

# Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Московском регионе и Республике Беларусь

Е.И.Кондратьева<sup>1,2</sup>, А.Ю.Воронкова<sup>1,2</sup>, В.И.Бобровнический<sup>3</sup>, В.Д.Шерман<sup>1,2</sup>, Е.К.Жекайте<sup>1,2</sup>, В.С.Никонова<sup>1</sup>, О.В.Красько<sup>5</sup>, С.А.Красовский<sup>4</sup>, Н.В.Петрова<sup>1</sup>, Н.Н.Чакова<sup>6</sup>, О.Г.Новоселова<sup>1,7</sup>, Р.М.Будзинский<sup>1,2</sup>

- 1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»: 141009, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, с. 1;
- 3 – Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»: 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 5 – Государственное научное учреждение «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»: 220012, Республика Беларусь, Минск, ул. Сурганова, 6;
- 6 – Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси»: 220072, Республика Беларусь, Минск, ул. Академическая, 27;
- 7 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф.Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»: 123001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

## Информация об авторах

**Кондратьева Елена Ивановна** – д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; заведующая отделением муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru

**Воронкова Анна Юрьевна** – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (916) 662-97-60; e-mail: Voronkova111@ya.ru

**Бобровнический Владимир Иванович** – к. м. н., доцент 2-й кафедры детских болезней Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»; тел.: (37529) 643-23-57; e-mail: vbobrovnichii@mail.ru

**Шерман Виктория Давидовна** – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru

**Жекайте Елена Кястутисовна** – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (925) 367-32-55; e-mail: Elena\_zhekayte@mail.ru

**Никонова Виктория Сергеевна** – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (915) 401-40-40; e-mail: nikonovavs@mail.ru

**Красько Ольга Владимировна** – к. т. н., ведущий научный сотрудник лаборатории биоинформатики доцент Государственного научного учреждения «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»; тел.: (3754476) 75-2-46; e-mail: krasko@newman.bas-net.by

**Красовский Станислав Александрович** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovskiy@mail.ru

**Петрова Ника Валентиновна** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (985) 194-19-51; e-mail: npetrova63@mail.ru

**Чакова Наталья Николаевна** – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории моделирования генетических процессов Государственного научно-исследовательского учреждения «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси»; тел.: (37529) 392-55-34; e-mail: n.chakova@igc.by

**Новоселова Ольга Григорьевна** – аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; врач-генетик, заведующая медико-генетическим центром Клинико-диагностического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф.Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 158-38-11; e-mail: lgnovoselova@gmail.com

**Будзинский Роман Михайлович** – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (910) 908-92-30; e-mail: Smilebrm@yandex.ru

## Резюме

Муковисцидоз (МВ) характеризуется поражением многих органов, но в большинстве случаев доминирует патология респираторного тракта. Общее число больных МВ в течение последнего десятилетия значительно увеличилось, возросли также доля взрослых пациентов и выживаемость, улучшилось качество жизни больных МВ. **Целью** исследования явился сравнительный анализ показателей течения МВ у больных, проживающих в Московском регионе (МР) (Москва и Московская область) и Республике Беларусь (РБ) (Минск и регионы), а также объема медикаментозного лечения. **Материалы и методы.** Настоящая работа представляет собой сравнительный анализ данных пациентов с МВ, проживающих в МР ( $n = 197$ ) и РБ ( $n = 110$ ). Анамнестически оценивались следующие клинические данные: хлориды пота при проведении потового теста, микробный пейзаж, нутритивный статус, осложнения течения МВ, проводимая терапия. **Результаты.** Выборки обследованных больных МВ ( $n = 307$ ), проживающих в МВ и РБ, практически не различались по частоте встречаемости мутации F508del и CFTRdele2,3, синегнойной инфекции в группах детей, показателям функции легких, полу и возрасту (до 18 лет). Применялись единые методы диагностики заболевания (потовые тесты, ДНК-диагностика). Различия отмечены по частоте *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia complex*, нетуберкулезных микобактерий. Отмечены более низкие показатели функции легких

по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду среди взрослых, проживающих в МР. У детей моложе 18 лет, проживающих в МР, отмечено более высокое значение индекса массы тела. Цирроз и полипозный риносинусит чаще регистрировались среди жителей РБ. **Заключение.** У больных МВ, проживающих в МР и РБ, выявлены сходные характеристики здоровья. Различий по показателям, определяющим качество и продолжительность жизни при МВ, у детей и подростков обоих регионов не установлено. Зарегистрированы различия в отношении цирроза печени, полипоза и остеопороза. Применение амбулаторной тактики ведения больных, динамического наблюдения (1 раз в 3 мес.) с использованием современных ингаляционных муколитических и ингаляционных антибактериальных препаратов дает возможность поддерживать функцию легких и частоту *Pseudomonas aeruginosa* так же, как и при внутривенной антибактериальной и гормональной терапии в условиях стационара.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, ДНК-диагностика, функция внешнего дыхания, потовая проба, *Pseudomonas aeruginosa*, амбулаторная служба, центр муковисцидоза.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Бобровнический В.И., Шерман В.Д., Жекайте Е.К., Никонова В.С., Красько О.В., Красовский С.А., Петрова Н.В., Чакова Н.Н., Новоселова О.Г., Будзинский Р.М. Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Московском регионе и Республике Беларусь. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306

## Clinical, molecular, and microbiological characteristics of cystic fibrosis patients at Moscow region and Belarus' Republic

*Elena I. Kondrat'yeva*<sup>1,2</sup>, *Anna Yu. Voronkova*<sup>1,2</sup>, *Vladimir I. Bobrovnichiy*<sup>3</sup>, *Viktoriya D. Sherman*<sup>1,2</sup>, *Elena K. Zhekayte*<sup>1,2</sup>, *Viktoriya S. Nikonova*<sup>1</sup>, *Ol'ga V. Kras'ko*<sup>5</sup>, *Stanislav A. Krasovskiy*<sup>4</sup>, *Nika V. Petrova*<sup>1</sup>, *Natal'ya N. Chakova*<sup>6</sup>, *Ol'ga G. Novoselova*<sup>1,7</sup>, *Roman M. Budzinskiy*<sup>1,2</sup>

1 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia;

2 – Moscow Regional State Referral Center for Children: ul. Komintern 24A, build.1, Mytishchi of Moscow Region, 1141007, Russia;

3 – Belarus' State Medical University: pr. Dzerzhinskogo 83, Minsk, 220116, Republic of Belarus';

4 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

5 – State Research United Institute of Informatics, National Academy of Sciences of Belarus': ul. Surganova 6, Minsk, 220012, Republic of Belarus';

6 – State Research Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus': ul. Akademicheskaya 27, Minsk, 220072, Republic of Belarus';

7 – N.F.Filatov Moscow State Pediatric Teaching Hospital No.13, Moscow Healthcare Department: ul. Sadovaya-Kudrinskaya 15, Moscow, 123001, Russia

### Author information

**Elena I. Kondrat'eva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Head of Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru

**Anna Yu. Voronkova**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; pediatrician at Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (916) 662-97-60; e-mail: voronkova111@yandex.ru

**Vladimir I. Bobrovnichiy**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Diseases No.2, Belarus' State Medical University; tel.: (37529) 643-23-57; e-mail: vbobrovnichiy@mail.ru

**Viktoriya D. Sherman**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; pediatrician at Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru

**Elena K. Zhekayte**, Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; pediatrician at Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (925) 367-32-55; e-mail: Elena\_zhekayte@mail.ru

**Viktoriya S. Nikonova**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: nikonovavs@mail.ru

**Ol'ga V. Kras'ko**, Candidate of Engineering, Leading Researcher, Laboratory of Bioinformatics; Assistant Professor, State Research United Institute of Informatics, National Academy of Sciences of Belarus'; tel.: (375447) 675-2-46; e-mail: krasko@newman.bas-net.by

**Stanislav A. Krasovskiy**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

**Nika V. Petrova**, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (985) 194-19-51; e-mail: npetrova63@mail.ru

**Natal'ya N. Chakova**, Candidate of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Modelling of Genetic Processes, State Research Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus'; tel.: (37529) 392-55-34; e-mail: n.chakova@igc.by

**Ol'ga G. Novoselova**, Postgraduate student, Federal Medical Genetic Academic Center; a geneticist, Head of Medical Genetic Center, Clinical and Diagnostic Center, N.F.Filatov Moscow State Pediatric Teaching Hospital No.13, Moscow Healthcare Department; tel.: (916) 158-38-11; e-mail: lgnovoselova@gmail.com

**Roman M. Budzinskiy**, Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; pediatrician at Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (910) 908-92-30; e-mail: Smilebrm@yandex.ru

### Abstract

**The aim** of this study was a comparative analysis of course and treatment of cystic fibrosis (CF) in patients living at Moscow Region or at Republic of Belarus'. **Methods.** This was a comparative analysis of CF patients living at Moscow region ( $n = 197$ ) or at Republic of Belarus' ( $n = 110$ ). The following clinical data were evaluated: sweat chloride test results if available, sputum microflora, nutritional status, complications of CF, and the current treatment. **Results.** The patient samples did not differ in gender, age, and lung function and had similar rates of F508del and CFTR $\Delta$ 2,3 mutations and *Pseudomonas aeruginosa* infection. Similar methods were used in both groups to confirm the diagnosis. The groups differed significantly in prevalence of *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* complex, and non-tuberculosis mycobacteria infections. Adult patients living at Moscow Region have lower forced expiratory volume for 1 sec compared to those living at Republic of Belarus'. CF patients younger 18 years of age who lived at Moscow Region had higher body mass index than those living at Republic of Belarus'. CF patients living at Republic of Belarus' had hepatic cirrhosis and nasal polyps more often than those living at Moscow Region. **Conclusion.** CF patients living at Moscow Region and at Republic of Belarus' had similar health status. Children and adolescents from those regions did not differ in key parameters predicting life expectancy and quality of life in CF. The groups differed in the prevalence of hepatic cirrhosis and nasal polyps. Modern ambulatory management using novel inhaled

mucolytic and antibacterial agents, and regular follow-up every 3 months allow maintaining the lung functional status and *P. aeruginosa* infection rate close to that of the patients managed with regular in-hospital intravenous antibacterial and steroid therapy.

**Key words:** cystic fibrosis, molecular diagnostics, lung function, sweat test, *Pseudomonas aeruginosa*, ambulatory management.

For citation: Kondrat'yeva E.I., Voronkova A.Yu., Bobrovnichiy V.I., Sherman V.D., Zhekyate E.K., Nikonova V.S., Kras'ko O.V., Krasovskiy S.A., Petrova N.V., Chakova N.N., Novoselova O.G., Budzinskiy R.M. Clinical, molecular, and microbiological characteristics of cystic fibrosis patients at Moscow region and Belarus' Republic. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 296–306 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306

Муковисцидоз (МВ) — тяжелое наследственное полиорганное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез. За последние десятилетия достигнуты успехи в диагностике и лечении МВ: значительно увеличилось не только общее число больных, но и доля взрослых пациентов, возросла выживаемость, улучшилось качество их жизни [1]. По данным национальных регистров Российской Федерации (РФ) и Республики Беларусь (РБ), в 2015 г. число больных МВ в Московском регионе (МР) и РБ составило 533 и 196, а доля взрослых пациентов в каждом из них — 31,1 и 31,9 % соответственно.

## Материалы и методы

Настоящая работа представляет собой сравнительный анализ данных пациентов с МВ, проживающих в МР (Москва и Московская область) ( $n = 197$ ) и РБ (Минск и регионы) ( $n = 110$ ) и подписавших добровольное информированное согласие для участия в исследовании. Сравнение проводилось по клинико-инструментальным и лабораторным данным, отвечающим требованиям Европейского регистра больных МВ<sup>1</sup>. Пациенты из РБ наблюдались на базе Учреждения здравоохранения «3-я Городская детская клиническая больница г. Минска», из МР — в Российском центре муковисцидоза на базе отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей» и Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства. Диагноз МВ устанавливался согласно европейским стандартам [2].

Анамнестически оценивались следующие клинические данные: хлориды пота при проведении потового теста, микробный пейзаж, нутритивный статус, осложнения течения МВ (МВ-зависимый сахарный диабет, цирроз печени, назальные полипы, кровохарканье и легочные кровотечения, эпизоды пневмоторакса).

Нутритивный статус больных МВ оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Кетеле (масса (кг) / рост (м)<sup>2</sup>) [3]. При оценке нутритивного статуса (ИМТ) детей использовалась система перцентилей. За нормальные величины были приняты значения в интервале от 26-го до 75-го перцентилей. Целевым значением для детей и подростков с МВ

являлись показатели, соответствующие нормальным цифрам для здоровых детей тех же пола и возраста — 50-й перцентиль [4]. Для оценки показателей роста и массы детей раннего возраста (до 2 лет) использовался массоростовой индекс (фактическая масса / идеальная масса по росту и полу  $\times 100$  %)<sup>2</sup>.

Состояние функции легких анализировалось по показателю объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>). Исследования проводились в соответствии с критериями Европейского респираторного общества и Американского торакального общества в группе детей, способных сделать дыхательный маневр при проведении спирометрии.

Генетические исследования гена CFTR проводились согласно Консенсусу по МВ; стратегия молекулярной диагностики МВ включала несколько этапов [5]. Определялась аллельная частота всех обнаруженных мутаций, идентифицировалась степень тяжести генотипа (для «тяжелого» обязательно наличие мутации I–III класса, для «мягкого» — хотя бы 1 мутации IV–V класса).

Учитывались объем терапии (дорназой альфа и другими муколитическими препаратами), антибактериальная терапия (АБТ) — в зависимости от пути введения препарата, гормональная терапия, а также прием бронхолитических препаратов, панкреатических ферментов и препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей» (Протокол от 22.12.15 № 9) и Учреждения здравоохранения «3-я городская детская клиническая больница г. Минска» (Протокол от 26.11.15 № 5).

На первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения, который выполнялся с использованием критерия Шапиро—Уилка [6]. В зависимости от соответствия / несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения в расчетах использованы параметрические и непараметрические методы описательной статистики [7]. Количественные показатели исследования представлены медианой и размахом, в случае нормального распределения — средним и стандартным отклонением. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна—Уитни для

<sup>1</sup> ECFS patient registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/ecfspr>

<sup>2</sup> Программное обеспечение WHO Anthro. Доступно на: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>; <http://www.who.int/growthref/tools/en/>

2 групп. Для нормально распределенных величин использовался критерий Стьюдента или Уэлча (для неравных дисперсий) для 2 групп. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группах. При исследовании таблиц сопряженности использовался точный критерий Фишера. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.4.2. Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Целью исследования явился сравнительный анализ показателей течения МВ у больных, проживающих в МР и РБ, и объема медикаментозного лечения.

## Результаты и обсуждение

В данном исследовании приняли участие пациенты ( $n = 307$ : 150 (48,9 %) женщин, 157 (51,1 %) мужчин), проживающие в МР ( $n = 197$ ) и РБ ( $n = 110$ ); из них на сегодняшний день жив 301 больной: из МР – 193, из РБ – 108. Средний возраст составил  $9,6 \pm 7,5$  года ( $9,8 \pm 8,3$  года – из МР;  $9,2 \pm 6,0$  года – из РБ). Число пациентов старше 18 лет составило 46 (15,3 %) человек: 35 (18,4 %) – из МР и 11 (10 %) – из РБ. Половой состав в зависимости от возраста следующий: в группе до 12 лет – без различий в возрасте; 13–19 лет –

**Таблица 1**  
*Основные показатели, отражающие организацию помощи и показатели течения муковисцидоза у больных Московского региона и Республики Беларусь*  
**Table 1**  
*Main parameters of healthcare provision and cystic fibrosis course in patients living at Moscow Region vs Belarus' Republic*

Показатель	МР	РБ	Общая группа	$p$
Общее число, $n$	197	110	307	
Статус больных:				
• живы	193	108	301	
• умерли	4	2	6	
Возраст, годы				
$M \pm SD$	$9,8 \pm 8,3$	$9,2 \pm 6,0$	$9,6 \pm 7,5$	
$Me$ (IQR)	7 (9,8)	8 (9,8)	7 (7,5)	0,731
Доля пациентов в возрасте $\geq 18$ лет, $n$ (%)	35 (18,4)	11 (10)	46 (15,3)	0,067
Возраст установления диагноза, годы:				
$M \pm SD$	$1,8 \pm 4,0$	$1,5 \pm 2,9$	$1,7 \pm 3,7$	
$Me$ (IQR)	0 (1)	0 (2)	0 (1)	0,988
Мекониевый илеус, $n$ (%)	17 (9 %) из 188	21 (19,1 %) из 110	38 (12,8 %) из 298	0,018
Диагноз по неонатальному скринингу:				
всего, $n$	107	10	–	$< 0,001$
из них позитивный, $n$ (%)	101 (94,4 %)	10 (100 %)		

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь.

**Таблица 2**  
*Характеристика потового теста больных муковисцидозом Московского региона и Республики Беларусь*  
**Table 2**  
*Sweat test results in patients living at Moscow Region vs Belarus' Republic*

Показатель	МР	РБ	Общая группа	$p$
Характеристика потового теста-1				$< 0,001$
Число обследованных, $n$	177	102	279	
Титрование	53 (29,9)	88 (86,3)	141 (50,5)	
Проводимость	124 (70,1)	14 (13,7)	138 (49,5)	
Характеристика потового теста-2				$< 0,001$
Число обследованных, $n$	63	38	101	
Титрование	22 (34,9)	36 (94,7)	58 (57,4)	
Проводимость	41 (65,1)	2 (5,3)	43 (42,6)	
Уровень хлоридов потового теста-1, моль / л				
Число измерений, $n$	173	102	275	
Титрование	$100 \pm 28$	$85 \pm 18$	$90 \pm 23$	0,001
Проводимость	$108 \pm 19$	$110 \pm 24$	$108 \pm 20$	0,825
Уровень хлоридов потового теста-2, моль / л				
Число измерений, $n$	59	33	101	
Титрование	$89 \pm 25$	$87 \pm 18$	$88 \pm 21$	0,778
Проводимость	$106 \pm 25$	$97 \pm 20$ (2 pts)	$106 \pm 25$	0,628

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь.

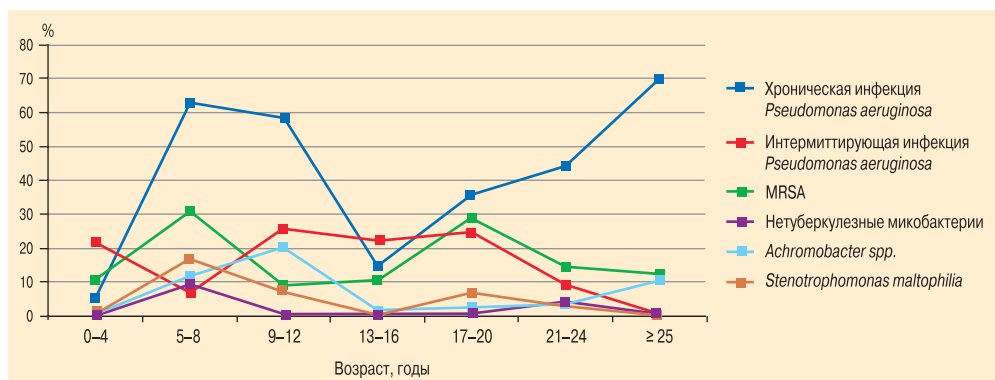


Рис. 1. Изменение характера инфицирования респираторного тракта у больных муковисцидозом в зависимости от возраста  
Примечание: MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-устойчивый *S. aureus*.  
Figure 1. Age-adjusted changes in respiratory infection spectrum of patients with cystic fibrosis

преобладают мужчины; от 20 лет – преобладают женщины. Мекониевый илеус отмечался у 38 (12,8 %) обследованных: у 17 (9 %) – из МР, у 21 (19,1 %) – из РБ (табл. 1).

Неонатальный скрининг проводился у 107 пациентов из МР, положительным он оказался у 101 (94,4 %). В РБ (Минск, 1995 и 1996 гг., по показаниям) неонатальный скрининг проводился у 10 больных и у всех был положительным. Охват генетическим исследованием составил 300 (97,7 %) случаев в общей группе (190 (96,4 %) – в МР и 110 (100 %) – в РБ).

Потовый тест в МР чаще определялся с помощью метода проводимости, в РБ – титрованием классическим методом ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). Согласно требованиям Европейского регистра и диагностики МВ, тест проводился дважды<sup>2</sup> [2]. Только при проведении 1-го потового теста методом титрования выявлены различия по уровню хлоридов потового теста у пациентов из МР и РБ ( $p < 0,001$ ). При проведении потового теста методом измерения проводимости различия по данному показателю отсутствовали (рис. 1). Следует отметить, что оба метода применяются согласно стандартам диагностики заболевания.

