией поджелудочной железы [5,6]. Осложнения острого панкреатита у больных с муковисцидозом включают транзиторные подъемы уровня

глюкозы в крови, начало инсулинозависимого диабета, быстрое формирование панкреатической недостаточности после перенесенного эпизода [6].

В настоящее время отсутствуют протоколы лечения острого панкреатита у больных с муковисцидозом, основанные на серьезной доказательной базе. Рекомендации по лечению не отличаются от рекомендаций, используемых при терапии пациентов без муковисцидоза и направлены на ликвидацию нарушений гомеостаза, обеспечения функционального покоя поджелудочной железы, замещения нарушенных функций и снижение агрессивности повреждающих факторов. Согласно зарубежным руководствам эти цели обеспечиваются ликвидацией болевого синдрома, правильным питанием и инфузионной терапией [16]. Введение жидкости, электролитов должно соответствовать возрасту, электролитному балансу и уровню дегидратации больного ребенка. Адекватная гемодинамика очень важна для профилактики некроза и абсцедирования поджелудочной железы [16]. Антибиотики не показаны, за исключением случаев некротизирующего геморрагического панкреатита [17]. Важное значение для лечения панкреатита имеет диетотерапия. Голодная пауза, которую широко применяют у взрослых пациентов с панкреатитом, детям противопоказана, так как способствует возникновению дефицита нутриентов и энергии. Достаточное питание при остром панкреатите защищает от развития системной воспалительной реакции, кишечной непроходимости, избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и развития сепсиса [18]. В остром периоде болезни используется зондовое энтеральное питание элементарными формулами, содержащими свободные аминокислоты, полимеры глюкозы и эссенциальные жирные кислоты. Энергетическая потребность у детей с острым панкреатитом повышена и составляет 130% от возрастной нормы [16,19]. Оральное питание рекомендуется начинать через 7-14 дней при отсутствии болевого синдрома и снижения уровня амилазы до 2-х возрастных норм, рекомендуемая диета должна быть углеводной с уменьшенным содержанием белка и жира [16]. Медикаментозная терапия, по мнению российских авторов, должна включать препараты, улучшающие микроциркуляцию, средства, понижающие желудочную секрецию (М-холинолитики, H₂-блокаторы, ингибиторы протонного насоса), ферменты. Показаны спазмолитики и прокинетики, препараты-аналоги соматостатина (октреотид), которые считаются ключевыми в лечении острого панкреатита. При необходимости используются кортикостероиды и антибиотики [20,21].

Прогноз острого панкреатита у детей с муковисцидозом изучен недостаточно. У взрослых пациентов и подростков панкреатит имеет рецидивирующее течение в половине случаев, часто формирует хронический панкреатит. Рецидивирующее течение чаще наблюдалось у больных с сохранной функцией железы, а хроническое течение при недостаточности [6]. Рецидивы острого панкреатита приводят к выраженному поражению поджелудочной железы и формированию панкреатической недостаточности у больных с изначально ненарушенной функцией [16,22].

Приводим клиническое наблюдение мальчика 5 лет с легочной формой муковисцидоза и острым панкреатитом.

Ребенок от первой беременности, первых срочных родов. Беременность и роды протекали без осложнений. Родители молодые, здоровые. Масса тела при рождении

