

*О.И.Голубцова<sup>1</sup>, С.А.Красовский<sup>1</sup>, П.И.Павлов<sup>3</sup>, А.В.Поляков<sup>4</sup>, А.А.Степанова<sup>4</sup>, М.В.Усачева<sup>2</sup>*

## Особенности муковисцидоза у пациентов, жителей Чувашской Республики

1 – БУ "Республиканская детская клиническая больница" Министерства здравоохранения и социального развития Чувашской Республики: 428020, Чебоксары, ул. Гладкова, 27;

2 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-Парковая, 32, корп. 4;

3 – БУ "Республиканская клиническая больница" Министерства здравоохранения и социального развития Чувашской Республики: 428018, Чебоксары, Московский просп., 9;

4 – ФГБУ "Медико-генетический научный центр" РАМН: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

*O.I.Golubtsova, S.A.Krasovsky, P.I.Pavlov, A.V.Polyakov, A.A.Stepanova, M.V.Usacheva*

## Features of cystic fibrosis in the Chuvash Republic

### Summary

The paper presents an analysis of clinical, genetic, microbiological and functional findings of 51 patients with cystic fibrosis living in the Chuvash Republic. Data of neonatal screening for cystic fibrosis in this region are shown. The findings suggest a significant prevalence of the "mild" E92K mutation in the patients' genetic profile. Clinically, the "mild" genotype was related to the absence of pancreatic injury as one of the major CF signs and significantly fewer digestive complications. Several aspects of CF treatment are highlighted in the article. Early, immediately after diagnosis, administration of dornase alpha (Pulmozyme) could prevent chronic inflammation in the lungs. Regular treatment with dornase alpha could delay development of irreversible pulmonary complications, improve quality of life of the children during an intensive growth and maintain lung function. Improved adherence to treatment in adult patients could improve the prognosis and bring hope to a long active life.

**Key words:** cystic fibrosis, prevalence, the Chuvash Republic, genotype, E92K and delF508 mutations, clinical features, mucolytic therapy, dornase alpha (Pulmozyme).

### Резюме

В статье представлены результаты анализа клинико-генетических, микробиологических и функциональных методов исследования у 51 пациента с муковисцидозом (МВ), все – жители Чувашской Республики. Приведены показатели неонатального скрининга на МВ в данном регионе. Полученные данные свидетельствуют о значительном преобладании "мягкой" мутации E92K в генетическом профиле больных. "Мягкий" генотип в клинической картине выражен отсутствием важнейшей в диагностике МВ симптоматики поражения поджелудочной железы, значительно меньшим числом осложнений со стороны органов пищеварения. Освещены некоторые аспекты терапии заболевания. Ранее, сразу после установления диагноза, назначение препарата Пульмозим способствует профилактике развития хронического воспаления в легких. Регулярное лечение препаратом Пульмозим предупреждает раннее развитие необратимых легочных осложнений, улучшает качество жизни детей в период интенсивного роста, дает возможность сохранить легочную функцию, близкую к нормальной. Повышение приверженности лечению среди взрослых пациентов улучшает прогноз жизни, дает надежду на долгую активную взрослую жизнь.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, распространенность, Чувашская Республика, генотип, мутации E92K и delF508, клинические особенности, муколитическая терапия, дорназа альфа (Пульмозим).

Муковисцидоз (МВ) – одно из наиболее частых моногеннонаследуемых заболеваний с полиорганной манифестацией. МВ развивается вследствие мутации гена – регулятора трансмембранной проводимости. Мутации приводят к дисфункции протеина мембраны, который регулирует транспорт ионов хлора и натрия в секреторных эпителиальных клетках. При этом секрет экзокринных желез становится чрезмерно вязким, приводя к развитию патологических процессов, лежащих в основе заболевания.

МВ является важной медико-социальной проблемой, что связано с ранней инвалидизацией, высокой смертностью, необходимостью в пожизненном лечении и активном диспансерном наблюдении, причем результаты лечения напрямую зависят от ранней диагностики и активности лечения заболевания.

Чувашская Республика (ЧР) располагается в центральной части России, население на 2013 г. составляет 1 243 тыс. человек. Этнический состав (представлены народности с долей в общей структуре > 1 %; данные на 2010 г.): чуваша – 67,7 %, русские – 26,9 %, татары – 2,8 %, мордва – 1,1 %.

В 2007 г. в ЧР создан Центр по диагностике, лечению и реабилитации больных МВ, где собраны данные 92 пациентов с МВ, наблюдаемых с 1982 г. На настоящий момент в ЧР наблюдается 51 больной: 32 ребенка – на базе БУ "Республиканская детская клиническая больница" (Чебоксары), 19 взрослых – на базе БУ "Республиканская клиническая больница" (Чебоксары).

