

ОСНОВНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ПЕРМСКОГО КРАЯ, ДРУГИХ РЕГИОНОВ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА И ЦЕНТРАЛЬНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА РОССИИ

В.В. Шадрина^{1}, Е.И. Кондратьева², Е.Г. Фурман¹, Е.Л. Амелина³, М.А. Старинова²,
А.В. Черняк³, В.С. Шелудько¹, А.Ю. Воронкова², С.А. Красовский³, Г.В. Байкова⁵,
А.В. Борисов⁵, И.А. Булатова⁵, Е.А. Васильева⁵, О.И. Голубцова⁵, Т.А. Губарева⁵,
А.А. Дьячкова⁵, М.В. Ерзутова⁵, Д.В. Кадырова⁵, Л.С. Козырева⁵, О.В. Кондратенко⁵,
Т.А. Кочергина⁵, А.Е. Лаврова⁵, Е.В. Осипова⁵, П.И. Павлов⁵, О.Г. Пятёркина⁵,
М.Г. Рыбалкина⁵, Т.В. Симанова⁵, О.И. Симонова⁴, М.А. Скачкова⁵, О.И. Стародубцева⁵,
Н.В. Трясыцина⁵, В.Б. Яковлева⁵, Н.В. Петрова², Ю.Л. Мельяновская²,
А.Э. Зодьбинова², Т.А. Адян²*

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Медико-генетический научный центр Российской академии наук, г. Москва,

³Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, г. Москва,

⁴Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, г. Москва,

⁵Региональные центры муковисцидоза, Россия

© Шадрина В.В., Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г., Амелина Е.Л., Старинова М.А., Черняк А.В., Шелудько В.С., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Байкова Г.В., Борисов А.В., Булатова И.А., Васильева Е.А., Голубцова О.И., Губарева Т.А., Дьячкова А.А., Ерзутова М.В., Кадырова Д.В., Козырева Л.С., Кондратенко О.В., Кочергина Т.А., Лаврова А.Е., Осипова Е.В., Павлов П.И., Пятёркина О.Г., Рыбалкина М.Г., Симанова Т.В., Симонова О.И., Скачкова М.А., Стародубцева О.И., Трясыцина Н.В., Яковлева В.Б., Петрова Н.В., Мельяновская Ю.Л., Зодьбинова А.Э., Адян Т.А., 2020

тел. +7 (342) 221-86-15

e-mail: verashadrina@mail.ru

[Шадрина В.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии; Кондратьева Е.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза; Фурман Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, член-корреспондент РАН; Амелина Е.Л. – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией муковисцидоза; Старинова М.А. – научный сотрудник, менеджер национального регистра по муковисцидозу; Черняк А.В. – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования; Шелудько В.С. – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ; Воронкова А.Ю. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, врач высшей категории, врач-педиатр отделения муковисцидоза Московского

областного консультативно-диагностического центра для детей; Красовский С.А. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза; Байкова Г.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета; Борисов А.В. – врач-пульмонолог Областной больницы им. Середавина, г. Самара; Бойченко Е.А. – врач-педиатр инфекционного отделения Самарской областной детской клинической больницы им. Н.Н. Ивановой; Булатова И.А. – врач-пульмонолог Областной клинической больницы № 1, г. Тюмень; Васильева Е.А. – руководитель Самарского областного центра по лечению муковисцидоза Самарской городской детской клинической больницы № 1 им. Н.Н. Ивановой; Голубцова О.И. – кандидат медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Республиканской детской клинической больницы, г. Чебоксары; Губарева Т.А. – врач-пульмонолог Ульяновской областной детской клинической больницы; Дьячкова А.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, г. Саранск; Кадырова Д.В. – врач-пульмонолог детской республиканской клинической больницы, г. Казань; Козырева Л.С. – кандидат медицинских наук, врач-пульмонолог Республиканской клинической больницы имени Г.Г. Куватова, г. Уфа; Кондратенко О.В. – кандидат медицинских наук, врач-бактериолог, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Самарского государственного медицинского университета; Козлов А.В. – ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой Самарского государственного медицинского университета; Кочергина Т.А. – заведующая консультативно-диагностическим отделением Первой республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск; Лаврова А.Е. – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая вторым педиатрическим отделением Приволжского исследовательского медицинского университета, г. Нижний Новгород; Ерзутова М.В. – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-педиатр второго педиатрического отделения Приволжского исследовательского медицинского университета, г. Нижний Новгород; Осипова Е.В. – кандидат медицинских наук, заведующая медико-генетической консультацией Первой республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, главный генетик Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск; Стародубцева О.И. – кандидат медицинских наук, заведующая пульмонологическим отделением Первой республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, главный пульмонолог Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск; Муралёва Н.П. – врач-педиатр пульмонологического отделения Республиканской детской клинической больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск; Гоголева Е.В. – врач-педиатр пульмонологического отделения Республиканской детской клинической больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск; Павлов П.И. – главный внештатный пульмонолог Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск; Пятёркина О.Г. – заведующая поликлиникой № 1 детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань; Симанова Т.В. – кандидат медицинских наук, руководитель Республиканского центра муковисцидоза, заведующая пульмонологическим отделением Республиканской детской клинической больницы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск; Симонова О.И. – доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии; Скачкова М.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Оренбургского государственного медицинского университета; Рыбалкина М.Г. – ассистент кафедры госпитальной педиатрии Оренбургского государственного медицинского университета; Трясына Н.В. – врач-пульмонолог Областной клинической больницы № 1, г. Тюмень; Яковлева В.Б. – врач-пульмонолог Областной больницы им. Середавина, г. Самара; Петрова Н.В. – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии; Мельяновская Ю.Л. – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза; Зодьбинова А.Э. – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза; Адян Т.А. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, доцент кафедры молекулярной и клеточной генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва].