Доля выявленных мутаций в гене CFTR следующая: обе мутации выявлены 256 (85,3 %) случаях в общей когорте (у 177 (93,2 %) больных из МР и 79 (71,8 %) – из РБ); 1 мутация – у 33 (11 %) больных (13 (6,8 %) и 20 (18,2 %) случаев в МР и РБ соответ-

ственно). Обе мутации не выявлены у 11 (10 %) пациентов из РБ, поскольку в РБ на данный момент определяется 8 частых мутаций (табл. 3).

В обеих группах наиболее часто встречалась мутация F508del (*p.Phe508del*). Аллельная частота составила 379 из 600 (248 (65,3 %) из 380 – в МР и 131 (59,5 %) из 220 – в РБ). В гомозиготном состоянии мутация F508del выявлена у 132 (44 %) лиц общей группы (в МР и РБ данный показатель составил 88 (46,3 %) и 44 (40 %) соответственно). В гетерозиготном состоянии мутация F508del установлена у 115 (38,3 %) пациентов общей группы (в МР и РБ данный показатель составил 72 (37,9 %) и 43 (39,1 %) соответственно). Мутация F508del не выявлена у 53 пациентов (30 (15,8 %) и 23 (20,9 %) в МР и РБ соответственно). Таким образом, распределение частоты встречаемости мутации F508del не различалось между сравниваемыми выборками пациентов из МР и РБ.

В обеих выборках отмечена одинаковая частота встречаемости мутации CFTR~~de~~2,3 – на 2-м месте после F508del. Мутации 2184insA и N1303K обнаруживались чаще среди пациентов из РБ ( $p = 0,002$  и 0,042 соответственно). Мутация N1303K в популяции МР не превышала 1,0 %. Мутация G542X выявлена со сходной частотой как в МР, так и в РБ. Остальные мутации, представленные в табл. 4, в МР встречались чаще, чем в 1,0 % случаев, но не встречались в выборке представителей РБ или не определялись.

Таблица 3  
Генетическое обследование пациентов с муковисцидозом изучаемых групп; n (%)  
Table 3  
Genetic testing of patients with cystic fibrosis; n (%)

Показатель	МР	РБ	Общая группа	p
Охват генетическим исследованием	190 (96,4)	110 (100)	300	
Доля выявленных мутаций:				
• 2	177 (93,2)	79 (71,8)	256	< 0,001
• 1	13 (6,8)	20 (18,2)	33	
• обе не выявлены	0	11 (10,0)	11	
F508del/F508del	88 (46,3)	44 (40,0)	132	0,436
F508del/не-F508del	72 (37,9)	43 (39,1)	115	
не-F508del/не-F508del	30 (15,8)	23 (20,9)	53	
F508del, аллельная частота	248 (65,3) из 380	131 (59,5) из 220	379 из 600	0,188

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь.

Таблица 4  
Алельная частота мутаций гена CFTR (представлены мутации, встречающиеся с частотой > 1,0 % хотя бы в Московском регионе или Республике Беларусь); n (%)

Table 4  
Allele frequencies of CFTR gene mutations (mutations with frequency > 1.0 % either in Moscow Region or in Belarus' Republic are given); n (%)

Мутация	МР (n = 380)	РБ (n = 220)	Общая группа (n = 600)	p
F508del	248 (65,3)	131 (59,5)	379 (63,2)	0,188
CFTRdele2,3	23 (6,1)	14 (6,4)	37 (6,2)	0,862
2184insA	5 (1,3)	13 (5,9)	18 (3,0)	0,002
N1303K	3 (0,7)	7 (3,2)	10 (1,7)	0,042
G542X	5 (1,3)	5 (2,3)	10 (1,7)	0,510
2143delT	13 (3,4)	Не определялась	13 (2,2)	–
3849+10kbC->T	6 (1,6)	0	6 (1,0)	0,091
E92K	6 (1,6)	Не определялась	6 (1,0)	–
W1282X	6 (1,6)	0	6 (1,0)	0,091
1677delTA	4 (1,1)	Не определялась	< 1,0 %	–
S1196X	4 (1,1)	Не определялась	< 1,0 %	–
Не установлено	13 (3,4)	42 (19,1)	55 (9,2)	

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь.

Характеристика микрофлоры дыхательного тракта представлена в табл. 5. Инфицированность *S. aureus* составила 130 (74,3 %) случаев из 175 обследованных из МР, 66 (60 %) из 110 – в РБ и 196 (68,8 %) из 285 – в общей группе. Инфицированность метициллин-устойчивым *S. aureus* (*methicillin-resistant S. aureus* – MRSA) составила 29 (15,9 %) случаев в общей группе, 8 (72 %) – в МР и 21 (19,1 %) – в РБ. Хроническая инфицированность *Pseudomonas aeruginosa* составила 76 (26,7 %) из 285 случаев в общей когорте, 43 (24,6 %) из 175 и 33 (30,9) из 110 – в МР и РБ соответственно. Интермиттирующий высев *P. aeruginosa* отмечался у 54 (18,9 %) пациентов, что составляло 28 (16 %) и 26 (23,6 %) больных из МР и РБ соответственно.

*Burkholderia cepacia complex* выделена у 12 (7,2 %) лиц из МР и 1 (0,9 %) больного из РБ, что составило 13 (4,7 %) случаев в общей группе, инфицированность *Stenotrophomonas maltophilia* – 8 (2,7 %) случаев

в общей группе (7 (3,8 %) и 1 (0,9 %) больных из МР и РБ соответственно). *Achromobacter spp.* выделен у 7 (3,9 %) пациентов из МР, 3 (2,7 %) – из РБ, что составило 10 (3,5 %) случаев в общей группе.

Непсевдомонадной грамотрицательной флорой инфицированы 19 (6,5 %) обследованных: 9 (4,9 %) и 10 (9,1 %) из МР и РБ соответственно.

Нетуберкулезные микобактерии выявлены у 2 пациентов из МР, что составило 1,3 % общего числа и 4,5 % – из числа обследуемых из МР. Исследование на наличие нетуберкулезных микобактерий в РБ не проводилось.