Целью настоящей работы явилось выявление особенностей клинического течения МВ у чувашей, что и определило следующие задачи:

- изучение встречаемости МВ в Чувашии по данным неонатального скрининга;
- оценка генетического статуса, микробиологического профиля, респираторной функции, частоты некоторых осложнений и ряда других клинических показателей среди взрослых и детей;
- определение выживаемости больных МВ в Чувашии;
- сопоставление данных с показателями других регионов РФ и данными регистра США.

## Материалы и методы

Для определения частоты МВ были проанализированы данные рождаемости и диагностики МВ после всех этапов неонатального скрининга за 2006–2012 гг.

Для выявления клинических особенностей проанализированы данные 51 пациента (30 из которых – мужчины), наблюдающихся в Центре по диагностике, лечению и реабилитации больных МВ и постоянно проживающих на территории ЧР (данные на август 2013 г.). Диагноз МВ был установлен на основании клинической картины, данных положительной потовой пробы и / или генетического исследования. Среди наблюдаемых преобладали пациенты из районов ЧР – 60,7 %.

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации, включая амбулаторные карты и выписки из стационаров. Подавляющее число больных проходили стационарное лечение в пределах ЧР, остальные периодически госпитализировались и консультировались в ФГБУ "Российская детская клиническая больница" Минздрава России (Москва), ФГБУ "Научный центр здоровья детей РАМН" (Москва) и ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России (Москва). Оценивались следующие показатели: возраст установления диагноза, уровень хлоридов пота при диагностике МВ, результаты молекулярно-генетического исследования, этиология флоры респираторного тракта, наличие внелегочных и легочных осложнений. Среди показателей функции внешнего дыхания учитывались объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) как процент от должных величин. Спирометрия проведена у всех взрослых пациентов и 18 детей старше 6 лет на аппаратах *Schiller SP-10* (*Schiller AG*, Швейцария) или *Master Screen Body* (*Erich Jaeger GmbH*, Германия) по стандартной методике. При наличии в медицинской документации за последний год результатов нескольких спирометрий учитывалось то исследование, где были достигнуты максимальные величины.

Всем пациентам двукратно были проведены потовый экспресс-тест с помощью аппарата "Нанодакт" ("Вескор", США) и / или определение хлоридов пота по методу Гибсона–Кука.

Молекулярно-генетическое исследование проведено у 38 (74,5 %) пациентов в лаборатории ДНК-диагностики ФГБУ "Медико-генетический научный центр" РАМН (Москва). Выделение ДНК из лейко-

цитов периферической крови выполнялось с помощью набора реактивов для выделения DNAPrep100 (*DIAtom*<sup>™</sup>, Россия) по протоколу производителя. Для исследования 11 инсерционных / делеционных мутаций (CFTRdele2,3 (21kb), F508del, I507del, I677delTA, I2143delT, I2184insA, I394delTT, I3821delT, I138ins, I604insA, I3944delTG) использовалась методика мультиплексной амплификации. Для регистрации 8 точковых мутаций (G542X, W1282X, N1303K, R334W и 3849+10kbC>T, S1196X, 621+1G>T, E92K) применялся метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией; 1 пациенту проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования на приборе фирмы *Applied Biosystems* (США) согласно протоколу фирмы-производителя. Определялась аллельная частота всех выявленных мутаций и идентифицировалась "тяжесть" генотипа: под "тяжелым" подразумевалось обязательное наличие в генотипе мутации I–III класса, под "мягким" – хотя бы 1 мутации IV–V классов.

Микробиологическое исследование мокроты (мазок из зева, мокрота, орофарингеальный смыв) проведено в бактериологической лаборатории Городского центра диагностики (Чебоксары) с помощью селективных сред или в бактериологических лабораториях городских клинических больниц № 57 и 15 (Москва). Под хроническим инфицированием дыхательных путей грамотрицательной флорой принималось ее наличие в > 50 % образцов мокроты при условии  $\geq 4$  посевов за последние 12 мес., согласно критериям Центра муковисцидоза (Лидс, Великобритания).

Учитывался объем терапии следующими лекарственными препаратами: дорназа альфа, пероральный ацетилцистеин, ингаляционные бронхолитики, панкреатические ферменты и препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета прикладных программ *SPSS* (*SPSS Inc.*, Чикаго, США). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ) или медиана ( $Me$ ) (интерквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применялись  $t$ -критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Для оценки различий категориальных переменных в подгруппах использовался критерий  $\chi^2$  или точный метод Фишера. Для оценки выживаемости в анализ включены данные 26 пациентов, умерших за период 1993–2012 гг. Выживаемость оценивалась с помощью анализа Каплана–Майера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,005$ .

## Результаты

Данные диагностики с помощью неонатального скрининга представлены в табл. 1.