- 3340 грамм, длина - 53 см. Период новорожденности без особенностей. На грудном вскармливании до 3-х месяцев. Неонатальный скрининг на муковисцидоз выявил повышение уровня иммунореактивного трипсина при первичном (90 нг/мл) и повторном тестировании (75 нг/мл). Диагноз муковисцидоза, легочной формы был поставлен на основании положительной потовой пробы (86 ммоль/л) и генетического исследования. Были выявлены 2 мутации гена муковисцидоза [Δ]F508 /4428insGA. При объективном исследовании патологических изменений со стороны внутренних органов не определялось. Стул 1-2 раза в день, без патологических примесей. В копрограмме было обнаружено небольшое количество нейтрального жира (+). Фекальная эластаза была > 200 мкг/мл. Впервые респираторные симптомы появились в возрасте 7 месяцев, был диагностирован острый бронхит, лечился в стационаре. На фоне течения острого бронхита появилась вялость, отказ от еды, срыгивания, рвота. При обследовании в биохимическом анализе крови выявлено снижение уровня калия до 2,8 - 2,6 ммоль/л, при исследовании газового состава крови - метаболический алкалоз. Диагностирован синдром псевдо - Барттера. Получал лечение: антибиотики, ингаляции с беродуалом, пульмозимом, KCl до нормализации уровня калия в крови внутривенно, затем внутрь, верошпирон. Выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями: ингаляционная терапия пульмозимом 1 раз в день постоянно, дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки, контроль копрограммы, уровня калия в крови. В дальнейшем наблюдался 2 раза в год, в физическом развитии не отставал. На фоне ОРВИ 2-3 раза в год диагностировались бронхиты. При посевах мазков с задней стенки глотки пневмопатогенной флоры не определялось. Отмечалось стойкое повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, к терапии был добавлен препарат урсодезоксихолевой кислоты. Рентгенологически обнаружено усиление легочного рисунка без очаговых и инфильтративных изменений. В возрасте 5 лет заболел остро: подъем температуры до 39 градусов, жалобы на боли в горле. Участковый врач диагностировал ангину, назначил азитромицин, на этом фоне температура снизилась. На 5-й день появились боли в животе, отказ от еды и питья, рвота. С подозрением на острый живот ребенок был госпитализирован в хирургическое отделение. При осмотре физическое развитие среднее (вес -19 кг, длина тела - 110 см). Отмечались бледность кожных покровов, сухость слизистых и языка, в легких определялось жесткое дыхание, хрипы не выслушивались. Глубокая пальпация живота была затруднена, отмечалась отчетливая мышечная защита в эпигастральной области. Результаты обследования: в клиническом анализе крови умеренный лейкоцитоз (16-109 /мкл), сдвиг формулы влево (нейтрофилы - 62%, палочкоядерные - 7%), СОЭ - 12 мм/час. Анализ мочи - без патологии, копрограмма - нейтральный жир в небольшом количестве (+). В биохимическом анализе крови - значительное повышение уровня амилазы - 7470 ед/л. При УЗИ исследовании брюшной полости обнаружено увеличение размеров и повышение эхогенности ткани поджелудочной железы. При рентгенологическом исследовании грудной клетки - усиление легочного рисунка, умеренные интерстициальные изменения в нижних отделах. На основании клинических симптомов и результатов обследования у ребенка с муковисцидозом был диагностирован острый панкреатит. По поводу острого панкреатита получал лечение: инфузионную терапию, диетотерапию

(стол №5), антибиотики (амоксциллин 70 мг/кг веса), обезболивающие и спазмолитические средства, ингибиторы протонной помпы, креон 2000 ед/кг. Одновременно продолжалась ингаляционная терапия пульмозимом. Был выписан в удовлетворительном состоянии, уровень амилазы в крови нормализовался (60 ед/л), фекальная эластаза в норме (> 200 мкг/мл).

Клиническое наблюдение демонстрирует случай острого панкреатита у ребенка 5 лет с сохранной функцией поджелудочной железы, хорошим нутритивным статусом и 2 мутациями в гене муковисцидоза (тяжелой и мягкой). Триггерным фактором возникновения осложнения в этом случае, вероятно, была инфекция верхних дыхательных путей. В дальнейшем необходим постоянный мониторинг состояния поджелудочной железы для своевременной диагностики панкреатической недостаточности.

Литература

1. Муковисцидоз. Под редакцией Капанова Н Н, Каширской Н Ю. М.:ИД «Медпрактика-М»; 2014.672 с
2. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. - Москва, 2016. – 206с.
3. Farrell P M, Rosenstein B J, White T B, Accurso F J, Castellani C, Cutting G R, Durie P R, Legrys V A, Massie J, Parad R B, Rock M J, Campbell P W 3rd; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. The Journal of Pediatrics. 2008;153(2):S4–S14. DOI: 10.1016/J.JPEDI.2008.05.005
4. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M; Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006;61(7):627–35. DOI: 10.1136/THX.2005.043539
5. Terlizzi V, Tosco A, Tomaiuolo R, Sepe A, Amato N, Casale A, C. Mercogliano C, De Gregorio F, Improta F, Elce A, Castaldo G, Raia V. Prediction of acute pancreatitis risk based on PIP score in children with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2014; 13(5):579–584. DOI: 10.1016/J.JCF.2014.01.007
6. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. Pediatrics. 2005;115(4):e463-9. DOI: 10.1542/PEDS.2004-1764
7. Augarten A, Ben Tov A, Madgar I, Barak A, Akons H, Laufer J, Efrati O, Aviram M, Bentur L, Blau H, Paret G, Wilschanski M, Kerem B S, Yahav Y. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2008;20(3):164-8. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f36d04
8. Loser C, Mollgaard A, Folsch U R. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut. 1996;39(4):580–6
9. Wali P D, Loveridge-Lenza B, He Z, Horvath K. Comparison of fecal elastase-1 and pancreatic function testing in children. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012;54(2):277–80. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31820b0227
10. Morinville V D, Husain S Z, Bai H, Barth B, Alhosh R, Durie P R, Freedman S D, Himes R, Lowe M E, Pohl J, Werlin S, Wilschanski M, Uc A; INSPPIRE Group.

- Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;55(3):261–5. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31824f1516
11. Keim V, Witt H, Bauer N, Bodeker H, Rosendahl J, Teich N, Mossner J. The course of genetically determined chronic pancreatitis. *Journal of the Pancreas*. 2003;4(4):146–54
 12. Rebours V, Boutron-Ruault M C, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruzsiewicz P, Lévy P. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009;58(1):97–103. DOI: 10.1136/GUT.2008.149179
 13. Ooi C Y, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, Freedman S D, Zielenski J, Berthiaume Y, Corey M, Schibli S, Tullis E, Durie P R. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2011;140(1):153–61. DOI: 10.1053/J.GASTRO.2010.09.046
 14. Ooi C Y, Durie P R. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012;11(5):355–62. DOI: 10.1016/J.JCF.2012.05.001
 15. Sultan M, Werlin S, Venkatasubramani N. Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(5):645–50. DOI:10.1097/MPG.0b013e31823f0269
 16. Acute Pancreatitis. Edited by Luis Rodrigo. INTECHWEB.ORG.2011;288p. InTech. www.intechopen.com <https://www.intechopen.com/books/acute-pancreatitis>
 17. Nydegger A, Couper R T, Oliver M R. Childhood pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006;21(3):499-509. DOI: 10.1111/J.1440-1746.2006.04246.x
 18. Petrov M S, Kukosh M V, Emelyanov N V. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Digestive Surgery*. 2006;23(5-6):336-344. DOI: 10.1159/000097949
 19. Curtis C S, Kudsk K A. Nutrition support in pancreatitis. *The Surgical Clinics of North America*. 2007;87(6):1403-15. DOI: 10.1016/j.suc.2007.08.010
 20. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. Под редакцией Баранова А А. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 1. — 1024 с.
 21. Гасилина Т В, Бельмер С В. Панкреатиты у детей. Лечащий врач. 2009; 1
 22. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui L C, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology*. 2002; 123(6):1857–64. DOI:10.1053/GAST.2002.37042

ДЕФЕЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ДИЕТА

1. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D В ЗИМНЕЕ ВРЕМЯ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА ЗА 2016-2018 ГОД

Е.К. Жекайте^{1,2}, Е.И. Кондратьева^{1,2}

1. *Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация*

2. *Московский областной консультативно-диагностический центр для детей, Мытищи, Российская Федерация*

Дефицит витамина D при муковисцидозе широко распространенное явление, подтвержденное многочисленными исследованиями [Красовский С.А., 2012, Ашерова И.К., 2012]. По данным исследования 2016 г. у пациентов Московского региона частота недостаточности и дефицита у пациентов с МВ составила 78,5% [Кондратьева Е.И., 2017г.]. С 2016 г. по 2018 г. пациентам Российского Центра муковисцидоза назначались профилактические дозы витамина D в соответствии с Национальным консенсусом по муковисцидозу и проводилось информирование о роли дефицита витамина D.

Цель исследования: провести сравнительный анализ частоты дефицита и недостаточности витамина D у детей с муковисцидозом различного возраста в Московском регионе в зимний период – по данным исследований 2016 и 2018 года. Материалы и методы. За зимний период 2016 г. было получено 28 образцов от пациентов с МВ, за зимний период 2018 года 78 образцов. Определение концентрации 25(ОН) D проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы EuroimmunAG (Германия) на планшетном спектрофлуориметре EnSpire (PerKiNElmer, Финляндия). Интерпретация результатов определения уровня 25(ОН)D осуществлялась в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): тяжёлый дефицит – уровень 25(ОН)D менее 10 нг/мл; дефицит – от 10 до 20 нг/мл; недостаточность – 21–29 нг/мл; нормальное содержание – 30–100 нг/мл.

Результаты. Исследование обеспеченности витамином D пациентов с МВ в 2016 г. показало высокий уровень дефицита витамина D, чаще встречающийся у подростков. Частота недостаточности и дефицита витамина D (уровень 25(ОН) D ниже 30нг/мл) у пациентов с МВ в 2016 г. составила 78,5% (n=22), а в 2018 г. - 47,4% (n=38). Среди детей 0-3 лет нормальные показатели 25(ОН)D (>30нг/мл) зарегистрированы в 62% в 2016 г. и 68,8% в 2018г, у детей 4-11 лет - в 29% в 2016г и в 65,6% в 2018, среди подростков (11-18 лет) - в 12% в 2016 г. и в 27,6% в 2018 г. соответственно.

Заключение. Сравнительный анализ показал положительную динамику в снижении (\approx в 2 раза) доли пациентов с МВ, имеющих дефицит и недостаточность витамина D на фоне постоянного применения профилактических доз эргокальциферола и просветительской работы за период с 2016 по 2018 год. Тем не менее, у значительной части пациентов (47,4%) уровень витамина D не достиг нормы в 2018 г., что требует коррекции профилактических доз и повышения комплаентности со стороны пациентов.

2. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТАТУСА ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА ЗА 2016-2018 ГОД

Е.К. Жекайте¹, Е.И. Кондратьева¹

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

Дефицит витамина D при муковисцидозе широко распространенное явление. По данным исследования 2016 г. у пациентов Московского региона частота недостаточности и дефицита у пациентов с МВ составила 64,3%. С 2016 г. по 2018 г. пациентам Российского Центра муковисцидоза назначались профилактические дозы витамина D в соответствии с Национальным консенсусом по муковисцидозу и проводилось информирование о роли дефицита витамина D.

Цель исследования: провести сравнительный анализ частоты дефицита и недостаточности витамина D у детей с муковисцидозом различного возраста в Московском регионе по данным исследований 2016 и 2018 года.

Материалы и методы. За 2016г было получено 115 образцов от пациентов с МВ, за 2018 год 308 образцов. Определение концентрации 25(ОН)D проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы EuroimmunAG (Германия) на планшетном спектрофлуориметре EnSpire (PerKiNElmer, Финляндия). Интерпретация результатов определения уровня 25(ОН)D осуществлялась в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): тяжёлый дефицит – 25(ОН)D <10 нг/мл; дефицит – 10-20 нг/мл; недостаточность – 21–29 нг/мл; норма – 30 –100 нг/мл.

Результаты. Частота недостаточности и дефицита витамина D (уровень 25(ОН)D ниже 30нг/мл) у пациентов с МВ в 2016 г. составила 64,3% (n=74), а в 2018 г. - 48,7% (n=150). Среди детей 0-3 лет нормальные показатели 25(ОН)D (>30нг/мл) зарегистрированы в 62,5% (n=20) в 2016 г. и 62,2% в 2018г (n=46), у детей 4-11 лет - в 28,8% (n=19) в 2016г и в 58,1% в 2018 (n=86), среди подростков (11-18 лет) - в 11,8% (n=2) в 2016 г. и 30,2% (n=26) в 2018 г. соответственно.

Заключение. Сравнительный анализ показал положительную динамику в снижении доли пациентов с МВ, имеющих дефицит и недостаточность витамина D на фоне постоянного применения профилактических доз эргокальциферола и просветительской работы за период с 2016 по 2018 год. Тем не менее, у значительной части пациентов (48,7%) уровень витамина D не достиг нормы в 2018 г., что требует коррекции профилактических доз и повышения комплаентности со стороны пациентов.

3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ДОЗИРОВАНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Е.И. Кондратьева¹, Т.Ю. Максимычева^{1,2}, Н.Д. Одинаева³

1. ФГБНУ «Медико-генетический центр», Москва, Российская Федерация

2. ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Российская Федерация

3. ГБУ МЗ МО «МОКДЦД», Мытищи, Российская Федерация

Цель: Оценить дозы заместительной ферментной терапии по липазе при использовании расчета на массу тела (Ед/кг) и на содержание жира в пище (Ед/г) в разных возрастных группах

Материал и методы: исследовали 140 детей с МВ от 1 до 18 лет, М (\pm SD) - $6,1 \pm 4,0$ лет. Дизайн - одномоментное, поперечное исследование. Критерий включения – эластаза менее 200 мкг/г. Дети были разделены на 4 возрастные группы – 1- 1-2 года (n=37); 2 -3-5 лет (n=40); 3-6-9лет (n=40); 4- 10-18лет (n=23). Дозу липазы оценивали по медиане - Me (Q1-Q3). За норму принимали рекомендации по ферментной терапии для детей с МВ ESPEN-ESPGHAN-ECFS (Turk D., 2016). Для коррекции диеты и ферментной терапии использовали «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» и мобильную версию программы, для самостоятельного расчета ферментной терапии пациентами. Статистические методы: с использованием Statistica 10, тест Манна-Уитни, корреляционный коэффициент по ранговой корреляции Спирмена.

