

Министерство здравоохранения РФ
ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН
ФГБУ Российская детская клиническая больница
Российский и московский центры муковисцидоза
Общероссийская общественная организация
«Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом»

Сборник тезисов XI Национального конгресса

«МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ»

24-25 мая 2013 года

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ СПОНСОР

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

Roche

ГЛАВНЫЕ СПОНСОРЫ

ООО «Къези Фармасьютикалс»



ООО «Новартис Фарма»  NOVARTIS

ООО «Эбботт Лэбораториз»



СПОНСОРЫ

ООО «ПАРИ синергия в медицине»



ООО «Ринфарм»



ЗАО «ДИНА Интернешнл»



Pharmaxis Ltd



ПРО.МЕД.ЦС Прага



ООО "Алкор Био"



ЗАО "Альфа-Медика"



Медицинское оборудование для очистки и обеззараживания воздуха "Аэролайф"



Оператор конгресса

ООО "Медицинские бизнес решения и консалтинг"



Организационный комитет

Председатели:

директор ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН академик РАМН, профессор Е.К. Гинтер,

главный врач ФГБУ Российская детская клиническая больница Минздрава РФ, д.м.н., профессор Н.Н.Ваганов.

Сопредседатели:

руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, президент Общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» д.м.н., профессор Н.И. Капранов,

главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, д.м.н., профессор Е.И. Кондратьева.

Члены организационного комитета:

Н.Ю. Каширская, В.Д. Шерман, Е.Л. Амелина, А.А. Бологов, Н.Н. Киселев, В.С. Никонова.

Место проведения:

г. Москва, Ленинский проспект 117,
ФГБУ Российская детская клиническая больница Минздрава РФ.

Контакты:

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН,
научно-клинический отдел Муковисцидоза.
ГБУЗ «ДГКБ№13 им. Н.Ф.Филатова ДЗМ», Московский центр муковисцидоза.

Адрес:

Россия, г. Москва, ул. Зоологическая, д.15,
тел: 8(499) 254-90-49,
mucoviscidoz@mbrc.ru,
www.mucoviscidos.org

МУКОВИСЦИДОЗ КАК МОДЕЛЬ УСПЕШНОЙ БОРЬБЫ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ В РОССИИ.

Е.К Гинтер

История изучения муковисцидоза в России достаточно долгая. Мы остановимся только на ее новейшей части, скажем, начиная с 1991 г., т.е. с того времени, когда в Институте клинической генетики Медико-генетического научного центра было создано научно-консультативное отделение муковисцидоза, которое было размещено на базе Российской детской клинической больницы. С больницей был заключен трехсторонний договор о сотрудничестве (третьей стороной являлся Московский государственный медицинский университет).



Рисунок 1.
Российская детская клиническая больница

Критерием успешности борьбы с муковисцидозом, заболеванием, которое еще недавно считалось летальным, должно считаться увеличение продолжительности жизни, во-первых, и улучшение ее качества, во-вторых.

С 1991 г. по 2013 г. продолжительность жизни больных муковисцидозом увеличилась с 13 до 39 лет для региона Москвы и Подмосковья, а для России в целом – с 10 до 23-25 лет. Приведенные цифры наглядно демонстрируют успехи в лечении муковисцидоза, но есть и другие характеристики улучшения помощи семьям, где есть больные муковисцидозом. В частности, это относится к достижениям в области изучения молекулярной генетики муковисцидоза в России, сделавшей возможной пренатальную диагностику практически для 100% семей, где есть, или был больной муковисцидозом ребенок, а также внедрение в практическом здравоохранении неонатального скрининга на муковисцидоз.



Рисунок 2.
Динамика средней продолжительности жизни больных МВ

Мы остановимся на некоторых моментах, реализация которых, с нашей точки зрения, позволила достичь очевидных успехов в помощи больным муковисцидозом и их семьям.

1. Освоение современного зарубежного опыта организация системы помощи семьям больных муковисцидозом.
2. Распространение этого опыта, а также собственных разработок, широким фронтом в научно-практическое здравоохранение России – создание «ЦЕНТРОВ МУКОВИСЦИДОЗА» практически во всех территориальных образованиях (выезды на места с консультацией больных и лекциями, ежегодные конференции, рабочие места).
3. Установление тесного контакта с московским департаментом здравоохранения, позволившее решить проблему обеспечения всеми необходимыми лекарственными средствами всех московских детей, больных муковисцидозом, и целый ряд других организационных проблем, как пример для других территорий.
4. Выявление молекулярно-генетических характеристик муковисцидоза в России на основе широких эпидемиологических исследований (рисунок 3).
5. Широкий круг собственных научных разработок по исследованию патогенеза муковисцидоза и его основных клинических проявлений, а также по оценке эффективности разнообразных лекарственных препаратов.
6. Активное включение в программу неонатального скрининга, начиная с его планирования.



Рисунок 3.
Относительные частоты мутаций в гене CFTR

Организация помощи больным муковисцидозом и их семьям может рассматриваться как модель помощи больным с наследственной патологией, так как удалось создать систему мероприятий, охватывающих основные критические звенья помощи при любой наследственной патологии. Особенно следует выделить организационно-образовательный компонент и тесное соединение науки и практики.

Наши гости**Child Health International.**

Child Health International was founded in 1992 – interestingly as a consequence of a visit to Moscow by the parents of a son, Tony, who had died as a result of cystic fibrosis. They arranged to see how children with CF were treated at the Children's Republican Hospital and, frankly, felt some changes could be very helpful. On return to UK, they persuaded Dr Chris Rolles, then the leading CF Paediatric Consultant at Southampton General Hospital to undertake an exploratory visit to Moscow – and so a collaborative project began. This led to many exchanges in both directions. Solvay, now a part of Abbott, contributed much financial support. Dr Rolles will be at this year's conference and will be talking about this experience.

CHI, a small charity, based in Winchester, has since worked in several countries – Ukraine, Belarus, the Baltic States, Serbia, Moldova and has just begun a new project in Albania.

CHI's vision is a world where all children with cystic fibrosis are given the opportunity to benefit from good care, enjoy their childhood and look forward to their future as adults. Accordingly, CHI strives to improve standards of healthcare for children with cystic fibrosis. Suitable UK volunteer clinical and other specialists (Doctors, specialist nurses, physiotherapists, dieticians, psychologists etc) offer their expertise both in UK and in the host country to develop local skills. Twinning is often one long-term form of this collaboration, eg Southampton General Hospital with the University Children's Hospital in Riga. CHI also encourages the development of effective parent support groups.

Mrs Rosie Barnes is the Patron of CHI and Dr Chris Rolles is the President of CHI.

Mrs Rosie Barnes, OBE.

**Международная организация
Здоровье ребенка.**

Организация была основана в 1992 году – после визита в Москву родителей, Тони Риджвея, умершего из-за муковисцидоза (МВ). После посещения Республиканской детской клинической больницы (РДКБб Москва), где лечились российские больные МВ, у них появились идеи, как можно изменить ситуацию в лучшую сторону. По возвращении в Великобританию, они убедили доктора Криса Роллза, ведущего консультанта Общего госпиталя г.Саутгемптона (Великобритания), отправиться с ознакомительной поездкой в Москву. Так начался проект сотрудничества, вылившийся в многочисленные ознакомительные поездки в обоих направлениях. Причем, как врачей, так и пациентов. Компания Solvay, теперь Abbott, оказала большую финансовую поддержку в то время. Доктор Крис Роллз расскажет об этом проекте на 11 Национальном конгрессе в Москве.

Международная организация Здоровье ребенка (МОЗР) – небольшой благотворительный фонд, основанный в Винчестере, с тех пор работал в нескольких странах - Украине, Белоруссии, странах Балтии, Сербии, Молдове. Только что начался новый проект в Албании.

МОЗР стремится к тому, чтобы для всех детей с МВ была организована адекватная помощь, чтобы они могли наслаждаться своим детством и с нетерпением ждать взрослого будущего. МОЗР старается привлечь добровольцев из числа медицинских сотрудников, и не только, из Великобритании (врачей, медсестер, физиотерапевтов, диетологов, психологов и т.д.) поделиться своим опытом работы со специалистами этих же профессий из других стран.

Организацией был введен термин «побратимство» (twinning). Как оказалось потом, именно «побратимство» стало являться одной из долгосрочных форм сотрудничества, например, Общего госпиталя г. Саутгемптон (Великобритания) и университетской детской больницы в Риге. МОЗР поощряет развитие

Rosie Barnes was born and educated in Nottingham. After completing a degree in Social Sciences and History at the University of Birmingham, she moved to London in 1967 to join Unilever as a management trainee. She eventually established her own business in qualitative market research.

In 1987 she won a notable by-election and became the Social Democratic Party Member of Parliament for Greenwich, a position she held until 1992.



Her interest in Health Policy was instrumental in her decision to move into the charity sector, firstly for The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and from 1996 to 2010 as Chief Executive of the Cystic Fibrosis Trust. Her priorities there included the progress of research to facilitate Gene Therapy for Cystic Fibrosis and to ensure that everyone affected by CF in the UK received the best possible clinical care. Rosie has been married to Graham Barnes for over 40 years. They have three grown up children and are now proud grandparents.



Dr Chris Rolles was Senior Consultant in paediatric respiratory medicine, specialising in cystic fibrosis, at Southampton General Hospital. His wife, Toni, was also a doctor – a general practitioner. They have 4 grown up sons and numerous grandchildren.

групп поддержки родителей. Миссис Рози Барнез (Mrs Rosie Barnes) является Попечителем, а Доктор Крис Роллз (Dr Chris Rolles) президентом МОЗР. Миссис Рози Барнез, кавалер Ордена Британской империи.

Рози Барнез родилась и получила образование в Ноттингеме. После получения научной степени в области социальных наук и истории в Университете Бирмингема, она переехала в Лондон в 1967 году и присоединилась к Unilever в качестве стажера управления. В последствии, она открыла собственный бизнес качественных маркетинговых исследований.

В 1987 году Рози Барнез была выбрана от социал-демократической партии членом парламента от Гринвича, где проработала до 1992 года.

Интерес к политике в области здравоохранения сыграл важную роль в решении Рози перейти работать в благотворительный сектор, сначала в Королевский колледж акушеров и гинекологов, а с 1996 по 2010 год в качестве главы исполнительной власти Фонда МВ (Cystic Fibrosis Trust). Ее приоритетами были – содействие исследованиям в области генной терапии МВ и обеспечение всех больных МВ Великобритании наилучшей медицинской помощью.

Рози уже 40 лет замужем за Graham Barnes. Вырастили троих детей и теперь с гордостью носят имя бабушки и дедушки.

Д-р Крис Роллз многие годы работал старшим консультантом в детской респираторной медицине, специализирующимся в области МВ, в Общем госпитале г. Саутгемптон. Его жена, Тони, проработала всю жизнь семейным врачом. У них 4 взрослых сыновей и многочисленные внуки.

www.childhealthinternational.org

материал подготовлен
Tony Wolstenholme, Project Manager,
Child Health International и
проф. Каширской Н.Ю.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ФЛОРЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ НАБЛЮДАЮЩИХСЯ В МОСКОВСКОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИЙСКОГО ЦЕНТРА МУКОВИСЦИДОЗА.

В.С.Никонова, Н.И.Капранов, Е.И.Кондратьева, В.Д.Шерман, Н.Ю.Каширская, А.Ю.Воронкова, Л.А.Шабалова, Н.Е.Шелепнева

Наибольшее влияние на продолжительность и качество жизни детей больных муковисцидозом (МВ) оказывает поражение легких. Среди бактериальных патогенов, выделяемых из дыхательных путей наиболее часто встречаются *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Как правило, в первую очередь респираторные пути инфицируются *S. aureus*, а затем часто присоединяется *P. aeruginosa*. Если возбудитель регулярно более 6 месяцев высевается из бронхиального секрета, применяется термин хронической инфекции. Развитие хронической синегнойной инфекции нижних дыхательных путей обычно сопровождается нарастанием респираторной симптоматики и прогрессивным ухудшением функции легких. При этом *P.aeruginosa* может трансформироваться в мукоидные (слизистые) формы. При хронической синегнойной инфекции санация бронхиального дерева от *P. aeruginosa* практически невозможна, что приводит к быстрому регрессу легочной функции и значительно ухудшает прогноз заболевания. В последнее время значительно возросла роль таких патогенов, как *Burkholderia cepacia*, грамотрицательной микрофлоры *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter* spp. и др., грибковых инфекций. Большую озабоченность вызывает инфекция, обусловленная *Burkholderia cepacia*, из-за ее мультирезистентности к антибиотикам и трансмиссивности некоторых ее штаммов.

Цель: провести микробиологический мониторинг флоры дыхательных путей у больных муковисцидозом (МВ) Москвы и Московской области для оценки эффективности и оптимизации профилактических и терапевтических мероприятий. Сравнить данные московского регистра за 2010г с данными за 2000-2006 гг и общеевропейским регистром.

Материалы и методы: Проанализированы данные микробиологических высевов из 407 регистрационных карт больных за 2010 год, созданных с учетом рекомендаций Европейского регистра больных МВ (2008, European Cystic Fibrosis Society Patient Registry). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL).

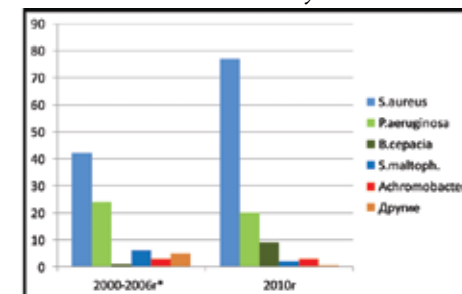
Результаты: По данным проанализированного регистра, у больных муковисцидозом Московского региона в возрасте до 12 лет преобладает хроническая стафилококковая инфекция (75%), начиная с пубертатного возраста – хронический высев грамотрицательной микрофлоры (>41%) (рис.1).

Вызывает значительное беспокойство эпидемическая вспышка в 2000-2009гг инфекции, вызванной *B.cepacia*, что явилось причиной значительного роста количества таких больных в возрасте от 18 до 22 лет (до 30%). При соблюдении противоэпидемических мероприятий, сокращающих количество госпитализаций в условия стационара и прием больных в амбулаторных условиях, а также внедрение в амбулаторную практику современных системных и ингаляционных антибактериальных препаратов, риск хронического высева грамотрицательной микрофлоры в раннем возрасте значительно снизился (более чем на 30%) (рис.2).

Рисунок 1



Рисунок 2



В группе пациентов до 18 лет больные с хронической стафилококковой инфекцией составили 78%, в группе старше 18 лет – 22% соответственно, *P.aeruginosa* – 20% против 47%, *B.cepacia* – 3% против 20% в более старшей группе (рис.3).

По данным сравнительного анализа московского регистра и European Cystic Fibrosis Society Patient Registry частота инфицирования *S.aureus* составляет 60%, что на 20% больше среднеевропейских значений, инфицирование *P.aeruginosa* у больных муковисцидозом г. Москвы составляет 26%, что сопоставимо со среднеевропейскими данными (рис.4), хроническая инфекция, вызванная *B.cepacia* в популяции больных московского региона составляет более 8%, что значительно выше среднеевропейских данных.

Рисунок 3

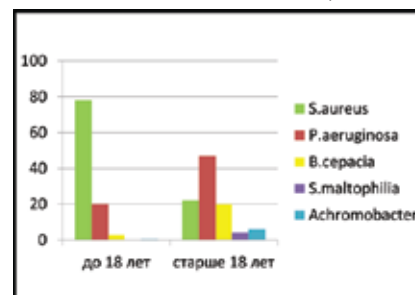


Рисунок 4



Выводы: В структуре микрофлоры дыхательного тракта преобладают золотистый стафилококк и синегнойная палочка, количество последней возрастает с 4 до 25 лет. Количество больных с хронической синегнойной инфекцией в Московском регионе за 2009-2010 гг уменьшилось по сравнению с аналогичными показателями за 2000-2006 гг на 6% за счет внедрения новых методов терапии ингаляционными антибиотиками, проведения внутривенной терапии в домашних условиях и регулярного амбулаторного наблюдения. Частота инфицирования *P.aeruginosa* у больных муковисцидозом г. Москвы составляет 26%, что сопоставимо со среднеевропейскими данными European Cystic Fibrosis Society Patient Registry, в результате эпидемической вспышки 2000-2009гг инфицирование *B.cepacia* встречается чаще и составляет 8%.

О НЕКОТОРЫХ АСПЕКТАХ ЭНЗИМОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ**В.С. Багдасарян, А.Т. Кростосдурян, А.С. Арутюнян, Н.А.Ванян***ЕрГМУ, университетская клиника "Мурацан", г. Ереван РА*

В центре МВ РА под диспансерным наблюдением находятся 39 больных в возрасте от 11 месяцев до 19 лет. Диагноз МВ установлен на основании клинических проявлений заболевания (наличие хронического бронхолегочного процесса, задезованность ЖКТ), положительных потовых тестов, а также данных генетического исследования с определением мутаций и/или полиморфизмов гена -МВТР (82 %). Практически у всех пациентов на первом году жизни были обнаружены признаки внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, требующие назначения микросферических панкреатических ферментов с рН-чувствительной оболочкой (Креон —10.000,—25000-Abbott). Доза энзима подбиралась индивидуально; заместительная терапия проводилась под контролем копрограммы, частоты и характера стула, систематических прибавок веса. Но, несмотря на отмеченную тактику ведения больных МВ, энзимотерапия в 48 % наблюдений оказалась неэффективной. С целью уточнения причины неподдающейся традиционной коррекции экзокринной панкреатической недостаточности больным с сохраняющимися признаками синдрома мальабсорбции проведена гастроскопия (аппаратом Evis EXSERA II фирмы Olympus). Взяты биопсийные материалы из антрума для гистологического исследования с определением *Helicobacter pylori*.

По данным ФЭГДС у всех обследованных выявлены разные формы НР-ассоциированных состояний: эрозии антральной области желудка и дуоденума в 42%, очаговый антральный гастрит в 57% процентах; рефлюкс-эзофагит в 78% случаев, в сочетании со скользящей грыжей ПОД - в 10%. Всем пациентам была назначена протокольная схема лечения 1-ой линии, включающая омепразол (1 мг/кг/с, х 2), амоксициллин (50 мг/кг/с, х 2), клацид (15мг/кг/с, х2) сроком на 14 дней. Через 1,5-3 месяца после завершения лечения эрадикация *H.pylori* оценивалась посредством уреазного дыхательного теста.

Как показали проведенные исследования, эрадикация была достигнута у 65% больных (в основном, старшая возрастная группа), что проявилось положительной динамикой клинической симптоматики. В 35% наблюдений (преимущественно дети раннего и дошкольного возраста) эрадикационная терапия оказалась неэффективной, о чем свидетельствовал положительный хелик-тест при сохраняющемся синдроме мальабсорбции. Отмеченное, по-видимому, обусловлено антибиотикорезистентностью *H.pylori* из-за необходимости назначения ротационных циклов антибиотиков при обострениях хронической бронхолегочной патологии больным МВ. Низкий уровень эрадикации *H.pylori*, возможно, связан и с более слабым иммунным ответом в раннем и дошкольном возрасте, особенно в условиях тесного контакта с НР-носительством членами семьи, а также иммуносупрессирующим влиянием самого микроба.

•••••

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА**Н.И.Барбова, В.В.Егоров, Н.А.Широкова***Центр Репродуктивного Здоровья и Медицинской Генетики НИИ Охраны Здоровья Матери и Ребенка, г.Кишинев, Республика Молдова*

Одним из эффективных способов профилактики муковисцидоза (МВ) является пренатальная диагностика (ПД) в семьях высокого риска. МВ остается важной медико-социальной проблемой в Молдове, что связано с трудностями диагностики, лечения и социальной поддержки семей с МВ.

Выявление мутаций гена CFTR у плода позволяет с абсолютной достоверностью устанавливать его генетический статус. В Молдове наиболее часто встречаются следующие мутации: F508del (58,84%), 2789+5G>A (1,7%), G542X (1,36%). N1303 (1,36%), 2184insA (1,36%), а 30% CFTR-мутаций остаются неидентифицированными.

Пренатальная ДНК-диагностика предполагает определение генотипа плода на ранних сроках беременности. С этой целью используются молекулярно-генетические методы исследования в I-м или II-ом триместрах беременности. После медико-генетического консультирования по результатам ПД окончательное решение о целесообразности сохранения или прерывания беременности всегда остается за супругами.

Цель исследования - оценить эффективность пренатальной ДНК-диагностики МВ в семьях высокого риска.

Материалы и методы. Представлены результаты сравнительного анализа случаев рождения детей в 57 семьях высокого риска МВ за период с 2001 по 2012 годы под контролем ПД (9 семей) и без ее применения (10 семей). В 3 случаях ПД МВ проводилась с помощью специалистов из Франции и Украины. Были исследованы 10 образцов ДНК, полученных из амниоцитов или ворсин хориона. До 2010 года в нашей стране дородовая диагностика МВ у плода осуществлялась методом прямой ДНК-диагностики и в 83% сводилась к идентификации мутации F508del. За последние 2 года проводилась ПД в семьях, где были больные МВ с генотипами: F508del/185+1G>T (2 раза) и F508del/G542X.

Результаты и обсуждения. Доля «информативных» семей при анализе гена CFTR составила 63,1% (36 семей), 33,3% (19 семей) решили продолжить деторождение, но лишь 15,8% (9 семей) воспользовались методом ПД. В этих семьях в 100% случаев удалось предотвратить рождение больного МВ ребенка; у 2 плодов CFTR-мутации не были обнаружены, у 6 плодов обнаружена одна мутация, в 2 случаях в одной и той же семье выявлены обе мутации и беременность была прервана.

Таким образом, за исследуемый период по результатам пренатальной ДНК-диагностики МВ в 9-ти семьях была обоснована целесообразность сохранения беременности в 8-ми случаях из 10-ти. В одной семье удалось предотвратить рождение 2 больных МВ с генотипом F508del/185+1G>T. В остальных случаях родились здоровые дети, что подтверждено обследованием после рождения. В 10-ти семьях, которые отказались от ПД, родилось 10 детей, 6 (60%) из них страдали МВ.

Вывод. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение пренатальной ДНК-диагностики в «информативных» семьях высокого генетического риска МВ позволяет избежать рождения больного ребенка.

•••••

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ**Е.В.Бойцова, О.В.Федотова, Т.Е.Гембицкая, Д.М. Иванова., Н.В. Петрова**

НИИпульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, ЛОГУЗ «ДКБ», С-ПЕТЕРБУРГ, РОССИЯ.

Проанализированы особенности клинического течения муковисцидоза в Ленинградской области. Ленинградская область представляет собой территорию 83.900 км², с детским населением 246,7 тысяч. В Детской областной клинической больнице совместно с отделом терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова (руководитель проф. Гембицкая Т.Е.) наблюдается 20 детей с МВ в возрасте от 6 месяцев до 18 лет (мальчиков 9). Больные госпитализируются в пульмонологическое отделение 2-6 раз в год. При генетическом исследовании мутации выявлены у 19 из 20 больных. У 14 детей обнаружена мутация F508del в гомозиготном состоянии и у 4 - в компаундном состоянии (всего F508del - 81%), один ребенок имел 1 диагностированную мутацию, относящуюся к тяжелым и в одном случае мутаций обнаружено не было. Начало болезни на первом году жизни отмечалось во всех случаях, диагноз устанавливался в среднем в возрасте 11 месяцев (колебания от 0 до 36 месяцев). В 2 случаях диагноз поставлен в периоде новорожденности связи с симптомами меконияльного илеуса, причем у одного ребенка имелись 2 мутации F508del, у второго – неизвестные мутации. С введением неонатального скрининга диагностика осуществляется в более раннем возрасте, однако проблемы с финансированием и недостаточная осведомленность о данной патологии медицинского персонала в удаленных районах приводит к отсроченной диагностике болезни (в среднем от 3 до 9 месяцев) и более позднему началу лечения. При рождении у 1 ребенка был диагностирован врожденный порок сердца – ДМЖП, по поводу которого он прооперирован, 2-е детей наблюдаются с гидронефрозом почек, у 9 детей имеются малые аномалии развития сердца. У 3 детей раннего возраста диагностирован синдром псевдо –Бартерра. У всех детей имеется нарушение функции поджелудочной железы, подтвержденное исследованием эластазы - 1 в кале. Нормальные значения массового индекса (МРИ более 95%) имеют 16 (80%) детей, у 4 -х детей в возрасте 1-8 лет, значения МРИ составили 94 - 81%. Поражение бронхолегочной системы оценивались с помощью компьютерной томографии. Множественные мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы обнаружены у 20% детей, облитерирующий бронхиолит, диагностированный на основании распространенного симптома воздушной ловушки с участками локального пневмофиброза и цилиндрическими бронхоэктазами - у 70%, в 10% случаев определялись только утолщения стенок бронхов. Частые обострения (более 4-5 раз в год) имели 2 детей в возрасте 9 и 14 лет, в обоих случаях отмечалась хроническая синегнойная инфекция, в одном случае однократно выделялась V. серасiа. Большинство детей имели обострения не более 1-2 раз в год. Все дети дошкольного возраста посещали детские дошкольные учреждения, школьники - школу, за исключением 2 детей, находившихся в связи с частыми обострениями на домашнем обучении. Хроническая синегнойная инфекция диагностирована у 3 (15%) детей, транзиторное выделение у 3. Периодическое повышение уровня трансаминаз отмечено у 5 детей в раннем возрасте, при обследовании данных за цирротические изменения не получено. В неполных семьях воспитывается 40% детей, у 90% семей уровень дохода не превышает 15 тыс. рублей на человека в месяц. С 2006 года среди наблюдаемых детей не было летальных случаев, все больные при достижении 18 лет, передавались

под наблюдение терапевтов-пульмонологов. Все больные получают пульмозим на бесплатной основе, другие медикаменты необходимые для базисной терапии болезни частично приобретаются больными за свои средства. Несмотря на явные успехи в лечении детей с МВ в Ленинградской области необходимо создание целевой программы диагностики, лечения и социальной помощи больным МВ с обязательным бесплатным обеспечением жизненно необходимыми лекарственными средствами.