Возраст самого младшего больного на август 2013 г. был 7 месяцев, самого старшего – 30,4 года, средний

**Таблица 1**  
**Показатели диагностики МВ при проведении неонатального скрининга в ЧР**

Год	Всего родившихся	Установленный диагноз МВ	Частота
2006	13 238	0	–
2007	14 871	1	1 : 14 871
2008	15 034	1	1 : 15 034
2009	16 187	2	1 : 8 093
2010	16 287	3	1 : 5 429
2011	16 166	4	1 : 4 041
2012	17 525	2	1 : 8 762
Всего	109 308	13	1 : 8 408

возраст составил  $14,6 \pm 9,3$  года,  $Me - 15,0$  (18,1) года. Число пациентов с МВ старше 18 лет в ЧР – 19 (37,3 %) человек. Среднее содержание хлоридов пота при проведении потового теста при установлении диагноза –  $104,1 \pm 22,6$  ммоль / л. Диагноз МВ был установлен в среднем в возрасте  $5,7 \pm 6,6$  года,  $Me - 1,6$  (11,3) года.

При генетическом обследовании выявлены следующие генотипы: E92K/E92K, E92K/F508del, F508del/F508del, E92K/W401X, E92K/N1303K, E92K/CFTRdel1-11, F508del/unknown, E92K/unknown и unknown/unknown. Встречаемость генотипов представлена в табл. 2, а аллельная частота мутаций – в табл. 3. Общая доля выявленных аллелей составила 85,5 %. Частота встречаемости мутации E92K среди всех генотипов составила 76,3 %, а F508del – 44,7 %.

**Таблица 2**  
**Встречаемость генотипов (n = 38)**

Генотип	Показатель, n (%)
E92K/E92K	11 (29,0)
E92K/F508del,	10 (26,3)
E92K/W401X,	1 (2,6)
E92K/N1303K,	1 (2,6)
E92K/CFTRdel1-11	1 (2,6)
E92K/unknown	5 (13,2)
F508del/F508del	5 (13,2)
F508del/unknown	2 (5,3)
unknown/unknown	2 (5,3)

**Таблица 3**  
**Аллельная частота мутаций среди больных МВ в Чувашии (n = 76)**

Мутация	Аллельная частота, %
E92K	52,6
F508del	29,0
N1303K	1,3
W401X	1,3
CFTRdel1-11	1,3
Невыявленные мутации	14,5

Примечание: n – общее число аллелей.

Среди 34 генотипов, среди которых можно определить "тяжесть", у 29 выявлялся "мягкий" генотип (85,3 % числа больных с идентифицированной "тяжестью" генотипа и 76,3 % числа пациентов, которым проведено генетическое исследование) и только у 5 – "тяжелый" (14,7 % числа больных с идентифицированной "тяжестью" генотипа и 13,2 % числа пациентов, которым проведено генетическое исследование).

ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ в общем по группе составили  $67,3 \pm 25,6$  и  $78,1 \pm 21,1$  %<sub>долж.</sub> соответственно. Средние показатели ОФВ<sub>1</sub> (рис. 1) и ФЖЕЛ (рис. 2) у взрослых составили  $50,6 \pm 23,7$  и  $66,2 \pm 23,5$  %<sub>долж.</sub> соответственно, что достоверно ниже, чем у детей, у которых они были равны  $80,9 \pm 18,2$  и  $87,9 \pm 18,1$  %<sub>долж.</sub> соответственно ( $p < 0,001$  и  $p = 0,007$ ).

Частота инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в табл. 4. У большинства больных отмечалась монокультура *Staphylococcus aureus* либо *Pseudomonas aeruginosa*, у 9 (17,7 %) больных высевалась микст-инфекция упомянутых микроорганизмов. *P. aeruginosa* высевалась как в монокультуре, так и в сочетании с другими микроорганизмами у 24 (47,1 %) больных. Также встречалась хроническое или интермиттирующее инфицирование дыхательных путей следующими микроорганизмами: *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia liquefaciens*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Pseudomonas putida*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus epidermidis*. Наряду с бактериальной флорой у 19 (37,3 %) больных отмечался высеv грибов рода *Candida*.