BASIC CLINICOLABORATORY AND GENETIC CHARACTERISTIC OF PATIENTS WITH MUCOVISCIDOSIS LIVING IN PERM KRAI, OTHER REGIONS OF PRIVOLZHISKY FEDERAL DISTRICT AND CENTRAL FEDERAL DISTRICT OF RUSSIA

V.V. Shadrina¹, E.I. Kondratieva², E.G. Furman¹, E.L. Amelina³, M.A. Starinova², A.V. Chernyak³, V.S. Sbeludko¹, A.Yu. Voronkova², S.A. Krasovskiy³, G.V. Baikova⁵, A.V. Borisov⁵, I.A. Bulatova⁵, E.A. Vasilyeva⁵, O.I. Golubtsova⁵, T.A. Gubareva⁵, A.A. Dyachkova⁵, M.V. Erzutova⁵, D.V. Kadyrova⁵, L.S. Kozyreva⁵, O.V. Kondratenko⁵, T.A. Kochergina⁵, A.E. Lavrova⁵, E.V. Osipova⁵, P.I. Pavlov⁵, O.G. Pyaterkina⁵, M.G. Rybalkina⁵, T.V. Simanova⁵, O.I. Simonova⁴, M.A. Skachkova⁵, O.I. Starodubtseva⁵, N.V. Tryastsyna⁵, V.B. Yakovleva⁵, N.V. Petrova², Yu.L. Melyanovskaya², A.E. Zodbinova², T.A. Adyan²

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Research Center for Medical Genetics, Moscow,

³Research Institute for Pulmonology, FMBA, Moscow,

⁴National Medical Research Center of Children's Health, Moscow,

⁵Regional Centers of Mucoviscidosis, Russian Federation

Цель. Проведен сравнительный анализ клинико-эпидемиологических характеристик муковисцидоза и объема терапии у пациентов, проживающих на территории Пермского края, с аналогичными данными пациентов других регионов Приволжского федерального округа и Центрального федерального округа России. Внедрение в России проекта «Национальный регистр больных муковисцидозом» открыло широчайшие перспективы для сравнительного анализа и обобщения клинико-эпидемиологических данных по всей России, федеральных округов, регионов и отдельных территорий. Данные регистра позволяют обобщать опыт наблюдения и ведения больных в центрах муковисцидоза.

Материалы и методы. По Регистру пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации за 2017 г. проанализированы данные 1576 больных: 930 (59,0 %) пациентов наблюдались в Центральном федеральном округе, 600 (38,1 %) – в Приволжском федеральном округе, 46 (2,9 %) – в Пермском крае.

Результаты. У больных муковисцидозом в Приволжском федеральном округе и Пермском крае отмечено большое разнообразие вариантов гена *CFTR*, связанное как с наличием автохтонных и относительно замкнутых этнических групп, так и с миграцией населения. Выявлена высокая аллельная частота варианта *E92K* у пациентов в Чувашской республике (55,3 %). Группа пациентов из Пермского края, вошедших в регистр 2017 г., имела низкий средний возраст, самый низкий возраст установления диагноза.

Выводы. Клинико-эпидемиологические исследования по данным регистра пациентов с муковисцидозом позволили выявить некоторые особенности, что может иметь значение для практического здравоохранения. Исследования должны быть продолжены.

Ключевые слова. Муковисцидоз, эпидемиология, полиморфизм генов

Aim. The project "National Register of Patients with Mucoviscidosis" (MV), introduced in Russia, opened the widest perspectives for comparative analysis and summarizing of clinico-epidemiological data all over Russia, federal districts, regions and separate territories. The register data permit to generalize the experience of observation and management of MV patients in centers.

Comparative analysis of the clinico-epidemiological characteristics of MV and volume of therapy in patients living in Perm Krai (PK) with the other regions of Privolzhsky Federal District (PFD) and Central Federal District (CFD) of Russia was carried out.

Materials and methods. According to the "Register of MV Patients in the Russian Federation" for 2017, the data of 1576 patients with MV were analyzed: 930 (59.0 %) patients were observed in CFD, 600 (38.1 %) in PFD, 46 (2.9) – in PK.

Results. Among MV patients in PFD and PK, there was noted a great variety of variants of the gene *CFTR*, associated with both the presence of autochthonic and relatively closed ethnic groups and migration of the population. A high allele frequency of the variant *E92K* was revealed in patients of Chuvash Republic (55.3 %). A group of patients from PK, registered in 2017, had a low mean age, the lowest age of making a diagnosis.

Conclusions. Clinico-epidemiological studies, according to the data of MV patients register, permitted to detect some peculiar features that can be significant for practical healthcare. Further studies on MV patients register should be continued.

Key words. Mucoviscidosis, epidemiology, gene polymorphism.

В последнее время благодаря ранней диагностике муковисцидоза (МВ), регулярному мониторингу состояния и комплексному лечению заболевания значительно увеличилась продолжительность жизни пациентов. Однако это заболевание остается прогрессирующим, приводит к инвалидизации и смерти пациентов. В ряде стран ведутся регистры больных, что помогает понять региональные особенности заболевания и определить тактику наиболее эффективного лечения [12]. Проект «Российский регистр больных МВ» начат в 2011 г. [4]. С каждым годом регистр обновляется и совершенствуется, в проект вовлекается все больше регионов. Сравнение генетических, клинко-функциональных данных, объема терапии пациентов, проживающих в различных регионах России, позволяет решить ряд проблем, возникающих при формировании единой программы наблюдения за пациентами с МВ в России, а также при формировании региональных программ [2].