•••••

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА БОЛЬНЫХ ПРИ ПОЗДНЕЙ МАНИФЕСТАЦИИ МУКОВИСЦИДОЗА**Т.Е. Гембицкая¹, А.Г. Черменский¹, Т.Э. Иващенко²**¹ - НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П.Павлова,² - НИИАГ им. Д.О.Отта РАМН, Санкт-Петербург, Россия.

Проанализировав в 1979 г. 79 случаев собственных наблюдений муковисцидоза (МВ) взрослых и 232 описанных в мировой литературе, P.DiSant Agnese высказал предположение, что в будущем до 30% больных пульмонологического стационара будут пациентами с МВ. Выживаемость больных МВ в последние два десятилетия значительно увеличилась. Представление о МВ, как о тяжелом заболевании с неуклонно прогрессирующим течением подвергается пересмотру.

Цель работы: анализ случаев поздней манифестации и(или) поздней диагностики МВ. Материалы и методы. Проанализированы данные 225 больных МВ в возрасте от 18 до 55 лет. Длительный мониторинг состояния проведен у 15 больных, диагноз у которых был установлен в диапазоне от 11 до 43 лет. Всем больным оценивались ИМТ, ФВД, частота инфицирования синегнойной инфекцией, а также особенности генотипа — проводилась ПЦР и прямое секвенирование.

Результаты. Поздние проявления и соответственно диагностика заболевания были отмечены в 9,5% случаев. Средний возраст манифестации составил 11,5+5,1 лет (от 6 до 25 лет), диагноз МВ был установлен значительно позже (28,63+10,8 года (от 11 до 43 лет)). Среди пациентов с поздней манифестацией чаще встречались женщины (60%). Физическое развитие практически не отличалось от такового у здоровых людей: средний рост — 170,9+4,29 см, средний вес — 66,3+5,13 кг, что видимо было обусловлено тем, что в 93,3% случаев заболевание манифестировало поражениями легких. В дальнейшем в 33% случаев присоединились и симптомы патологии со стороны пищеварительной системы. К моменту постановки диагноза заболевание привело к выраженному поражению различных органов и систем: организма. При исследовании функции внешнего дыхания обструктивные проявления легкой и средней степени тяжести были зарегистрированы во всех случаях (ЖЕЛ 72,03+3,74%, ОФВ1 54,74+4,63%, гиперреактивность бронхов — в 73,6% случаев, кровохарканье определялось в 26,4% случаев, высев Ps.aeruginosa у 53,8% пациентов). Сахарный диабет наблюдался у 6,7%, а цирроз печени у 13,2% обследованных. По данным рентгенографии и КТ легких обнаружены распространенные цилиндрические или смешанные бронхоэктазы у всех больных, двум до установления диагноза МВ была выполнена лобэктомия. Диагноз МВ был подтвержден с помощью определения уровня хлоридов потовой жидкости, который в среднем составил 86,3+5,84 ммоль/л и был повышен у всех больных: от 61 до 157 ммоль/л. В генотипе больных в 70% случаев выявлялась «жесткая» мутация delF508

в компаундном состоянии (60%). У одного больного обнаружено сочетание двух редких тяжелых мутаций S945L и 4021insT)

Выводы: 1) течение муковисцидоза с поздней манифестацией более благоприятно, характеризуется прогрессирующим поражением легких в более поздние сроки и более редким поражением других органов. 2) следует проводить алгоритм диагностики МВ среди всех молодых больных, страдающих обструктивным синдромом инфекционного генеза; шире применять в практике врача-пульмонолога «потовый тест» для диагностики МВ и генетическое тестирование; 3) адекватная терапия в детстве у больных с «бронхоэктазами» может существенно изменить клиническую картину МВ и повлечь за собой неправильную интерпретацию;

•••••

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОВИСЦИДОЗА В ЧУВАШИИ.

О.И. Голубцова¹, С.Л. Кожевникова¹, С.А. Красовский², А.В. Аbruкова³, Е.Н. Саваскина³

1 – БУ «Республиканская детская клиническая больница», г. Чебоксары, Россия

2 – ФГУ «НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

3 – БУ «Президентский перинатальный центр», г. Чебоксары, Россия

Цель: определить аллельную частоту мутаций у детей с муковисцидозом (МВ) в Чувашии.

Материалы и методы: в исследование включены 29 детей (15 мальчиков) с установленным диагнозом МВ, наблюдающихся в г. Чебоксары, которым было проведено генетическое исследование на поиск мутаций МВ. Определение частых мутаций МВ проводилось в лаборатории Медико-генетического научного центра РАМН (г. Москва), с помощью набора, позволяющего детектировать следующие мутации: CFTRdele2,3(21kb), F508del, I507del, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT, L138ins, 604insA, 3944delTG, G542X, W1282X, N1303K, R334W и 3849 + 10kbC > T, S1196X, 621+1g>t. Трех пациентам было проведено прямое автоматическое секвенирование кодирующей части гена.

Результаты: Средний возраст обследуемых: 8,7 ± 5,7 лет (min 0,2г, max 17,9 лет).

Мутации выявлены у 26 пациентов (89,7 %), в том числе обе - у 24 больных (82,8%) от общего числа обследованных больных. Частота генотипов представлена в порядке убывания: E92K/E92K - 10 пациентов (34,5%), E92K/F508del – 7 (24,1 %), F508del/F508del – 4 (13,8 %), неизвестная мутация/неизвестная мутация - 3 (10,3 %), E92K/неизвестная мутация -1 (3,6%), F508del/неизвестная мутация -1 (3,6%), E92K/N1303K – 1 (3,6%), E92K/W401X -1 (3,6%), E92K/ CFTRdel 1-11 - 1 (3,6%). Аллельная частота мутаций МВ представлена в порядке убывания: E92K 53,5 %, F508del 27,6%, N1303K, W401X и CFTRdel 1-11 по 1,7%. В 13,8% случаев мутантный аллель не был выявлен.

Выводы: спектр мутаций муковисцидоза в Чувашии по сравнению с аналогичным спектром в России имеет свои особенности: значительное превалирование мутации E92K, которая встречается в обследуемой выборке почти в два раза чаще, чем самая распространенная в мире и России мутация F508del. Среди обследуемых аллелей ни разу не встретились такие частые и характерные для России мутации: CFTRdele2,3, 3849+10kbC>T, 2143delT, 2184insA, W1282X и ряд других. С помощью секвенирования впервые в России была определена мутация W401X, также обнаружена обширная делеция захватывающая с 1 по 11 экзон гена муковисцидоза.

ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Гордеева О.Б., Ботвиньева В.В., Симонова О.И., Солошенко М.А., Джагаркава И.З.

ФГБУ НИЦЗД РАМН, Москва

Актуальность: учитывая особенности и характер течения муковисцидоза у детей с большой вероятностью развития различных осложнений на фоне хронической воспалительной реакции, исследование тромбоцитарного звена гемостаза является весьма актуальной задачей на современном этапе.

Цель: определить особенности тромбоцитарного звена гемостаза при муковисцидозе у детей.

Материалы: обследовано 23 ребенка с муковисцидозом (МВ) (легочно-кишечная форма), средний возраст 6.5 лет. Геморрагического синдрома, а также синдрома ночного апноэ (активация симпатической системы с последующей активацией тромбоцитов) у данных пациентов зарегистрировано не было. Контрольную группу составили 45 здоровых детей.

Методы: всем больным проводили исследование крови, стабилизированной ЭДТА, на гематологическом анализаторе Sysmex 200i (Япония), а также с использованием иммунохемолуминесцентного методом на анализаторе Accesses 2 (BD, США).

Одновременно со стандартными показателями общего анализа крови (гемоглобин, эритроциты тромбоциты, лейкоциты) определяли тромбоцитарные индексы P-LCR %, MPV, PCT%, а также агрегационную способность тромбоцитов с различными индукторами: тромбином (TRAP) и АДФ в цельной крови на импедансном агрегометре Multiplate (VD, Германия). В сыворотке крови определяли уровни ИЛ-6 и других маркеров воспалительного ответа, наряду с уровнями ферритина, железа, трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина.

Результаты: у больных МВ при оценке параметров, входящих в стандартный набор общего анализа крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты) были выявлены достоверные различия с группой здоровых детей. Медиана тромбоцитов составила 341 тысяча/л (329 тысяч/л у здоровых) $p > 0.05$; агрегация с тромбином 75U, с АДФ 43U (референсные интервалы для данных показателей колебались в пределах 33-97 U).

При МВ отмечалась прямая корреляция между: TRAP и log ферритина ($r = 0,77$); TRAP и ИЛ-6 ($r = 0,73$), между p-ТФР и ИЛ 6 ($r = 0,99$); между агрегацией с АДФ и log железа ($r = 0,73$). Нарушения агрегации тромбоцитов в виде гиперагрегации было обнаружено у 42,9% детей.

Таким образом, данные позволяют предположить наличие изменений в агрегационных свойствах тромбоцитов, что может способствовать нарушению микроциркуляции, ишемическим изменениям в очаге воспаления на фоне хронических воспалительных процессов. Учитывая особенности клинических проявлений у исследуемых пациентов и развитие возможных осложнений в тромбоцитарном звене гемостаза, включение в терапию антиагрегантов с различными точками приложения, является важным аспектом в профилактике микротромбозов и повышения эффективности базисной терапии.

•••••

СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ЖИРНЫХ КИСЛОТ, СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ

Гречанина Ю.Б., Здыбская Е.П., Яновская А. А.

Харьковский специализированный медико-генетический Центр, Украина

Цель работы: изучить клинические и биохимические особенности у ребенка с муковисцидозом и сложными метаболическими нарушениями, от близкородственного брака.

Материалы и методы: больной с муковисцидозом, клинико-генеалогический анализ, соматогенетическое обследование с синдромологическим анализом.

Приводим наше наблюдение. Ребенок С был направлен в ХСМГЦ в возрасте 4 месяца с диагнозом: синдром мальабсорбции; гипопропротеинемические отеки. Правосторонняя пневмония, синдром эндогенной интоксикации.

Из анамнеза известно, что со второго месяца жизни ребенок стал плохо набирать вес (на фоне нарушений кормления), появились нарушения стула, вялость; в возрасте 3 месяца был госпитализирован в связи с синдромом мальабсорбции. Состояние было тяжелым: отмечался дефицит веса, бледность, отечность кожи, гиподинамия, выраженная мышечная гипотония, эпизоды аритмии, диспноэ; беспокойство. В возрасте 4 месяца был обследован в ХСМГЦ:

- Пилокарпиновый тест – 156ммоль/л; 110.8ммоль/л пота.
- Копрограмма – значительное повышение уровня нейтрального жира, жирных кислот.
- УЗИ: умеренная гепатоспленомегалия, признаки панкреатопатии; в почках – метаболические изменения, единичные каликоэктазии
- Анализ органических кислот мочи – значительное повышение метаболитов жирных кислот, метилмалоновой кислоты.

Диагностирован муковисцидоз с панкреатической недостаточностью, тяжелое течение; нарушение обмена жирных кислот, нарушение обмена кобаламина (возможно, вследствие нарушения всасывания кобаламина в кишечнике). Проводилось лечение.

В дальнейшем отмечались задержка темпов психомоторного развития, мышечная гипотония, гиподинамия; одышка, малопродуктивный кашель, тахикардия; вздутия, неустойчивый стул с примесью, увеличение размеров живота. При повторном обследовании в ХСМГЦ в 2 года:

- Пилокарпиновый тест – 152.6, 105.7 ммоль/л (до 40); снижен трипсин кала (1:4).
- ВЭЖХ аминокислот крови: снижены уровни метионина 0.015 (0.022 – 0.43 ммоль/л), валина 0.068 (0.132 – 0.480 ммоль/л), глутамин 0.280 (0.333 – 0.809 ммоль/л); остальные аминокислоты в пределах нормы. Гомоцистеин крови 7.8 мкмоль/л (до 5 мкмоль/л).
- Биохимический анализ крови: повышены уровни АСТ 110.5 (до 48 Ед/л), АЛТ 225.87 (до 33 Ед/л), ЛДГ 959.84 (до 395 Ед/л); снижены холестерин 1.32 (2.93 – 5.25 ммоль/л), железо 5.05 (9.0 – 2.15 мкмоль/л), Са 1.38 (2.25 – 0.2.75 ммоль/л), Р 0.54 (1.45 – 0.2.36 ммоль/л), альбумин 30.93 (38 – 54 г/л); глюкоза, триглицериды, билирубин, ГГТ, мочевины, мочевая кислота, креатинин, щелочная фосфатаза, КФК, общий белок - в пределах нормы
- Исследование мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии: выявлены метаболиты, которые могут быть изменены при нарушениях окисления жирных кислот в пероксисомах и митохондриях, нарушениях в цикле Кребса или в дыхательной цепи; при дисбиозе, дефиците В6, нарушениях соединительной ткани.

- УЗИ: печень +6 – 8 см, уплотнена; селезенка не увеличена; сердце – функционирует овальное окно, перегрузка правых отделов.

- Пульмонолог: правосторонняя пневмония, ателектаз нижней доли правого легкого. Пневмофиброз в нижних отделах легких. Дыхательная недостаточность II ст.

Диагноз: Муковисцидоз, с панкреатической недостаточностью, тяжелое течение; нарушение обмена длинноцепочечных жирных кислот, вторичная митохондриальная дисфункция; нарушение обмена серосодержащих аминокислот.

Выводы: приведенное наблюдение демонстрирует феномен синтропии - сочетание у одного больного нескольких заболеваний. Наблюдение показывает необходимость поиска сочетанной патологии у пациентов с полиорганными нарушениями, в семьях с кровнородственными браками как для прогноза в семье, так и для подбора адекватной терапии и реабилитации.

•••••

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

С.Л. Кожевникова¹, О.И. Голубцова¹, С.А. Красовский²

1 - БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздравсоцразвития Чувашии, г. Чебоксары, Россия,

2 - ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», г. Москва

Цель исследования: выявить клинико-генетические особенности поражения органов дыхания при муковисцидозе (МВ) у детей в Чувашской Республике (ЧР).

Материалы и методы. Обследован 31 ребенок: 16 мальчиков (51,6%), 15 девочек (48,4%) в возрасте от 2 месяцев до 18 лет (средний возраст 8,7±5,7 лет). Комплексное обследование включало в себя: потовую пробу, молекулярно-генетическое исследование, рентгенографию органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ), бактериологический анализ мокроты. Молекулярно-генетическое исследование проведено 29 детям (93,5%) в лаборатории ДНК диагностики ГУ МГНЦ РАМН, (г. Москва).

Результаты. Первые симптомы поражения органов дыхания у всех детей наблюдались на первом году жизни (в среднем с 6,0±2,8 мес.). В дебюте поражения органов дыхания наблюдались следующие симптомы, выявленные при объективном обследовании: ринит (93,5%), малопродуктивный кашель (96,8%), затрудненное дыхание (80,6%), одышка (74,2%), дистанционные хрипы (74,2%), участие вспомогательной мускулатуры (80,6%).

При генетическом обследовании доля выявленных аллелей составила 86,2%. Генетическое обследование показало, что 69,0% больных МВ Чувашии являются носителями E92K, в то время как мутации F508del - 41,4%. Показатели спирометрии (ФЖЕЛ и ОФВ1) у обследованных детей находились в пределах нормы в 77,8% случаев, в 22,2% отмечались легкая или умеренная бронхиальная обструкция. Средние показатели ОФВ1 по группе составили 84,5±14,7% от должного, а ФЖЕЛ 98,0±20,1% от должного. У обследуемых детей на КТ органов грудной клетки выявлены: увеличение корней легких, реберно-диафрагмальные спайки, ателектаз, эмфизема, слизистые пробки в бронхах, бронхоэктазы, пневмосклероз, пневмофиброз, деформация бронхов. У большинства

больных отмечалась монокультура *S. aureus* либо *P.aeruginosa*, у 7 больных (22,6%) высеивалась микст-инфекция вышеупомянутых микроорганизмов, у 9 больных (29 %) отмечался высеив грибов рода *Candida*. У пациентов старшей возраста частота выделения грамотрицательной флоры достоверно выше, чем у детей раннего возраста.

При сравнительном анализе поражения бронхолегочной системы в зависимости от генотипа выявлено более глубокое поражение органов дыхания в группе компаунд-гетерозигот E92K с F508del по сравнению с гомозиготами по E92K. Несмотря на то, что оба данных сочетания мутаций относятся к «мягким» генотипам, в связи с известным доминированием эффекта «мягкой» мутации над «тяжелой», можно предположить, что более выраженное поражение легких у гетерозигот обусловлено наличием и, соответственно, влиянием «тяжелой» мутации F508del в компаунд-гетерозиготном состоянии на эффект «мягкой» мутации E92K. Таким образом, наши данные показывают, что бронхолегочное поражение при наличии в генотипе двух мягких мутации менее выражено, нежели при сочетании «тяжелой» и «мягкой» мутаций.

Выводы: Клиническая и КТ - картина поражения органов дыхания определяется у всех детей с муковисцидозом, при том, что данные спирометрии ниже возрастных значений нормы только у четверти больных. Наличие в «мягком» генотипе «тяжелой» мутации F508del определяет более тяжелое поражение бронхолегочной системы по сравнению с гомозиготами по «мягким» мутациям.



НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕШЕНИЕ РЯДА ПРОБЛЕМ МУКОВИСЦИДОЗА В РФ (Опыт Ярославского регионального центра)

И.К.Ашерева,Н.И.Капранов

Муковисцидоз (МВ) (Cystic Fibrosis) – наиболее частая наследственная патология, обусловленная мутацией гена МВТР (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости), вызывающей нарушение транспорта ионов хлора, натрия и бикарбонатов в эпителиальных клетках, что вызывает прогрессирующее повреждение экзокринных желез жизненно важных органов. В настоящее время произошли принципиальные изменения в понимании природы болезни на клеточном и молекулярно-генетическом уровне. Системная дисфункция экзокринных желез приводит к мультиорганному поражению. Продолжительность жизни больных в развитых странах преодолела 40 летний рубеж. Всё чаще клиницистам приходится сталкиваться с такими осложнениями как сахарный диабет, васкулиты, артропатии, остеопороз, проблемами репродуктивной сферы. Муковисцидоз признан многофакторным и мультисистемным заболеванием. Несмотря на множество эффективных терапевтических стратегий, оптимизацию антибиотикотерапии, уровень выживаемости во многих развитых странах вышел на плато. Надежды на его преодоление возлагаются на общепопуляционный неонатальный скрининг с ранним назначением противовоспалительной и антибактериальной терапии, внедрение жёстких методов инфекционного контроля как внутри, так и вне центров МВ, создание регистров пациентов для оценки региональной эпидемиологической ситуации и сравнения качества оказания помощи между различными центрами и странами.

Требуется серьёзное переосмысление сложившейся ситуации в региональных центрах, поиск резервов для ранней диагностики заболевания, профилактики и своевременной терапии поражения лёгких, организации междисциплинарного подхода к решению проблемы.

Нами был создан региональный регистр больных, куда внесены данные 53 детей, больных МВ (10 статических и 20 динамических показателей), отражающие информацию как об основных диагностических критериях и первых симптомах заболевания, так и текущие показатели нутритивного и инфекционного статуса, лёгочной функции, частоту обострений, объём базисной терапии, наличие осложнений.

По данным регистра, основные эпидемиологические показатели, такие как средний возраст больных (12,9 лет), количество пациентов старше 18 лет (22,7%), средний возраст постановки диагноза (3,2 года), превышают общероссийские (10,97, 18,73 и 3,49 года соответственно). Общая медиана выживаемости за период с 1990 – 2011 годы составляет 26,8 лет. К сожалению, доступными являются лишь данные по Москве и Московской области, где выживаемость за период с 2000 –2012 годы составляет 38 лет. Следует учесть, что в Московский центр МВ является специализированным, здесь сосредоточены наиболее квалифицированные кадры и наилучшим в России образом организовано лекарственное обеспечение.

Важной характеристикой эпидемиологической ситуации является количество больных с хронической инфекцией, обусловленной *Ps. aeruginosa* и *B. ceratia*, с которыми связывают неблагоприятный прогноз. Число таких больных, наблюдающихся в центре ниже, чем в целом по России (30,2% и 2,5% против 40,1% и 3,2% соответственно).

Внедрение с 2006 года неонатального скрининга способствовало более ранней диагностике МВ, увеличив число больных, которым диагноз был установлен в возрасте до года с 45 до 70%, что совпадает с данными ряда региональных центров (Кемерово, Чебоксары и др.). Проведение потового теста больным из групп риска по МВ не утратило своей актуальности. Такой подход помог установить диагноз ещё трём больным, наблюдавшимся с ошибочными диагнозами (хр. риносинусит и бронхиальная астма -2), на основании наличия характерных симптомов. Большинство больных с поздно диагностированным МВ, имели генотип, содержащий мягкие мутации. Это позволяет рекомендовать проведение потового теста всем больным с бронхоэктазами, поскольку больные с «мягкими» мутациями, у которых обычно отсутствует панкреатическая недостаточность, встречаются во взрослой популяции (С.А.Красовский,2013).

За период с 2006-2011гг обследовано 60047 новорожденных. Положительный тест на иммунореактивный трипсин получен в 328 случаях, положительный ретест – в 37. Потовый тест был выполнен 34 (91,9%) больным, из которых в 6 случаях был установлен диагноз муковисцидоза. Согласно скринингу, заболеваемость МВ на начало 2011 года составляет 1 на 7663 новорожденных, в России 1 на 10498. В случае отсутствия общепопуляционного охвата новорожденных, скрининг неминуемо утратит своё профилактическое значение. Так в 2010 году на основании респираторных симптомов и клиники мальабсорбции диагноз МВ был установлен ребёнку в возрасте 1 года 3х месяцев, которому не было проведено исследование сыворотки крови на ИРТ из-за отсутствия реактивов. Дыхательные пути уже были колонизированы *St.aureus*.

Регистр больных позволяет представить наиболее значимые симптомы, которыми манифестирует заболевание. Помимо традиционных респираторных проявлений, признаков мальабсорбции и ассоциированного с ней низкого нутритивного статуса, нельзя упускать из внимания хронические, особенно полипозные, риносинуситы (8%), такой симптом, как выпадение прямой кишки (14%), электролитные нарушения у детей раннего возраста (2%), проявляющиеся снижением уровня калия, натрия, хлоридов. Все новорождённые с меконеальным илеусом (12%) подлежат проведению потового теста. В случае необъяснимого обнаружения повышенного уровня трансаминаз и

гепатомегалии (4%) у детей раннего возраста, исследование электролитов пота также является обоснованным.