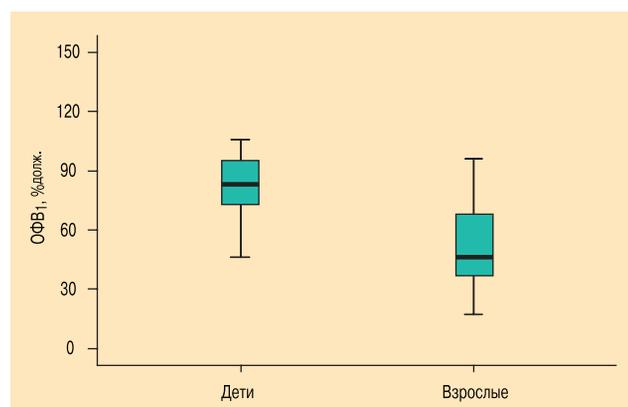


Рис. 1. Показатели ОФВ<sub>1</sub> в зависимости от возраста

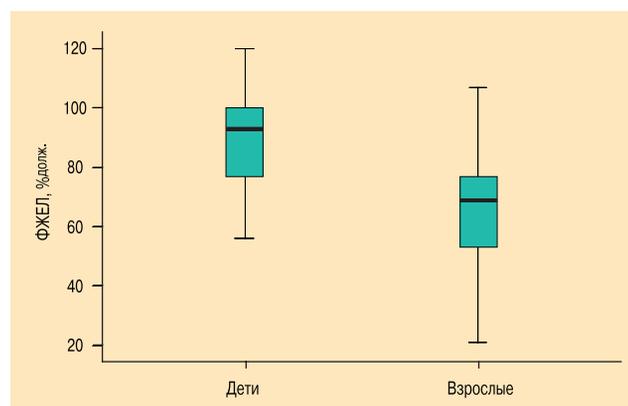


Рис. 2. Показатели ФЖЕЛ в зависимости от возраста

Таблица 4  
Этиологическая структура патогенов по данным бактериологического исследования у больных МВ в Чувашии

Патоген, n (%)	По группе, n = 51	Дети, n = 32	Взрослые, n = 19	p
<i>S. aureus</i> в монокультуре	10 (19,6)	8 (25)	2 (10,5)	0,21
<i>P. aeruginosa</i> в монокультуре	15 (29,4)	7 (21,9)	8 (42,1)	0,37
<i>P. aeruginosa</i> в сочетании с другой микрофлорой, отличной от <i>Burkholderia cepacia</i>	9 (17,6)	7 (21,9)	2 (10,5)	0,26
<i>B. cepacia</i> в монокультуре или в сочетании с другой микрофлорой	2 (3,9)	0	2 (10,5)	0,06
Другая микрофлора	15 (29,4)	10 (31,3)	5 (26,3)	0,71

Примечание: здесь и в табл. 5–7: доля больных представлена от общего числа больных в каждой группе.

Таблица 5  
Частота различных легочных и внелегочных осложнений

Осложнение, n (%)	По группе, n = 51	Дети, n = 32	Взрослые, n = 19	p
Кровохарканье / легочное кровотечение	6 (11,8)	1 (3,1)	5 (26,3)	0,01
Пневмоторакс в анамнезе	0	0	0	НП
Цирроз печени с портальной гипертензией	2 (3,9)	1 (3,1)	1 (5,3)	0,7
Меконеальный илеус в анамнезе	0	0	0	НП
Сахарный диабет	0	0	0	НП

Примечание: НП – неприменимо.

Таблица 6  
Объем постоянной медикаментозной терапии

Препарат, n (%)	По группе, n = 51	Дети, n = 32	Взрослые, n = 19	p
Дорназа альфа	44 (86,3)	30 (93,8)	14 (73,7)	0,04
Бронхолитики	7 (13,7)	1 (3,1)	6 (31,6)	0,004
Панкреатические ферменты	42 (82,3)	28 (87,5)	14 (73,7)	0,21
Урсодезоксихолевая кислота	39 (76,5)	30 (93,8)	9 (47,4)	< 0,001
Муколитики (АЦЦ)	26 (51,0)	17 (53,1)	9 (47,4)	0,69

Сравнительный анализ частоты различных осложнений среди взрослых и детей представлен в табл. 5, а фактический объем медикаментозной терапии – в табл. 6.

Анализ выживаемости: за период 1993–2012 гг. умерли 26 пациентов (средний возраст умерших –  $7,4 \pm 7,9$  года), Ме выживаемости за обозначенный период составила 25,1 (рис. 3).

Сравнительный анализ основных показателей, полученных в результате настоящего исследования,

с данными ряда регионов РФ и регистра больных МВ в США представлен в табл. 7.

### Обсуждение

Впервые в Чувашии изучены особенности течения МВ в разные возрастные периоды и сопоставлены основные данные с показателями некоторых регионов РФ и регистром США. Среди российских данных последних лет в настоящее время доступными являются показатели московского региона [1, 2] и Ярославской области [3]. Сопоставление с показателями именно ярославского центра МВ имеет большое значение, т. к. и Чувашия, и Ярославская область достаточно схожи по географическому положению, численности населения и социально-экономическому развитию. Целенаправленная и организованная работа с больными МВ также началась примерно в одно и то же время, в то время как московские центры МВ возникли несколько раньше. С другой стороны, доминирующая народность в ЧР – чуваша, что значительно отличает ее от московского и ярославского регионов, где проживают преимущественно русские. Эти факторы, вероятно, повлияли, с одной стороны, на очевидную схожесть некоторых показателей, с другой – на формирование определенных различий.