Результаты: в общей группе доза липазы составила Me (Q1-Q3) - 8700 (5990-11700) Ед/кг и 1500 Ед/г жира в сутки. Установлено, статистически значимое увеличение потребления количества жиров в рационе с возрастом с Me- 64,1 грамм до 104,0 грамм ($p_{1-4}=0,000$). В то же время, выявлено, что доза липазы, в расчете на массу тела у детей с МВ, значимо снижается с возрастом с 10620 Ед/кг до 7000 Ед/кг. В 1 группе Me липазы, составила 10620 (8700-14192) Ед/кг, во 2 группе Me-9150 (6446-12612) Ед/кг ($p_{1-2}=0,3$); в 3 группе Me-7450 (5350-9700) Ед/кг ($p_{1-3}=0,008$, $p_{2-3}=0,02$); в 4 группе Me-7000 (4300-8450) Ед/кг ($p_{1-4}=0,000$ $p_{3-4}=0,3$). Выявлено, что 24,6% получали панкреатические ферменты в дозе более 10 000 Ед/кг с хорошей переносимостью. При этом, доза липазы в расчете на количество жира в пище в 1 группе Me составила 1800 (1200-2500) Ед/г, во 2-й группе Me-1500 (1200-2000) Ед/г, 3-й группе - 1500 (1200-2300) Ед/г, в 4-й группе-1500 (1000-2500) Ед/г. Достоверной разницы между группами не было выявлено. Дети с разным нутритивным статусом по ИМТ (показатель Z – критерий) не имели статистических различий по потреблению жиров в рационе (за исключением приема пищи на ночь у детей с ИМТ $Z \leq -1SD$ по сравнению с детьми с ИМТ $\geq 0SD$) и дозам ферментных панкреатических препаратов (ЕД/кг и ЕД/г).

Выводы: средняя суточная доза липазы в расчете Ед/кг находилась в пределах рекомендуемых значений (до 10 000 Ед/кг) и снижалась с возрастом с 10620,0 Ед/кг до 7000,0 Ед/кг ($p < 0,001$). Суточная доза липазы Ед/г жира в пище была ниже рекомендуемых значений 1500Ед/г (2000-4000 Ед/г). Наиболее высокие значения панкреатических ферментов зарегистрированы в 1 группе-1800 Ед/г, во 2,3,4 группах – 1500 Ед/г ($p > 0,05$).

4. ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Т.Ю. Максимычева^{1,2}, Е.И. Кондратьева^{1,3}, Н.Д. Одинаева³, Т.Н. Сорвачева²

1. ФГБНУ «Медико-генетический центр», Москва, Российская Федерация

2. ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Российская Федерация

3. ГБУ МЗ МО «МОКДЦД», Мытищи, Российская Федерация

Цель исследования: повышение эффективности коррекции нутритивного статуса путем индивидуализированного подхода к назначению диеты и заместительной ферментной терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 100 детей от 1 до 18 лет. Все дети были разделены на возрастные группы: №1-1-2 года (n=20); №2-3-5 лет (n=24); №3 – 6-9 лет (n=34); №4-10-18 лет (n=22). Каждая группа была подразделена на основную (О) и сравнения (С) подгруппы. Оценивали антропометрические (WHOAnthro,WHOAnthroPlus) показатели, исследование функции легких выполняли с соблюдением стандартов исследования PPO, 2014 и рекомендаций ATS/ERS, 2005, кишечный синдром (балльная оценка).

Период наблюдения – 3 месяца. Подгруппу С составили «некомплаентные» дети, которые не выполняли или не полностью выполняли рекомендации. Для коррекции диеты и ферментной использовали «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» и мобильную версию программы. Статистические методы Statistica 10, $M \pm (SD)$; $Me(Q1-Q3)$, t-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни. Дизайн исследования – проспективное, сравнительное.

Результаты. Доказано, что энергетическая ценность (ЭЦ) рациона питания снижается с возрастом, от 116% до 103% от физиологической нормы и от 100 до 68% от индивидуально рассчитанной нормы потребности ($p_{1-4}=0,000$). Начиная с 3 лет ЭЦ не соответствует рекомендуемым значениям. Проявления кишечного синдрома значительно снизились в подгруппе С, возрастных групп 1-3, в 4 группе не достигли статистической значимости.

Во 2-ой группе было выявлено значимое различие в нутритивном статусе по весу детей. Так в подгруппе О вес составил (Me) -16,6 кг, в подгруппе С вес детей – 12,6 кг ($p=0,03$), аналогичная разница отмечена по росту: 104,5 см и 97,7 см ($p=0,009$) соответственно в подгруппе О и С. Анализ ИМТ показал схожие различия между подгруппами: 15,3 и 13,4 кг/м² ($p=0,03$), ИМТ(Z – критерий): 0 SD и -1,4SD ($p=0,002$) соответственно. В 3 группе вес детей в О подгруппе составил 23,0 кг и в подгруппе С - 19,5 кг ($p=0,03$); ИМТ -15,3 и 14,3 кг/м² ($p=0,007$), ИМТ (Z – критерий) -0,3SD и -0,8SD ($p=0,02$) соответственно. В 1 и 4-ой возрастной группе не было отмечено статистически значимых отличий в подгруппах О и С по изучаемым показателям. В 4-ой группе было выявлено различие функции легких в подгруппе О по сравнению с подгруппой С. Так, ОФВ1(M) в подгруппе О составила 87,7 %, а в подгруппе С - 64,2 % ($p=0,03$). ФЖЕЛ(M) 93,1 % и 75,5 % соответственно ($p=0,03$).