Генетическое исследование выявило высокую гетерогенность CFTR мутаций в популяции. В 106 изученных аллелей 53 пациентов обнаружено 34 различных мутации, из которых наиболее часто встречается F508del (43,4%), характерная для лиц европейского происхождения. В то же время, она встречается существенно реже, чем в целом по России (55,9%). Возможно, это обусловлено не истинным уменьшением распространённости мутации в региональной популяции, а относительным, за счёт значительно меньшего числа неидентифицированных мутаций (8,49% против 21,2%). Достижение такого уровня стало возможным благодаря проведению сканирующих/секвенирующих методик в лаборатории молекулярной генетики института Биогенетики (г. Брест, Франция) при отсутствии положительного результата исследования в отечественных лабораториях. Секвенс гена позволил выявить «мягкие» мутации, к которым относятся 3849+10kbC>T, E92K, 3272-16T>A, которые обуславливают сохранную функцию поджелудочной железы и более позднюю манифестацию симптомов.

Мутация F508del в нашем регионе встречается в 2,5 раза чаще в гетерозиготном состоянии, чем гомозиготном. Помимо мутации F508del ещё 7 относительно частых мутаций встречаются в 22,7% аллелей гена MBTR, приводящих к МВ. Среди них мутации N1303K, 394delTT, CFTRdele2,3(21kb) – по 4,72%, 2143delT - 2,83%, del3849G>A, G542X, W1310X, S1196X, 2144delT – по 1,89%, остальные мутации – по 0,94%, т.е. в единичных случаях. Редкие мутации W1310X и del3849G>A были выявлены в гомозиготном состоянии, что может свидетельствовать о большей их распространённости в славянской популяции, в ряде случаев объясняется родственными браками. Невысокое число неидентифицированных мутаций позволило сравнить данные генетического анализа наших больных с результатами, представленными в европейском регистре (ECFS Patient Registry Report 2007 data). Гомозиготы по мутации F508del встречаются в 2 раза реже, чем в странах западной Европы (Германии, Франции, Англии, Дании), зато число гетерозигот по другим мутациям более чем в 2,2 раза больше. В этой связи можно предположить, что в РФ число «мягких» мутаций существенно больше, о чём свидетельствуют, например данные из Чувашии, указывающие на преобладание мутации E92K (53,5%), в то время как F508del встречается с частотой 29,3%.

Это требует более тщательного анализа и специфики распространённости мутаций среди больных на территории РФ, для их включения в обязательный спектр генетического исследования мутаций гена MBTR.

Сравнение объёма и характера базисной терапии с европейскими центрами, демонстрирующими более высокую выживаемость пациентов, позволяет выявить основные тенденции и слабые стороны в стратегии лечения МВ. Охват больных заместительной терапией панкреатическими ферментами соответствует количеству больных с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы (92,7%).

Существенно более широкое назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) объясняется иными критериями для её назначения. Согласно большинству международных рекомендаций, УДХК показана при обнаружении двух или более эпизодов последовательного повышения трансаминаз. Мы придерживаемся рекомендаций отечественных учёных раннего назначения препарата, даже при отсутствии клинико-лабораторных признаков поражения печени. Подобный подход кажется нам оправданным, поскольку у ряда больных, даже при осложнённом портальной гипертензией циррозе, мы не наблюдали повышения уровня трансаминаз.

Показанием для назначения УДХК является обнаружение первых ультразвуковых признаков холестаза, а именно повышение эхогенности паренхимы печени. Несмотря на, наблюдаемый нами и описываемый в литературе, обратимый (под влиянием терапии) характер таких изменений, как жировой гепатоз и холестаз, раннее назначение УДХК не привело к снижению числа больных с циррозом печени в популяции. Цирроз печени диагностирован у 9,4%(5) больных, что несколько больше, чем в России в целом (7,5%) и по зарубежным литературным данным (6-8%).

Использование ингаляционных антисинегнойных антибиотиков в силу проблем регионального медикаментозного обеспечения в центре не соответствует количеству больных с хронической инфекцией, обусловленной *Ps.aeruginosa* и обеспечивает только 2/3 потребности. Между тем стратегия антибактериальной терапии в отношении выживаемости для больных МВ имеет первостепенное значение, что требует концентрации усилий врачей и общественных организаций на этой проблеме.

Включение в базисную терапию макролидов в субтерапевтических дозах, в частности азитромицина, продиктовано, прежде всего, его противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Его влияние на частоту обострений хорошо доказано. Азитромицин в интермиттирующем режиме рекомендуется всем пациентам с хронической синегнойной инфекцией, однако его более широкое использование ограничено низкой комплаентностью в связи с отсутствием быстрого, субъективно отчётливо ощутимого эффекта.

Высокий процент использования дорназы-альфа (89,5%) связан с высокой доступностью препарата за счёт средств федерального бюджета. Нежелательные явления у двух пациентов в виде бронхоспазма явились причиной отмены препарата. Положительный опыт применения пульмозима у детей с 2х месячного возраста в Российском центре МВ и данные литературы позволили расширить возрастные рамки применения препарата и использовать его у больных, выявленных в ходе неонатального скрининга. Столь широкое и раннее назначение дорназы-альфа позволит в дальнейшем оценить эффективность длительного применения рекомбинантной DNase в отношении обычного снижения лёгочной функции, профилактики колонизации синегнойной инфекции, уменьшения числа обострений в сравнении с центрами, где дорназа-альфа не находит столь широкого распространения.

Бронхолитические препараты в составе базисной терапии представлены в существенно меньшем объёме в сравнении с европейскими центрами. Наша тактика базируется на использовании бронхолитиков только у больных с обратимым компонентом обструкции или у тех, кто испытывает субъективное улучшение бронхиальной проходимости после ингаляции β2-агониста короткого действия.

Характер микробиологической флоры за последнее десятилетие претерпел существенные изменения. Неизменной остаётся ведущая роль *St.aureus* и *Ps.aeruginosa*, с неуклонным ростом доли последней с 31 до 49% больных, что обусловлено увеличением продолжительности жизни больных.

St.aureus является доминирующим патогеном до шестилетнего возраста. *St.aureus* был обнаружен в 43% случаев у наших больных в 2010 году, как в монокультуре, так и в сочетании с неферментирующими Грамм отрицательными микроорганизмами. Микроорганизм сохраняет свою чувствительность к оксациллину, хотя 8,85% (7) изолятов из 80 образцов оказались метициллинрезистентными. В связи с отсутствием селективных антистафилококковых препаратов (флуклоксациллин) лечение больных с хронической колонизацией *St. aureus* у нас ограничено лечением обострений и

другой респираторной суперинфекции. В противном случае возрастает риск ранней колонизации синегнойной палочки и другой НФГОМ.

В структуре НФГОМ ведущая роль принадлежит *Ps.aeruginosae*, которая составляет 78,8%. 15,3% составляли другие виды псевдомонад, которые не являются патогенными для человека (*Ps.putida* и *Ps.fluorescens*). Упорство их высева в ряде случаев предполагало наличие хронической инфекции, однако повторные исследования в референсной лаборатории свидетельствовали об ошибочной идентификации *Achromodacter.xylosoxidans* (*A.xylosoxidans*) Это требует регулярного проведения контроля качества региональных лабораторий и использования референсных лабораторий во избежание диагностических ошибок.

Ps.aeruginosae в 28,8% случаев высевалась в комбинации со *St.aureus*. В одном образце мокроты идентифицировалось до 3х морфотипов, различающихся по чувствительности к антибиотикам: планктонный, микроколониальный вариант и мукоидный. Мукоидные штаммы (27,4%) отличало от планктонных более высокая чувствительность к антибиотикам, что, тем не менее, не способствовало эффективности эрадикационной терапии. Рост антибактериальной резистентности является характерной чертой последних лет. Лишь 47,4% всех штаммов *Ps.aeruginosae* были чувствительны ко всем антибактериальным препаратам, 15,5% оказались панрезистентными, остальные характеризовались множественной резистентностью. У синегнойной палочки широко распространён феномен «адаптивной резистентности», проявляющийся снижением антибактериальной чувствительности в процессе проведения антисинегнойной терапии с последующим восстановлением чувствительности к препаратам.

В ходе исследования было установлено, что уровень резистентности синегнойной палочки к препаратам зависит и от микробиологического статуса пациентов (первичный высев или хроническая инфекция). Средний возраст колонизации *Ps.aeruginosa* составлял 10,4 года (от 1,2 до 17 лет. Высокая чувствительность штаммов при первичном высева *Ps.aeruginosa* с высокой степенью вероятности позволяет предполагать колонизацию внешнесредовых микроорганизмов, в отличие от хронически инфицированных пациентов, у которых резистентность возрастает с течением времени и объёмом проводимой антисинегнойной терапии.

Нами была установлена прямая связь сроков первичного высева *Ps.aeruginosa* от посещения детских учреждений, а также от частоты и длительности госпитализаций, что позволяет сделать однозначные выводы относительно ужесточения показаний для нахождения в стационарах и воспитания детей младшего возраста в детских коллективах. Прямая корреляция резистентных штаммов *Ps.aeruginosa*, обнаруженных у больных при первичном высева с частотой и длительностью пребывания в условиях стационара лишней раз убеждает о необходимости более взвешенного подхода к терапии пациентов с колонизацией *St.aureus* и определения показаний к госпитализации.

У больных хронически инфицированных *Ps.aeruginosa* уровень резистентности существенно более высок и продолжает расти со временем. По всей вероятности это связано с массивной и пролонгированной антибактериальной терапией. С 2006 года чувствительность к цефалоспорином и имипенему возросла в два раза и более, не только к широко используемым препаратам, но и к антибиотикам, которые вообще отсутствовали в центре (азтреонам).

V.serasia в 2011 году идентифицирована в 4,3% случаев. Колонизация не зависела от тяжести бронхолёгочного процесса, но все больные имели хроническую синегнойную инфекцию. У большинства пациентов отмечался интермиттирующий высев

микроорганизма. Хроническая инфекция *V.serasia* констатирована у одного больного. Идентификация микроорганизма в 2х случаях после курсов в/в антисинегнойной терапии убеждает в том, что биологическая ниша свободной не бывает и не всегда это замещение бывает благоприятным для больного. Анализ чувствительности к антибактериальным препаратам указывал на полирезистентность 50% штаммов микроорганизмов. Нами отмечена эффективность ингаляционного тиамфеникола («флуимуцил-антибиотик») при первичном высева *V.serasia* в течение 4х недель. Число наблюдений (4) ещё недостаточно для того, чтобы делать серьёзные выводы, и требуются дальнейшие исследования в этом направлении. Следует отметить, что аналогичные данные были получены и в ряде других региональных центров РФ.

Среди неферментирующих Грамм отрицательных микроорганизмов *Stenotrophomonas maltophilia* в 2010 году определялась в 15,8% случаев. Пятикратный рост распространённости патогена с 2001 года (3%) заставил обратить на этот микроорганизм более пристальное внимание. Для *St.maltophilia* был характерным интермиттирующий высев и в большинстве случаев спонтанная эрадикация. Отсутствие влияния на клинико-функциональные показатели не требовало проведения эрадикационной терапии. Однако способность вызывать хроническую инфекцию требует тщательного мониторинга лёгочной функции с оценкой влияния микроорганизма на воспалительный процесс в дыхательных путях. Спецификой клинических штаммов этого вида является природная устойчивость к большинству современных антимикробных препаратов широкого спектра действия. Считается, что больные МВ инфицированы уникальными штаммами *St.maltophilia* и передача их от пациента к пациенту невозможна. В нашем исследовании многолетний высев у сибсов *St.maltophilia* со сходной антибактериальной чувствительностью, даже при отсутствии молекулярно-генетического типирования подвергает сомнению это утверждение.

Achromobacter xylosoxidans идентифицируется в центре с 2000 года. В 2010 высев патогена составил 10,5%. Особенностью микроорганизма является трудности его фенотипирования, нередко отмечается ошибочная идентификация других представителей НФГОМ особенно в рамках *Burkholderia serasia complex*, что требует эскалации мер по контролю над инфекцией. Трудности идентификации диктуют необходимость использования референсных лабораторий. В нашем исследовании всех больных с высева *A.xylosoxidans* отличала тяжесть течения бронхолёгочного процесса с летальным исходом в одном случае. Хроническая колонизация *A.xylosoxidans* сопровождалась быстрым падением лёгочной функции. Эти данные согласуются с результатами датского исследования, указывающего на выраженный воспалительный ответ и ухудшение клинико-функциональных показателей, сходные с таковыми при хронической синегнойной инфекции. Способностью формировать биофильм объясняются неудачи эрадикации на фоне антибактериальной терапии.

Общим для обоих микроорганизмов является их высокий уровень резистентности к антибактериальным препаратам и обнаружение после курсов в/в антисинегнойной терапии, проведенных в условиях стационара. Последнее обстоятельство послужило причиной поиска нозокомеальных источников инфицирования. Стоки раковин и туалеты явились средой обитания неферментирующих грамм отрицательных микроорганизмов. Не явилось исключением оборудование в зале для кинезитерапии (жилет для высокочастотной осцилляции грудной клетки) и руки персонала. Важным является тот факт, что забор смывов осуществлялся после обработки оборудования в соответствии с предписаниями САНПИНа и мытья рук проточной водой с

мылом. Обнаружение в 2х случаях сходной антибактериальной чувствительности микроорганизмов, идентифицированных у пациентов и в смывах с госпитального оборудования, позволяет предположить возможность внутрибольничного инфицирования. Отсутствие молекулярно-генетического типирования возбудителей не позволяет считать это положение доказанным, однако и не умаляет необходимости ужесточения мер инфекционного контроля в отношении больных МВ. Использование зала ЛФК не только для совместных занятий больных, но и индивидуальных без соответствующей обработки после каждого больного, является недопустимым. Жилеты для проведения экстрапульмональной перкуссии также должны быть строго индивидуальными.

Обнаружение *St. maltophilia* и *A. xylosoxidans* в госпитальных источниках и их идентификация в мокроте после проведённых курсов антибактериальной терапии в отношении *Ps.aeruginosa* позволяют предположить внутрибольничный путь инфицирования и требует пересмотра гигиенических стандартов.

Информации о значении нетуберкулёзных микобактерий для больных МВ достаточно много, в то же время данные литературы о туберкулёзной инфекции при МВ чрезвычайно скудные. Мы столкнулись с описанием лишь единичных случаев. Более того, существует мнение о том, что больные МВ резистентны к заболеванию туберкулёзом. Это связывают с повышенным содержанием гиалуриновой кислоты в слизистой оболочке бронхов у гетеро и гомозиготных носителей гена МВ. В то же время наличие очевидных факторов риска для развития туберкулёза, прежде всего, нарушенный мукоцилиарный клиренс, частая необходимость приёма системных кортикостероидов, сахарный диабет, эпидемиологическая ситуация в России заставили нас уделить более пристальное внимание этому вопросу. Кроме того, плановое ежеквартальное исследование мокроты больных на средах Левенштайна в центре выявило трёх подростков – бактериовыделителей *M. tuberculosis*. Единственной возможностью представить ситуацию по туберкулёзу у больных МВ был опрос ведущих сотрудников российских региональных центров. Так мы получили информацию ещё о пяти пациентах. Причём в четырёх случаях больные имели яркую клинику тяжёлого обострения, а рентгенологическая картина характеризовалась диссеминацией. В двух случаях исход был летальным. Микобактерии были обнаружены при микроскопии уже на аутопсии. Одновременно мы получили информацию о трёх больных МВ, заболевших туберкулёзом от французских коллег. Во всех случаях был получен положительный результат противотуберкулёзной терапии.

Обобщая полученные данные, следует отметить, что туберкулёзу подвержены, прежде всего, подростки и молодые взрослые пациенты. Средний возраст составлял $18 \pm 5,5$ лет. У большинства больных имела место гиперергическая чувствительность к туберкулину. Ни в одном случае диагноз туберкулёза лёгких не был основан на клинических симптомах, ни на рентгенологических признаках ввиду их малой специфичности. Определяющим во всех случаях явилось заключение микробиологической лаборатории. Особенностью российских больных (в отличие от французских) является мультирезистентность штаммов выделенных микобактерий. Вероятно, это связано с инфицированием палочками от больных, получавших лечение противотуберкулёзными препаратами. Нельзя исключить роль высокой распространённости ВИЧ-инфекции, больших эмиграционных потоков с дефицитом адекватного лечения. Вероятна и роль длительного приёма антибактериальных препаратов с противотуберкулёзной активностью (аминогликозиды, фторхинолоны). В наших случаях возможна значимость

неадекватной терапии латентной туберкулёзной инфекции.

Таким образом, следует признать, что туберкулёз действительно не часто встречается при МВ, однако он может быть потенциально опасным осложнением и в этой связи, пренебрегать бактериологическим исследованием мокроты на *M. tuberculosis*, особенно у подростков в странах эпидемиологически неблагоприятных, представляется опростметчивым.

Патологические изменения, являющиеся следствием мутации гена муковисцидоза, в равной степени затрагивают и слизистую оболочку носа с околоносовыми пазухами. По данным различных авторов патология ЛОР органов у больных МВ встречается от 33 до 100% случаев. В нашей популяции 50% пациентов имели персистирующие симптомы хронического риносинусита в виде ринореи, заложенности носа, головных болей, постназального синдрома, ночного храпа, нарушения обоняния, извращение вкуса. У остальных больных те или иные симптомы отмечались эпизодически. В 42,5% случаев установлен диагноз хронического риносинусита. Иногда проявления хронического риносинусита столь выражены, что являются ведущими в клинике, могут доминировать и на определённом этапе быть единственным проявлением муковисцидоза. Хронический аденоидит выявлен у 20% больных, в 22,5% случаев обнаружены назальные полипы, у 7,5% пациентов диагностирован аллергический ринит. Лишь у 17,5% больных патологии со стороны верхних дыхательных путей обнаружено не было. В то же время рентгеномографическое исследование околоносовых пазух обнаружило патологические изменения практически у всех обследованных (95,5%), начиная с пристеночного утолщения слизистой верхнечелюстных пазух, кончая полипозом носа, который в детской популяции явление уникальное. Этот факт является также основанием для включения назальных полипов в список показаний для проведения больным исследования электролитов пота для исключения МВ. По литературным данным частота встречаемости назальных полипов колеблется от 32 до 45%. В нашем случае полипы были обнаружены в 22,7% (5) больных. Возможно, это обусловлено тем, что наша группа пациентов была моложе (8,6 лет). Следует отметить склонность назальных полипов к рецидиву. В нашем наблюдении из пяти пациентов с полипозным риносинуситом, в 3х случаях после полипэктомии, в течение последующих 2-3 лет отмечался рецидив. У одной пациентки полипэктомия проводилась 6 раз.

Характерным и трудно объяснимым признаком МВ является агенезия или гипоплазия лобных пазух (у 20 из 22). Кроме МВ только первичная цилиарная недостаточность ассоциируется с недоразвитием фронтальных пазух. В здоровой популяции агенезия лобных пазух регистрируется в 10% случаев, что существенно ниже, чем среди больных МВ.

Спомощью передней активной риноманометрии (ПАРМ) проведена оценка дыхательной функции носа посредством изучения суммарного объёмного потока (СОП) в единицу времени и суммарного сопротивления (СС) полости носа. Полученные данные сравнивались со средними значениями СОП и СС в различных возрастных группах здоровых детей и взрослых, установленных в ходе популяционного исследования, проведённого В.В.Шиленковой и Л.Л.Державиной в 2003 году. В результате исследования обнаружено, что в группе больных МВ отсутствует возрастная динамика показателей суммарного объёмного потока и среднего сопротивления характерная для здоровых детей. Имеет место значительное и постоянное угнетение носового дыхания. Нарушение дыхательной функции носа сопровождается снижением мукоцилиарного клиренса, уменьшением частоты биения реснитчатого эпителия, образуя замкнутый круг [252].

Следует отметить, что функциональные нарушения со стороны носоглотки опережают таковые со стороны бронхолёгочной системы.

При исследовании двигательной активности цилиарного аппарата у больных МВ было обнаружено снижение частоты биения ресничек вдвое (3,43± 0,43Гц) по сравнению с группой контроля (6,95±2,36 Гц).

Нарушение цилиарной функции, десквамация эпителия, его метаплазия носят вторичный характер и обусловлен хроническим воспалением. Более низкие величины частот у больных МВ могут быть обусловлены изменениями в слоях геля и золь назального секрета (уменьшение толщины слоя золь при общем увеличении количества мокроты). Данные нарушения, скорее всего, связаны с внешними воздействиями на работу реснички мерцательного эпителия: повреждение вследствие выраженного воспаления в бронхиальном дереве. Мерцательный эпителий в течение длительного времени вынужден работать в крайне неблагоприятных для него условиях: большое количество вязкого назального секрета, частые обострения воспалительного процесса, агрессивная микрофлора и т.д. Работа ресничек в таких условиях с течением времени может привести к функциональным нарушениям (автоматизма, нарушение координации биения реснички в целом).

В результате одномоментного бактериологического исследования смывов из носоглотки и мокроты 22 пациентов в 72,7% (16) случаев обнаружено сходство микробиологической флоры верхних и нижних дыхательных путей. Отсутствие молекулярно-генетического типирования микроорганизмов не позволяет утверждать о наличии идентичных штаммов на разном уровне респираторного тракта, однако сходная в половине случаев чувствительность к антибактериальным препаратам подозрительна в отношении определения носоглотки, как возможного резервуара для колонизации патогенов в нижних дыхательных путях больных МВ.

Таким образом, заинтересованность верхних дыхательных путей у больных муковисцидозом является характерным признаком заболевания. Устранение назальной обструкции способно не только улучшить состояние верхних дыхательных путей, но и позитивно влияет на респираторную функцию в целом. Это доказывает необходимость привлечения к работе с больными МВ ЛОР врачей.

Взрослую популяцию больных МВ характеризует рост числа как лёгочных, так и внелёгочных осложнений. В число последних входит остеопороз, существенно усугубляя течение заболевания. Всякая иммобилизация, связанная с переломами, приводит к нарушению клиренса бронхиального дерева, возникновению обострения бронхолёгочного процесса, утяжелению дыхательной недостаточности. Согласно международным рекомендациям по здоровью и болезням костей при МВ «Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis», от 50 до 75% взрослых больных имеют низкую минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и высокую частоту переломов.

Больные МВ располагают многими известными факторами риска развития остеопороза. К ним относятся мальабсорбция, хронический бронхолёгочный процесс, снижение физической активности, гипогонадизм, необходимость в лечении глюкокортикостероидами.

Распространённость остеопении и остеопороза в детской популяции больных МВ оказалась в сфере интересов отечественных учёных. Данные по распространённости сниженной минеральной плотности костной ткани (Z-критерий менее < -1) находятся в диапазоне от 53% по данным Т.Ю.Капустинной [25] и до 62,5% по результатам исследования Т.В.Симановой [61] и А.М.Ожегова [52] в Удмуртской Республике. Во

взрослой популяции по данным С.А.Красовского снижение МПК (Z-критерий <-1) отмечалось у 77,4% больных [34,38]. В нашем исследовании распространённость остеопении при её оценке в соответствии с Z-критерием составляла 50%.

Однако оценка распространённости остеопении в популяции во многом определяется методологией определения костной минеральной плотности. Согласно рекомендациям ВОЗ, оценка уровня минерализации скелета производится с использованием показателя Z-score. Z-критерий характеризует минеральную плотность костной ткани обследуемого ребенка по отношению к средневозрастной норме референтной базы прибора, и выражается в единицах стандартного отклонения (SD). Метод не учитывает этнические особенности, разброс физического и биологического развития детей в разных географических, природно-климатических и социально-экономических условиях. При использовании референтной базы прибора установлено, что и в популяции практически здоровых детей 10-16 лет в Российской популяции частота остеопении составляет 55,5% (Л.А.Щеплягина). В то же время, ею установлено, что применение стандартизованных по возрасту и длине показателей МПК в среднем на 40% уменьшает частоту остеопении, полученной при использовании референтной базы прибора (Z-score).

При использовании стандартизованных по длине показателей BMD их снижение отмечено в 34,6% случаев, т.е. не больше, чем в здоровой популяции. Ни у одного больного не было зафиксировано патологических переломов, т.е. можно было говорить о низкой костной плотности для хронологического возраста, а не об остеопорозе. На первый взгляд может показаться, что проблема остеопороза при МВ является преувеличенной, однако, следует учитывать, что средний возраст обследованных нами больных составлял 11,6 лет, а, как известно, минеральная плотность кости жёстко коррелирует с возрастом. Ключевым физиологическим моментом, определяющим прочность кости является формирование пиковой костной массы, которое происходит в возрасте 10-14 лет. В этот период особенно важно своевременно диагностировать и корректировать остеопению, поскольку все дальнейшие события, характеризующие течение МВ способствуют её прогрессированию. В связи с этим, согласно международным рекомендациям, денситометрия у больных МВ рекомендуется с 10 летнего возраста, кратность её проведения в дальнейшем определяется исходным уровнем МПК.