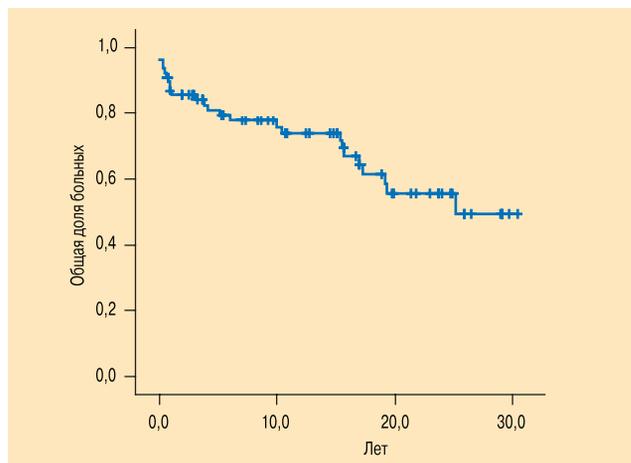


Рис. 3. Кривая выживаемости больных МВ в Чувашии

Таблица 7  
Сравнительный анализ полученных данных с показателями других регионов РФ и США

Показатель	Чувашская Республика (2013 г.)	Москва и Москов-ская обл. (2012 г.) [2]	Ярославская обл. (2012 г.) [3]	США (2011 г.) [9]
Общее число больных	51	400	44	27 111
Частота МВ по данным неонатального скрининга	1 : 8 408	1 : 8 708*	1 : 8 005	НД
Средний возраст, годы	14,6 ± 9,3	13,3±10,1	12,9	НД
Число больных старше 18 лет, %	37,2	32,0	22,7	48,3
Выживаемость, годы, Me	25,1	39,5	26,8	36,8
Возраст установления диагноза, годы, Me (IQR): M ± SD	1,6 (11,3) 5,7 ± 6,6	1,0 (5,0) –	3,2 –	0,5 –
F508del, %	29,0	52,96	43,4	86,8**
E92K, %	52,6	1,4	0,94	НД
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>	67,3 ± 25,6	67,5 ± 27,0	НД	77,1
ФЖЕЛ, % <sub>долж.</sub>	78,1 ± 21,1	НД	НД	НД
<i>S. aureus</i> , %	19,6	54,5	НД	67,9
<i>P. aeruginosa</i> , %	47,0	27,3	30,2	50,6
<i>B. ceratia</i> , %	3,9	8,5	2,5	2,6
Кровохарканье / легочное кровотечение, %	11,8	4,5	НД	НД
Цирроз печени с портальной гипертензией, %	3,9	5,3	9,4	9,0***
Сахарный диабет, %	0	5,0	НД	19,0
Мекональный илеус в анамнезе, %	0	5,0	НД	НД
Бронхолитики, %	13,7	54,3	28,2	НД
Дорназа альфа, %	86,3	93,5	89,5	82,1

Примечание: IQR – интерквартильный размах; \* – в рамках диссертационного исследования З.А.Кусовой [4]; \*\* – в регистре США имеется в виду не аллельная частота, а частота встречаемости F508del во всех генотипах; \*\*\* – в регистре США эта доля относится к поражению печени вообще, а не только к циррозу печени с портальной гипертензией.

Данные диагностики МВ с помощью неонатального скрининга в Чувашии сопоставимы с данными других центров и варьируются с небольшим разбросом в пределах 1 : 8 000, что не противоречит ранее полученным данным о примерной частоте МВ на территории РФ – 1 : 10 000 [4]. Существующее мнение о том, что эти цифры еще не являются окончательными и реальная частота несколько выше и приближается к 1 : 6 500, основано на предположении, что среди "потерянных" больных на разных этапах скрининга имеются больные МВ [4]. Аналогичная "потеря" на относительно еще недавно внедренном в практику многоэтапном скрининге происходит и в Чувашии. Возможно, в дальнейшем, с оптимизацией проведения неонатального скрининга в группе частота МВ изменится в сторону ее увеличения. Второй теоретически обоснованной и важной предпосылкой предположения о том, что частота МВ при рождении в Чувашии несколько выше полученных данных, является особое генетическое распределение мутаций МВ в обследуемой группе.

Выявление мутации E92K (замена глутаминовой кислоты на лизин в 92-й позиции белка трансмембранного регулятора МВ) открыло тайну неизвестной мутации среди больных-чувашей. Ранее эта мутация определялась у достаточно ограниченного числа жителей средиземноморья и была ассоциирована с распространенностью у тюркских народов [5], но ни в одном этносе или географическом регионе мира такой высокой аллельной частоты ее до настоящего момента не выявлялось. Важно, что ряд других мутаций, преимущественно встречающихся у определенных народностей (например, CFTRdele2,3 –