В Пермском крае (ПК) в 2004 г. на базе Краевой детской больницы при поддержке Федерального центра МВ был организован Региональный центр МВ (приказ УЗ Пермской области № 510 от 14.12.2004 г.) [5]. В 2012 г. была создана амбулаторная служба, что позволяет при соблюдении необходи-

мых эпидемиологических условий ежеквартально проводить обследование и коррекцию лечения больных. В стационар пациентов направляют только по строгим показаниям [6]. Специалисты центра МВ ПК тесно сотрудничают со специалистами ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» и ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России и являются экспертами национального консенсуса.

Цель исследования – провести сравнительный анализ клинко-лабораторных, генетических характеристик муковисцидоза и объема терапии у пациентов, проживающих на территории Пермского края, с аналогичными данными больных других регионов Приволжского федерального округа и Центрального федерального округа России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен сравнительный анализ характеристики пациентов ($n = 46$) с МВ, проживающих на территории Пермского края (ПК), Приволжского федерального округа ($n = 600$), без учета пациентов с МВ Пермского края (ПФО без ПК) и пациентов ($n = 930$) Центрального федерального округа (ЦФО) (табл. 1). Анализ проводился на основании данных Регистра пациентов с МВ в Российской Федерации за 2017 г. [8] по

**Количество пациентов из регионов ПФО и ЦФО, вошедших
в Национальный регистр больных МВ в РФ в 2017 г.**

№ п/п	Регион	Количество пациентов, обратившихся в 2017 г.*	Количество пациентов в регионе**	Охват в 2017 г., доля от всех пациентов, зарегистрированных в регионе, %
1	Республика Татарстан	109	123	88,6
2	Самарская область	105	109	96,3
3	Нижегородская область	90	109	82,6
4	Республика Башкортостан	78	84	92,8
5	Оренбургская область	61	69	88,4
6	Чувашская Республика	50	57	87,7
7	Пермский край	46	58	79,3
8	Удмуртская Республика	30	43	69,8
9	Ульяновская область	24	24	100
10	Саратовская область	15	Нет данных	Нет данных
11	Республика Мордовия	14	17	82,3
12	Кировская область	11	Нет данных	Нет данных
13	Пензенская область	9	Нет данных	Нет данных
14	Республика Марий Эл	4	Нет данных	Нет данных
Всего (ПФО)		646	Нет данных	Нет данных
ПФО без ПК		600	Нет данных	Нет данных
ЦФО		930	970	95,9

Примечание:

* – представлены только пациенты, которые посещали клинику в течение года;

** – пациенты с установленным диагнозом МВ, которые не были на приеме в течение года, но, как известно, живы в этом году.

клинико-инструментальным и лабораторным критериям согласно требованиям Европейского регистра больных МВ [22].

Включение пациентов в исследование осуществлялось в соответствии с критериями включения в Европейский регистр пациентов с МВ: подтвержденный диагноз МВ (согласно европейским стандартам), обращение в клинику пациента в течение 2017 г. и добровольное согласие родителей или пациента на участие в регистре (проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» одобрен комитетом по этике

ФГБНУ МГНЦ 20 декабря 2012 г.; председатель – профессор Л.Ф. Курило).

Десять регионов ПФО из 14 регионов РФ участвовали в формировании Национального регистра пациентов с МВ (см. табл. 1). В регистре из Республики Марий Эл, Кировской области, Пензенской области, Саратовской области представлены только пациенты, наблюдавшиеся в ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России и ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федера-

ции. Проанализированы клинические данные: результаты микробиологического исследования мокроты, осложнения МВ и терапия.

Оценивали варианты гена *CFTR* согласно Национальному консенсусу «Муковисцидоз, определение, диагностические критерии, терапия» [6], данным веб-сайтов базы МГНЦ по генетике [3], базы *CFTR1* [13], базы *CFTR2* [11], *Exome Aggregation Consortium* [10], *Genome Aggregation Database* [17], *Exome Variant Server* [15], *1000 Genomes Project* [9], *dbSNP* [18], *dbVar* [18], *OMIM* [19], *Human Gene Mutation Database* [21], *Clin Var* [20], *Human Genome Variation Society* [16], *DECIPHER* [14]. Считали генотип «тяжелым» при наличии двух вариантов I–III класса, «мягким» – при наличии одного или двух вариантов IV–V классов в гене *CFTR* [11].

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica* и приложения *MS Excel*. Для оценки использовали доверительный (95 %) интервал для медианы $Me (x_j - x_k)$. При сравнении групп между собой (в рамках двух групп) рассчитывали критерий Манна – Уитни (U) ($p < 0,0167 = 0,05/3$ – с поправкой Бонферрони для трех сравнений) или критерий Краскела – Уоллиса (H) при сравнении трех групп между собой ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего проанализированы данные 1576 пациентов с МВ, из них 51,1 % мужчин и 48,9 % – женщин. В 2017 г. 930 (59,0 %) пациентов наблюдались в ЦФО, 600 (38,1 %) – в ПФО, 46 (2,9 %) – в ПК. В 2017 г. самый высокий охват контролем состояния пациентов с МВ (см. табл. 1) был в ЦФО (95,9 %). В ПК он составил 79,3 %.

Средний возраст вошедших в регистр пациентов с МВ в ПК составил 9,4 г. (6,7–13,7),

что достоверно ниже, чем в ЦФО – 10,7 г. (9,9–11,5) и в ПФО – 10,5 г. ($9,7 \pm 11,7$) ($H = 117,5; p < 0,002$).

Возраст установления диагноза МВ в ПК составил 0,2 г. (0,2–0,5), что происходит достоверно раньше, чем в ПФО без ПК – 0,6 г. (0,5–0,7) и в ЦФО – 0,5 г. (0,4–0,6) ($H = 45,8; p < 0,001$). Количество пациентов, выявленных при скрининге на МВ, в ПК было 56,5 %, что несколько выше, чем в группах больных из ПФО без ПК и ЦФО.