В нашем исследовании сравнительный анализ показал, что больные со сниженной минеральной плотностью костной ткани имели более низкие массо-ростовые значения (МРИ) по сравнению с пациентами без признаков остеопении ($p < 0,02$), достоверно отличались более тяжёлым течением заболевания, оцениваемым в соответствии со шкалой бальной оценки Швахмана-Брасфилда ($p < 0,01$). Была выявлена взаимосвязь высева из мокроты НФГОМ в течение двух лет и более со снижением минеральной плотности кости. Эти пациенты чаще требовали проведения курсов внутривенной антибактериальной терапии для лечения бронхолёгочного процесса. Сравнение общей физической работоспособности детей двух групп выявило её достоверное снижение у детей с остеопенией ($p < 0,01$). В группе больных с признаками остеопении показатели ОФВ1 ($p < 0,05$), жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ) ($p < 0,01$) были ниже, а остаточного объёма лёгких (ООЛ) ($p < 0,05$) выше по сравнению с пациентами, у которых уровень BMD не отличался от нормы. Всё вышесказанное свидетельствует о том, что тяжесть течения бронхолёгочного процесса, а именно, выраженность системного воспаления определяет снижение минеральной плотности кости. С другой стороны, можно утверждать, что снижение МПК является ещё одной характеристикой тяжести заболевания.

У здоровых детей процессы костного ремоделирования, остеосинтез и резорбция, в

основном сбалансированы с преобладанием формирования кости. У наших больных мы обнаружили дисбаланс этих показателей, указывающий на превалирование процессов резорбции над остеобразованием. Причём повышение резорбции костной ткани не сопровождалось компенсаторной активацией формирования кости. Более того, у 16/22 (72,7%) больных выявлено повышение С-концевых телопептидов в сочетании со снижением уровня остеокальцина у половины из них ($r=-0,46$, $p<0,05$), и нормальным его содержанием у 4/22 больных (18,1%).

Характерной особенностью наших пациентов являлся гипогонадизм и поздний пубертат, о чём свидетельствовало снижение уровня тестостерона у 61% мальчиков и содержания эстрадиола в сыворотке у 57,1% девочек. Это ещё один фактор риска снижения МПК. Мы получили прямую корреляцию показателей тестостерона с уровнем костной массы ($r=0,90$, $p<0,001$) и минеральной плотности кости ($r=0,88$, $p<0,001$). Однако достоверного преобладания низких значений тестостерона у больных с остеопенией не обнаружено. Связи уровня эстрадиола у девочек с показателями минеральной плотности кости также выявлено не было.

Несмотря на противоречивые данные относительно абсорбции и экскреции нутриентов, влияющих на состояние костного метаболизма, все исследователи сходятся во мнении, что всасывание витаминов D, K и кальция неадекватно потребностям пациентов с МВ. В нашем исследовании у всех больных было выявлено снижение уровня содержания 25(ОН)D в соответствии с критериями МакКенна (<40 нг/мл), несмотря на отсутствие клинических проявлений панкреатической недостаточности на фоне заместительной терапии микросферическими ферментами. В 83,3% (20) случаев были выявлены гиповитаминоз и недостаточность витамина D, у 16,7% (4) больных обнаружен его дефицит. При этом в группе контроля, которую составили больные хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких в 16,6% (4) случаев уровень 25(ОН)D соответствовал норме, у 83,4% (20) детей отмечалось его снижение разной степени выраженности. Дефицит 25(ОН)D выявлен у одного больного. Более выраженное снижение уровня витамина D в сыворотке может быть обусловлено рядом факторов. Всасывание витамина D, как жирорастворимого витамина в тонком кишечнике, требует наличия в пище адекватного количества жиров, усвоение которых страдает при МВ. Достаточная секреция желчи, пассаж которой при МВ нарушен, также является важным условием всасывания витамина D. Нарушение гидроксирования предшественников витамина D в печени, ускоренная экскреция в результате энтеропеченочной рециркуляции, снижение витамин D-связывающего протеина, отсутствие достаточного количества подкожно-жировой клетчатки для депонирования витамина D, фотосенсибилизация при приёме ряда антибиотиков, препятствующая пребыванию на солнце также препятствуют поддержанию нормального уровня витамина D в сыворотке.

Достоверно различались и средние значения содержания витамина D в зависимости от времени года в каждой группе. Уровень 25(ОН)D в группе МВ был ниже, чем у больных ХНЗЛ, как в летние, так и в зимние месяцы, хотя эти различия не были достоверными. Содержание витамина D не зависело от степени тяжести МВ, оцениваемой в баллах по шкале Швахмана-Брасфилда, возраста, пола.

Связи степени панкреатической недостаточности (уровень эластазы-1), а соответственно и «тяжёлого» генотипа с концентрацией 25(ОН) D в сыворотке крови, нами выявлено не было. Возможно, это может свидетельствовать об адекватности заместительной терапии панкреатическими ферментами.

В нашем исследовании снижение содержания общего кальция в крови у больных МВ было выявлено в 33,3% случаев, в то время, как в контрольной группе в 8,3%. Взаимосвязи содержания кальция сыворотки с уровнем 25(ОН)D выявлено не было. Для больных МВ была характерна гипокальциурия, которая была обнаружена в 54,2% (13) случаев. Снижение экскреции кальция с мочой могло быть обусловлено необходимостью поддержания нормального уровня кальция в сыворотке при сниженной его абсорбции в кишечнике. Содержание фосфора в сыворотке крови соответствовало возрастным нормативам. Уровень щелочной фосфатазы был нормальным у наблюдаемых нами больных.

В настоящее время коррекция дефицита витамина D в российских центрах у больных МВ проводится эмпирически, без учёта содержания его в сыворотке, что не позволяет контролировать его компенсацию и своевременную коррекцию. Ситуация осложняется ещё и тем, что специфические клинические симптомы, даже при наличии выраженного дефицита, обычно отсутствуют, в то время как все международные рекомендации по дозированию витамина D на сегодня основываются на его сывороточной концентрации.

В рутинной практике, при отсутствии возможности ежегодного мониторинга уровня витамина D в сыворотке, отправными точками для подбора дозы являются возраст и время года. Усилия, направленные на увеличение МПКТ особенно важны в процессе роста в детстве и юности. Подходы, направленные на максимизацию физических упражнений, увеличение количества употребляемых молочных продуктов, являются вполне оправданными. В эффективности последней рекомендации мы не раз убеждались на примере детей с непереносимостью белка коровьего молока. После введения в рацион молочных продуктов через 2-3 года у них отмечался существенный рост МПКТ. Очевидно, что несмотря на отсутствие клинических проявлений панкреатической недостаточности, больные МВ требуют дополнительной дотации витамина D. Для уточнения выраженности его дефицита требуется контроль его уровня в сыворотке.

Таким образом, МВ является заболеванием, влияющим на процессы минерализации костной ткани, выявление её снижения может свидетельствовать о тяжести течения процесса. Включение остеоденситометрии с подросткового возраста в алгоритм обследования больных является обоснованным.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта при МВ многообразны. Определяющей с раннего возраста является внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, обусловленная первичным генетическим дефектом. Оценка функционального состояния органа на сегодняшний день проводится на основании определения уровня панкреатической Эластазы -1 (Э1) в стуле. Больные с выраженной панкреатической недостаточностью (< 100 мкг/г) составляли 90,3%, с умеренной и легкой степенью (100-200 мкг/г) – 2,4%. В 7,3% случаев Э1 превышала 200мкг/г, когда клинические признаки дефицита панкреатических ферментов отсутствовали. Все больные 3й группы являлись гетерозиготами по первым двум классам мутаций (F508del, N1303K), которые были в сочетании со следующими «мягкими» мутациями: 3849+10kbC>T в 2х случаях, а также E92K и 3272-16T>A. Этот факт лишний раз подтверждает корреляцию фенотипа сохранной функции поджелудочной железы с определённым генотипом, а также с высокой степенью вероятности позволяет ориентировать генетиков на поиск определённых мягких мутаций в случае преобладания в клинике респираторных симптомов. В то же время эти больные не застрахованы от медленного развития хронического панкреатита.

Частота и тяжесть изменений в печени у больных МВ нарастают с увеличением продолжительности жизни. Ранняя их диагностика приобретает особую актуальность, т.к. имеются литературные данные об обратимом характере таких изменений, как жировой гепатоз, холестаг, под влиянием терапии. По данным различных авторов, мультинодулярный цирроз печени развивается в 5-20% случаев. В нашей популяции цирроз сформировался у 9,4% больных подросткового возраста. Все пациенты – мальчики, являющиеся гомозиготами по мутациям первых двух классов. Следует отметить, что все больные длительно принимали препараты урсодезоксихолевой кислоты, что, однако не предотвратило формирование билиарного цирроза. Особенностью всех случаев является длительное отсутствие повышения печёночных трансаминаз даже при формировании портальной гипертензии, гиперспленизма и выраженного варикозного расширения вен пищевода. Это свидетельствует о том, что функция гепатоцита у больных МВ длительно не страдает. Поэтому ориентироваться в назначении препаратов урсодезоксихолиевой кислоты на уровень трансаминаз не приходится. Первые признаки холестатических изменений по данным ультразвукового исследования, превышение референсных значений щелочной фосфатазы является основанием для назначения препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Клинических признаков печёночной недостаточности мы не наблюдали ни у одного больного.

Среди других патологических изменений желудочно-кишечного тракта не менее значимыми являются меконеальный илеус и синдром дистальной интестинальной обструкции, являющийся эквивалентом меконеального илеуса в старшем возрасте. Мекониальный илеус, как первый симптом МВ, имел место в 12% случаев, что согласуется с данными литературы. Следует отметить, что динамическое наблюдение за этими детьми не выявило каких бы то ни было отклонений ни в нутритивном статусе, ни показателей лёгочной функции по сравнению со сверстниками с отсутствием экзокринной функции поджелудочной железы.

Синдром дистальной интестинальной обструкции у наших больных (все мальчики) встречался в 7,5% (4) случаев, что соответствует данным Н.Ю.Каширской (8%), где также преобладали пациенты мужского пола [27]. Все больные являются гомозиготами по второму классу мутаций.

Гастроэзофагеальный рефлюкс по нашим данным является наиболее распространённым патологическим состоянием желудочно-кишечного тракта у больных МВ и составляет 48,1%. Это существенно выше, чем по данным Московского центра МВ (11%). Возможно, подобные различия определяются различными критериями диагностики состояния. В своей работе мы опирались на клинические симптомы и данные ультразвукового исследования с водной нагрузкой. Суточного мониторинга Рн пищевода не проводилось. В то же время, данные литературы также очень разнятся, указывая на распространённость ГЭР от 26,8 до 80%. С другой стороны, высокая распространённость ГЭР вполне объяснима, т.к. носит в основном вторичный характер из-за наличия хронического кашля, способствующего повышению давления в брюшной полости, провоцирующего ГЭР.

В заключение следует сказать, что системная дисфункция экзокринных желёз, являющаяся результатом мутаций в гене МВТР, приводит к мультиорганному поражению организма, требующему междисциплинарного подхода к определению тактики и стратегии лечения пациентов. Ранняя диагностика, эффективные профилактические меры, направленные на поддержание нутритивного и респираторного статуса, предупреждение осложнений, контроль инфекционного процесса дыхательных путей позволят достичь уровня продолжительности жизни больных МВ и её качества в развитых странах.

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ МУКОВИСЦИДОЗА, СВЯЗАННЫЕ С КИШЕЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ.

Н.Ю. Каширская¹, В.Д. Шерман², Н.И. Капранов¹.

1 - ФГБУ МГНЦ РАМН, Москва

2 - ГБУЗ «ДГКБ№13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ», Москва

Мекониевый илеус при рождении, синдром дистальной интестинальной обструкции (или эквивалент мекониевого илеуса в старшем возрасте) и запоры возникают при муковисцидозе (МВ) в результате повышенной вязкости кишечного секрета и низкой скорости продвижения кишечного содержимого. Имеется описание наличия мекониевого илеуса у новорожденных с сохранной функцией поджелудочной железы, что указывает на нарушение секреции в кишечной стенке как первопричину возникновения данного состояния у плода. При гистологическом исследовании обнаруживаются кишечные крипты, расширенные и заполненные слизью. Эти же механизмы приводят к запорам у больных МВ. Синдром дистальной интестинальной обструкции и запор могут иметь место одновременно.

Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (ES-PGHAN) в 2009 году были выработаны отличительные признаки синдрома дистальной интестинальной обструкции и запоров, у больных муковисцидозом (Табл. 1, 2).

Таблица 1.

Критерии диагностики синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО) у больных муковисцидозом

1. Полная тонкокишечная непроходимость, сопровождаемая рвотой с желчью и/или уровнями жидкости в тонкой кишке на рентгенограмме брюшной полости
2. Фекальные массы в илеоцекальном углу
3. Абдоминальные боли и/или вздутие живота

Полный СДИО: критерии 1,2 и 3; Неполный СДИО: критерии 2 и 3, без 1

Таблица 2.

Критерии диагностики запоров при муковисцидозе

1. Абдоминальные боли и/или вздутие живота
2а. Снижение частоты дефекации в последние несколько недель или месяцев
2б. Повышение плотности стула в последние несколько недель или месяцев
3. Разрешение критериев 1 и 2 при применении слабительных средств

Запор: критерии 1 или 2а или 2б и 3

Среди больных МВ, наблюдаемых в Московском центре муковисцидоза в 2011-2012 годах (анализ карт 250 детей в возрасте до 18 лет), мекониевый илеус отмечался в анамнезе у 4,8% больных, причем у трети из них удалось справиться с мекониевым илеусом консервативными методами.

За анализируемый период клиническая симптоматика синдрома дистальной интестинальной обструкции (по критериям ESPGHAN), отмечалась у 7 детей, причем у 3 была выявлена полная тонкокишечная непроходимость (полный СДИО), потребовавшая хирургического лечения.

Клиническая картина синдрома дистальной интестинальной обструкции очень часто принимается за клинику острого аппендицита. У нас имеется пять документально подтвержденных случаев необоснованно проведенной операции аппендэктомии. Следует помнить, что при СДИО не бывает подъема температуры, и нет повышения лейкоцитов в крови.

Для консервативного разрешения мекониевого илеуса и СДИО в России традиционно используется 20% раствор N-ацетилцистеина per rectum. Такой же подход и для терапии СДИО, с дальнейшей коррекцией дозы панкреатических ферментов и одновременным длительным назначением лактулозы. Зарубежными специалистами, наряду с лактулозой, в последнее время с успехом используется полиэтиленгликоль (регос, в виде клизм или кишечного лаважа), значительно реже – меглюмин диатризоат. От применения N-ацетилцистеина наши коллеги практически полностью отказались. При запорах также рекомендуется лактулоза, тщательный подбор дозы панкреатических ферментов, назначение диеты, богатой клетчаткой (детям старше 3 лет), адекватный водный режим, и слежение за регулярным опорожнением кишечника.

•••••

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

С.Л. Кожевникова¹, О.И. Голубцова¹, С.А. Красовский²

1 - БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары, Россия,

2 - ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», г. Москва

Цель исследования: выявить клинико-генетические особенности поражения органов дыхания при муковисцидозе (МВ) у детей в Чувашской Республике (ЧР).

Материалы и методы. Обследован 31 ребенок: 16 мальчиков (51,6%), 15 девочек (48,4%) в возрасте от 2 месяцев до 18 лет (средний возраст 8,7±5,7 лет). Комплексное обследование включало в себя: потовую пробу, молекулярно-генетическое исследование, рентгенографию органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ), бактериологический анализ мокроты. Молекулярно-генетическое исследование проведено 29 детям (93,5%) в лаборатории ДНК диагностики ГУ МГНЦ РАМН, (г. Москва).

Результаты. Первые симптомы поражения органов дыхания у всех детей наблюдались на первом году жизни (в среднем с 6,0±2,8 мес.). В дебюте поражения органов дыхания наблюдались следующие симптомы, выявленные при объективном обследовании: ринит (93,5%), малопродуктивный кашель (96,8%), затрудненное дыхание (80,6%), одышка (74,2%), дистанционные хрипы (74,2%), участие вспомогательной мускулатуры (80,6%).

При генетическом обследовании доля выявленных аллелей составила 86,2%. Генетическое обследование показало, что 69,0% больных МВ Чувашии являются

носителями E92K, в то время как мутации F508del - 41,4%. Показатели спирометрии (ФЖЕЛ и ОФВ1) у обследованных детей находились в пределах нормы в 77,8% случаев, в 22,2% отмечались легкая или умеренная бронхиальная обструкция. Средние показатели ОФВ1 по группе составили 84,5±14,7% от должного, а ФЖЕЛ 98,0±20,1% от должного. У обследуемых детей на КТ органов грудной клетки выявлены: увеличение корней легких, реберно-диафрагмальные спайки, ателектаз, эмфизема, слизистые пробки в бронхах, бронхоэктазы, пневмосклероз, пневмофиброз, деформация бронхов. У большинства больных отмечалась монокультура *S. aureus* либо *P.aeruginosa*, у 7 больных (22,6%) высевалась микст-инфекция вышеупомянутых микроорганизмов, у 9 больных (29%) отмечался высеивание грибов рода *Candida*. У пациентов старшей возраста частота выделения грамотрицательной флоры достоверно выше, чем у детей раннего возраста.

При сравнительном анализе поражения бронхолегочной системы в зависимости от генотипа выявлено более глубокое поражение органов дыхания в группе компаунд-гетерозигот E92K с F508del по сравнению с гомозиготами по E92K. Несмотря на то, что оба данных сочетания мутаций относятся к «мягким» генотипам, в связи с известным доминированием эффекта «мягкой» мутации над «тяжелой», можно предположить, что более выраженное поражение легких у гетерозигот обусловлено наличием и, соответственно, влиянием «тяжелой» мутации F508del в компаунд-гетерозиготном состоянии на эффект «мягкой» мутации E92K. Таким образом, наши данные показывают, что бронхолегочное поражение при наличии в генотипе двух мягких мутаций менее выражено, нежели при сочетании «тяжелой» и «мягкой» мутаций.

Выводы: Клиническая и КТ - картина поражения органов дыхания определяется у всех детей с муковисцидозом, при том, что данные спирометрии ниже возрастных значений нормы только у четверти больных. Наличие в «мягком» генотипе «тяжелой» мутации F508del определяет более тяжелое поражение бронхолегочной системы по сравнению с гомозиготами по «мягким» мутациям.

•••••

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ НА ПРИМЕРЕ ПОПУЛЯЦИИ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА И ВЫБОРКИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ РОССИЙСКОЙ ДЕТСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ ЗА 2012 ГОД

Кондратьева Е.И.¹, Капранов Н.И.¹, Семькин С.Ю.², Шерман В.Д.¹

1 - НКО муковисцидоза ФГБУ МГНЦ РАМН, Москва, Россия

2 - Российская Детская Клиническая Больница Минздрава Чувашии РФ, Москва, Россия

Целью исследования явилось изучение частоты и характеристики сахарного диабета (СД) и нарушения теста толерантности к углеводам (НТТГ) при муковисцидозе на примере популяции Москвы и Московской области по данным Московского центра муковисцидоза и данным педиатрического отделения Российской Детской Клинической Больницы (РДКБ) за 2012 год.

Материалы и методы. Проведен анализ 499 историй болезни пациентов, получавших лечение в РДКБ в 2012 году их различных регионов РФ и амбулаторных карт детей Московской области 107 человек и г. Москвы -189 человек. Обследование углеводного обмена проводили по показаниям и всем детям после 12 лет (Management of Cystic Fi-

brosis Diabetes Mellitus, 2004) согласно рекомендациям ВОЗ.

Результаты. В московской популяции детей и подростков с МВ в 2012 году частота нарушений углеводного обмена составила 3,3%, при этом частота СД 2%. Нарушение углеводного обмена выявлено у 29 детей, получавших лечение в РДКБ, что составило 5,1% от общего количества больных с МВ, при этом частота СД составила 2,8% (14 детей), а нарушения ТТГ – 3% (15 детей). Чаще нарушения углеводного обмена отмечались у подростков (25 человек) и в возрастной группе с 15 до 18 лет составили 20,5% против 5% в группе с 8 до 14 лет, и 0,9% в группе с 4 до 7 лет. Девочки преобладали над мальчиками: 83% против 17%. Все дети (100%) имели мутацию delF508, при этом 30% в гомозиготном состоянии. В 90% случаев в мокроте выявляли ассоциации 2-4 микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* complex), которые встречались у 50% больных каждая. При этом частота *Burkholderia cepacia* крайне высока. Гликемия натощак находилась в пределах 4,1 – 7,9 ммоль/л, через 2 часа после еды или в ходе СГТТ -6,3-24,4 ммоль/л. HbA1c был выше 7% - у 25% детей (максимальное значение 10,5%), в 75% случаев он не превышал 7%. Дефицит массы тела отмечен у 60% детей, задержка роста у 40%. Потребность в инсулине повышалась на фоне обострения бронхо-легочного процесса и у 30% детей на фоне гормональной терапии и имела обратимый характер. Инсулин получали 11 детей подростков с СД в виде Лантуса (инсулин гларгин - 6 пациентов), Левемира Пенфилла (1), комбинации Лантуса с НовоРапид Пенфилл (инсулин аспарт) или Хумалогом (инсулин лизпро- 3 человека). Общая суточная доза колебалась от 4 ЕД до 48 ЕД. При этом 8 пациентов получали суточную дозу менее 0,5 ЕД/кг, 1 ребенок 0, 7 Ед/кг и 2 подростка более 1 ЕД/кг массы тела. При исследовании функции внешнего дыхания ОФВ1 ниже 50% зарегистрирован у 30% детей (все дети получали инсулин на фоне СД), выше 90% - у 2% детей, у остальных 68% пациентов был в пределах 50 -90%.

Заключение. Таким образом, определена частота СД и нарушений углеводного обмена в московской популяции больных. Установлено, что в подростковом возрасте, у девочек, лиц с наличием мутации delF508, при высеве *Burkholderia cepacia*, обострении бронхолегочного процесса и приеме глюкокортикостероидов нарушения углеводного обмена отмечаются чаще, что следует учитывать при лечении и диспансеризации детей. Назначение инсулина при СД у больных МВ носит дифференцированный характер.



ХАРАКТЕРИСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА У ПОДРОСТКОВ

Кондратьева Е.И.¹, Капранов Н.И.¹, Красовский С.А.³, Каширская Н.Ю.¹, Шерман В.Д.¹, Никонова В.С.¹

1 - Научно-клинический отдел муковисцидоза ФГБУ МГНЦ РАМН, Москва, Россия

2 - ФГБУ Российская Детская Клиническая Больница Минздрава России, Москва, Россия

3 - ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

Актуальность. Подростковый период характеризуется высокими темпами роста ребенка и всех органов, половым созреванием, многочисленными психологическими проблемами, что приводит к частой манифестации заболеваний в это период и усилению тяжести имеющихся.

Целью исследования явилось изучение характеристики клинического течения

муковисцидоза у подростков.

Материалы и методы. Клинически – лабораторные особенности и характер терапии изучали на основе анализа 359 историй болезни и /или амбулаторных карт пациентов с муковисцидозом (МВ), проживавших в Москве и Московской области в 2010 году, из них детей - 107 человек (до 1 года 26 больных, с 1 до 3 лет – 61 ребенок, с 8 до 10 лет – 35 детей, с 11 лет до 14 – 38, подростков (15-18 лет) – 42 человека и 99 взрослых. Больные наблюдались в Московском центре муковисцидоза на базе Детской городской клинической больницы им Н. Ф. Филатова, в Российской Детской Клинической Больнице (РДКБ) и ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России. Муковисцидозозависимый сахарный диабет и неблагоприятные побочные реакции (НПР) изучали на основе выборки 499 пациентов (206 мальчиков и 293 девочки) от 3 месяцев до 17 лет, получавших лечение в РДКБ из различных регионов РФ в 2012 году. Дети разделились по группам следующим образом: до 3-х лет - 84 ребенка, с 4 до 7 - 93 больных, с 8 до 14 лет – 229 детей, с 15 до 18 лет - 93 подростка. Для исследования минеральной плотности костной ткани использовали истории болезни выборки больных 2006 года - 128 пациентов с МВ – (60 мальчиков и 68 девочек) в возрасте 5–18 лет, находившихся на лечении в РДКБ.