у славян, W1282X – у евреев-ашкенази, G551D – у кельтов, 394delTT – у финнов, R1162X и 2183AA>G – у итальянцев) зарегистрированы у соответствующих этносов с гораздо меньшей частотой, чем E92K – у чувашей [6]. С точки зрения генетической эпидемиологии МВ чувашская национальность является уникальной, т. к. именно здесь распространенность этнической мутации E92K почти в 2 раза превышает частоту самой частой мутации в мире – F508del, в то время как ни в одном регионе мира, где регистрируется эта нозология, такого соотношения ранее не отмечалось. Необходимо учесть, что в обследуемой группе есть 5 пациентов (3 гомозиготы по F508del, 1 гетерозигота по F508del и неизвестной мутации, 1 больной с обеими невыявленными мутациями), семьи которых являлись переселенцами из европейской части страны и по этнической принадлежности не отметившие в родословной чувашские корни. Если данные этих больных исключить из анализа, тем самым оставив только пациентов, имеющих то или иное родство с чувашами, то аллельная частота мутации E92K станет равной 60,6 %, а F508del – 19,7 %. Таким образом, можно смело утверждать (по аналогии с традиционно отождествляемыми с этносами некоторыми мутациями: CFTRdele2,3 – славянская, W1282X – еврейская, G551D – кельтская, 3944delTT – скандинавская), что E92K – чувашская мутация. Открытие E92K как частой мутации в Чувашии продиктовало включение ее в спектр генетической панели рутинно обследуемых мутаций Медико-генетического научного центра РАМН. Это, в свою очередь, позволило верифицировать E92K в других регионах страны, где она была

обнаружена в достаточном количестве: так, аллельная частота в Москве и Московской области составила 1,4 %, [2], в ярославском регионе – 0,94 % [3]. По данным ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, где наблюдаются 318 взрослых больных МВ из разных регионов России, 23 (7,2 %) пациента являются носителями E92K. При опросе большинство данных пациентов могли обнаружить в своем генеалогическом древе представителей чувашей или других тюркских народностей (татары, башкиры, мегрелы и т. д.).

Другой важной особенностью генетического профиля обследованной группы явилось относительно малое число выявленных мутаций: E92K, F508del, N1303K, W401X, CFTRdele1-11, суммарная аллельная частота которых очень высока – 85,5 % – за счет доминирования E92K и F508del (на их долю приходится 81,6 %), в то время как у этносов других стран представительство мутаций МВ намного более разнообразное, а общее число мутаций в мире уже насчитывает около 2 тыс. [5]. Это обстоятельство объясняется достаточной генетической однородностью, в т. ч. значительным преобладанием мутации E92K среди больных-чувашей. Интересным является факт полного отсутствия в обследуемой группе таких частых, характерных для России мутаций, как CFTRdele2,3, 2143delT, 2184insA, 3849+10kbC>T, W1282X и ряда других. "Тяжелая" мутация W401X была определена в единичном случае с помощью метода секвенирования кодирующей части гена, также "тяжелая" мутация CFTRdele1-11, представляющая собой крупную делецию, которая захватывает с 1-го по 11-й экзон, была выявлена с помощью исследования полиморфизма лигированных фрагментов (*Multiplex ligation-dependent probe amplification* – MLPA-анализ) – метода, верифицирующего крупные перестройки гена. Ранее данные мутации не описаны на территории России и можно предположить, что они, возможно, тоже будут встречаться с большей частотой среди чувашских больных.

Значительное доминирование E92K определило клиническую картину МВ в обследуемой группе. Как известно, клинические эффекты мутаций определяются механизмом генетической "поломки" (сдвиг рамки считывания, стоп-мутация, миссенс-замена, крупная делеция или инсерция), в связи с этим замена глутаминовой аминокислоты на лизин в 4-м экзоне, который кодирует соответствующий трансмембранный домен белка трансмембранного МВ-регулятора, приводит к его незначительной дисфункции [7]. Органом-мишенью, дифференцирующим "тяжесть" мутаций на "мягкие" и "тяжелые", является поджелудочная железа (ПЖ), "мягкие" мутации не приводят к ее поражению или панкреатическая недостаточность развивается очень поздно, а "тяжелые" мутации – к раннему развитию панкреатической недостаточности.

E92K – "мягкая" мутация [5], а известный эффект доминирования "мягкой" мутации над "тяжелой" привел к формированию подавляющего числа "мягких" генотипов в обследуемой группе. К эффекту

"мягких" генотипов и, соответственно, "мягких" фенотипов можно отнести более позднюю диагностику по сравнению с московским и ярославским регионами, обусловленную "выпадением" из клинической картины важнейшей в диагностике МВ симптоматики поражения ПЖ [8]. Эффект протективного влияния "мягких" мутаций на функцию ПЖ формирует предположение о том, что, возможно, реальная частота МВ при проведении неонатального скрининга в ЧР занижена в связи с тем, что в основе этого метода лежит детекция концентрации иммунореактивного трипсина, образовавшегося в результате аутолиза ткани ПЖ внутриутробно. В подтверждение этой гипотезы в проведенной недавно работе З.А. Кусовой выявлено, что одной из причин ложноотрицательного скрининга являлось наличие "мягкого" генотипа [4].