Неонатальный скрининг проводился почти у половины пациентов – у 731 (46,3 %), из них положительным он оказался у 685 (93,7 %). В каждой группе были пациенты с ложноотрицательным скринингом – от 3,7 до 7,2 % (табл. 2). Мекониевый илеус в анамнезе отмечался у 122 (7,8 %) пациентов во всех группах, с преобладанием больных ЦФО – 73 (7,8 %) случая. Всего 99 (6,4 %) пациентам с мекониевым илеусом потребовалось хирургическое лечение (см. табл. 2).

Исследование вариантов гена *CFTR* было проведено у 1446 (91,7 %) пациентов. В ПК генетическое обследование осуществлено всем пациентам, вошедшим в исследование (табл. 3). Обращала на себя внимание высокая частота выявления обоих патогенных вариантов *CFTR* в группе пациентов из ЦФО – в 91,5 % случаев.

Отмечено большое разнообразие патогенных вариантов в гене *CFTR* у обследованных. Во всех трех группах самым частым патогенным вариантом был *F508del*. Аллельная частота его составила у пациентов из ПК 47,8 %, а у пациентов с МВ, наблюдавшихся в ЦФО, – 53,5 %. Частота вариантов гена *CFTR* в ПФО в порядке убывания представлена в табл. 4. Всего выявлено 54 патогенных варианта, и 26 из них неоднократно.

Таблица 2

Основные показатели, отражающие организацию помощи больным и течение МВ

Показатель	ПК	ПФО без ПК	ЦФО	<i>p</i>
Общее число	46	611	948	–
живы, <i>n</i> (%)	46 (100,0)	600 (98,2)	930 (98,1)	–
умерли, <i>n</i> (%)	0	11 (1,8) *	18 (1,9) *	–
Самый старший возраст пациентов, лет	47,9	47,3	45,5	–
Доля пациентов ≥ 18 лет, <i>n</i> (%)	6 (13,0) *	162 (27,0) *	261 (28,1) *	<0,001
Мекониевый илеус: оперирован, <i>n</i> (%)	1 (2,2) *	25 (4,1) *	73 (7,8) *	0,912
не оперирован, <i>n</i> (%)	0	10 (1,7) *	13 (1,4) *	
Прошли неонатальный скрининг, <i>n</i> (%):	27 (58,7) *	261 (43,5) *	443 (47,6) *	0,959
положительный	26 (96,3) **	248 (95,0) **	411 (92,8) **	
негативный	1 (3,7) **	13 (5,0) **	32 (7,2) **	

Примечание:

* – от общего числа живых больных в округе (крае);

** – от числа больных, прошедших неонатальный скрининг при известном результате.

Таблица 3

Генетическое обследование пациентов с МВ

Показатель	ПК		ПФО без ПК		ЦФО	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Охват генетическим исследованием	46	100	511	85,2	889	95,6
Выявлено патогенных вариантов:						
2	38	82,6	347	67,9	813	91,5
1	3	6,5	129	25,2	65	7,3
оба не выявлены	5	10,9	35	6,8	11	1,2
<i>F508del</i> / <i>F508del</i>	12	26,1	144	28,2	263	29,6
<i>F508del</i> / не – <i>F508del</i>	20	43,5	232	45,4	426	47,9
не – <i>F508del</i> / не – <i>F508del</i>	14	30,4	135	26,4	200	22,5
<i>F508del</i> , аллельная частота	44	47,8	519	50,8	952	53,54

Оба варианта гена *CFTR* определены у 69,0 % от числа тех, кому проводилось генетическое исследование, один – у 23,8 %, ни одного генетического варианта не удалось выявить у 7,2 % пациентов.

При анализе наиболее частых вариантов *CFTR* выявлено, что *E92K* у больных МВ в ПФО встречалась с высокой аллельной частотой – 8,7 %, причем в Чувашской республике частота *E92K* составила 55,3 % и встречалась чаще, чем *F508del*. Меньшая, но достаточно высокая частота *E92K* была отмечена

в регионах, находившихся рядом с Чувашской Республикой: в Республике Марий Эл, Удмуртской Республике, Самарской и Ульяновской областях, Республике Татарстан и др. (табл. 5).

Большее количество пациентов с «тяжелыми» вариантами *CFTR* наблюдалось в ЦФО – 645 (69,3 %), с «мягкими» – в ПК – 11 (23,9 %) (табл. 6).

При оценке нутритивного статуса данные индекса массы тела (ИМТ) у детей в различных группах существенно не отличались,