При оценке микробиологического статуса респираторного тракта отмечено возрастание частоты высева грамотрицательной флоры с увеличением возраста больных, также отмечена ведущая доля инфицированности *P. aeruginosa* (см. рис. 1). В общей группе отмечается повышение хронического инфицирования данным микроорганизмом с воз-

Таблица 5  
Микробиологический статус больных муковисцидозом в Московском регионе и Республике Беларусь; n (%)

Table 5  
Microbiological status of patients cystic fibrosis with living at Moscow Region vs Belarus' Republic; n (%)

Показатель	МР	РБ	Общая группа	p
<i>Staphylococcus aureus</i>	130 (74,3) из 175	66 (60) из 110	196 (68,8) из 285	0,013
MRSA	8 (11,1) из 72	21 (19,1) из 110	29 (15,9)	0,214
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> :				
• хроническое инфицирование	43 (24,6) из 175	33 (30,9) из 110	76 (26,7) из 285	0,337
• интермиттирующий высев	28 (16) из 175	26 (23,6) из 110	54 (18,9) из 285	0,122
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	12 (7,2) из 166	1 (0,9) из 109	13 (4,7) из 275	0,018
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7 (3,8) из 183	1 (0,9) из 109	8 (2,7) из 292	0,266
<i>Achromobacter spp.</i> , %	7 (3,9) из 179	3 (2,7) из 110	10 (3,5) из 289	0,747
Непсевдомонадная грамотрицательная флора, %	9 (4,9) из 183	10 (9,1) из 110	19 (6,5) из 293	0,220
Нетуберкулезные микобактерии	2 (4,5) из 44	0 из 110	2 (1,3) из 154	0,080

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь; MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-устойчивый *S. aureus*.

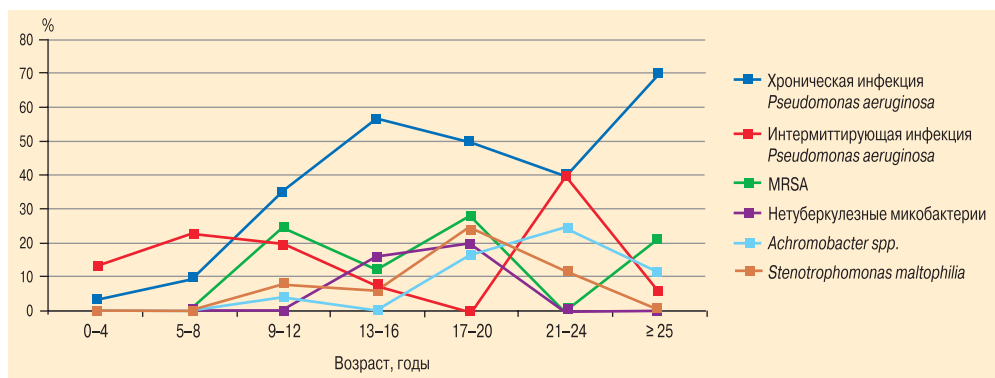


Рис. 2. Изменение характера инфицирования респираторного тракта больных муковисцидозом Московского региона в зависимости от возраста

Примечание: MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-устойчивый *S. aureus*.

Figure 2. Age-adjusted changes in respiratory infections in patients with cystic fibrosis at Moscow Region

раста 0–4 лет с достижением пика в возрасте 5–8 лет, плато до 9–12, затем резкое снижение к 13–16 и постепенное повышение с достижением нового пика в возрасте старше 25 лет. Картина интермиттирующего высева *P. aeruginosa* противоположна хроническому высеву: постепенное снижение с возраста 0–4 года к возрасту 5–8 лет, затем вновь подъем в возрасте 9–12 лет с достижением устойчивой доли интермиттирующей инфекции до возраста 17–20 лет и постепенное снижение с увеличением возраста.

В группе пациентов из МР отмечается низкий уровень хронической инфицированности *P. aeruginosa* в возрасте от 0 до 4 лет, до 8 лет – постепенное увеличение, резкий подъем и достижение первого пика – к 16 годам, затем некоторое снижение к возрасту 21–24 года, затем вновь резкий подъем и достижение нового пика в возрасте старше 25 лет (рис. 2). Интермиттирующий высев *P. aeruginosa* в возрасте 0–4 года является наибольшим из всех исследуемых микроорганизмов; данный показатель несколько увеличивается к 5–8 годам, затем постепенно снижается и в возрасте 17–20 лет стремится к нулю. В возрасте 21–24 лет интермиттирующий высев *P. aeruginosa* повышается и сравнивается с хроническим высевам, достигая 40 %; затем вновь снижается. Снижение интермиттирующего высева и повышение хронического инфицирования связано, вероятнее всего, с переходом интермиттирующей инфекции в хроническую.

Инфицирование MRSA отмечается с возраста 5–8 лет с пиками в 9–12 и 17–20 лет. Подобная динамика отмечается с инфицированием *Stenotrophomonas maltophilia* с постепенным подъемом до пика в 17–20 лет и постепенным снижением.

Инфицированность нетуберкулезными микобактериями отмечена с возраста 9–12 лет с подъемом и достижением плато к возрасту 13–16 лет. С возраста 17–20 лет происходит резкое снижение и достижение 0 % к возрасту 21–24 года, что связано с тяжестью инфекционного процесса, вызванного данными микроорганизмами.

Микробиологический профиль группы пациентов из РБ имеет ряд отличий (рис. 3). Отмечается постепенное увеличение хронического инфицирования *P. aeruginosa* до возраста 13–16 лет, затем – резкий подъем и достижение пика к возрасту 17–20 лет, затем – постепенное снижение. Интермиттирующий высев *P. aeruginosa* в возрасте 0–4 года в процентном отношении более чем в 2 раза выше, чем в группе больных из МР, затем его уровень постепенно снижается и достигает устойчивой доли с 13–16 лет. Инфицированность MRSA повторяет такую в группе больных из МР.

Инфицированность нетуберкулезными микобактериями не отмечена, а инфицированность *Stenotrophomonas maltophilia* установлена лишь в возрасте 9–12 лет.

При оценке функции внешнего дыхания показано, что средние показатели ОФВ<sub>1</sub> в группе составили 75 ± 26 %<sub>долж.</sub> (72 ± 27 и 80 ± 22 % – у пациентов из МР и РБ соответственно ( $p=0,029$ )) (табл. 6). Такое различие достигнуто за счет большей (в 1, 8 раза) доли взрослых из популяции МР (см. табл. 1;  $p = 0,067$ ), у которых заболевание носит более тяжелый характер.

В возрасте до 18 лет показатели функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>) в сравниваемых регионах были соответствующими: > 70 % – у 74,7 % лиц из МР

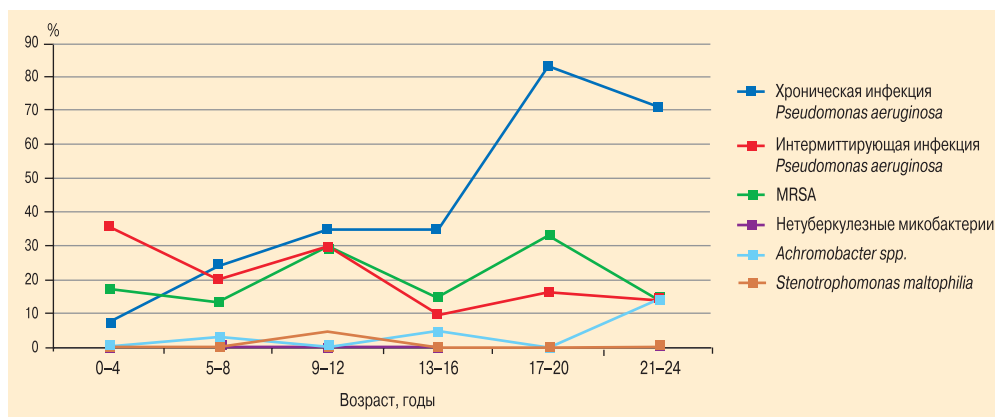


Рис. 3. Изменение характера инфицирования респираторного тракта больных муковисцидозом в Республике Беларусь в зависимости от возраста

Примечание: MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-устойчивый *S. aureus*.