Значительно меньшее число осложнений со стороны органов пищеварения, таких, как цирроз печени с портальной гипертензией, отсутствие сахарного диабета и меконеального илеуса также являлось следствием значительного превалирования в обследуемой группе "мягких" генотипов. Относительная гиподиагностика МВ в детском возрасте, в т. ч. возможный пропуск "мягких" генотипов с E92K при неонатальном скрининге и запоздалая диагностика по симптомам из-за отсутствия панкреатической недостаточности сформировала относительно высокую долю взрослых больных в обследуемой группе. Протективное действие "мягкой" мутации на выживаемость больных явилось дополнительным фактором, влияющим на долю пациентов старше 18 лет.

Частота назначения заместительной терапии панкреатическими ферментами в ЧР пока не соотносится с пониманием того, что большинство пациентов имеют "мягкий" генотип и, соответственно, не должны иметь панкреатической недостаточности, что требует дополнительного обследования статуса ПЖ и корректировки лечения.

С первых недель жизни ребенка, больного МВ, происходят изменения со стороны бронхолегочной системы в виде гипертрофии бронхиальных слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток. В результате этих ранних изменений развивается обтурация периферических дыхательных путей, что приводит к нарушению механизма самоочищения бронхов. В условиях мукостаза и бронхиальной обструкции у детей с МВ в нижние отделы респираторного тракта проникает большое количество патогенных микроорганизмов. Развитие хронической синегнойной инфекции нижних дыхательных путей сопровождается нарастанием респираторной симптоматики и прогрессивным ухудшением функции легких. Из сравнения с другими регионами необходимо отметить относительно высокую долю инфицирования респираторного тракта *P. aeruginosa*, что в обследуемой группе обусловлено, вероятно, приверженностью к лечению в стационаре. С другой стороны, меньшая доля больных с инфекцией *V. septicus* по сравнению с московским регионом говорит о достаточной сегрегации больных и успешных

профилактических мероприятиях, направленных на перекрестное инфицирование.

Примечательным является факт значимо меньшего применения бронхолитиков среди больных в ЧР, чем в ярославском и тем более в московском регионах. Это обстоятельство обусловлено назначением данного вида лечения в ЧР только при сопутствующей бронхиальной астме и / или доказанной гиперреактивности дыхательных путей.

Ключевым моментом в лечении МВ является воздействие на вязкость мокроты как одно из основных звеньев в патогенезе заболевания. В настоящее время основным препаратом, положительно влияющим на мукоцилиарный клиренс у пациентов, страдающих МВ, является дорназа альфа (Пульмозим), которая с успехом применяется в Центре МВ у всех пациентов. Созданный именно для МВ, препарат занял одно из важнейших мест в ежедневной рутинной терапии больных. Безоговорочное прочное лидерство дорназы альфа среди средств, улучшающих реологические свойства мокроты, обусловлено не только уникальными муколитическими свойствами, но и достаточно активным противовоспалительным и антибактериальным эффектами.

Клиническая эффективность и безопасность препарата Пульмозим была продемонстрирована в большом числе международных и отечественных исследований, проведенных за последние 20 лет [10–16]. Наверное, самым интригующим исследованием представляется *Pulmozyme Early Intervention Trial* (PEIT), которое было вызвано, прежде всего, интересом, может ли раннее назначение препарата Пульмозим протективно влиять на бронхолегочную систему у пациентов с незначительными нарушениями функции легких ( $\text{ФЖЕЛ} \geq 70\%_{\text{долж.}}$ ), но доказанным воспалительным процессом. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длительностью 2 года, проводившееся в 12 странах (49 центров), были включены дети 6–10 лет. Результатом явилось стойкое длительное улучшение показателей спирометрии ( $\text{ОФВ}_1$  и средней объемной скорости выдоха, определяемой в процессе выдоха  $25\text{--}75\% \text{ ФЖЕЛ} - \text{СОС}_{25\text{--}75}$ ) и достоверное уменьшение риска 1-го обострения [10]. Аналогичные результаты в улучшении функции легких и клинического статуса пациентов, снижении обсеменности бронхиального дерева патологическими микроорганизмами были показаны в ряде других исследований продолжительностью от 2 нед. до 4 лет как у взрослых, так и у детей старше 2 лет, как при ингаляции 1 раз в день, так и при 2-кратном его применении, как у пациентов с сохранной функцией легких, так и со значительно сниженными показателями респираторной функции [11–16]. Необходимо отметить, что препарат хорошо переносится и побочные явления и непереносимость встречаются очень редко. Так, по данным регистра США, их частота составляет  $\leq 0,38\%$  [17]. Таким образом, для оптимизации терапии МВ необходимо раннее назначение дорназы альфа больным, выявленным при неонатальном скрининге, преимуществом терапии

при переходе во взрослую сеть, а также увеличение кратности ингаляций до 2 раз в сутки при тяжелом течении бронхолегочного процесса. Пульмозим необходим и взрослым пациентам, т. к. оказывает эффективное действие на все патогенетические составляющие хронического воспалительного процесса (обструкцию, инфекцию, воспаление). Применение препарата снижает частоту респираторных эпизодов, госпитализаций, длительность курсов внутривенной антибактериальной терапии. Обобщенным результатом применения препарата Пульмозим явилось отождествление зарубежными и отечественными специалистами роста выживаемости больных МВ с внедрением данного препарата в ежедневную терапию у подавляющего большинства больных [18–19].