Результаты. По данным популяционной выборки больных МВ московского региона 2010 года, подростки составили 11,7 % (42 человека), из них 22 было юношей и 20 девушек. Количество умерших в группе подростков составило 12,5% от общего количества смертей в 2010 году и совпадало с частотой смертей в группе с 1 до 3 лет, в других детских возрастных группах данный показатель был равен - 0.

Возраст постановки диагноза в данной группе составил $3,9 \pm 1,6$ лет и был значительно выше, чем в других возрастных группах детей, но ниже в 2-5 раз, чем в группах взрослых (с 19 лет до 30 лет - $6,5 \pm 2,9$ лет и в группе старше 30 лет $18,7 \pm 8,7$ лет соответственно). В группе подростков гомозиготы F508del встречались несколько реже (26,2%) по сравнению с детьми до 14 лет (32,1%). Гетерозиготы (F508del - 1 мутация, 2 - другая или F508del - 1 мутация, другая неизвестна) среди подростков составили 50% против 36,7% в группе детей до 14 лет. Мутации CFTRdele2, 3 и G542X чаще регистрировались в подростковом периоде и у взрослых. Показатели потового теста у подростков в период постановки диагноза (по данным регистра больных московского региона) составили 84 (68,25 - 105) ммоль/л и были ниже, чем у детей до 1 года в момент диагностики заболевания – 107,5 (10- 113,5) ммоль/л.

Хроническая панкреатическая недостаточность имела место у 40 подростков (95,24%), в то время как в группе до 7 лет она регистрировалась в 100% случаях. В то же время установлено, что среди взрослых больных в группе после 30 лет – панкреатическую недостаточность имели 71,4%, а в общей группе взрослых (с 18 лет) - 88,9% пациентов, что, вероятно, связано высокой частой «мягких мутаций» у взрослых, которые ассоциированы с сохранением экзокринной функции поджелудочной железы.

К 15 годам количество детей с *Pseudomonas aeruginosa* возрастало до 40 %, когда в дошкольном возрасте дети, инфицированные этим микроорганизмом, встречались в единичных случаях. Одновременно возрастало количество больных (до 10%) с *Burkholderia cepacia* complex. При этом снижалась доля детей с высевом в мокроте *Staphylococcus aureus*. В 90% случаев в мокроте выявляли ассоциации 2-4 микроорганизмов.

Анализ данных регистра больных московского региона (2010 г) выявил особенности терапии муковисцидоза у подростков. Подростки чаще получали постоянную антибактериальную ингаляционную терапию: 59,5% (25 из 93 подростков) против 18,8% (41 из 406 детей) в возрасте от 0 до 14 лет и не отличались от взрослых (56,6%). При этом

по данным анализа 499 историй (2012 г), частота неблагоприятных побочных реакций при назначении антибактериальной терапии увеличивается с возрастом и составляет 19,4% в подростковом периоде, что наряду с увеличением частоты хронической инфекции легких обуславливает потребность в ингаляционной антибактериальной терапии у данной возрастной группы.

Число детей, получавших бронхолитики в подростковом периоде, составило 66,7% и было выше в 2 раза частоты их применения в возрасте до 14 лет (34,4%, $p < 0,05$), но меньше, чем у взрослых (82%). Пульмозим (дорназа альфа) получали все подростки в отличие от детей до 7 лет (80 -83%).

Нарушение углеводного обмена изучали на основании выборки 499 детей с тяжелым течением заболевания, и было диагностировано у 29 (5,8%) больных. Чаще нарушения углеводного обмена отмечались у подростков - 86% (25 человек) от общей группы больных с нарушением углеводного обмена, $p < 0,05$. При этом частота нарушений углеводного обмена в группе подростков (93 человека) составила 27% (25 пациентов), а в общей группе детей до 14 лет (406 детей) – 0,98% (4 человека). В группе подростков с нарушением углеводного обмена частота высева *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia complex* не различалась и составляла 50% для каждого возбудителя. Следует отметить высокую частоту среди микробиологического профиля дыхательных путей *Burkholderia cepacia complex* в группе больных с сахарным диабетом, в то время как доля инфицирования *Burkholderia cepacia complex* в Московском регионе в 2012 году составляла 8,7% ($p < 0,05$).

Для подростков было характерно снижение минеральной плотности костной ткани и позднее вступление в пубертат (по результатам анализа историй болезни 128 детей с МВ в 2005 - 2006 г.). Массо-ростовой индекс у подростков с МВ составил $87 \pm 1,6\%$. Задержка полового развития отмечалась у 68% подростков старше 13 лет. Нормальная МПКТ (Z -score менее -1) установлена у 47%, у 27% обследованных детей МПКТ была в диапазоне по Z -score - более -1, но менее -2,0. Снижение МПКТ установлено у 35 (27%) детей (Z -score более -2,0), (при стандартизации по росту - у 19%). При этом подростки с Z -score более -2,0 составили 38% (25 человек) в возрастной группе больных старше 13 лет (66 человек) против 10 детей (16%) в группе до 13 лет (62 ребенка). При оценке фактического питания дефицит потребления кальция с пищей отмечался у 65% детей.

Заключение. В подростковый период при муковисцидозе возрастает число больных с хронической грамтрицательной инфекцией, отмечается увеличение частоты осложнений заболевания и его тяжести, что требует дополнительных диагностических исследований, расширения круга врачей – специалистов при оказании медицинской помощи подросткам, а так же расширения базисной терапии и разработки профилактических мероприятий по профилактике осложнений.



ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Кондратьева Е.И.¹, Капранов Н.И.¹, Семькин С.Ю.², Шерман В.Д.¹, Красовский С.А.³

1 - Научно-клинический отдел муковисцидоза ФГБУ МГНЦ РАМН, Москва, Россия

2 - ФГБУ Российская Детская Клиническая Больница Минздрава России, Москва, Россия

3 - ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

Актуальность. Нарушения углеводного обмена у детей и подростков с муковисцидозом (МВ) встречается от 5% до 12,6%, значительно возрастая в подростковый период. С возрастом число пациентов с нарушением углеводного обмена значительно повышается (Management of Cystic Fibrosis Diabetes Mellitus, 2004) до 24-50%. Распространенность нарушений углеводного обмена в российской популяции не изучена.

Целью исследования явилось изучение частоты и характеристики сахарного диабета (СД) и нарушения теста толерантности к углеводам (НТТГ) при муковисцидозе на примере популяции Москвы и Московской области по данным Московского центра муковисцидоза и данным педиатрического отделения Российской Детской Клинической Больницы (РДКБ) за 2012 год.

Материалы и методы. Проведен анализ 499 историй болезни пациентов, получавших лечение в РДКБ в 2012 году их различных регионов РФ и амбулаторных карт детей Московской области 107 человек и г. Москвы - 189 человек. Дети, получавшие лечение в РДКБ в 2012 году разделились по группам следующим образом: до 3-х лет - 84 ребенка, с 4 до 7 - 93 больных, с 8 до 14 лет – 229 детей, с 15 до 18 лет - 93 подростка. В регистр больных МВ московского региона (2010 г) вошли следующие возрастные группы: до 1 года- 26 больных, с 1 до 3 лет – 61 ребенок, с 8 до 10 лет – 35 детей, с 11 лет до 14 – 38 детей, подростков (15-18 лет) – 42 человека и 99 взрослых. Больные наблюдались в Московском центре муковисцидоза на базе Детской городской клинической больницы им Н. Ф. Филатова, в Российской Детской Клинической Больнице (РДКБ) и ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России. Обследование углеводного обмена проводили по показаниям и всем детям после 12 лет (Management of Cystic Fibrosis Diabetes Mellitus, 2004) согласно рекомендациям ВОЗ.

Результаты. В московской популяции детей и подростков с МВ в 2012 году частота нарушений углеводного обмена составила 3,3%, при этом частота СД 2% (инсулинозависимый сахарный диабет – 1,4%). Нарушение углеводного обмена выявлено у 5,1% (29 детей), получавших лечение в РДКБ, при этом частота СД составила 2,8% (14 детей), при этом инсулинозависимый сахарный диабет имел место у 2,2% детей, а НТТГ – 3% (15 детей). Чаще нарушения углеводного обмена отмечались у подростков 86% (25 человек из 29 подростков). Девочки составили 83% и преобладали над мальчиками (17%). Все дети (100%) имели мутацию F508del, при этом в 30% в гомозиготном состоянии. В Московской популяции больных данная мутация в гомозиготном состоянии зарегистрирована у 32% детей до 14 лет и у 26% подростков. То есть все остальные (70%) детей с нарушением углеводного обмена являются гетерозиготами в отношении F508del и развитие диабета у них определяется влиянием других мутаций.

Выявлены особенности клинической картины МВ у больных с нарушением углеводного обмена. Дефицит массы тела отмечен у 60% детей, задержка роста - у 40%. При исследовании функции внешнего дыхания ОФВ1 ниже 50% зарегистрирован у 30% детей (все дети получали инсулин на фоне СД), выше 90% - у 2% детей, у остальных 68% пациентов был в пределах 50 -90%. Цирроз печени имел место у 45% детей против 5,2% в московской популяции больных МВ. Системные глюкокортикоиды (длительно или временно) получали 30% детей с нарушением углеводного обмена.

В 90% случаев в мокроте выявляли ассоциации 2-4 микроорганизмов, частота

высева *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia ceracia complex* не различалась и составляла 50% для каждого возбудителя. Следует отметить высокую частоту среди микробиологического профиля дыхательных путей *Burkholderia ceracia complex* (50%) в группе больных с сахарным диабетом, в то время, как доля инфицирования *Burkholderia ceracia complex* в Московском регионе в 2012 году составляла 8,7% ($p < 0,05$), по данным европейских регистров - 3-7%. Частота *Pseudomonas aeruginosa* в монокультуре или в сочетании с *Staphylococcus aureus* в московской популяции в 2012 году составила 27,8%, а в группе пациентов с СД - 50% ($p < 0,05$).

Гликемия натощак находилась в пределах 4,1 – 7,9 ммоль/л, через 2 часа после еды или в ходе стандартного глюкозо – толерантного теста (СГТТ) - 6,3-24,4 ммоль/л. HbA1c был выше 7% - у 25% детей (максимальное значение 10,5%), в 75% случаев он не превышал 7%. Инсулин получали 11 подростков с СД в виде Лантуса (инсулин гларгин - 6 пациентов), Левемира Пенфилла (1 больной), комбинации Лантуса с НовоРапидом Пенфиллом (инсулин аспарт) или Хумалогом (инсулин лизпро) - 3 человека. Общая суточная доза колебалась от 4 ЕД до 48 ЕД. При этом 8 пациентов получали суточную дозу менее 0,5 ЕД/кг, 1 ребенок 0, 7 ЕД/кг и 2 подростка более 1 ЕД/кг массы тела. Потребность в инсулине повышалась на фоне обострения бронхо-легочного процесса и у 30% детей на фоне гормональной терапии глюкокортикоидами и имела обратимый характер. Все дети получали заместительную терапию панкреатическими ферментами, при этом 30% детей применяли минимикросферы панкреатических ферментов в дозе более 10 000 ЕД/кг массы тела в сутки.

Заключение. Таким образом, определена частота СД и нарушений углеводного обмена в московской популяции больных МВ. Установлено, что в подростковом возрасте, у девочек, высева *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia ceracia complex* из мокроты, при обострении бронхолегочного процесса и приеме глюкокортикоидов нарушения углеводного обмена отмечаются чаще, что следует учитывать при лечении и диспансеризации детей. Назначение инсулина при СД у больных МВ носит дифференцированный характер.

•••••

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕРИСТИКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Е.И.Кондратьева¹, М.Н. Костылева^{2,3}, С.Ю. Семькин³, С.С. Постников^{2,3}, Воронкова Е.Ю.¹, Л.В. Авакян^{1,3}, Д.А. Макарова³

1 - НКО муковисцидоза ФГБУ МГНЦ РАМН, Москва, Россия

2 - Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России

3 - ФГБУ Российская детская клиническая больница Минздрава РФ, Москва, Россия

Актуальность. Несмотря на большие успехи в создании высокоэффективных антибактериальных препаратов, лечение тяжелых форм бактериальных инфекций, особенно с труднодоступной для лекарства локализацией процесса, до сих пор остается одной из сложных проблем лечения инфекционной патологии легких при муковисцидозе. Далеко не все антибактериальные препараты удовлетворяют необходимым для

педиатрии требованиям - низкой токсичности и хорошей переносимости. Поэтому необходимы детальное изучение и подробная информация о токсикологических свойствах таких препаратов, анализ частоты и характера возможных нежелательных реакций.

Целью исследования явилось изучение частоты и вида неблагоприятных побочных реакций при назначении антибактериальной терапии детям и подросткам с муковисцидозом на основе изучения анамнеза и данных историй болезни.

Материалы и методы. Проведен анализ 499 историй болезни пациентов (206 мальчиков и 293 девочки) от 3 месяцев до 17 лет, получавших лечение в РДКБ из различных регионов РФ в 2012 году. Дети разделились по группам следующим образом: до 3-х лет - 84 ребенка, с 4 до 7 - 93 больных, с 8 до 14 лет - 229 детей, с 15 до 18 лет - 93 подростка.

Результаты. Частота НПР на антибактериальную терапию среди детей изучаемой группы составила 74 случая у 64 больных (12,8%) на 499 детей. При этом в 31 случае реакции возникли у 25 пациентов (5%) в 2012 году, у 39 больных отмечались в анамнезе (до 2012 года). Частота НПР увеличивалась с возрастом и составила 3,6% (3 человека) в группе до 3 лет, 10,8% (10 пациентов) в группе от 3 до 8 лет. У подростков частота НПР возростала до 19,4% (18 детей). Девочки составили 66% (42 человека) от общего количества пациентов с НПР на антибактериальные препараты. Однако среди общей группы девочек реакции возникали у 14,3% девочек, а среди общей группы мальчиков - у 10,7%.

НПР у 64 детей, имевших НПР в анамнезе и развившиеся во время госпитализации в 2012 году, регистрировались в виде поражения кожи и ее производных - 6 пациентов (9,2%), поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у 10 больных (15,3%), расстройств дыхательной системы - 7 человек (12%), поражения крови (тромбоцитопеническая пурпура) у 1 ребенка, токсические эффекты в виде лекарственной лихорадки - у 3 детей (4,7%), нарушения в месте введения препарата имели место у 10 больных (15,6%), нарушение функции нервной системы у 6 человек (9,2%).

Полученные результаты обусловлены тем, что с возрастом увеличивается количество курсов и длительность антибактериальной терапии при возрастании числа обострений бронхолегочного процесса и частоты хронического инфицирования. Частота поражения кожи, токсических эффектов, расстройств со стороны дыхательной системы по возрастным группам практически не различалась. Поражение ЖКТ, нарушения в месте введения препарата, нарушение функции нервной системы возрастали к подростковому периоду.

Заключение. Указания на неблагоприятные побочные реакции на антибактериальные средства отмечаются в анамнезе у 12,8% больных с муковисцидозом, чаще у подростков, преобладают НПР в виде поражения кожи, желудочно - кишечного тракта, дыхательной и нервной системы.

•••••

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

М.Н. Костылева^{1,3}, С.Ю. Семькин³, С.С. Постников^{1,3}, Е.И. Кондратьева², Л.В. Авакян^{2,3}, Д.А. Макарова³

1 - Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России

2 - НКО муковисцидоза ФГБУ МГНЦ РАМН, Москва, Россия

3 - ФГБУ Российская детская клиническая больница Минздрава РФ, Москва, Россия

Актуальность. Антибактериальная терапия при муковисцидозе имеет ряд особенностей, связанных с характером заболевания, в виде назначения антибиотиков в максимальных дозах на длительный срок (курсом не менее 2 недель), кратностью 1 раз в 3 месяца при хронических микробно-воспалительных процессах бронхо-легочной системы с учетом вида микробного агента. Эти особенности являются фактором риска развития неблагоприятных побочных реакций.

Целью исследования явилось изучение частоты и вида неблагоприятных побочных реакций при назначении антибактериальной терапии детям и подросткам с муковисцидозом в условиях специализированного отделения ФГБУ Российская детская клиническая больница Минздрава РФ (РДКБ) в 2012 году.

Материалы и методы. Проведен анализ 31 извещений о подозреваемых неблагоприятных побочных реакциях (НПР), возникших у пациентов с муковисцидозом, госпитализированных в специализированное отделение РДКБ в 2012 г. Анализ НПР проводили согласно методическим рекомендациям, выпущенным Росздравнадзором в 2008 г.

Результаты. В 31 извещении содержались сведения о 11 антибиотиках, большая часть (n=17) касалась препаратов из группы лактамов. Одинаково часто реакции возникали при применении цефтазида и метронидазола 19,3% (n=6), чуть реже имипенема 16,1% (n=5) и цефепима 9,7% (n=3), по 2 извещения получено на линезолид, меропенем, левофлоксацин и ко-тримоксазол, по 1 извещению на ванкомицин, пиперациллин\тазобактам и тиамфеникола глицинат.

Девочки составили 71% (n=22), мальчики 29,0% (n=9). Частота НПР увеличивалась с возрастом и составила 3,2% (n=1) в группе 1-3 г; 6,4% (n=2) в группе 3-6 лет, 32,2% (n=10) в группе 7-11 лет, максимально в группе 12-18 лет частота составила 58,1 % (n=18). В двух возрастных группах (7-11 лет и 12-18 лет) НПР преобладали у девочек в 75% случаев.

В 4 случаях НПР развивались более одного раза за год. У 1 пациентки реакции развивались трижды на антибактериальные препараты разных групп, все они касались нарушений, возникающих в месте введения и развивались во время одной госпитализации. Установлено, что у трех пациенток реакции развивались дважды в течение 1 года, но в разные госпитализации и затрагивали разные органы и системы.

В 6 случаях НПР носила полисистемный характер, охватывая одновременно от 2-х до 3-х систем.

Нарушения в месте введения (болезненность, жжение, гиперемия по ходу вены) и поражения кожи (сыпь, зуд) составили по 32,2% (n=10); в 25,8% (n=8) – поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), в 19,3% (n=6) случаях была затронута дыхательная система (усиление кашля, одышка); лекарственная лихорадка, поражение нервной системы (головная боль, головокружение) по 6,4% (n=2), поражение

крови (тромбоцитопеническая пурпура)-3,2% (n=1).

Среди факторов риска, прежде всего, обращает внимание отягощенный аллергологический анамнез: в 61,3% случаев (n=19) в извещениях были указания на переносимость лекарств в прошлом, в 9,7% (n=3) отмечалась лекарственная и пищевая аллергия, в 3,2% (n=1) поливалентная (лекарственная, пищевая, поллиноз). 40,0% (n=4) извещений, касающихся детей 7-11 лет имели указание на лекарственную аллергию и в 72,2% (n=13) извещений, касающихся подростков.

Заключение. Среди группы антибактериальных препаратов чаще всего НПР вызывали препараты из группы лактамов. Наиболее частыми проявлениями переносимости были кожные реакции и нарушения, возникшие в месте введения. Ведущим фактором риска, кроме самого заболевания является отягощенный аллергологический анамнез. Отмечается нарастание частоты НПР от младшего школьного возраста к подростковому.

•••••

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЗТРЕОНАМА В МОНОТЕРАПИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ГНОЙНО-ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.

Красовский С.А., Амелина Е.Л.

ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

Азтреонам относится к бета-лактамам антибиотикам, являясь единственным представителем подгруппы монобактамов. Бактерицидный эффект препарата достигается за счет влияния на клеточную стенку бактерий. В инструкции к препарату заявлена эффективность против *P.aeruginosa*, основного патогена бронхиального дерева у взрослых больных муковисцидозом (МВ).

Целью краткосрочного, нерандомизированного, несравнительного проспективного исследования MASS (Monotherapy Aztreonam Stas Study) явилась оценка эффективности внутривенного введения азтреонама в монотерапии в купировании обострения бронхолегочного процесса у взрослых больных МВ.

В исследование включено 5 взрослых пациентов с МВ. Критерии включения в исследование были следующими: согласие больного участвовать в исследовании, хроническое инфицирование дыхательных путей *P.aeruginosa* в соответствии с критериями центра МВг.Лидс, картина обострения хронического гнойно-обструктивного бронхита (нарастание интенсивности кашля и одышки, увеличение объема гнойной мокроты и/или повышение температуры тела) и отсутствие анамнестических данных о переносимости бета-лактамов антибиотиков.

Организация исследования включила в себя оценку до первой инфузии антибиотика и в последний день терапии следующих показателей: уровня С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови, одышки по шкале MRC, уровня насыщения гемоглобина кислородом. Также проводилась спирометрия, где оценивались показатели ФЖЕЛ, ОФВ1, и ПСВ. Бактериологический анализ мокроты осуществлялся с помощью стандартных микробиологических методов, оценивалась плотность обсеменения мокроты и видовая принадлежность выделяемых штаммов. Исследуемый препарат – АЗТРЕАБОЛ (фирма производитель АБОЛмед, Россия) применялся в соответствии с инструкцией производителя в дозе 7,5 - 9г/сутки в три введения в монотерапии. Какое-либо

изменение базисной терапии, усиление противовоспалительного, бронхолитического и отхаркивающего лечения не допускалось. Длительность терапии составила 13-14 дней.

Результаты представлены в таблице. У троих пациентов достигнут прирост по показателям спирометрии и насыщения гемоглобина кислородом, снижение уровня СРБ, и уменьшение или не изменение тяжести одышки (пациенты № 2,4,5), среди них только у пациентов № 2 и № 4 прирост показателей спирометрии составил 5% и более. У больного № 3 несмотря на некоторое увеличение ОФВ1 и ФЖЕЛ, снизилась ПСВ и выросла воспалительная реакция крови. У всех больных не было достигнуто микробиологического эффекта, заключающегося в эрадикации патогенов или уменьшении степени их колонизации.

Заключение. Проведенное исследование на небольшой группе взрослых показало у ряда пациентов достаточную эффективность внутривенного применения монотерапии азтреонама в купировании обострения бронхолегочного процесса при муковисцидозе. Однако, небольшое число участников лимитировало адекватный статистический анализ, что требует дальнейшего изучения эффективности азтреонама как в монотерапии, так и в составе комбинированного лечения.

Таблица

Пациенты	№1-Д.И.	№2-В.П.	№3-Н.Б.	№4-Д.Д.	№5-Л.В.
Возраст, годы	22,4	19,8	25,5	21,8	44,7
ИМТ, кг/м ²	18,0	16,8	22,1	19,1	20,3
Генетика	F508del/R334W	F508del/CFTRdele2,3	F508del/---	F508del/3849+10kbC>T	F508del/S1159P
Суточная доза азтреонама	127 мг/кг	173 мг/кг	180 мг/кг	147 мг/кг	145 мг/кг
ФЖЕЛ исходно	2,81 л (48 %)	2,05 л (38 %)	2,73 л (70 %)	3,64 л (63 %)	3,79 л (92 %)
ФЖЕЛ после	2,5 л (43 %)	2,49 л (46 %)	2,98 л (76 %)	4,36 л (76 %)	3,96 л (96 %)
ОФВ1 исходно	1,33 л (27 %)	0,83 л (18 %)	1,74л (52 %)	2,14 л (45 %)	2,16 л (66 %)
ОФВ1 после	1,14 л (24 %)	1,04 л (23 %)	1,82л (54 %)	2,38 л (50 %)	2,22л (67 %)
ПСВ исходно	7,39 л/с (71 %)	2,71 л/с (28%)	4,92 л/с (70 %)	3,95 л/с (38 %)	4,71л/с (63 %)
ПСВ после	6,87 л/с (65 %)	4,0 л/с (42 %)	4,8 л/с (68 %)	4,97л/с (48%)	5,0 л (67 %)
СРБ исходно	16 мг/л	< 5 мг/л	8	15	19
СРБ после	20 мг/л	< 5 мг/л	24	<5	<5
SpO ₂ исходно	92%	85%	94	93	96
SpO ₂ после	88%	92%	95	95	97

Одышка по MRC исходно	2	3	1	2	1
Одышка по MRC после	2	1	1	1	1
Посев мокроты исходно	Paeruginosa 10 ⁷ , Candida krusei 10 ⁴	Paeruginosa I 10 ⁷ , Paeruginosa II 10 ⁷ , S.aureus 10 ⁴	Paeruginosa 10 ⁸ , S.aureus 10 ⁶	Paeruginosa 10 ⁷	Paeruginosa I 10 ⁷ , Paeruginosa II 10 ⁷
Посев мокроты после курса	Paeruginosa 10 ⁷ , Candida krusei 10 ⁴	Paeruginosa I 10 ⁷ , Paeruginosa II 10 ⁶ , S.aureus 10 ⁷ , Candida albicans 10 ⁴	Paeruginosa 10 ⁷ , S.aureus 10 ⁶	Paeruginosa 10 ⁷	Paeruginosa 10 ⁵ , St. maltophilia 10 ⁵

•••••

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ХЛОРАМФЕНИКОЛА И ТИАМФЕНИКОЛА ГЛИЦИНАТА АЦЕТИЛЦИСТЕИНАТА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.