Figure 3. Age-adjusted changes in respiratory infections in patients with cystic fibrosis at Belarus' Republic

**Таблица 6**  
**Респираторная функция у больных муковисцидозом по данным спирометрии**  
**(показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду)**

**Table 6**  
**Respiratory function (forced expiratory volume for 1 sec) in patients with cystic fibrosis**

ОФВ <sub>1</sub> , %доп.	МР (n = 108)	РБ (n = 65)	Общая группа (n = 173)	p
Среднее ± SD	72 ± 27	80 ± 22	75 ± 26	0,029
Медиана (IQR)	76 (41)	82 (27)	79 (39)	

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь.

**Таблица 7**  
**Состояние нутритивного статуса по данным перцентилей индекса массы тела у детей от 2 до 18 лет**

**Table 7**  
**Nutritional status (body mass index percentiles) in children 2 to 18 years of age**

ИМТ, перцентиль	МР (n = 148)	РБ (n = 97)	Общая группа (n = 246)	p
Среднее ± SD	45 ± 31,2	36,9 ± 29,1	41,8 ± 30,6	
Медиана (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	40,4 (15,9; 69,8)	30,1 (11,5; 60,6)	37,9 (14,2; 67,6)	0,05

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь.

и 74,1 % – из РБ; 41–70 % – у 21,3 и 22,2 % из МР и РБ соответственно; ≤ 40 % – у 4 % пациентов из МР и 3,7 % – из РБ.

У взрослых данные несколько различались: так, показатель ОФВ<sub>1</sub> > 70 % отмечен у 9,1 % лиц из МР и 54,5 % – из РБ; 41–70 % – у 54,5 больных из МР и 36,4 % – из РБ; ≤ 40 % – у 36,4 % пациентов из МР и 9,1 % – из РБ. Разница обусловлена различным числом взрослых в выборках.

Нутритивный статус оценивался в группе детей и подростков от 2 до 18 лет (табл. 7). Медиана перцентилей ИМТ составила 40,4 (15,9; 69,8) у лиц из МР и была выше таковой у пациентов из РБ – 30,1 (11,5; 60,6) (p = 0,05).

Течение МВ осложнялось аллергическим бронхолегочным аспергиллезом у 5 (1,7 %) пациентов из общей группы и 2 (1,1 %) пациентов из МР, который у больных из РБ не был диагностирован. МВ-ассо-

циированный сахарный диабет был диагностирован у 2,4 % пациентов общей выборки, 6 (3,2 %) больных из МР и 1 (0,9 %) – из РБ. Пневмоторакс развился у 2 (1,1 %) пациентов из МР, что составило 0,7 % случая в общей группе.

Цирроз печени с портальной гипертензией / гиперспленизмом выявлен у 5 (2,7 %) пациентов из МР и 5 (4,5 %) – из РБ. Течение МВ осложнилось циррозом печени без портальной гипертензии / гиперспленизма у 10 (5,4 %) пациентов из МР и 2 (1,8 %) – из РБ.

Легочное кровотечение отмечено у 1 пациента из МР, что составило 0,3 % общей когорты. Остеопороз отмечался у 11 (24,4 %) лиц из МР, что составило 7,1 % общей группы (в РБ таковой не выявлялся). Полипоз верхних дыхательных путей развился в 48 (16,1 %) случаях – у 25 (13,3 %) больных из МР и 23 (20,9 %) – из РБ.

**Таблица 8**  
**Осложнения муковисцидоза в изучаемых группах; n (%)**  
**Table 8**  
**Complications of cystic fibrosis in patient groups; n (%)**

Показатель	МР	РБ	Общая группа	p
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	2 (1,1) из 185	0 из 110	5 (1,7) из 295	0,531
Сахарный диабет инсулинозависимый	6 (3,2) из 187	1 (0,9) из 110	7 (2,4) из 297	0,266
Пневмоторакс, потребовавший дренирования	2 (1,1) из 187	0 из 110	2 (0,7) из 297	0,532
Цирроз печени:				
• с портальной гипертензией / гиперспленизмом	5 (2,7)	5 (4,5)	–	< 0,001
• без портальной гипертензии / гиперспленизма	10 (5,4)	2 (1,8)	–	
Поражение печени без цирроза	9 (4,8)	29 (26,4)	–	
Легочное кровотечение	1 (0,5) из 187	0 из 110	1 (0,3) из 297	> 0,99
Остеопороз (низкая костная масса)	11 (24,4) из 45	0 из 110*	11 (7,1) из 155	< 0,001
Полипоз верхних дыхательных путей	25 (13,3) из 188	23 (20,9) из 110	48 (16,1) из 298	0,102
Электролитные расстройства	9 (4,6) из 197	3 (2,7) из 110	12 (3,9) из 307	0,548
Наличие онкологического заболевания	1 (0,5) из 187	0 из 110	1 (0,3) из 297	> 0,99

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь; \* – в РБ денситометрия не проводится.  
Note. \*, densitometry was not done in Belarus' Republic.



Таблица 9  
Сравнительная характеристика получаемой терапии в изучаемых группах; n (%)  
Table 9  
A comparison of therapies in groups; n (%)

Вид терапии	МР	РБ	Общая группа	p
Гипертонический раствор натрия хлорида	139 (74,7) из 186	30 (27,5) из 109	169 (57,3) из 295	< 0,001
АБП:				
• ингаляционные	79 (42,5) из 186	22 (20) из 110	101 (34,1) из 296	< 0,001
• внутривенные	67 (36) из 186	77 (70) из 110	144 (48,6) из 296	< 0,001
• пероральные	152 (81,7) из 186	94 (85,5) из 110	246 (83,1) из 296	0,428
Бронходилататоры	103 (55,4) из 186	64 (58,7) из 109	167 (56,6) из 295	0,627
• иГКС	33 (17,7) из 186	45 (40,9) из 110	78 (26,4) из 296	< 0,001
• сГКС	9 (4,8) из 186	15 (13,6) из 110	24 (8,1) из 296	0,014
Дорназа альфа	178 (95,2) из 187	12 (10,9) из 110	190 (64) из 297	< 0,001
Азитромицин в субингибирующей дозе	39 (21) из 186	32 (29,1) из 110	71 (24) из 296	0,123
Урсодезоксихолевая кислота	185 (98,9) из 187	103 (93,6) из 110	288 (97) из 297	0,015
Панкреатические ферменты	170 (91,4) из 186	109 (99,1) из 110	279 (94,3) из 296	0,004
Жирорастворимые витамины	180 (96,8) из 186	110 (100) из 110	290 (98) из 296	0,088
Кинезитерапия	153 (82,3) из 186	110 (100) из 110	263 (88,9) из 296	< 0,001
Кислородотерапия	7 (3,8) из 186	0 из 110	7 (2,4) из 296	0,049

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь; АБП – антибактериальные препараты; иГКС – ингаляционные; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

Электролитные расстройства выявлены у 12 (3,9 %) пациентов из общей группы, 9 (4,6 %) жителей МР и 3 (2,7 %) – РБ (табл. 8).