Таблица 4

Аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у пациентов с МВ в ПФО *

№ п/п	Название варианта по традиционной номенклатуре	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезируемому белку	Доля, %
1	<i>F508del</i>	<i>c.1521_1523delCTT</i>	<i>p. (Phe508del)</i>	50,44
2	<i>E92K</i>	<i>c.274G>A</i>	<i>p. (Glu92Lys)</i>	8,69
3	<i>CFTRdele2,3</i>	<i>c.54-5940_273+10250del21kb</i>	<i>p. (Ser18Argfs**16)</i>	5,02
4	<i>3849+10kbC->T</i>	<i>c.3718-2477C>T</i>	<i>No protein name</i>	2,06
5	<i>N1303K</i>	<i>c.3909C>G</i>	<i>p. (Asn1303Lys)</i>	1,88
6	<i>2143delT</i>	<i>c.2012delT</i>	<i>p. (Leu671**)</i>	1,70
7	<i>L138ins</i>	<i>c.413_415dupTAC</i>	<i>p. (Leu138dup)</i>	1,52
8	<i>394delTT</i>	<i>c.262_263delTT</i>	<i>p. (Leu88Ilefs**22)</i>	1,16
9	<i>G542X</i>	<i>c.1624G>T</i>	<i>p. (Gly542**)</i>	0,81
10	<i>R334W</i>	<i>c.1000C>T</i>	<i>p. (Arg334Trp)</i>	0,72
11	<i>3272-16T>A</i>	<i>c.3140-16T>A</i>	<i>No protein name</i>	0,63
12	<i>S466X **</i>	<i>c.1397C>G</i>	<i>p. (Ser466**)</i>	0,54
13	<i>W1282R</i>	<i>c.3844T>C</i>	<i>p. (Trp1282Arg)</i>	0,45
14	<i>1677delTA</i>	<i>c.1545_1546delTA</i>	<i>p. (Tyr515**)</i>	0,27
15	<i>S1196X</i>	<i>c.3587C>G</i>	<i>p. (Ser1196**)</i>	0,27
16	<i>1367del5</i>	<i>c.1243_1247delAACAA)</i>	<i>p. (Asn415**)</i>	0,27
17	<i>W1310X</i>	<i>c.3929G>A</i>	<i>p. (Trp1310**)</i>	0,27
18	<i>W1282X</i>	<i>c.3846G>A</i>	<i>p. (Trp1282**)</i>	0,18
19	<i>2184insA</i>	<i>(c.2052dupA)</i>	<i>p. (Gln685Trpfs**4)</i>	0,18
20	<i>2789+5G>A</i>	<i>c.2657+5G>A</i>	<i>No protein name</i>	0,18
21	<i>3944delGT</i>	<i>c.3816_3817delGT</i>	<i>p. (Ser1273Leufs**28)</i>	0,18
22	<i>L1335P</i>	<i>c.4004T>C</i>	<i>p. (Leu1335Pro)</i>	0,18
23	<i>c.252T>A</i>	<i>c.252T>A</i>	<i>p. (Tyr84**)</i>	0,18
24	<i>CFTRdup7-11 (6b-10**)</i>	<i>c. (743+1_744-1) _ (1584+1_1585-1) dup</i>	<i>No protein name</i>	0,18
25	<i>R347P</i>	<i>c.1040G>C</i>	<i>p. (Arg347Pro)</i>	0,18
26	<i>G551D</i>	<i>c.1652G>A</i>	<i>p. (Gly551Asp)</i>	0,18
27	Неизвестно	-	-	19,09

Примечание:

* – представлены генетические варианты с частотой более 0,1 %;

** – включая генетические варианты *S466X* (если сцепление с *R1070Q* не исследовалось) и *S466X-R1070Q*.

Таблица 5

Аллельная частота варианта E92K

Регион	Аллельная частота E92K, %	Регион	Аллельная частота E92K, %
Чувашская Республика	55,3	Саратовская область	3,3
Республика Марий Эл	12,5	Пермский край	1,1
Удмуртская Республика	10,3	Нижегородская область	0
Самарская область	7,7	Республика Мордовия	0
Ульяновская область	7,1	Кировская область	0
Республика Татарстан	7,0	Пензенская область	0
Оренбургская область	5,2	Всего (ПФО)	8,7
Республика Башкортостан	3,9	ПФО без ПК	9,4
		ЦФО	1,2

Таблица 6

Распределение генотипов пациентов с МВ по тяжести фенотипических проявлений

Показатель	ПК, n = 46		ПФО без ПК, n = 600		ЦФО, n = 930	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
«Тяжелый»	24	52,2	218	36,3	645	69,3
«Мягкий»	11	23,9	113	18,8	166	17,8
Не уточнен	11	23,9	175	29,2	78	8,4
Не было исследования	0	0	94	15,7	41	4,4

Самые высокие показатели ИМТ у взрослых отмечены у проживающих на территории ПФО без ПК – $19,6 \pm 3,3$ (против $19,3 \pm 2,9$ – в ЦФО и $19,2 \pm 2,0$ – в ПК).

По данным микробиологического исследования мокроты хроническая колонизация *P. aeruginosa* у пациентов с МВ реже встречалась в ПК (рис. 1).

В связи с низкими показателями инфицированности дыхательных путей *P. aeruginosa* у пациентов ПК в предыдущие годы в 2017 г. им были проведены микробиологические исследования мокроты в бактериологической лаборатории ГKB № 15 им. О.М. Филатова (г. Москва). В 6 случаях выявлены штаммы *P. aeruginosa*, что отразилось на высоких показателях первичных высево-

P. aeruginosa в 2017 г. Пациентам была назначена терапия согласно национальному консенсусу «Муковисцидоз: определение диагностические критерии, терапия» [5] и клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей» [22]. Эти данные подтверждали необходимость наличия в регионе соответствующей современным требованиям микробиологической лаборатории.

Большая часть инфицированности пациентов с МВ *V. seracía* выявлена в ПФО без ПК, что связано с высокими показателями в г. Самаре [23].

При оценке функции внешнего дыхания отмечен достоверно более высокий уровень ($p = 0,019$) ОФВ₁ у детей в ПК и более высо-

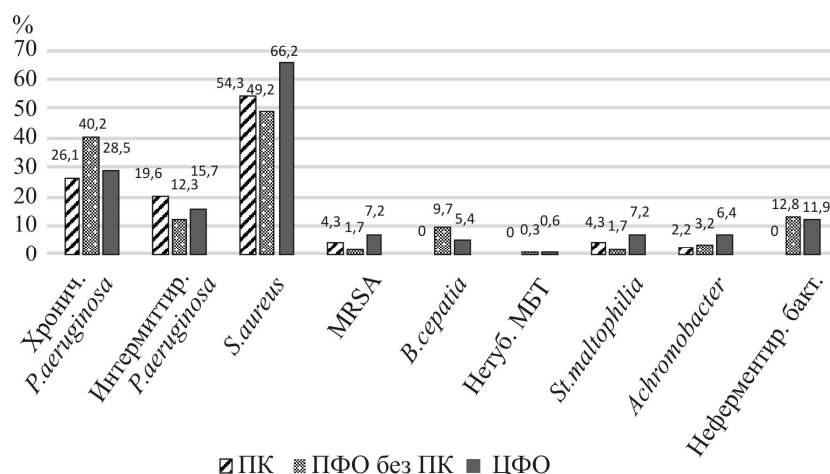


Рис. 1. Результаты микробиологического исследования микрофлоры дыхательных путей пациентов с МВ

кий уровень ($p = 0,028$) ФЖЕЛ у взрослых в ЦФО (табл. 7).