Красовский С.А.

ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

Цель исследования: оценить эффективность хлорамфеникола и тиамфеникола глицината ацетилцистеината при обострении бронхолегочного процесса у взрослых больных муковисцидозом (МВ), инфицированных грамотрицательной непсевдомонадной инфекцией.

Материалы и методы:

1. проведен анализ курсов пероральной антибактериальной терапии хлорамфениколом, которые были проведены 15 больным (13 пациентам – однократно, и 2 пациентам – двукратно), в дозе 2г/сутки (у 12 больных – монотерапия, у 3 – комбинированная антибактериальная терапия). Курсы продолжались 7-18 дней.
2. проведен анализ курсов внутримышечной антибактериальной терапии тиамфениколом глицинатом ацетилцистеинатом, которые были проведены 6 больным (3 пациентам – однократно, и 3 пациентам – трижды), в дозе 1-2 г/сутки. 5 больным проводилась монотерапия и у одного – комбинированная антибактериальная терапия. Длительность курсов составила 5-12 дней.

Хлорамфеникол и тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат назначались только при наличии чувствительности к хлорамфениколу в посевах мокроты. Большинство больных было инфицировано *Burkholderia cepacia*, меньшее число – *Achromobacter* sp. и только один пациент – *Stenotrophomonas maltophilia*.

Результаты: итого было проведено 17 курсов хлорамфениколом, из них только в 2х случаях был достигнут достаточный клинический эффект: нормализовалась температура тела, уменьшились проявления гнойно-обструктивного бронхита, снизилась выраженность дыхательной недостаточности, улучшились показатели спирометрии, в 4х – эффект от лечения оказался сомнительным, т.е. наряду с нормализацией температуры тела,

сохранялась прежняя интенсивность гнойно-обструктивного бронхита и выраженность дыхательной недостаточности, в 9и случаях ни клинического ни функционального эффекта от терапии достигнуто не было. При проведении 12 курсов тиамфениколом глицинатом ацетилцистеинатом в 9и случаях был достигнут достаточный клинический эффект, в 3х - отсутствие оно.

Заключение: опыт клинического использования хлорамфеникола и тиамфеникола глицината ацетилцистеината у больных МВ инфицированных грамотрицательной непсевдомонадной флорой не внес ясности в оценку эффективности данной группы препаратов. Однако, достаточный клинический эффект был достигнут в основном у больных, инфицированных *Achromobacter sp.* и только у одного больного с инфекцией *Burkholderia ceracia*. У большинства больных инфицированных *Burkholderia ceracia* эффект от лечения хлорамфениколом или тиамфениколом глицинатом ацетилцистеинатом достигнут не был.

•••••

ДЛИТЕЛЬНАЯ ДОМАШНЯЯ НЕИНВАЗИВНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Красовский С.А., Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н., Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Усачева М.В., Карчевская Н.А.

ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

Цель: определить влияние длительной домашней неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) на выживаемость взрослых больных муковисцидозом (МВ) с хронической гиперкапнической дыхательной недостаточностью.

Материал и методы: в ретроспективное исследование «случай-контроль» включен 31 больной МВ с хронической гиперкапнической дыхательной недостаточностью (PaCO₂ > 45 мм рт.ст. и PaO₂ < 60 мм рт.ст.). Основную группу составили 18 больных (10 мужчин), которым проводилась в течение 2005-2013 г.г. НВЛ на дому не менее 14 часов в сутки (режим S/T, PCV; IPAP 22,1 ± 4,1 см H₂O, EPAP 4,3 ± 0,6 см H₂O). В группу исторического контроля (1997-2005 гг) включены 13 пациентов (8 мужчин), которые были на длительной кислородотерапии. Выживаемость пациентов оценивалась с помощью кривой Каплана-Майера, различия между группами с помощью log rank test

Результаты: Характеристика групп больных представлена в таблице. Основная и контрольная группы больных были сопоставимы по демографическим показателям, уровню гиперкапнии, микробиологическому профилю респираторного тракта и функции легких. На момент анализа в группе исторического контроля умерли все пациенты: период от начала гиперкапнии до смерти составил 6,4 ± 5,1 мес. В основной группе умерло 8 человек, период хронической гиперкапнии был равен 5,9 ± 5,2 мес., а среди выживших - 9,1 ± 8,3 мес. Двоим пациентам основной группы была проведена трансплантация легких. Медиана выживаемости в основной группе была выше, чем в группе исторического контроля [12,0 мес. (95% ДИ: 7,4-16,6 мес.) против 6,0 мес (95% ДИ: 2,6-9,5 мес.), соответственно, log rank test, p=0,033].

Выводы: длительная домашняя НВЛ приводит к достоверному улучшению выживаемости взрослых больных МВ с хронической гиперкапнической дыхательной недостаточностью по сравнению с домашней кислородотерапией.

Характеристика групп пациентов МВ

Таблица

Параметры	Основная группа n=18	Группа исторического контроля n=12	P
Возраст, лет	24,1 ± 4,3	23,6 ± 5,1	0,75
Пол, м/ж	10/8	8/4	0,81
PaCO ₂ , мм рт.ст.	58,3±7,7	57,4±7,9	0,76
ИМТ, кг/м ²	16,2 ± 2,8	15,0 ± 1,5	0,18
ФЖЕЛ, % от должного	37,7 ± 12,7	34,9 ± 12,9	0,57
ОФВ ₁ , % от должного	20,3 ± 6,4	22,5 ± 7,9	0,41
<i>S.aureus</i> , n	0	1	1,00
<i>P.aeruginosa</i> , n	12	7	0,64
<i>B.ceracia</i> , n	6	5	0,87

•••••

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИЙ МУКОВИСЦИДОЗА СРЕДИ БОЛЬНЫХ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА.

Красовский С.А.¹, Петрова Н.В.², Степанова А.А.², Никонова В.С.², Амелина Е.Л.¹, Самойленко В.А.¹, Усачева М.В.¹, Поляков А.В.²

1 - ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

2 - ГУ МГНЦ РАМН, Москва, Россия

Цель: определить аллельную частоту мутаций муковисцидоза (МВ) среди больных Москвы и Московской области, выявить закономерности распределения мутаций в зависимости от возраста.

Участники исследования: с января 2003 года по январь 2013 года в московских центрах МВ наблюдалось 405 больных (220 мужчин - 54,3%), которым было проведено генетическое исследование. На момент обследования 47 умерло, из них 44 генотипированы. Поиск мутаций подавляющему большинству больных проводилось в лабораториях Медико-генетического Научного Центра РАМН используя набор для поиска частых мутаций МВ. Небольшой доле пациентов проводилось прямое автоматическое секвенирование гена МВ.

Результаты. Аллельная частота представлена в порядке убывания: F508del 52,7%, CFTRdele2,3(21kb) 9,8%, 3849+10kbC>T 3,1%, 2184insA 2,1%, W1282X 2,2%, 2143delT 2,0%, G542X 1,4%, N1303K 1,2%, 1677delTA 1,2%, L138ins 1,1%, E92K 1,2%, S1196X 1,0%, R334W 0,7%, S466X 0,5%, 394delTT 0,4%, 3821delT 0,4%, W1282R 0,4%. Дважды определялись следующие мутации: 604insA, R1162X, 4015delA, G85E, Y569H, однократно - K710X, S1159P, 3677insTCAA, G461E, D572N, D579Y, R553X, 2789+5G>A, R117H, S624I, 2183AA>G, Q493R, 3272-16T>A. Итого 673 аллеля (83,1%) идентифицировано, а доля не выявленных составила 16,9 %.

Распределение мутаций в зависимости от возраста: частота мутации 3849+10kb C>T у детей 1,0 %, у взрослых 6,5 % (p<0,05), мутации R334W у детей 0,4 %, у взрослых 1,9 %

($p < 0,05$), E92K у детей 0,4 %, у взрослых 2,6% ($p < 0,05$). Суммарная аллельная частота «мягких» мутаций у детей составила 2,2%, а у взрослых пациентов - 12,7% ($p < 0,05$).

Заключение: каждый шестой аллель остается нераспознанным. Отмечается значительное превалирование «мягких» мутаций, таких как 3849+10kbC>T, E92K, R334W среди взрослых пациентов, что, вероятно, обусловлено лучшей выживаемостью и поздней диагностикой больных с «мягкими» мутациями. Мутации W1282R и S466X были выявлены неоднократно в результате прямого секвенирования гена на небольшой выборке пациентов, но аллельная частота экстраполирована на всю обследованную выборку. Таким образом, можно предположить достаточно высокую долю этих мутаций в выборке больных из России, что формирует необходимость включения их в спектр рутинно обследуемых мутаций.

•••••

МУТАЦИИ I КЛАССА ГЕНА МУКОВИСЦИДОЗА И РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА.

Красовский С.А.

ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

Сахарный диабет – достаточно частое осложнение у взрослых больных муковисцидозом (МВ), ассоциированное с наличием у пациентов «тяжелого» генотипа. Однако, «тяжелые» генотипы – достаточно генетически гетерогенная группа, обусловленная различными вариантами сочетания мутаций I-III класса.

Целью одномоментного исследования явился поиск возможной взаимосвязи различных генетических комбинаций мутаций гена МВ и формирования сахарного диабета.

Материалы и методы. Критерии включения в исследование: взрослые больные с МВ, у которых выявлены в генотипе две «тяжелые» мутации. На основании генотипа выделены три группы пациентов: 1 группа – больные, носители двух мутаций I класса, 2 группа – пациенты с генотипом: мутация I класса/ мутация не I класса, 3 группа – больные, в генотипе которых нет мутаций I класса. Между группами проведен сравнительный анализ частоты диабета. За меру риска принималось отношение шансов (ОШ).

Результаты представлены в таблице. 192 пациента соответствовали критериям включения, в 1 группу выделено 18 больных, во 2 – 71 пациент, в 3 – 103 человека (подавляющее число генотипов в этой группе F508del/F508del). В 1 группе достоверно большая доля больных и выше риск развития диабета по сравнению со 2 группой ($\chi^2 = 4,074$, $p = 0,044$, ОШ = 2,987 (95% ДИ: 1,004 – 8,887)) и по сравнению с 3 группой ($\chi^2 = 11,943$, $p = 0,001$, ОШ = 6,067 (95% ДИ: 2,004 – 18,363)).

Заключение. Таким образом, наличие мутации I класса в структуре «тяжелого» генотипа повышает риск развития сахарного диабета у взрослых больных муковисцидозом. Наибольший риск развития диабета у генотипов, включающих в себя две мутации I класса, наименьший у генотипов, не имеющих в структуре мутаций I класса, в частности у гомозигот по F508del.

Таблица

Результаты исследования

Генетические комбинации	I класс/ I класс (n = 18)	I класс/ не I класс (n = 71)	не I класс/ не I класс (n = 103)
Абсолютное число и доля больных с диабетом, n (%)	8 (44,4)	15 (21,1)	12 (11,7)

•••••

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Красовский С.А.¹, Самойленко В.А.¹, Амелина Е.Л.¹, Усачева М.В.¹,

Петрова Н.В.², Степанова А.А.², Поляков А.В.².

1- ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

2- ГУ МГНЦ РАМН, Москва, Россия

Целью проведенного одномоментного исследования явилось выявление особенностей клинического течения заболевания у взрослых больных муковисцидозом (МВ) в зависимости от «тяжести» генотипа. Исследовалось влияние генотипа на диагностику МВ, показатели респираторного и нутритивного статуса, микробиологического профиля бронхиального дерева, наличие и частоту различных легочных и внелегочных осложнений, а также на выживаемость больных.

Материалы и методы. В исследование приняло участие 273 взрослых больных МВ, состоящих в регистре НИИ Пульмонологии, у которых была возможность идентифицировать «тяжесть» генотипа (для «тяжелого» - обязательное наличие в генотипе двух мутаций I-III класса, для «мягкого» - хотя бы одной мутации IV-V класса). Оценивалось: возраст на момент анализа, возраст установления диагноза и манифестации бронхита, хлориды пота при проведении потового теста, характер патологической микрофлоры дыхательных путей, наличие некоторых легочных и внелегочных осложнений: легочная гипертензия, гипоксемическая дыхательная недостаточность, сахарный диабет с гипергликемией натошак, цирроз печени с портальной гипертензией, желчекаменная болезнь, низкая костная масса, кишечная непроходимость/СДИО). Рассчитывались показатель индекса массы тела (ИМТ), среди показателей спирометрии оценивались: ФЖЕЛ и ОФВ1. Изменение или сохранение функции поджелудочной железы подтверждалось на основании клиники (наличие или отсутствие стеатореи), исследования копрограммы и/или фекальной эластазы. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL).

Результаты. 86 больных имели «мягкий» генотип, 187 – «тяжелый». Медиана возраста установления диагноза среди «мягких» генотипов составила 14,6 (9,9) лет, что выше ($p < 0,001$), чем среди «тяжелых», где она составила 1,9(6,4) года. 34,9 % больным с «мягким» генотипом диагноз устанавливался во взрослом возрасте, в то время как у «тяжелых» только в 5,9% ($p < 0,001$). Хлориды при проведении потового теста среди «мягких» и

«тяжелых» генотипов составили $87,2 \pm 22,1$ и $102,0 \pm 30,8$ ммоль/л, соответственно ($p=0,03$). 17,4 % «мягких» и 3,2 % «тяжелых» генотипов характеризовались отрицательными или сомнительными хлоридами пота ($p<0,001$). Медиана возраста манифестации бронхита среди «мягких» генотипов составила 3,5 (13,1) лет, что достоверно позже ($p=0,02$) чем у «тяжелых», где она составила 1,0 (3,6) лет. Среди осложнений отмечено возникновение сахарного диабета с гипергликемией натощак, цирроза печени с портальной гипертензией и меконеального илеуса/СДИО только в группе «тяжелых» генотипов, где их частота составила 22,5 %, 6,4 % и 7,0 %, соответственно. Частота развития легочной гипертензии, гипоксемической дыхательной недостаточности, желчекаменной болезни, низкой костной массы и сопутствующей бронхиальной астмы не различалась между группами. Как и не было отличий в показателях ИМТ: $18,99 \pm 2,91$ кг/м² vs $18,38 \pm 2,57$ кг/м² и в показателях спирометрии: ОФВ1 $60,3 \pm 31,4$ vs $58,5 \pm 26,7$ % от должного, ФЖЕЛ $78,5 \pm 26,6$ vs $77,4 \pm 22,7$ % от должного для «мягких» и «тяжелых» генотипов, соответственно. Панкреатическая недостаточность развилась у 10,5 % «мягких» и 99,5 % «тяжелых» генотипов. Не было получено различий в частоте инфицирования дыхательных путей *S.aureus*, в то время как *V.seracis* встречалась у 11,7 % «мягких» и 28,9 % «тяжелых» генотипов ($p=0,02$). Анализ выживаемости продемонстрировал, что медиана выживаемости среди больных с «мягким» генотипом составила 40,2 г, что выше чем среди «тяжелых» -31,0 г (Log rank test, $p=0,028$).

Заключение. «Тяжесть» генотипа безусловно оказывает определенное влияние на сроки установления диагноза, развитие некоторых осложнений заболевания. В частности, наличие «мягкого» генотипа предупреждает развитие таких тяжелых осложнений со стороны органов пищеварения как сахарный диабет, цирроз печени и кишечную непроходимость. Нутритивный статус как и тяжесть поражения органов дыхания не зависит от «тяжести» генотипа. «Мягкие» генотипы имеют лучшие показатели выживаемости, вероятно, в том числе и потому, что не подвержены тяжелым осложнениям со стороны органов пищеварения и в меньшей степени инфицированы *V.seracis*.

•••••

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ТЕЧЕНИЕ КОТОРОГО ОСЛОЖНИЛОСЬ РАЗВИТИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА.

Красовский С.А., Самойленко В.А.

ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва.

Сахарный диабет (СД) - одно из самых частых внелегочных осложнений у взрослых больных муковисцидозом (МВ), его частота симметрично возрастает с увеличением возраста больных.

Цель: выявить влияние развития сахарного диабета на продолжительность жизни взрослых больных МВ.

Материалы и методы. Проанализированы данные 362 больных МВ, наблюдавшихся в Центре муковисцидоза взрослых в НИИ пульмонологии (г.Москва) с сентября 2004 по январь 2013 года, среди которых на момент анализа умерло 67 (18,5%) человек. Выделено две группы пациентов: течение МВ которых осложнилось СД с гипергликемией натощак (40 больных - 11,0 %) и больных без СД (322 больных - 89,0 %). Выживаемость оценивалась с помощью кривой Каплана-Майера, достоверность различий между

группами с помощью Long Rank Test.

Результаты. В группе с СД умерли 13 пациентов (32,5 %) со средним возрастом смерти $24,6 \pm 3,5$ г (min - 20,0 лет, max - 31,5г), 27 больных живы со средним возрастом $24,3 \pm 5,5$ г (min - 17,9 лет, max - 43,7 г). В группе без СД умерли 54 пациента (16,8 %) со средним возрастом смерти $23,6 \pm 4,5$ г (min - 17,6 лет, max - 40,2 г), 268 больных живы со средним возрастом $25,0 \pm 5,5$ г (min - 17,6 лет, max - 63,1 г). Выявлено, что доля умерших в группе с СД достоверно выше (32,5 % vs 16,8%, chi-square = 5,8, $p=0,016$). Медиана выживаемости в группе с СД составила 29,0 г (ДИ: 25,6-32,4) , что достоверно ниже (Log Rank Test, $p=0,019$), чем аналогичный показатель в группе без СД, где вычислить медиану не представляется возможной в связи с низкой смертностью в этой группе (кривая выживаемости не пересекает 50% перцентиль)

Заключение. Полученные результаты демонстрируют более низкую выживаемость больных МВ, течение которого осложнилось развитием СД. Учитывая, что основной причиной смерти больных МВ является поражение органов дыхания, это может говорить о вероятных общих генетических механизмах, которые связывают формирование СД и более глубокое поражение легких. Больные с СД должны быть выделены в группу риска для проведения более активных профилактических и лечебных мероприятий.

•••••

НОЧНАЯ ПУЛЬСОКСИМЕТРИЯ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Красовский С.А., Самойленко В.А., Усачева М.В.

ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

Цель: оценка насыщения гемоглобина кислородом в ночное время у взрослых больных муковисцидозом (МВ).

Материалы и методы. В исследовании участвовало 53 (27 мужчин) взрослых больных МВ в возрасте от 18,4 до 44,9 лет, которые наблюдаются в НИИ Пульмонологии (г. Москва). Всем больным в дневное время в состоянии бодрствования после достаточного отдыха проводилось измерение насыщения гемоглобина кислородом пульсоксиметром Nonin 9500 и исследовалась функция внешнего дыхания (ОФВ1 и ФЖЕЛ). Также измерялось насыщение гемоглобина кислорода следующей ночью на всем протяжении сна с помощью пульсоксиметра Nonin Wrist Ox2, модель 3150. Критерием включения в исследование явился уровень сатурации в дневное время 90 % и более. В протоколе ночной пульсоксиметрии оценивались следующие показатели: базальная сатурация, время с сатурацией менее 88% и минимальная сатурация. Проведен корреляционный анализ между показателями спирометрии и дневной сатурации с показателями ночного измерения насыщения гемоглобина крови кислородом. Мерой риска явилось отношение шансов (ОШ).

Результаты. Общая характеристика группы: возраст $24,6 \pm 5,5$ г, ОФВ1 $44,4 \pm 18,5$ (min 17, max 90) % от должного, ФЖЕЛ $67,3 \pm 19,7$ (min 23, max 115) % от должного, дневная сатурация 95 ± 2 (min 90, max 98) %. Показатели ночной пульсоксиметрии: время исследования $7,3 \pm 2,1$ (min 2,1, max 11,3) часа, базальная сатурация $91,2 \pm 3,1$ (min 78,6, max 96,6) %, время с сатурацией менее 88% $33,4 \pm 71,8$ (min 0, max 396) мин, минимальная сатурация $82,7 \pm 5,7$ (min 63, max 92) %. У 18 (34%) больных базальная сатурация – менее 90 %, среди них у 6 (11,3%) - менее 88 %. Корреляционный анализ

показал взаимосвязь ночной базальной сатурации с ОФВ1 ($R = 0,412$, $p = 0,002$), с ФЖЕЛ ($R = 0,366$, $p = 0,007$), дневной сатурацией ($R = 0,6$, $p < 0,001$). Риск снижения базальной сатурации менее 90 % выше у пациентов с ОФВ1 менее 35 % от должного (ОШ = 2,1; 95 % ДИ: 0,67-6,72).

Заключение. Проведенное исследование показало, что значительная доля взрослых больных муковисцидозом имеет снижение насыщения гемоглобина кислородом в ночное время, несмотря на нормальный кислородный статус днем. Ночная десатурация тесно взаимосвязана со снижением спирометрических показателей. Данная проблема требует дальнейшего изучения.

•••••

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ БРОНХИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Красовский С.А.¹, Самойленко В.А.¹, Шиповский В.Н.²

1 - ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

2 – ГОУ ВПО РНИМУ им Н.И.Пирогова, Москва, Россия

Цель работы: оценить эффективность проведения эндоваскулярной эмболизации бронхиальных артерий (ЭЭБА) в лечении легочного кровотечения и кровохарканья у взрослых больных муковисцидозом (МВ).

Материалы и методы: ретроспективному анализу подвергнуты случаи проведения ЭЭБА у взрослых больных МВ госпитализированных в пульмонологическое отделение ГКБ № 57 с июля 2003 по июль 2012 года.

Оценивалось: частота рецидивов, продолжительность периода от времени проведения ЭЭБА до рецидива кровотечения/кровохарканья с помощью анализа Каплана Майера.

Результаты: 16 пациентам (8 мужчин) с МВ проведена 21 процедура ЭЭБА (14 больным – однократно, одному пациенту – дважды и одному – пять раз). Применялись следующие эмболизирующие материалы: тefлоновый велюр, спирали Джантурко, микроэмболы из поливинилалкоголя. В 16 процедурах эмболизирована одна бронхиальная артерия, в 3 - две, в 2 - более двух. Средний возраст на момент проведения ЭЭБА составил $26,8 \pm 5,2$ г, ОФВ1 $41,8 \pm 16,8$ % от должного и ФЖЕЛ $62,0 \pm 19,6$ % от должного. На момент анализа 6 (проведено 7 процедур ЭЭБА) из 16 больных умерло. Время с момента проведения ЭЭБА до момента смерти составило $7,2 \pm 5,0$ мес. За этот период среди умерших кровотечение/кровохарканье в прежнем объеме рецидивировало в одном случае, не являлось причиной смерти и потребовало повторной процедуры, в меньшем объеме – у 2 пациентов. Среди 10 живых больных у 7 кровохарканье рецидивировало: в 4 случаях в объеме значительно меньшем, чем до процедуры ЭЭБА, у 3 больных рецидивы кровохарканья/кровотечения сопровождалась прежним или большим объемом кровопотери, что потребовало у одного больного проведения еще 4х процедур ЭЭБА. Медиана времени от проведения ЭЭБА до рецидива среди живых составила 3,5 (8,5) мес.

Таким образом, у 4 больных (25%): 3 живых и 1 умершего кровотечение/кровохарканье рецидивировало в прежнем или большем объеме, у 6 (37,5%): 4 живых и 2 умерших - в ощутимо меньшем объеме, и у 6 (37,5%) возобновление кровохарканья не отмечалось. Анализ Каплана-Майера проведенный для 21 случая ЭЭБА, где под рецидивом понимали прежний или больший объем кровопотери продемонстрировал, что медиана времени

от момента проведения ЭЭБА до развития рецидива (т.н. периода «свободного» от кровохарканья/кровотечения) составила 12 мес (ДИ: 0,0 – 47,6мес)

Заключение. Эндоваскулярная эмболизация бронхиальных артерий у взрослых больных муковисцидозом позволяет у 75% больных предотвратить рецидив легочного кровотечения/кровохарканья в прежнем или большем объеме, что позволяет рекомендовать более широкое применение данной процедуры среди больных МВ.

•••••

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Красовский С.А.

ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

В последние годы в нашей стране увеличилось число больных муковисцидозом (МВ), инфицированных *Burkholderia ceracia complex* (*B.ceracia*). Зарубежные данные и собственный опыт показывает, что данная инфекция сопровождается наиболее неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью.

Цель: оценить выживаемость больных МВ в зависимости от характера грамотрицательного инфицирования дыхательных путей.

Материалы и методы: проанализированы данные взрослых больных МВ, состоящих на учете в НИИ Пульмонологии с ноября 1992 по январь 2013 года. Точкой начала инфицирования считалось время появления грамотрицательной микрофлоры в посевах мокроты с последующей хронизацией инфекции в соответствии с критериями центра МВ г. Лидс. Пациенты, хронически инфицированные только *S. aureus* и имеющие интермиттирующий высев различной грамотрицательной флорой исключались из анализа. Сформирована группа больных, инфицированных *B.ceracia* в монокультуре и/или с *S. aureus* и/или другой грамотрицательной флорой и группа пациентов, инфицированных различной грамотрицательной флорой, отличной от *B.ceracia*, как в монокультуре, так в сочетаниях между собой и/или с *S. aureus*. Выживаемость оценивалась с помощью кривой Каплана-Майера, различия между группами с помощью Long Rank Test.

Результаты: 302 пациента соответствовали критериям включения и исключения. Группа *B.ceracia*: 89 пациентов, среди них 65 живых со средним временем инфицирования $4,8 \pm 2,9$ лет (min - 1,2 г, max – 10,8 лет) и 24 умерших со средним временем инфицирования до момента смерти $3,6 \pm 3,5$ лет (min - 0,4 г, max – 14,9 лет). Группа non *B.ceracia*: 213 пациентов, среди них 152 живых со средним временем инфицирования $11,8 \pm 6,2$ г (min - 0,8 г, max – 28,0 лет), 61 умерший со средним временем инфицирования до момента смерти $8,7 \pm 5,2$ г (min - 1,0 г, max – 22,9 лет). Медиана выживаемости с момента инфицирования *B.ceracia* составила 12,6 лет (ДИ: 5,6-19,6г), что достоверно ниже ($p < 0,001$), чем с момента инфицирования другой грамотрицательной флорой, где она составила 22,9 г (ДИ: 19,2 - 26,7 г).

Заключение: настоящие данные подтверждают, что инфицирование дыхательных путей *B.ceracia* значительно уменьшает продолжительность жизни больных МВ, что диктует важность своевременных профилактических и лечебных мероприятий в отношении данной инфекции.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ОСЦИЛЛЯЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ ГНОЙНО - ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ**Красовский С.А., Усачева М.В., Амелина Е.Л., Самойленко В.А., Крылова Н.А.***ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия*

Цель настоящей работы – оценка эффективности усиления терапии высокочастотной осцилляцией грудной клетки в лечении обострения хронического гнойно-обструктивного бронхита у взрослых больных муковисцидозом (МВ).

Материалы и методы. В простое открытое сравнительное исследование были включены взрослые больные МВ, проходившие лечение в пульмонологическом отделении 57 ГКБ г. Москвы в связи с обострением гнойно-обструктивного бронхита. Основную группу составили 15 пациентов, которые наряду с традиционным лечением получали курсы вибрационно-компрессионной терапии с помощью аппарата Vest. В группу сравнения включено 16 больных, в схеме лечения которых применялась только стандартная медикаментозная терапия. Группы были сравнимы по основным антропометрическим, микробиологическим и функциональным данным. В исследовании приняли участие пациенты с хроническим инфицированием дыхательных путей грамотрицательной флорой. Среди больных в обеих группах доминировала смешанная легочно-кишечная форма заболевания.

До начала лечения и в последний день госпитализации оценивались: уровень С-реактивного белка, показатели спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ1, ПСВ), насыщение гемоглобина кислородом, антропометрические данные, толерантность к физической нагрузке в тесте с 6-минутной ходьбой и тяжесть одышки по шкале MRC

Все пациенты получали комбинированную антибактериальную терапию, заключающуюся в сочетании бета - лактамного антибиотика с аминогликозидом при инфицировании дыхательных путей *Paeruginosa* или с ко-тримоксазолом при инфицировании *V.серасiа*. Также по показаниям проводилась терапия бронхолитиками, отхаркивающими, в том числе дорназой-альфа, панкреатическими ферментами, желчегонными и макролидами в субингибирующих дозах. Курс лечения составил 12-14 дней.

Вибрационно-компрессионная терапия проводилась с помощью системы очистки дыхательных путей Vest, модель 10 (Hill-Rom Services, США). Всем пациентам основной группы проводилась терапия по 15 минут дважды в день с частотой вибрации 9-12 Гц и амплитудой 5-7 бар. Итого количество сеансов варьировало от 23 до 27.

Результаты. Достоверные изменения отмечены в обеих группах по всем показателям, характеризующий как объективный (данные спирометрии, пульсоксиметрии и толерантность к физической нагрузке), так и субъективный (тяжесть одышки по шкале MRC) респираторный статус. У большинства больных в обеих группах увеличилась масса тела и, соответственно, ИМТ. Достоверно снизилась у всех пациентов концентрация СРБ. Относительный прирост по ИМТ в основной группе: $0,29 \pm 0,25 \text{ кг/м}^2$, не отличался ($p=0,74$) от группы сравнения, где он составил – $0,32 \pm 0,28 \text{ кг/м}^2$. Тяжесть одышки симметрично изменилась в обеих группах. Также не было достоверных различий между группами по динамике ПСВ: $7,4 \pm 5,0 \text{ л/с}$ vs $5,1 \pm 4,3 \text{ л/с}$, $p=0,18$, насыщения гемоглобина кислородом: $3,0 \pm 1,0 \%$ vs $3,2 \pm 1,2\%$, $p=0,88$, уровня СРБ: $-15,4 \pm 7,3 \text{ мг/л}$ vs $-11,0 \pm 6,9 \text{ мг/л}$, $p=0,10$, расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой: $69,3 \pm 29,6 \text{ м}$ vs $79,7 \pm 33,6$, $p=0,37$, для основной группы и группы сравнения, соответственно. Достоверные различия

между группами были достигнуты только по динамике ОФВ1: $10,0 \pm 4,6\%$ vs $6,9 \pm 3,6\%$ ($p=0,04$) и ФЖЕЛ: $9,5 \pm 4,8$ vs $5,9 \pm 3,8 \%$ ($p=0,03$) для основной группы и группы сравнения, соответственно.

Заключение. Настоящие результаты демонстрируют, что включение вибродренажирования жилетом Vest в комплексное лечение обострения бронхолегочного процесса влечет достоверное улучшение бронхиальной проходимости, что может приводить к более эффективному купированию обострения.

•••••

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В МОСКОВСКОМ РЕГИОНЕ ЗА ПЕРИОД 2003-2012ГГ.**Красовский С.А.¹, Черняк А.В.¹, Никонова В.С.², Кондратьева Е.И.², Каширская Н.Ю.², Воронкова А.Ю.², Амелина Е.Л.¹, Капранов Н.И.², Шерман В.Д.², Шабалова Л.А.², Самойленко В.А.¹, Усачева М.В.¹, Семькин С.Ю.³, Симонова О.И.⁴, Авакян Л.В.³, Горинова Ю.В.⁴, Кусова З.А.²***1 - ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия**2 - НКО муковисцидоза МГНЦ РАМН, Москва, Россия**3 - Российская Детская Клиническая Больница Минздрава России, Москва, Россия**4 - НЦЗД РАМН, Москва, Россия*

Цель исследования: определить медиану выживаемости больных муковисцидозом Москвы и Московской области за период 2003-2012гг.

Материалы и методы: проанализированы амбулаторные карты и выписки из историй болезней пациентов с МВ г. Москвы и Московской области за период с 01.01.2003 по 31.12.2012. Диагноз муковисцидоза был установлен на основании неонатального скрининга, клинко-рентгенологических данных, семейного анамнеза, положительного потовой пробы и/или результатов генетического исследования. Продолжительность жизни (медиана выживаемости) больных муковисцидозом оценивали с помощью анализа выживаемости (кривой Каплана-Майера). Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение.

Результаты: за обозначенный период наблюдалось 448 пациентов (231 мужчина), из них 48 (10,7 %) больных умерло. Живые: средний возраст $13,3 \pm 10,1 \text{ г}$ (range: 0,3 – 63,2 г). Умершие: средний возраст смерти $17,0 \pm 9,5 \text{ г}$ (range: 0,3 – 40,3 г).

Медиана выживаемости по группе составила 39,5 лет.

Выводы: медиана выживаемости больных муковисцидозом среди больных г. Москвы и Московской области продолжает неизбежно расти, что отражает успехи в лечении данной нозологии в московских центрах муковисцидоза.

•••••

АТИПИЧНЫЙ ДЕБЮТ МУКОВИСЦИДОЗА В ГРУДНОМ ВОЗРАСТЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Т.Кристосдурян, Н.Г.Багдасарян, В.С.Багдасарян, С.А.Арутюнян

Кафедра педиатрии # 1 Ереванского Государственного Медицинского Университета, Центр Муковисцидоза

Витамин К- дефицитное состояние у детей первого полугодия продолжает оставаться важной медицинской проблемой во всем мире, а синдром кровоточивости при этом состоянии описывается в литературе термином витамин К-дефицитная кровоточивость (ВКДК). По времени возникновения и локализации кровотечения выделяют три типа этого синдрома: ранний, классический и поздний (Vitamin and Mineral Requirements, WHO, Food and Agriculture organization of the UN). Одной из многочисленных причин поздней ВКДК является муковисцидоз (Andrew Bush "Cystic Fibrosis in the 21st Century, 2006).

В качестве иллюстрации приводится история болезни ребенка С., госпитализированного в педиатрическое отделение # 1 университетской больницы "Мурацан" в трехмесячном возрасте. Из анамнеза-ребенок от соматически здоровых, молодых родителей, первой беременности с неосложненным течением. Роды срок, спонтанные, влагаличные. Неонатальный период без особенностей. Состояние при приеме тяжелое, на кожных покровах в области спины и груди экхимозы, выражены признаки внутричерепной гипертензии, негнущиеся конечности, запрокидывание головки, анизокория, тонико-клонические судороги. В биохимическом анализе крови отмечается увеличение протромбинового времени, индекса и международного нормализованного отношения (INR) на фоне умеренного повышения активности аминотрансфераз, нормальных значениях фибриногена, тромбоцитов и отсутствия отклонений данных УЗИ. Нейросонография выявила кровоизлияние в правых боковой желудочек. После исключения гематологической патологии ребенок переведен в нейрохирургическое отделение больницы "Сурб Аствацамайр". В последующем у ребенка отмечился навязчивый, коклюшеподобный кашель, задержка физического развития, по поводу чего направлен в Центр Муковисцидоза. Потовый тест оказался положительным, генетическое исследование обнаружило две мутации гена МВТР- 248AA>G, 2184delA. Заключение.

Таким образом МВ может дебютировать не только респираторными эпизодами и кишечными проявлениями, но и геморрагическими признаками.

•••••

ДИНАМИКА ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО СПЕКТРА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БРОНХОЛЕГОЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В ПЕРИОД 2010-2012 ГГ

А.В.Лазарева, Г.Г.Ломинадзе, О.И.Симонова, О.А.Крыжановская, Л.К.Катосова
ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва лаборатория микробиологии, отделение пульмонологии и аллергологии

Актуальность: использование новых, высокочувствительных методов выделения и идентификации, включая автоматизированные системы, позволили улучшить дифференциальную диагностику условно патогенной микрофлоры и выделять новые виды возбудителей инфекционного процесса при муковисцидозе (МВ), что диктует

поиск новых эффективных форм антибиотиков.

Цель: выявление новых микробных возбудителей хронического воспаления при муковисцидозе у детей.

Материалы и методы: за период с 2010 по 2012 гг было исследовано 616 биоматериалов (мокрота, фаринго-трахеальный аспират) от 232 детей с МВ, в возрасте от 4-х месяцев до 17 лет 11 месяцев. Идентификацию микрофлоры проводили классическими микробиологическими методами, в баканализаторе VITEK, на времяпролетном масс-спектрометре MALDI FLEX методом прямого профилирования.

Результаты: среди выделенных патогенов лидирующее положение в этиологии хронического бронхолегочного процесса занимает *Pseudomonas aeruginosa* – 32%, тогда как в предыдущие годы - 28,8%. На втором месте *Staphylococcus aureus*, по сравнению с предыдущими годами его роль как этиологического агента значительно снизилась с 43,8% до 28%. Значительно увеличилась роль *Achromobacter spp* – 7%, тогда как раньше он выделялся только у 1% больных МВ. Остальные микроорганизмы выделялись в 18%: *Haemophilus influenzae* – 5%, *Streptococcus pneumoniae* – 5%, *Stenotrophomonas maltophilia* – 4%, *Klebsiella spp* – 4% и прочие 15%: *Acinetobacter spp.* 4%, *Ps.fluorescens* 3%, *Moraxella catarrhalis* – 3%, *Serratia marcescens* – 2,5%, *Enterobacter spp* – 1%, *Burkholderia ceracia complex* – 1 %, *Pandoraea pnomenus* – 0,5%.

Микрофлора выделялась из бронхолегочного секрета в монокультуре - 63,4%, в микробных ассоциациях - 36,6%. *S. aureus* в половине случаев (50,2%) выделялся в монокультуре, а *P. aeruginosa* – в 53,6% случаев. Микробные ассоциации в большинстве случаев (52,4%) состояли из *S. aureus* + *P. aeruginosa*.

Заключение. Этиологический агент *P. aeruginosa* остается более значимым в хроническом воспалительном процессе при МВ. Увеличивается значение *Achromobacter spp*. Появился новый этиологический агент *Pandoraea pnomenus*, выделение которого у одного ребенка происходит постоянно на протяжении двух лет. Микробиологический мониторинг мокроты у больных МВ должен регулярно обновляться для постоянной коррекции антибактериальной терапии у этих пациентов.

•••••

МУКОВИСЦИДОЗ: ОСОБЕННОСТИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ.

М. А. Арустамян

ЕГМУ им. М. Гераци, Кафедра Педиатрии 1, Университетская клиника,, Мурацан, г.Ереван, Армения

В последние годы значительно возрос интерес к исследованию изменений функций щитовидной железы при неэндокринных заболеваниях. Целью настоящей работы явилось представление результатов обследования мальчика с муковисцидозом (МВ) у которого диагностирован гипотиреоз. Больной Артур А., 10 лет 1 мес. (2001 г.р.) находился на стационарном лечении в Центре МВ на базе отделения педиатрии Университетской клиники „Мурацан” с 26.11.2011 по 17.11.2011. Клинический диагноз: МВ, преимущественно легочная форма, среднетяжелое течение, обострение по бронхолегочному типу, субклинический гипотиреоз.

Жалобы при поступлении: мучительный, навязчивый кашель с трудноотделяемой мокротой желтого цвета, одышка при умеренной физической нагрузке, повышение

температуры до 37,5°C, слабость, головная боль, нарушение сна, резкое снижение аппетита. Из анамнеза: Ребенок от I беременности. Частые респираторные эпизоды с рождения. Диагноз МВ выставлен в возрасте 3 лет, подтвержден трехкратным положительным потовым тестом. При генетическом обследовании мутации не выявлены. (панель 26 европейских мутаций). Данные объективного осмотра: Состояние ребенка тяжелое по характеру заболевания, что обусловлено наличием дыхательной недостаточности и симптомами интоксикации. Самочувствие страдает - вялость, апатия, резкое снижение аппетита. При оценке по шкале Швахмана-Брасфильда состояние «среднетяжелое» - 50 баллов. Кожные покровы бледные с мраморным рисунком, суховатые, выражен акроцианоз. Видимые слизистые бледные, чистые. Грудная клетка бочкообразной формы. Частота дыхательных движений 25-26 в минуту, выражена одышка смешанного характера, SpO₂-82%. Перкуторно над всей поверхностью легких определяется коробочный звук. При аускультации на фоне жесткого дыхания по всем полям выслушиваются множество сухих свистящих хрипов, на фоне ослабленного дыхания над ограниченным участком легкого выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, выслушивается акцент 2 тона на легочной артерии. Тахикардия (чсс 130 в мин.). Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул - 1 раз в сутки, имеется склонность к запорам. Мочеиспускание не нарушено. В эндокринном статусе: Физическое развитие (ФР) выше среднего, гармоничное. Толщина подкожно-жировой клетчатки удовлетворительная. Щитовидная железа, пальпаторно не увеличена. Результаты проведенного обследования: Общий анализ крови при поступлении: лейкоцитоз; нейтрофилия, повышенное СОЭ. Биохимическое исследование крови: гипоальбуминемия, нормальный уровень трансаминаз, билирубина и его фракций. Общий анализ мочи, копрологическое исследование, УЗИ органов брюшной полости и почек: без видимой патологии. Рентгенограмма органов грудной клетки: неравномерное снижение прозрачности в обеих нижних прикорневых зонах выраженное с права, здесь же инфильтрация, сгущение и резкое усиление и деформация бронхиального рисунка с незначительными уровнями.

УЗИ щитовидной железы: без видимой патологии. Выявленные изменения в тиреоидном статусе были расценены нами как субклинический гипотиреоз. (Таб.1)

Обсуждение. Таким образом, полученные данные созвучны с мнением большинства исследователей: функциональное состояние щитовидной железы у детей больных муковисцидозом, характеризуется минимальной тиреоидной недостаточностью в периоде обострения заболевания и требует включения в комплексное обследование больных определения уровня тиреотропного гормона, наблюдения динамики педиатром и эндокринологом.

Таблица "Сравнительная характеристика параметров тиреостата"

Параметр	Больной с МВ	Референсный интервал
ТТГ мкМЕ/мл тиреотропный гормон	4,25	0,5-4,0
fT4 пмоль/л (свободный тироксин)	14,2	12-22



РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА МУКОВИСЦИДОЗ В ПЕРМСКОМ КРАЕ

Н.Б. Мерзлова¹, В.В. Шадрин¹, В.И. Курилова²

1 - Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

2 - Пермская краевая детская клиническая больница, Пермь, Россия

Цель исследования: Оценить результаты неонатального скрининга на муковисцидоз в Пермском крае.

Материалы и методы: В Пермском крае внедрен скрининг новорожденных на муковисцидоз (с 01.06.2006г.). Исследование иммуноореактивного трипсина (ИРТ) в пробах крови, высушенных в фильтровальной бумаге, проводилось с помощью наборов DELFIA Neonatal IRT kit (Финляндия). Для определения хлоридов в потовой жидкости применялся анализатор NANODUCT™ фирмы Wescor Inc. (США).

Результаты: На ИРТ обследовано 99,8% новорожденных (с июня 2006г. по декабрь 2012г.). Увеличение ИРТ более 70 нг/мл было выявлено у 3797 новорожденных (1,6% от всех рожденных с 01.06.2006г. по 31.12.2012г.): в 2006г. (с июня по декабрь) у 375 детей, в 2007г. - у 410, в 2008г. - у 497, в 2009г. - у 526, в 2010г. - у 655, в 2011г. - у 749, в 2012г. - у 585 новорожденных. Увеличение ИРТ более 40 нг/мл при ретесте было отмечено у 587 детей (0,2% от всех рожденных с 01.06.2006г. по 31.12.2012г.): в 2006г. (с июня по декабрь) у 93, в 2007г. - у 48, в 2008г. - у 95, в 2009г. - у 103, в 2010г. - у 104, в 2011г. - у 72, в 2012г. - у 63 детей. После проведения потового теста диагноз муковисцидоз был подтвержден у 15 детей (0,4% от всех детей с неонатальной гипертрипсиногемией и 2,5% от детей с повышенными значениями ИРТ при ретесте): в 2006г. (с июня по декабрь) у 1, в 2007г. - у 1, в 2008г. - у 4, в 2009г. - у 2, в 2010г. - у 2, в 2011г. - у 2, в 2012г. - у 3 детей. Не проведен ретест или потовый тест у 2 % детей по причинам переезда детей в другие регионы, смерти детей или отказа родителей от дальнейшего обследования. Уровень ИРТ у детей с подтвержденным диагнозом муковисцидоз составил от 78,5 нг/мл до 485,8 нг/мл, в среднем, 217,1 ± 135,8 нг/мл. При ретесте показатели ИРТ составили 41,0 - 489,9 нг/мл, в среднем, 183,0 ± 136,7 нг/мл. Дети с установленным диагнозом муковисцидоз прошли комплексное обследование в Пермской краевой детской клинической больнице и получили необходимую терапию. Все дети имели смешанную (легочно-кишечную) форму заболевания, со средней степенью тяжести наблюдались 7 детей, с тяжелой - 8 пациентов. Двое больных с муковисцидозом, смешанной формой, тяжелым течением умерли в возрасте 3 месяцев и 9 месяцев. Ложноотрицательных результатов ИРТ на сегодняшний день не зафиксировано. Поздней диагностики муковисцидоза у детей, рожденных со второй половины 2006 г. на момент анализа не было. У детей с выявленной неонатальной гипертрипсиногемией отмечены летальные исходы в раннем неонатальном и вначале позднего неонатального периодов. Анализ показал, что всего умер 51 ребенок (1,3% от всех детей с гипертрипсиногемией): в 2006г. (с июня по декабрь) - 5 детей, в 2007г. - 15, в 2008г. - 8, в 2009г. - 5, в 2010г. - 7, в 2011г. - 2, в 2012г. - 9 новорожденных. Среди выясненных причин смерти отмечены сепсис и врожденные пороки развития внутренних органов.

Заключение: Проведение скрининга новорожденных на муковисцидоз способствовало ранней диагностике этого заболевания. Диагноз муковисцидоз был подтвержден у 0,4% детей от всех новорожденных с неонатальной гипертрипсиногемией и 2,5% от детей с повышенными значениями ИРТ при ретесте. У больных, выявленных путем скрининга в 53% случаев отмечалось тяжелое течение заболевания.

ИТОГИ МАССОВОГО СКРИНИНГА НОВОРОЖДЕННЫХ НА МУКОВИСЦИДОЗ В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Л.П. Назаренко¹, А.А. Рудко¹, С.Л. Вовк¹, О.Н. Одиноква¹, А.М. Никонов², Т.Ю. Елизарьева³, Т.Н. Самойлова⁴, С.В. Сосницкая⁵, Е.Р. Еремина⁶, Н.Ю. Герасименко⁷, О.С. Омзар⁸, О.К. Тогочакова⁹

1 - ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН, г. Томск; 2 - КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», МГКг.Барнаул; 3 - КГУЗ «Красноярский краевой консультативно-диагностический центр», г.Красноярск; 4 - Иркутский областной перинатальный центр, МГК, г. Иркутск; 5 - Центр планирования семьи и репродукции, МГК, г.Новосибирск; 6 - ГУЗ «Республиканский перинатальный центр, МГК, г.Улан-Удэ; 7 - Омская областная клиническая больница, МГК, г.Омск; 8 - ГРУЗ «Республиканская больница №3», МГК, г. Кызыл; 9 - Республиканский центр планирования семьи, МГК, г.Абакан

Преклиническая диагностика наследственных болезней обмена (НБО) у новорожденных осуществляется путем организации системы массовой диагностики наследственных болезней обмена. В России такая система функционирует в течение 27 лет на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз и множественными публикациями доказан экономический эффект для государства и моральный эффект для семьи. С июня 2006 года в массовый скрининг были включены дополнительно ещё три заболевания: муковисцидоз, аденогенитальный синдром и галактоземия.

Цель исследования: подведение итогов массового скрининга новорожденных на муковисцидоз в Сибирском Федеральном округе (СФО) за 6 лет.

Результаты: в таблице приведены частоты муковисцидоза среди новорожденных в СФО

Таблица 1

Частота муковисцидоза по данным скрининга новорожденных в Сибирском Федеральном округе России

Регион (республика, край, область)	Частота муковисцидоза
Республика Тыва	1:15325
Республика Хакасия	1: 5814
Республика Бурятия	1:28779
Красноярский край	1:6109
Алтайский край	1:7213
Новосибирская область	1: 7070
Томская область	1: 6839
Омская область	1:8190
Иркутская область	1:12337
Итого:	1:7467

Выводы: Раннее выявление семей с муковисцидозом, через скрининг новорожденных позволяет определить частоту муковисцидоза в СФО (1: 7467). Колебания частот по региону (табл.1) связана с невыполнением алгоритма обследования в выявленной группе повышенного риска – не явка на повторное исследование .

ЛИЧНЫЙ ОПЫТ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ – РЕАБИЛИТАЦИЯ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

Г.Н. Московцев

Институт специальной педагогики и психологии им. Р. Валленберга, Санкт-Петербург, Россия.