Выводы: Таким образом, разработанный алгоритм индивидуализированной коррекции и мониторинга нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе показал свою эффективность на исследуемой выборке больных.

5. МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ ГОРОДА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

А.А.Пашкевич¹, А.В.Орлов², Д.Ю. Анохин³, Р.А. Малахов⁴, В.Н. Ковалев⁴,
М.М. Костик¹, Л.А. Желенина¹

1. *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
2. *ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
3. *ФГБВОУ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
4. *СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги», Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Актуальность. После того, как медиана продолжительности жизни у пациентов с муковисцидозом (МВ) стала неуклонно расти, актуальным стали вопросы поддержания хорошего качества жизни и перспектива трансплантации легких. Остеопороз (ОП), одно из осложнений, формирование которого закладывается в детском возрасте значительно нарушая обычную жизнедеятельность и является противопоказанием к пересадке.

Состояние проблемы. По данным российского регистра за 2016 год частота ОП у детей составила 2,2%. По данным различных авторов, ОП встречается у больных детей МВ с частотой 7,7 - 15,5% случаев. С 2013 года кардинально поменялся подход к диагностике ОП у детей с хроническими заболеваниями.

Материалы и методы. Нами обследовано 57 детей от 5 до 18 лет. У всех проведен учет значимых переломов костей, а при необходимости выполнена рентгенография (РГ) грудного и поясничного отделов позвоночника для выявления компрессионных переломов. Всем проведена рентгеновская двухэнергетическая абсорбциометрия (DXA) на аппарате Lunar iDXA (16[SP2]) по двум программам: поясничный отдел позвоночника L1-L4 и «всё тело с исключением головы». Непосредственно перед обследованием всем пациентам проведено определение биологического возраста по методу Greulich-Pyle, оценка стадии полового развития по Tanner J, измерялся вес и рост. При задержке или опережении роста более чем на 1 стандартное отклонение, отставании или опережении скелетного возраста более чем на 2 года проводился пересчет минеральной плотности костей (МПК) L2-L4 по фактическому росту или биологическому возрасту на момент обследования. Лучевая нагрузка составила: L1-L4 – 3 μ Gy (0,003 мЗв); «все тело», в зависимости от телосложения - 146 или 37 μ Gy (0,146 или 0,037 мЗв). В совокупности лучевая нагрузка сравнима с проведением цифровой РГ органов грудной клетки в двух проекциях.

Результаты и обсуждение. По результатам обследования выявлено 15 (26,3%) детей с значением z-score МПК от «-1» до «-1,99» и 5 (8,8%) детей со снижением z-score до «-2» или менее. Все дети с снижением МПК до «-2» и менее, по результатам любой из проводимых программ, имели задержку роста или биологического созревания, в связи с этими данными был проведен пересчет полученных результатов МПК поясничного отдела позвоночника L2-L4 с учетом фактического роста и биологического возраста. По результатам пересчета ни одного ребенка

со значимым снижением плотности костей не было выявлено. Необходимо отметить, что референтных данных МПК для «всего тела, с исключением головы» в нашей стране не существует, что затрудняет оценку полученных результатов. Среди обследованных детей было 3 ребенка с снижением МПК до «-2» или менее по данным программы «все тело вместе с головой», и у них же до «-1,7» z-score в поясничном отделе позвоночника, что заставило включить этих пациентов в группу риска по развитию ОП, несмотря на отсутствие у них значимых переломов. Выводы. Среди детей с МВ в г. Санкт-Петербург остеопороза выявлено не было. При расхождении результатов денситометрии по разным программам стоит обратить особое внимание на группу детей с показателями МПК z-score «-2» и менее. Лучевая нагрузка при проведении денситометрии всего тела ничтожно мала и не должна нас останавливать при необходимости проведения обследования, так как полученная информация значительно превосходит ожидаемы риски.

6. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА D У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

А.А. Пашкевич¹, А.В. Орлов², Т.С. Борисенко¹, М.М. Костик¹, Л.А. Желенина¹

- 1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация**
- 2. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация**

Актуальность. У больных муковисцидозом часто отмечается гиповитаминоз витамина D, что выявляется при исследовании уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Коррекция концентрации витамина D необходима для стабилизации состояния пациентов.

Состояние проблемы. При коррекции гиповитаминоза D используют различные терапевтические тактики. Часть центров отдает предпочтение ежедневному приему, другие – назначают препарат еженедельно или, даже ежемесячно в эквивалентных дозировках, причем при использовании различных режимов не отмечено значимых нежелательных явлений. Однозначных преимуществ той или другой тактики не определено. Считается, что главным фактором для успешной терапии является соблюдение рекомендаций врача, комплаентность пациента.