## Заключение

Особенностью генетического профиля больных МВ в Чувашии является наличие ограниченного числа мутаций МВ со значительным преобладанием "мягкой" мутации E92K.

Доминирование "мягких" генотипов среди больных в ЧР определило более позднюю диагностику заболевания, значительно меньшее число осложнений со стороны органов пищеварения и относительно высокую долю взрослых больных.

## Литература

1. Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю. и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области. *Вопросы педиатрии*. 2013; 12: 17–23.
2. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. *Пульмонология* 2013; 2: 27–32.
3. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом. *Педиатр. фармакол.* 2012; 3: 96–100.
4. Кусова З.А. Эффективность программы массового обследования новорожденных на муковисцидоз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011.
5. Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibr.* 2008; 7: 179–186.
6. Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
7. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб.: Интермедика; 2002.
8. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей "мягких" мутаций. *Пульмонология* 2012; 6: 5–11.
9. UK CF Registry. Annual data report 2011. Cystic Fibrosis Trust 2013. [www.cftrust.org.uk](http://www.cftrust.org.uk)
10. Quan J.M., Tiddens H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *J. Pediatr.* 2001; 139: 813–820.

Лучше дышать!  
Меньше болеть!  
Легче жить!



## Уникальный муколитик для базисной терапии муковисцидоза

- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания<sup>1</sup>
- Снижает риск возникновения инфекции дыхательных путей<sup>1</sup>
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов<sup>2</sup>
- Снижает обсемененность мокроты *St.aureus* и *Ps.aeruginosa*<sup>3</sup>

**Показания:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов с показателем ФЖЕЛ не менее 40% от нормы. Пульмозим может применяться для лечения больных некоторыми хроническими заболеваниями легких (бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, врожденный порок развития легких у детей, хронические пневмонии, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких и др.), если по оценке врача муколитическое действие дорназы альфа обеспечивает преимущества для пациентов. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период кормления грудью. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. **Условия хранения:** Список Б. Хранить при температуре 2-8°С, в защищенном от света и недоступном для детей месте. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Пульмозим.** РУ П N014614/01 от 23.08.2010.

<sup>1</sup> J. M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139: 813-820

<sup>2</sup> K. Paul et al. Am J Respir Crit Care Med 2004, vol.169: 719-725

<sup>3</sup> Капранов Н.И. и др. Муковисцидоз. Методические рекомендации. Москва, 2005



ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031 Москва  
Трубинная площадь, дом 2  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)



11. Shah P.L., Conway S., Scott S.F. et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *Respiration* 2001; 68: 160–164.
12. Hodson M.E., McKenzie S., Harms H.K. et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2003; 36 (5): 427–432.
13. Hodson M.E., Shah P.L. Dnase trials in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1995; 8:1786–1791.
14. Harms H.K., Matouk E., Tournier G. et al. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 26: 155–161.
15. Shah P.L., Bush A., Canny G.J. et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 954–958.
16. McCoy K., Hamilton S., Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest* 1996; 110: 889–895.
17. McKenzie S.G., Chowdhury S., Strandvik B. et al. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (10): 928–937.
18. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология* 2012; 3: 79–86.
19. George P.M., Bilton D., Hodson M.E. et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *Br. Med. J.* 2011; 342: d1008.

#### Информация об авторах

Голубцова Ольга Игоревна – к. м. н., зав. отделением пульмонологии БУ "Республиканская детская клиническая больница" Минздрава ЧР; тел.: (8352) 56-03-44; e-mail:vakcina2007@mail.ru

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; mail:sa\_krasovsky@mail.ru

Павлов Петр Иванович – главный внештатный пульмонолог БУ "Республиканская клиническая больница" Минздрава ЧР; тел.: (8352) 58-29-89; mail:pi\_pavlov@mail.ru

Поляков Александр Владимирович – д. б. н., профессор, зав. лабораторией ДНК-диагностики ФГБУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел: (499) 324-87-72; arol@dnalab.ru

Степанова Анна Александровна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел: (499) 324-87-72; cany@yandex.ru

Усачева Мария Валерьевна – младший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; usa-mariya@yandex.ru

Поступила 13.08.13

© Коллектив авторов

УДК 616.24-003-004(470.344)