Пациенты с МВ имели назальный полипоз: от 15,2 % в ПК до 25,8 % в ЦФО. Со стороны бронхолегочной системы отмечались легочные кровотечения, аллергический бронхопневмонит, аспергиллез (АБПА), пневмоторакс (рис. 2).

Среди осложнений заболевания наблюдались электролитные нарушения – до 2,7 % у больных в ПФО без ПК и ЦФО (рис. 3), диабет – до 3,9 % в ЦФО. В единичных случаях фиксировались онкологические заболевания и амилоидоз. Цирроз печени у пациентов, наблюдавшихся в ПФО без ПК, встречался достоверно чаще ($p = 0,021$).

Пациенты с МВ во всех группах получали комплексное лечение, направленное на

улучшение реологии мокроты и ее эвакуации из дыхательных путей (рис. 4, а). В ПК в 2017 г. больные достоверно чаще, чем в других группах, получали бронходилататоры ($p = 0,001$), а также кинезитерапию.

Практически все пациенты получали заместительную ферментную терапию поджелудочной железы. Урсодезоксихолиевую кислоту (УДХК) назначали реже, особенно в ПК (73,9 %). Жирорастворимые витамины реже назначали больным ЦФО – 89,6 % (рис. 4, б).

Оценка антибактериальной терапии (АБТ) показала, что ингаляционная АБТ была назначена половине пациентов, проживающих на территории ЦФО, в ПК она применялась достоверно реже, чем в других регионах ($p = 0,001$). Достоверно чаще внутривенная АБТ применялась у больных из ПФО

Таблица 7

Функция внешнего дыхания у пациентов с МВ, % $\pm 2m$

Показатель	ПК		ПФО без ПК		ЦФО	
	Дети, $n = 23$	Взрослые, $n = 2$	Дети, $n = 228$	Взрослые, $n = 121$	Дети, $n = 253$	Взрослые, $n = 199$
ОФВ ₁	93,6 \pm 9,0	38,4 \pm 26,6	81,9 \pm 2,9	61,3 \pm 5,1	83,0 \pm 2,4	60,6 \pm 3,1
ФЖЕЛ	94,3 \pm 7,8	56,1 \pm 1,9	88,3 \pm 2,9	72,5 \pm 4,6	91,2 \pm 2,1	79,9 \pm 3,1

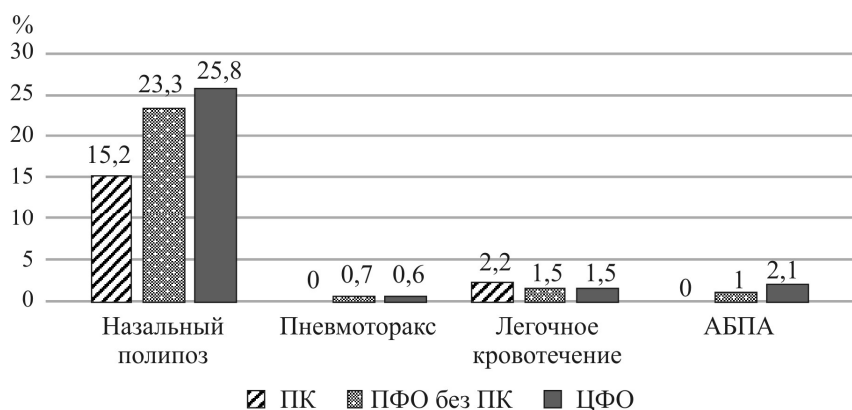


Рис. 2. Осложнения со стороны органов дыхания при МВ, %

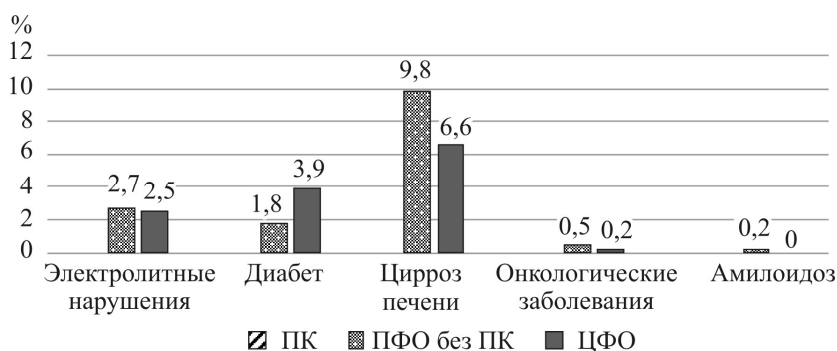


Рис. 3. Осложнения МВ, %

без ПК ($p = 0,001$), *per os* – достоверно реже в ПФО без ПК ($p = 0,001$) (рис. 4, в).

Пациентам с МВ во всех регионах назначали азитромицин (24,8–29,5%). Системные стероиды редко применяли в ЦФО и в ПФО (до 6,0%) (рис. 4, г).

В ЦФО наблюдались 3 пациента с перенесенной трансплантацией печени и 16 – после трансплантации легких. В ПФО: один с трансплантацией печени и один – с трансплантацией легких.