У пациентов с МВ проводится массивная терапия: ингаляционная, АБТ, ферментами, витаминами, кинезитерапия, терапия осложнений (табл. 9).

Ингаляционная терапия гипертоническим раствором хлорида натрия проводилась у 169 (57 %) пациентов общей группы: 139 (74,7 %) – из МР, 30 (27,5 %) – из РБ ( $p < 0,001$ ). Дорназу альфа получали чаще больные МР (95,2 %), чем РБ (10,9 %) ( $p < 0,001$ ). Бронходилататоры применялись у 167 (56,6 %) обследуемых (103 (55,4 %) – из МР и 64 (58,7 %) – из РБ). Терапию ингаляционными (иГКС) / системными (сГКС) глюкокортикостероидами получали 78 (26,4 %) / 24 (8,1 %) пациентов: 33 (17,7 %) / 9 (4,8 %) – из МР (45 (40,9 %) (включая назальные ГКС), 15 (13,6 %) – из МР и РБ ( $p < 0,001$  и  $p = 0,014$ ) соответственно.

Ингаляционные антибактериальные препараты (АБП) применялись у 101 (34,1 %) обследуемого – у 79 (42,5 %) и 22 (20 %) пациентов из МР и РБ соответственно ( $p < 0,001$ ). Внутривенно АБП назначалась 144 (48,6 %) больным из исследуемой выборки (67 (36 %) – из МР и 77 (70 %) – из РБ;  $p < 0,001$ ). Пероральная АБТ проводилась у 246 (83,1 %) пациентов – 152 (81,7 %) – из МР и 94 (85,5 %) – из РБ.

Урсодезоксихолевая кислота применялась у 185 (98,9 %) больных из МР и 103 (93,6 %) – из МР и РБ, что составило 97 % лиц общей группы.

Панкреатические ферменты получали 279 (94,3 %) больных: 170 (91,4 %) – из МР, 109 (99,1) – из РБ.

Кинезитерапия применялась у 153 (82,3 %) пациентов из МР и 110 (100 %) – из РБ, что составило 98 % лиц общей группы.

Кислородотерапия проводилась у 7 пациентов из МР, что составило 2,4 % общего числа.

Таким образом, обследованные лица с МВ из МР и РБ ( $n = 307$ ) практически не различались по полу и возрасту до 18 лет, однако доля взрослых больных из МР составила 18,4 %, из РБ – 10 %. Применялись единые методы диагностики заболевания, но в РБ чаще проводилась потовая проба с использованием метода титрования. Две наиболее частых мутации (F508del, CFTRdele2,3) по частоте не различались в обоих регионах. Частота синегнойной инфекции в группах не различалась (различия отмечены в частоте *S. aureus*, *V. septicus* complex, нетуберкулезных микобактерий, что может быть связано с особенностями работы бактериологических лабораторий и подходами при лечении и госпитализации). Функция легких по данным спирометрии у детей не различалась, но у взрослых МР была ниже, что может быть связано с большим количеством последних в МР. Однако ИМТ был статистически значимо выше у пациентов из МР в детском возрасте (моложе 18 лет;  $p = 0,032$ ). Вероятно, данные различия связаны с тем, что в соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации от 08.11.17 № 2466р, дети с МВ дополнительно получают продукты специализированного питания. Также в МР сотрудниками Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр» разработана и внедрена программа «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (государственная регистрация в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный институт промышленной собственности» от 21.09.16 № 2016660762).

Цирроз печени и полипозный риносинусит чаще регистрировались у жителей РБ. В связи с отсутствием возможности проведения денситометрии остеопороз в РБ не диагностировался.

Следует отметить, что отсутствие различий в результатах таких показателей течения МВ, как функ-

ция легких, частота высева *P. aeruginosa* достигалась в московской популяции применением ингаляционных АБП, инновационных муколитических препаратов в виде дорназы альфа, высокой частотой применения гипертонического раствора (натрия хлорид 3–7 %) и организованной амбулаторной помощью, а в белорусской – большей частотой внутривенной АБТ и применением сГКС, иГКС и ферментной терапии в условиях стационарной помощи.

В МР в течение 27 лет организованы амбулаторная служба и динамическое наблюдение больных в специализированных центрах. Внедрение современной стационарзамещающей технологии (внутривенная АБТ на дому) наряду с психологическими (отсутствие стресса от госпитализации) и клиническими (увеличение ИМТ, меньшая частота полипоза) преимуществами экономически выгодно, т. к. сокращает стоимость медицинских услуг в 4 раза по сравнению со стоимостью пребывания в стационаре<sup>3</sup> [8]. В РБ с 2003 г. разработаны, утверждены и применяются клинические протоколы диагностики, лечения и диспансерного наблюдения в амбулаторных и стационарных условиях; на базах всех областных больниц развернуты одноместные палаты или боксы для больных МВ, ведется отдельный прием пациентов для предупреждения перекрестного инфицирования.

Следует отметить, что не имеющий аналогов муколитический препарат дорназа альфа (Пульмозим, Ф.Хоффман Ля Рош, Швейцария) является очищенным раствором рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы и разработан специально для больных МВ; препарат используется в РФ с 1998 г. Механизм действия дорназы альфа заключается в расщеплении (гидролизе) молекул внеклеточной ДНК, которые накапливаются в бронхиальном секрете больных вследствие распада нейтрофилов, макрофагов и бактериальных клеток и повышают его вязкость. При применении препарата достоверно улучшаются вязкоэластические свойства мокроты и мукоцилиарный клиренс. Кроме того, для дорназы альфа наряду с муколитическим характерны противовоспалительные и антибактериальные свойства. В целом эти эффекты отражают уменьшение деструкции легочной ткани вследствие воспаления [9, 10]. По результатам анализа показателей пациентов ( $n = 12\,740$ ) из регистра больных МВ в США (1996–2008), а также случаев смерти ( $n = 2\,538$ ) в течение 6 лет наблюдений сделан вывод о том, что при ингаляции с дорназой альфа летальность сокращается на 15 % [11]. Пациенты из РБ данный препарат не получают.

Имеются данные об успешном лечении синуситов у больных МВ при использовании дорназы альфа [12]. Возможно, что более низкая частота полипозного пансинусита у больных МР связана с тем, что дорназа альфа считается базовым муколитическим препаратом, применяемым ингаляционно

через ингалятор Пари синус. Кроме того, она назначается больным в РФ сразу после постановки диагноза [13]. Дорназа альфа показана всем больным со смешанной и легочной формой МВ, независимо от состояния функции внешнего дыхания и возраста, а также пациентам в доклиническом периоде, выявленным по программе неонатального скрининга. Программа скрининга внедрена в РФ в 2007 г., а в МР – в 2006 г., при этом отмечена ее высокая эффективность [14].