Материалы и методы. Контроль за соблюдением режима приема витамина D в течение 18 месяцев был установлен в семьях 92 детей больных муковисцидозом. До момента включения в исследование никто из них не получал препараты витамина D3 на регулярной основе в адекватных дозах в соответствии с действующими рекомендациями. За 18 месяцев у пациентов трижды измерялась сывороточная концентрация 25(OH)D в крови. После анализа полученных данных дозы витамина D3 корректировались.

Результаты и обсуждения. В результате исследования было установлено, что только у 68 (74%, средний возраст 6 лет) из 92 детей (средний возраст 7,7 лет) комплаентность, приема препарата составляла более 80%, что указывало на адекватность терапии. У 68 пациентов при первичном обследовании уровень 25(OH)D в крови ≥ 30 нг\мл отмечен в 25% случаев (n=17), а уровень 25(OH)D в диапазоне 20-30 нг\мл - у 35% (n=24) детей, у 40% детей (n=27) – уровень 25(OH)D был ниже 20 нг\мл. При определении сывороточной концентрации витамина D в конце исследования у пациентов с хорошей приверженностью к лечению уровень 25(OH)D в сыворотке крови ≥ 30 нг\мл выявлен более, чем у половины пациентов – 57% (n=39, средний возраст 5,8 лет), а уровень 25(OH)D в диапазоне от 20 нг\мл до 30 был у 37% (n=25, средний возраст 6,3 лет) детей. У 6% (n=4, средний возраст 11 лет) детей не удалось, несмотря на регулярный прием препарата, достичь минимально целевого (≥ 20 нг\мл) уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

Выводы. Дети дошкольного возраста при соблюдении режима дозирования достигали целевого уровня 25(OH) в сыворотке крови при использовании рекомендованных возрастных дозировок. Несмотря на хорошую комплаентность пациентов, у детей в препубертате (средний возраст 11 лет) не удалось достичь минимально целевого (≥ 20 нг\мл) уровня 25(OH)D в сыворотке крови, что, вероятно, свидетельствует о более высокой потребности в витамине D3 в данной возрастной группе и требует пересмотра рекомендуемой дозы препарата.

7. НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

С.В. Тришина¹, А.В. Юрьева¹, Н.В. Комлев¹, П.С. Вербенко¹

1. Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

Актуальность. Нутритивный статус больных муковисцидозом (МВ) тесно связан с прогнозом течения заболевания и продолжительностью жизни.

Состояние проблемы. Оценить индекс массы тела (ИМТ), как интегральный показатель нутритивного статуса, у детей с МВ, проживающих в Республике Крым, в зависимости от возраста и пола

Материалы и методы. Обследовано 48 больных МВ в возрасте от 1 до 18 лет. Степень белково-энергетической недостаточности (БЭН) определяли по сигмальным отклонениям индекса массы тела (SDS ИМТ) в зависимости от пола и возраста, согласно рекомендациям ВОЗ.

Результаты и обсуждения. БЭН имели 38 % больных МВ: легкой степени (SDS ИМТ от -1 до -2) – 19 %, средней тяжести (SDS ИМТ от -2 до -3) – 15 % и тяжелой (SDS ИМТ более -3) – 4 %. Избыточная масса тела (SDS ИМТ от +1 до +2) выявлена у 8 % больных МВ. Не выявлены нарушения питания (SDS ИМТ от -1 до +1) у 54 % больных МВ. Достоверных отличий SDS ИМТ, в зависимости от пола, не было выявлено ($p > 0,05$). У детей до 3-х лет БЭН легкой и средней тяжести диагностирована у 26 % детей (по 13 %, соответственно). В группе детей 3 - 7 лет БЭН легкой и средней степени тяжести была диагностирована у 33 % детей (по 25 % и 8 %, соответственно). В возрастной группе 7 - 12 лет увеличилось число детей с БЭН до 42 %: легкая БЭН – 7 %, среднетяжелая – 21 % и тяжелая – 14 %. В группе детей 12 – 18 лет 43 % больных имели БЭН: легкой степени – 29 % и средней тяжести – 14 %.

Выводы. У больных МВ, проживающих в Республике Крым, нарушения питания в виде БЭН различной степени выявлены у 26 % детей раннего возраста, менее чем у 1/2 детей школьного и подросткового возраста (42 % и 43 %, соответственно). Тяжелая БЭН диагностирована у детей 7 - 12 лет, в периоде дебюта пубертата. У каждого второго ребенка с МВ (54 %) значения SDS ИМТ в физиологическом коридоре. Улучшение нутритивного статуса, по данным оценки ИМТ - достоверный критерий повышения качества наблюдения и лечения больных МВ в Республике Крым.

ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВЗРОСЛЫМ ПАЦИЕНТАМ

1. ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В НИИ СКОРОЙ ПОМОЩИ ИМ Н.В.СКЛИФΟΣОВСКОГО

И.У. Ибавов¹, С.А. Красовский^{2,4}, Е.А. Тарабрин¹, Н.А. Карчевская^{1,2}, Т.Э. Каллагов¹, А.Г. Петухова¹, В.Г. Котанджян¹, М.С. Кеворкова⁵, Е.Л. Амелина², А.Ш. Хубутия¹

- 1. ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Российская Федерация**
- 2. ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Российская Федерация**
- 3. ГКБ им Д.Д.Плетнева ДЗ г. Москвы, Москва, Российская Федерация**
- 4. ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация**
- 5. ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация**

Актуальность: трансплантация легких – единственный способ продлить жизнь, когда все резервы медикаментозной и не медикаментозной терапии исчерпаны. НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского имеет самый большой опыт трансплантации легких больным муковисцидозом в России.

Цель: оценка выживаемости взрослых больных муковисцидозом после проведения двусторонней трансплантации легких.

Материалы и методы: в анализ включены 22 (9 мужчин) взрослых (средний возраст $27,9 \pm 4,1$ лет) пациентов с муковисцидозом, которым проведена двусторонняя трансплантация легких с марта 2012 года по январь 2018 года на базе НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского). Проведен погодичный анализ летальности, куда включались данные тех пациентов, исход которых был уже известен в конкретной временной точке (1, 2, 3, 4, 5 лет).

Результаты. Из 22 случаев умерло 6 пациентов в различные сроки после операции, 3 из них в раннем послеоперационном периоде. Одногодичная выживаемость составила 76,2%, двухгодичная – 66,7%, трехгодичная - 53,3%, четырехгодичная – 41,7%, пятигодичная – 30,0%.

Заключение. Настоящие данные демонстрируют выживаемость после проведения трансплантации легких на протяжении почти семилетнего периода от старта этой программы в нашей стране.

2. ТАКТИКА ПЛАНИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С МУКОВИСЦИДОЗОМ У МУЖЧИН

Репина С.А.¹, Черных В.Б.^{1,2}

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

2. ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра молекулярной генетики и клеточной генетики, Москва

Актуальность: Большинство мужчин с муковисцидозом (МВ) страдает бесплодием из-за азооспермии обструкции семявыносящих путей, у остальных возможно сохранение фертильности, при этом тяжесть поражения органов репродуктивной системы варьирует.

Состояние проблемы: Состояние репродуктивной системы и ее нарушения у мужчин с МВ недостаточно исследованы, а рекомендации по решению проблем репродукции в зависимости от генотипа и форм патозооспермии у мужчин с МВ практически не разработаны.

Материалы и методы: Алгоритм решения проблемы деторождения у супружеских пар с МВ разработан по результатам комплексного репродуктологического обследования (клинического, андрологического, лабораторно-инструментального, включающего ультразвуковое исследование органов мошонки, стандартное и биохимическое спермиологическое исследование эякулята и гормональное исследование), выполненного в группе из 92 мужчин с МВ (с легочной формой, n=46, со смешанной формой, n=46), средний возраст составил 24,8±5,3лет.

Результаты и обсуждение: Азооспермия/криптозооспермия обнаружена у 81,5% обследованных мужчин с МВ. У 18,5% от обследованных мужчин с МВ выявлены другие формами патозооспермии или с нормозооспермией. Все из них имели в генотипе патогенный вариант 3849+10kbC>T гена CFTR, характерный для легочной формы МВ. Для решения проблемы репродукции пациентам с МВ, имеющим азооспермию или олигозооспермию тяжелой степени, рекомендована тестикулярная биопсия, в частности методом микроТЕЗЕ. При получении сперматозоидов, пригодных для экстракорпорального оплодотворения, их использование в программах ЭКО/ICSI. Планирование беременности и решение проблемы репродукции зависит от сохранности фертильности как пациента с МВ, так и его супруги, а также наличия медицинских показаний для проведения преимплантационной генетической диагностики (ПГД). В случае неудач получения гамет с помощью биопсии или низкого качества половых клеток, эмбрионов – решение вопроса об использовании донорских половых клеток в программах ЭКО/ICSI.

Выводы: Прогноз в отношении репродуктивной функции и сохранения фертильности, тактика сохранения репродуктивного здоровья и решения вопроса деторождения у супружеских пар с муковисцидозом у мужчин зависит от генотипа по гену CFTR, сперматологических нарушений у пациента. Разработан и алгоритм комплексного репродуктологического обследования и практические рекомендации по сохранению репродуктивного здоровья у мужчин с МВ, планированию деторождения и тактики решения его проблем.