В Пермском крае в 2017 г. летальных исходов при МВ не было. В ПФО в 2017 г. умерли 11 человек (1,7% от числа всех пациентов) в возрасте $20,5 \pm 9,8$ г. Причиной смерти пациентов являлась бронхолегочная патология. Среди них было 7 пациентов

с «тяжелым» генотипом, 3 – с «мягким» и один больной с неидентифицированной мутацией в комплаунде с *F508del*. В ЦФО умерли 18 (1,9%) человек в возрасте $23,5 \pm 8,3$ г. Среди причин смертности преобладала бронхолегочная патология – у 10 пациентов. Кроме того были отмечены причины, связанные с трансплантацией, – у 4 человек, патология печени – у одного больного и причины, не связанные с МВ, – у 3.

Выводы

Пациенты с МВ, наблюдавшиеся в ПК, в ПФО без ПК и в ЦФО, достоверно отличались по возрасту. Большинство взрослых, наблюдающихся в ПК, не были включены в исследование в связи с тем, что не прошли

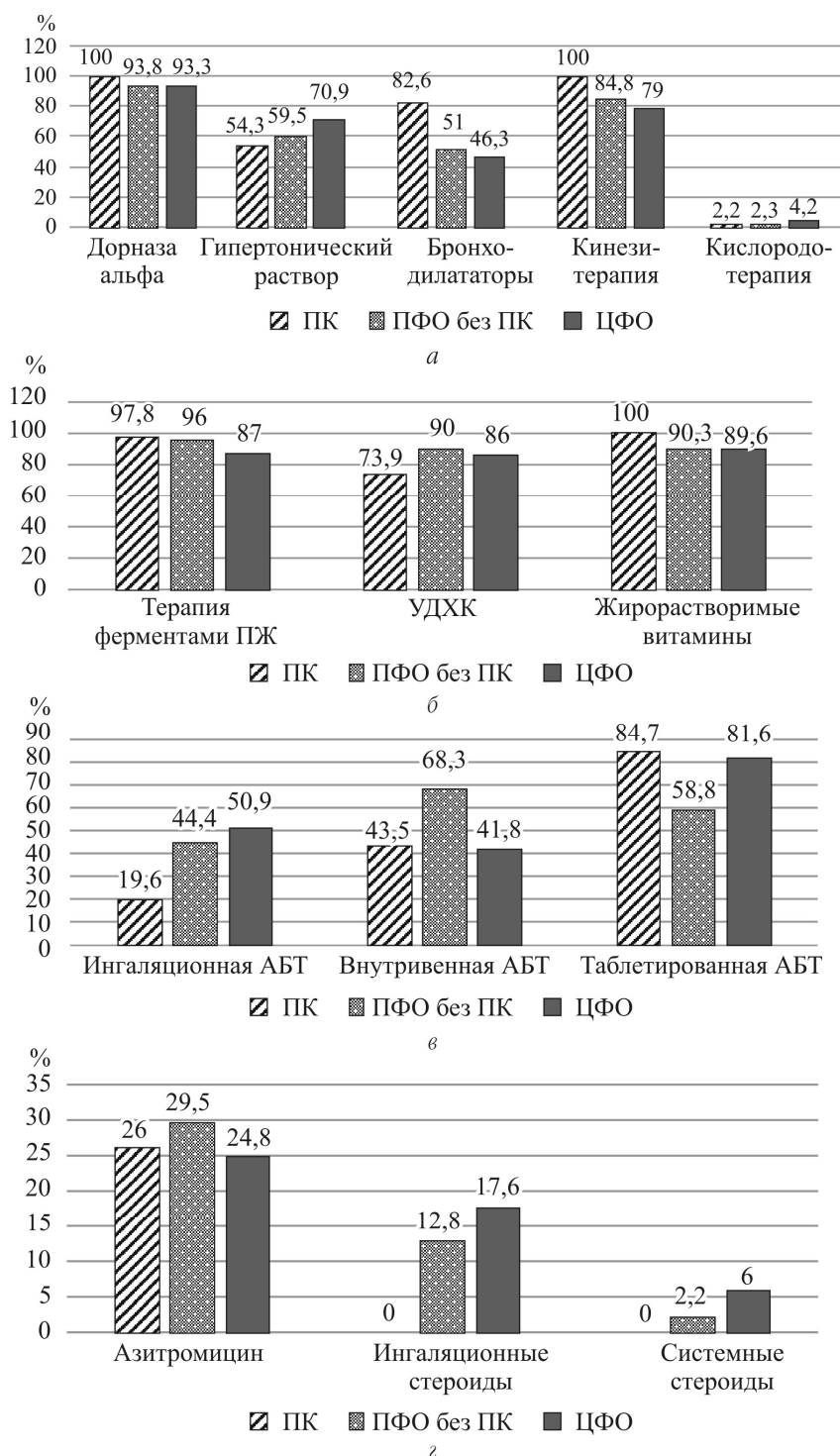


Рис. 4. Терапия у пациентов с МВ, %: а – бронхолегочной системы; б – поджелудочной железы; в – антибактериальная; г – противовоспалительная

комплексное обследование в 2017 г. В связи с этим группа пациентов из ПК имела низкий средний возраст, самый низкий возраст установления диагноза и самый высокий процент случаев установления диагноза при неонатальном скрининге. Это свидетельствовало об эффективности неонатального скрининга, но также и о необходимости усовершенствования терапевтической службы для больных МВ в ПК.

Лучшая выявляемость патогенных вариантов гена *CFTR* отмечена у пациентов с МВ в ЦФО, что связано с доступностью бесплатных генетических исследований в г. Москве, в том числе путем секвенирования *CFTR*. В связи с высокой стоимостью генетических исследований в региональных лабораториях и проблемами транспортировки образцов крови пациентов в специализированные лаборатории г. Москвы, не удалось определить весь спектр патогенных вариантов гена *CFTR* у больных из ПФО в 2017 г.