Повышение частоты применения ингаляционных АБП при инфицировании *P. aeruginosa* позволяет реже назначать внутривенную терапию и контролировать инфекционно-воспалительный процесс в легких. Ингаляционные формы высококонцентрированных растворов тобрамицина (300 мг тобрамицина в 4 и 5 мл физиологического раствора) для лечения инфекции *P. aeruginosa* стала применяться в МР с января 2009 г., а ингаляционный колестиметат натрия – с 2010 г. В настоящее время используются 2 схемы ведения пациентов при синегнойной колонизации: с применением ингаляционных тобрамицинов или колестиметата натрия в сочетании с оральным ципрофлоксацином согласно европейским согласительным документам и национальному консенсусу [1].

По результатам исследования показано, что амбулаторная форма организации помощи больным МВ с применением новых лекарственных форм АБП и методов их доставки, а также муколитических препаратов позволяет сократить количество препаратов для парентерального введения (АБП, ГКС) и сроков госпитализации.

## Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- больные МВ из МР и РБ в основном имеют сходные характеристики показателей здоровья;
- при диагностике МВ с помощью потовой пробы в МР чаще используется метод проводимости, а в РБ – классический метод титрования;
- дети и подростки обоих регионов не различались по показателям, определяющим качество и продолжительность жизни при МВ (ОФВ<sub>1</sub> и частоте инфицирования *P. aeruginosa*). Отличия отмечены по ИМТ (медиана перцентиля: 40,4 – в МР; 30,1 – в РБ);
- зарегистрированы различия по регионам в отношении цирроза печени (2,7 % – в МР и 4,5 % – в РБ) и полипоза (13,3 % – в МР и 20,9 % – в РБ);
- применение амбулаторной тактики ведения больных, динамического наблюдения (1 раз в 3 мес.) с применением ингаляционных современных муколитических препаратов и ингаляционных АБП дает возможность поддерживать функцию легких и снижать частоту *P. aeruginosa* – анало-

<sup>3</sup> Блистинова З.А., Лешкевич И.А., Прошин В.А., ред. Методические рекомендации № 18 «Медико-социальная помощь больным муковисцидозом в г. Москве». М.: Медпрактика-М; 2001.

гично применяемой внутривенной АБТ и терапии ГКС в условиях стационара.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального агентства научных организаций при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-54-00196 Бел\_а)

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

The study was conducted within a framework of a State Task of Federal Agency of Research Organizations with partial support of the Russian Foundation of Fundamental Research.

## Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Conway S., Balfour-Lynn I.M., De Rijcke K. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J. Cystic Fibrosis*. 2014; 13 (Suppl. 1): S3–22. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.009.
- Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cystic Fibrosis*. 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00032-2.
- Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines. *J. Cystic Fibrosis*. 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
- Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др. Проект национального консенсуса. «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика*. 2016; 15 (11): 29–45.
- Royston P. An extension of Shapiro and Wilk's W test for normality to large samples. *Applied Statistics*. 1982; 31 (2): 115–124. DOI: 10.2307/2347973.
- Hollander M., Wolfe D.A. Nonparametric statistical methods. New York: John Wiley & Sons; 1973.
- Васильева Ю.И., Каширская Н.Ю., Мизерницкий Ю.Л. и др. Ретроспективный анализ клинико-функциональной и фармакоэкономической эффективности современной терапии муковисцидоза у детей. *Пульмонология*. 2006; (прил.): 72–77.
- Dentice R., Elkins M. Timing of dornasealfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (5): CD007923. DOI: 10.1002/14651858.CD007923.pub2.
- Симонова О.И., Лукина О.Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (2): 132–139. DOI: 10.15690/vsp.v11i2.226.
- Sawicki G.S., Signorovitch J.E., Zhang J. et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatric Pulmonology*. 2012; 47 (1): 44–52. DOI: 10.1002/ppul.21521.
- Mainz J.G., Schiller I., Ritschel C. et al. Sinonasal inhalation of dornase alfain CF: A double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. *Auris Nasus Larynx*. 2011; 38 (2): 220–227. DOI: 10.1016/j.anl.2010.09.001.
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: ООО «Компания Боргес»; 2016.
- Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. и др. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов Московского региона. *Медицинский совет*. 2017; (18): 124–128. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-124-128.

Поступила 26.03.18

## References

- Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic Fibrosis. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
- Conway S., Balfour-Lynn I.M., De Rijcke K. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J. Cystic Fibrosis*. 2014; 13 (Suppl. 1): S3–22. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.009.
- Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cystic Fibrosis*. 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00032-2.
- Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines. *J. Cystic Fibrosis*. 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
- Petrova N.V., Kondrat'yeva E.I., Krasovskiy S.A. et al. Cystic Fibrosis: definition, diagnostic criteria, and therapy. A Project of National Guidelines. Chapter "Genetics of cystic fibrosis. Molecular diagnosis of cystic fibrosis". *Meditsinskaya genetika*. 2016; 15 (11): 29–45 (in Russian).
- Royston P. An extension of Shapiro and Wilk's W test for normality to large samples. *Applied Statistics*. 1982; 31 (2): 115–124. DOI: 10.2307/2347973.
- Hollander M., Wolfe D.A. Nonparametric statistical methods. New York: John Wiley & Sons; 1973.
- Vasil'yeva Yu.I., Kashirskaya N.Yu., Mizernitskiy Yu.L. et al. A retrospective analysis of clinical and functional efficacy, and cost-efficacy of novel therapy of cystic fibrosis in children. *Pul'monologiya*. 2006; (прил.): 72–77 (in Russian).
- Dentice R., Elkins M. Timing of dornasealfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (5): CD007923. DOI: 10.1002/14651858.CD007923.pub2.
- Simonova O.I., Lukina O.F. Dornase alfa in Russia over 15 years. An efficacy of the drug as the basic therapy in children with cystic fibrosis. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2012; 11 (2): 132–139. DOI: 10.15690/vsp.v11i2.226 (in Russian).
- Sawicki G.S., Signorovitch J.E., Zhang J. et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatric Pulmonology*. 2012; 47 (1): 44–52. DOI: 10.1002/ppul.21521.
- Mainz J.G., Schiller I., Ritschel C. et al. Sinonasal inhalation of dornase alfain CF: A double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. *Auris Nasus Larynx*. 2011; 38 (2): 220–227. DOI: 10.1016/j.anl.2010.09.001.
- Kondrat'yeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. Cystic Fibrosis: definition, diagnostic criteria, and therapy. The National Consensus. Moscow: ООО «Kompaniya Borges»; 2016 (in Russian).
- Sherman V.D., Kondrat'yeva E.I., Voronkova A.Yu. et al. An impact of neonatal screening on cystic fibrosis course in patients living at Moscow Region. *Meditsinskiy sovet*. 2017; (18): 124–128. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-124-128 (in Russian).

Received March 26, 2018