Изучение патогенных вариантов гена *CFTR* у пациентов в ПФО было усложнено разнообразием населения – на территории ПФО проживает 21,3 % граждан страны. В состав ПФО входят 14 регионов с многонациональным населением. На территории ПФО располагается большое количество промышленных предприятий, что также способствует миграции населения.

Анализ регистра позволил выявить некоторые региональные особенности заболевания у пациентов с МВ: у них отмечено большое разнообразие патогенных 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 со-

циально-экономических процессов. Кроме того, выявлена высокая аллельная частота патогенного варианта *E92K*, который составил 8,7 % в ПФО, и в основном был распространен у пациентов в Чувашской Республике: вариант *E92K* встречался с аллельной частотой 55,3 %, что выше, чем аллельная частота *F508del*.

Благодаря анализу данных Национального регистра предыдущих лет, была отмечена низкая инфицированность *P. Aeruginosa* больных МВ в ПК. Но при осуществлении у больных МВ в ПК поиска патогенной микрофлоры дыхательных путей в специализированной лаборатории г. Москвы выявлены пациенты с наличием *P. aeruginosa*. Это свидетельствует о необходимости усовершенствования бактериологических лабораторий в регионах. Однако даже при специальном обследовании пациентов не выявлена *B. ceracia*, а другая патогенная для больных МВ микрофлора не превышала аналогичные показатели в других группах. Правильная организация амбулаторной службы, строгое соблюдение эпидемиологических мероприятий при консультировании больных в региональном центре МВ в ПК способствует контролю инфекции у пациентов и низкой частоте другой грамотрицательной микрофлоры.

При оценке функции внешнего дыхания у пациентов с МВ в ПК был отмечен высокий уровень ОФВ₁. Вероятно, это было связано с меньшим количеством взрослых пациентов и большим количеством пациентов с «мягким» генотипом. Кроме того, возможно, повлияло меньшее число пациентов с хронической колонизацией *P. aeruginosa*, отсутствием *B. ceracia*, а также более частое применение бронходилататоров и кинезиотерапии у больных МВ в ПК. Кроме того,

раннее назначение пероральной АБ при респираторных вирусных инфекциях и начальных признаках обострений бронхолегочного процесса в ряде случаев позволяло предупреждать развитие обострений и госпитализацию пациентов для проведения внутривенных курсов АБТ.

Таким образом, ведение школы муковисцидоза, информирование родителей об особенностях питания при данном заболевании и профилактике синдрома псевдо-Бартера позволило избежать наличия электролитных нарушений у больных ПК в 2017 г.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей. Клинические рекомендации. 2016, available at: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mv.pdf.
2. Кондратьева Е.И., Ильенкова Н.А., Хачиян М.М., Брисин В.Ю., Красовский С.А., Чикунов В.В., Черняк А.В., Лягуша Д.Э., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Горинова Ю.В. Характеристика муковисцидоза в разных регионах России. Практическая пульмонология. 2018; 3: 20–27.
3. Консенсус по клиническим эффектам генетических вариантов, available at: <http://seqdb.med-gen.ru>.
4. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Байкова Г.В., Бойцова Е.В., Брисин В.Ю., Васильева Т.Г., Воронин С.В., Воронкова А.Ю., Голубцова О.И., Горинова Ю.В., Ильенкова Н.А., Козырева Л.С., Кондакова Ю.А., Коновалова Л.Е., Корнеева Т.Ю., Мерзлова Н.Б., Назаренко Л.П., Никонова В.С., Одиноква О.Н., Павлов П.И., Протасова Т.А., Романенко Н.И., Рыбалкина М.Г., Сафонова Т.И., Сергиенко Д.Ф., Скачкова М.А., Смирнова И.И., Успенская И.Д., Хачиян М.М., Шабалова Л.А., Шадрина В.В., Шевлякова А.А., Шелетнева Н.Е., Шерман В.Д., Чикунов В.В., Капранов Н.И. Муковисцидоз в России: создание Национального регистра. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2014; 93 (4): 44–55.
5. Мерзлова Н.Б., Шадрина В.В. Роль регионального центра в оказании помощи больным муковисцидозом в современных условиях. Вятский медицинский вестник. 2015; 2 (46): 81–83.
6. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. М. 2016; 107.
7. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. Под ред. Н.И. Капранова, А.Г. Чучалина, С.А. Красовского, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, А.Ю. Воронковой, А.В. Черняка, Е.И. Кондратьевой. М.: МЕДПРАКТИКА-М 2015; 64.
8. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. Под ред. А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, Н.И. Капранова. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2019; 68.
9. 1000 Genomes Project, available at: <http://browser.1000genomes.org/index.html>.
10. Broad Institute, available at: <http://exac.broadinstitute.org>.
11. CFTR2, available at: <https://cftr2.org>.
12. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2011 Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA, 2012, available at: www.cff.org.
13. Cystic Fibrosis Mutation Database, available at: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>.
14. DECIPHER v9.31, available at: <https://decipher.san-ger.ac.uk>.

15. Exome Variant Server, available at: <http://evs.gs.washington.edu/EVS>.

16. Genetics in Medicine, available at: <http://www.hgvs.org/dblist/dblist.html>.

17. GnomAD, available at: <http://gnomad.broadinstitute.org>.

18. National Center for Biotechnology Information, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>.

19. OMIM, available at: <http://www.omim.org>.

20. Submitters – ClinVar – NCBI, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clin-var>.

21. The Association of Commonwealth Universities, available at: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/in-dex.php>.

22. The ECFS Patient Registry, available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project>.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 18.11.2019