Цель сообщения – обсуждение личного опыта автора по реабилитации последствий обострения муковисцидоза в домашних условиях.

Диагноз автора: муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение, двусторонние распространенные бронхоэктазы, вторичный хронический обструктивный гнойный бронхит, внешне-секреторная недостаточность поджелудочной железы. Осложнения: дыхательная недостаточность 2-3 ст., кровохарканье и другие.

Возраст на время начала регулярного применения автором составленного им с учетом индивидуальных особенностей комплекса кинезитерапии и медикаментозных методов профилактики – 22 года. Комплекс был начат в январе 2010, после тяжелого обострения и месячного пребывания в больницах. Стационарный курс лечения включал применение антибиотиков и других препаратов (меронем, амикацин, вентолин, атровент, пульмикорт, пульмозим, амброгексал, креон, урсосан, бифиформ, фамотидин). На фоне проведенной терапии состояние улучшилось.

Однако после выписки было отмечено резкое снижение веса, тахикардия (пульс в покое превышал 100), общая слабость и ухудшение самочувствия. Снизились сатурационные параметры: в период обострения степень насыщения гемоглобина крови кислородом опускалась ниже 88%, требовалось круглосуточное использование кислорода. После выписки сатурация составляла 92% (при норме 97%).

Регулярное применение комплекса было начато сразу после выписки (январь 2010г) и продолжается по настоящее время. Состав выполняемого комплекса представлен ниже в Таблицах 1 и 2. Упражнения и измерения проводятся ежедневно, упражнения занимают 7-9 часов в день. Ежедневно до занятий для очищения носовых ходов делается «нозальный душ». Дозировка упражнений варьируется исходя из состояния и самочувствия. В течение проведения каждого сеанса кинезитерапии постепенно, по глотку выпивается 200 – 400 мл воды.

Результаты, полученные после года регулярных занятий (данные на декабрь 2010г). Пульс в покое снизился со 100 до 55-60 ударов в минуту. Вес нормализовался и составляет 63-64кг при росте 173см (индекс массы тела 20-21). Показатели пикфлоуметрии возросли с 560 до 640. Количество откашливаемой в сутки мокроты в течение года колебалось (максимум 250мл), в последний месяц составляет 30-50мл. Сатурация (по пульсоксиметру) повысилась с 90-92 до 95-97. Экскурсия грудной клетки увеличилась с 5 до 7см. Показатель объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) возрос до 54% (минимальное значение 2009г – 29%). Кроме того улучшилось общее самочувствие, повысилось настроение, исчез кашель, отдышка и в течение года не было обострений, сопровождавшихся повышением температуры (ранее они наблюдались по 3-6 раз в год).

Таким образом, регулярное применение разработанного комплекса в сочетании с медикаментозными методами дало положительный результат и может быть рекомендовано к дальнейшему использованию.

Более подробно комплекс представлен в книге «Я дышу или муковисцидоз изнутри».

Автор проводит онлайн-консультации по кинезитерапии.

Адрес для контактов: George.moskovtsev@gmail.com

Таблица 1. Ежедневный комплекс занятий
(проводится по 2 раза в день, общая продолжительность ежедневных
упражнений без дополнительных средств реабилитации 6-9 часов в день)

Упражнение (процедура)	Дозировка	Методические указания
Подготовительная часть		
1. Упражнения, направленные на тренировку межреберных дыхательных мышц, диафрагмы и мышц живота («сантиметр»)	5 – 15 раз, с освоением число повторов увеличивается	С сантиметровой лентой: вдох, пауза с задержкой дыхания и плавный выдох через нос или чуть приоткрытый рот
2. Общеразвивающие упражнения	10 минут	В основном - упражнения на развитие грудной клетки
2. Упражнения на гимнастических мячах	5-10 минут	Дыхательные упражнения с подпрыгивания, вращениями, раскачиваниями
3. Ингаляция с бронхолитиком для расширения и улучшения проходимости бронхов	10 минут	Подбор бронхолитика по индивидуальным показаниям
4. Ингаляция с муколитиком для разжижения мокроты	10 минут	Небулайзерная терапия: пульмозим. Желательно, использовать небулайзер со встроенным флаттером
Основная часть		
1. Постуральный дренаж из различных положений с целью облегчения эвакуации мокроты	70 минут 4 позы по 7 повторов	Позы для каждого следующего комплекса можно менять, подбирая для себя оптимальные
2. Аутогенный дренаж для эвакуации мокроты	50 - 70 минут, до отхода мокроты	Вдох через нос – пауза - выдох через нос или рот
Заключительная часть		
1. Ингаляция с антибиотиком для обеззараживания остатков мокроты	20 - 25 минут	Небулайзерная терапия: Тоби (28 дней процедуры, 28 дней перерыв)
2. Расслабление	2 – 5 минут	Дыхание ровное, глубокое

Таблица 2. Дополнительные средства реабилитации

1. Банная терапия	1 раз в неделю, 60-90 минут	Число и длительность заходов в парную – по самочувствию
2. Дозированная ходьба или дозированный бег	40 минут (ходьба) или 20 мин (бег), ежедневно	Скорость и расстояние – по самочувствию (бег включен в летний период, после 6 месяцев занятий комплексом)
3. Кислородотерапия	10 часов в ночное время	Поток кислорода 1,5 литра в минуту
4. Высококалорийное питание	Дополнительно до 1000 ккалорий в день	Специальные питательные смеси: скандишейк
5. Спортивные балльные танцы	60-90 минут, 2 раза в неделю	Включены после 8 месяцев занятий комплексом

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.

Неретина А.Ф., Леднёва В.С., Петрова И.В.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, областной центр реабилитации детей и подростков с ограниченными возможностями «Парус Надежды»

Муковисцидоз представляет собой полисистемную патологию, характеризующуюся прогрессирующим повреждением многих органов и систем. Тяжёлое течение муковисцидоза приводит к инвалидизации больных, летальным исходам.

Ключевое значение для оптимального лечения пациентов и исхода заболевания приобретает централизованная организация специализированной помощи с участием подготовленных и опытных медицинских специалистов. Стандарты специализированной помощи предусматривают клиническую оценку и выявление осложнений, оптимальные методы лечения, а также реабилитации для обеспечения максимально благоприятного исхода заболевания.

Муковисцидоз нарушает рост и развитие больных детей, препятствует приобретению ими возрастных навыков, затрудняет воспитание и обучение, ведёт к изоляции и социальной депривации.

Ограничение жизнедеятельности больных муковисцидозом представляет важную медико-социальную, психолого-педагогическую и экономическую проблему. Весьма важную роль в решении этих проблем имеет ранняя и долговременная реабилитация этого сложного контингента пациентов, поскольку от эффективности реабилитации во многом зависит дальнейшее течение болезни, уровень качества жизни.

В связи с непрерывным ростом ребёнка реабилитация в педиатрии имеет свои особенности, т.к. она обеспечивает не только восстановление утраченных функций, но и дальнейшее возрастное развитие всех систем, во многом предупреждая или существенно сглаживая задержку, дисгармоничность развития.

Восстановительная терапия включает комплекс медицинских, психолого-педагогических мероприятий, направленных на максимально полную адаптацию ребёнка к окружающей среде, на устранение социальной недостаточности.

Мы располагаем многолетним опытом успешного выполнения программы реабилитации детей, страдающих муковисцидозом, в условиях областного Центра реабилитации детей и подростков с ограниченными возможностями, где осуществляется медицинская, психолого-педагогическая, трудовая и социальная реабилитация детей и подростков. В отделении медико-социальной реабилитации работают опытные врачи-пульмонологи, невропатологи, психиатры, педиатры, физиотерапевты, врачи ЛФК, стоматологи, все они, по-сути, являются врачами –реабилитологами, владеющими многими методами обследования и лечения. Знание врачами, медсёстрами, массажистами новейших методик позволяет в полном объёме использовать современное реабилитационное оборудование Центра.

В процессе совместной работы врачей, психологов, педагогов сформирован многоуровневый комплекс долговременной реабилитации.

Больные направляются в центр с верифицированным диагнозом муковисцидоза после полного обследования в стационаре или поликлинике, что позволяет планировать и проводить индивидуальный дифференцированный подход к восстановительным мероприятиям.

С первых же дней восстановительных мероприятий у ребёнка или подростка

врачами, педагогами, психологами выделяются максимально выраженные и значимые изменения респираторной, пищеварительной систем, нарушения или отклонения в психоневрологическом развитии, отставание в формировании социально-бытовых навыков. Комплекс медицинских мероприятий планируется с учётом возраста, тяжести заболевания, его осложнений, сопутствующей патологии, степени обратимости функциональных нарушений.

Оснащение Центра современным оборудованием отечественного и импортного производства позволяет использовать новейшие методы физиотерапевтической реабилитации. Отделение располагает кабинетом электро-светолечения, залом подводного массажа, бассейном, солярием, кабинетами лазеро- и иглорефлексотерапии.

Физиотерапевтические методы обязательно сочетаются с лечебной физкультурой, массажем. С помощью родительской ассоциации больных детей оборудован кабинет кинезитерапии, что позволило проводить процедуру и обучить родителей правильному проведению этой важнейшей манипуляции.

Социальная характеристика семьи, семейных взаимоотношений, образование родителей, особенности воспитания учитываются педагогами Центра при планировании коррекционно-воспитательной работы с детьми и родителями. Индивидуальные программы включают мероприятия, моделирующие новые виды отношений, включают в себя развивающую, игровую и культурную программы. Формированию нормативных отношений способствуют предлагаемые образцы, которые демонстрируют психологи и педагоги. Ещё одно направление Центра – семейное консультирование, которое включает психотерапию нарушений психологического состояния членов семьи, организацию родительских «групп поддержки», школу для родителей.

Психологические аспекты реабилитации предусматривают консультации психолога, по показаниям – психиатра, тренинг, психокоррекцию, сочетание всех видов музыка- и светотерапии. Психологи обучают больных самоконтролю, саморегуляции.

Дети активно включаются в творческий процесс на театральных, вокально-хоровых, музыкально-хоровых занятиях. С целью формирования качества творческой личности используется методика коллективных творческих мероприятий. В коллективную творческую деятельность вовлекаются родители, что способствует гармонизации родительско-детских отношений. Перед педагогами и психологами стоит задача помочь ребёнку, его родителям осознать его творческий потенциал, интерес окружающих к нему, обрести надежду на успешную интеграцию в социальную среду.

Такой комплекс реабилитационных мероприятий, безусловно, способствует повышению качества жизни. Следует подчеркнуть необходимость как можно раннего и систематического начала коррекционно-педагогической работы, определить как ведущую - роль родителей, прежде всего, матери в процессе реабилитации, принцип игротерапии и игропедагогики как один из способов устойчивой мотивации у ребёнка к пожизненной борьбе за своего здоровье.

Отделение трудовой и профессиональной реабилитации знакомит подростков с миром профессий, помогает в профессиональном самоопределении, корректирует неадекватные профессиональные интересы и намерения.

Комплексная реабилитация предусматривает активное участие в этом процессе социальных работников, которые ориентированы на оказание поддержки семьям, воспитывающим ребёнка с ограниченными возможностями.

Эффективность реабилитационных мероприятий должна рассматриваться в

медицинском, психолого-педагогическом и социальном аспектах.

Медицинский аспект эффективности реабилитационных программ включает клинико-функциональные критерии, положительную динамику антропометрических показателей, снижение числа обострений, кратности ОРВИ за год, уменьшение числа госпитализаций, пропусков посещений ДДУ и школы.

Эффективность психолого-педагогической работы заключается в улучшении эмоционального фона, рациональном разрешении конфликтов в семьях, наличии сопереживаемости, уменьшении невротоподобных расстройств, п о в ы ш е н и и уровня реабилитационной компетентности родителей.

Социальный аспект эффективности комплексной реабилитации состоит в сокращении трудопотерь родителей, снижении затрат на лечение больных, возможности обучения, интеграции детей и подростков в среду сверстников.

•••••

ВИТАМИН – Е, БЕЛКОВО- ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.

В.С.Никонова, Н.Е.Шелепнева, Н.И.Капранов

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН г. Москва

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у больных муковисцидозом, вызывает нарушения всасывания жиров и жирорастворимых витаминов А, D, Е и К. С введением в терапию в неонатальный период заместительной терапии панкреатическими ферментами витамин - дефицитные состояния стали встречаться значительно реже. Тем не менее, мы хотим подчеркнуть роль дефицита витамина Е в развитии анемии у больных муковисцидозом в раннем младенческом возрасте. По данным иностранной литературы гипоальбуминемия и низкий уровень α-токоферола сыворотки крови, у детей больных муковисцидозом, выявленных в результате скрининга, в первые 3 месяца жизни встречается с частотой 36% и 38%, соответственно, в то время, как белково- и витамин – Е дефицитная гемолитическая анемия развивается только у 4% детей с тяжелой панкреатической недостаточностью. Влияние дополнительных факторов, таких как дефицит железа, может объяснить расхождение между частотой биохимического дефицита витамина Е и развитием клинически значимой анемии у детей раннего возраста, больных муковисцидозом.

Oski и Varness считают, что производство некоторых метаболитов кишечными бактериями, при окислительных процессах в кишечнике в период диареи, развивающейся при тяжелой панкреатической недостаточности, следует рассматривать как наследственно обусловленные факторы, влияющие на окислительно-индуцированное повреждение клеток красной крови, что приводит к клинически выраженному гемолизу при витамин-Е-дефицитных состояниях у больных МВ.

Витамин Е присутствует во всех клеточных мембранах и выступает в качестве очень важного антиоксиданта, снижающего воздействие свободных радикалов кислорода, образующихся при перекисном окислении липидов. У больных муковисцидозом при бактериальной инфекции и хроническом воспалении увеличивается перекисное окисление липидов, что усугубляет окислительный стресс и приводит к дефициту витамина Е.

Цель: Оценка частоты встречаемости витамин Е дефицитной гемолитической анемии.

Подбор методов коррекции данного состояния.

Материалы и методы: Под нашим наблюдением находились 12 детей (3,74%), больных МВ с витамином Е, белководефицитной анемией в возрасте от 46 до 105 (\pm 31,4), средний возраст составил 75,67 дней жизни. Уровень гемоглобина от 82 до 95, в среднем 92,83 г/л, эритроцитов от 2,59 до 3,3 млн/мкл (в среднем 3,11), гипопроотеинемией от 41 до 54, (ср.46,5 г/л), дефицитом витамина Е сыворотки крови менее 0,6 мг/дл, уровень сывороточного железа у всех пациентов был в пределах нормы. Проводилась терапия белковым обогатителем грудного молока Friso и α -токоферолом в двойной возрастной дозировке.

Результаты: На фоне проводимой терапии в течение от 52 до 185 (в среднем 106) дней уровень гемоглобина, общего белка, витамина Е повысились до нормальных значений без дополнительного назначения крове - и плазмозаместительной терапии. У детей, с уровнем гемоглобина ниже 90 г/л, длительность корректирующей терапии витамином Е и белковым обогатителем была дольше в среднем на 81(\pm 21) день.

Выводы: Количество больных с гемолитической витамин Е и белково-дефицитной анемией сопоставимо с данными иностранной литературы. Необходим регулярный контроль уровня гемоглобина, витамина Е, протеинов сыворотки крови у детей первого полугодия жизни. Расчет коррекционных доз для перорального введения витамином Е и увеличенной белковой нагрузкой обогатителями грудного молока требует дальнейших исследований.



НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Л.С. Орешко², Т.Е. Гембицкая¹, М.С. Журавлева²

1 - НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия 2 - СЗГМУ имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Нутриционный статус больных муковисцидозом имеет важное клиническое значение. Главными факторами, влияющими на баланс физического статуса, являются экзокринная недостаточность поджелудочной железы, чрезмерная продукция слизи энтероцитами, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, повышение энергетических потребностей организма и персистенция хронической респираторной инфекции. Согласно данным литературы массоростовые показатели, нутриционный статус и показатели функции внешнего дыхания считаются критериями, определяющими клиническое состояние и прогноз заболевания [Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, 2009].

Цель исследования: изучение взаимосвязи нутриционного статуса и показателей функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось у 13 больных муковисцидозом, смешанной формы, вне обострения бронхолегочного процесса в возрасте от 18 до 35 лет, среди них 8 мужчин и 5 женщин. Средний возраст пациентов составил 25,9 лет. Всем пациентам проведено соматометрическое исследование (рост, вес, индекс массы тела, окружность плеча, толщина кожно-жировой складки над трицепсом), биоимпедансный анализ состава организма, функция внешнего дыхания. Статистический анализ полученных данных проведён с использованием Excel 2010.

Результаты исследования. По данным соматометрического исследования у 10 обследованных выявлен нормальный индекс массы тела, у 3-х – низкий индекс массы тела менее 18,5 кг/м²; у 4 – нормальные величины окружности плеча, у 9 – низкие величины окружности плеча (менее 26 см у мужчин и 25 см у женщин); у 8 – нормальные величины толщины кожно-жировой складки на трицепсом, у 5 – низкие величины толщины кожно-жировой складки над трицепсом (менее 9,5 мм у мужчин и 13 мм у женщин). Результаты биоимпедансометрии показали, что нормальное содержание жировой ткани обнаружено у 9 пациентов, а снижение ее менее 15 % у мужчин и 18 % у женщин лишь у 4 больных; в то время как недостаточное содержание безжировой массы тела менее 55 кг у мужчин и 40 кг у женщин обнаружено у 9 пациентов, а содержание безжировой массы тела в пределах нормы определяли у 4 пациентов. Дефицит безжировой массы тела при нормальных индексе массы тела и количестве жировой ткани наблюдался у 6 обследованных. Нарушения функции внешнего дыхания у обследованных наблюдались как по рестриктивному, так и обструктивному типу (ЖЕЛ менее 85 %, ОФВ1 менее 75 %, индекс Тиффно менее 65 %) у 11 обследованных. Между содержанием безжировой массы тела и показателями функции внешнего дыхания была установлена прямая корреляционная связь ($r=0,74$), в то время как между содержанием жировой массы тела и показателями функции внешнего дыхания корреляционной связи не наблюдалось.

Выводы: У больных муковисцидозом обнаружены клинические симптомы нарушения нутриционного статуса по типу алиментарного маразма, а именно дефицит жиров, белковая недостаточность на фоне нормальных значений массоростовых параметров. Согласно полученным данным белковая недостаточность является неблагоприятным клиническим критерием течения заболевания, что служит основанием включения в рацион питания специализированной нутриционной поддержки с целью улучшения функции внешнего дыхания.



ТАЛАССОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

А.В. Орлов, О.А. Ушатская

Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия.

При талассотерапии (лечебное применение морских купаний) происходят фазные изменения терморегуляции больного. В первую фазу (рефлекторную) из-за внезапного охлаждения тела у пациента возникает спазм сосудов кожи и расширение глубоких сосудов внутренних органов, что сопровождается брадикардией, брадипноэ и повышением кровяного давления. Во вторую фазу (реактивную) за счет активации обмена веществ повышается теплопродукция, расширяются сосуды кожи, углубляется дыхание, повышается степень утилизации кислорода. В третью фазу (длительное пребывание в воде вредное для пациента) наступает вторичное охлаждение с ознобом, парезом сосудов (цианоз), что может привести к обострению болезни.

У пациентов с бронхолегочными заболеваниями считается допустимой нагрузка от 100 КДж*м (слабая) до 140 КДж*м (средняя). Это достигается купанием при 250С от 1,5 до 7 минут. При отсутствии контроля (самостоятельное купание) пациенты проводят в воде от 10 до 20 минут.

Целью настоящей работы явилось изучение реакции на купание у пациентов с муковисцидозом. Задача: выбор оптимальных режимов летнего купания.

Во время выезда на летний оздоровительный отдых в Евпаторию и Анапу у пациентов с муковисцидозом проведен контроль показателей пульса, артериального давления (АД), SpO₂ и показателей функции внешнего дыхания (ФВД) при купании в воде 250С.

Исследовано 25 детей в возрасте от 6 до 17 лет со среднетяжелым и тяжелым течением муковисцидоза.

Указанные показатели исследовались до купания и сразу после выхода из воды.

Длительность пребывания в воде 250С составляла 15 минут (10 человек), 10 минут (9 человек) и 7 минут (6 человек).

При длительности купания 7 минут показатели ФВД и SpO₂ либо увеличивались, либо не изменялись, показатели пульса и АД не изменялись у 4 пациентов и увеличивались в пределах 15-20% у 2 пациентов.

При длительности купания 10 минут у 2 пациентов показатели ФВД снизились на 15-20%, у 7 не изменились. Показатели SpO₂ снизились с 96-97% до 93-92% у 2 детей, у 7 не изменились. У 2 детей отмечена брадикардия и снижение АД.

При длительности купания 15 минут у 4 пациентов (из 10) произошло снижение показателей ФВД на 20-30%, у 3 снижение показателей SpO₂ до 92-88%, у 2 отмечено снижение АД и брадикардия. В этой группе 6 пациентов были старше 14 лет).

Таким образом, проведенные исследования подтверждают, что у детей с муковисцидозом купание более 7 минут при температуре воды 250С может иметь отрицательное влияние на их здоровье. Более низкая температура воды не позволяет проводить талассотерапию. Например температура 200С позволяет пациентам проводить в воде не более 1,5 минут.

Выводы: пациентам с муковисцидозом требуется врачебный контроль морских купаний для предотвращения отрицательного влияния переохлаждения. Наиболее высокая температура воды (250С), которая отмечалась в период оздоровительного отдыха группы в Крыму и на Кавказе в августе не позволяет проводить купание более 7 минут за один раз.

•••••

АНАЛИЗ РЕДКИХ МУТАНТНЫХ АЛЛЕЛЕЙ В ГЕНЕ CFTR У РОССИЙСКИХ БОЛЬНЫХ

Н.В. Петрова, Т.А. Васильева, Е.Е. Тимковская, Р.А. Зинченко

Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской Академии медицинских наук, Москва, Россия

Муковисцидоз – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена CFTR (муковисцидозного трансмембранного регулятора), кодирующего трансмембранный белок, формирующий хлорный канал в мембранах эпителиальных клеток [OMIM #602421]. На сегодняшний день описано более 1800 мутаций гена CFTR, ответственных за развитие симптомов данного заболевания. Спектры различных мутаций и полиморфизмов гена CFTR обладают выраженной популяционной специфичностью. В результате ранее проведенного исследования более 1500 пациентов было показано, что у больных МВ в России 24 мутации охватывают до 75% всех мутантных аллелей гена CFTR: F508del – 53,5%, CFTRdele2,3(21kb) – 6,8%, 3849+10kbC-T – 2,4%, W1282X – 2,1%, 2143delT – 1,9%, 2184insA – 1,9%, 1677delTA – 1,8%, N1303K – 1,7%, G542X – 1,2%, R334W – 0,7%, L138ins – 0,6%, 394delTT – 0,6%, S1196X – 0,6%,

3821delT – 0,4%, 621+1G>T – 0,09%, 604insA – 0,14%, G85E – 0,14%, R347P – 0,09%, R553X – 0,04%, 2183AA>G – 0,14%, R117H – 0,09%, 2789+5G>A – 0,14%, 3667insTCAA – 0,04%, 3849delGT – 0,18%. Таким образом, около 25% аллелей гена CFTR в России остаются неопределенными.

Дальнейший поиск мутаций в гене CFTR является приоритетной задачей в России, поскольку в ряде случаев позволит уточнить диагноз, усовершенствовать подходы пренатальной диагностики, способствовать повышению качества медико-генетического консультирования и разработке методов лечения пациентов. В исследовании использованы ДНК-пробы 10 больных муковисцидозом, у которых в результате предшествующего скрининга частых мутаций в гене CFTR, проведенного в лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН, не выявлена одна или обе патологические мутации. Методом прямого секвенирования осуществлен поиск мутаций в кодирующей части гена CFTR, состоящей из 27 экзонов, и областях экзон-интронных соединений. Методом мультиплексного флуоресцентного ПЦП анализа (MLPA), позволяющего одновременно проводить количественную оценку нескольких экзонов гена, проведен поиск протяженных делеции-инсерций, детекция которых невозможна с помощью стандартных методов поиска мутаций. Методом секвенирования были выявлены ранее описанные мутации: 712-1G>T (1), E92K (1), S466X(TGA) (2), R1070Q (1), Y569D (1), R1070P (1) и мутации, обнаруженные впервые: с.1725delT (1), с.1262C (1), р.Tyr84X (1), с.264_268delATAT (1). У двух пациентов методом MLPA подтверждено наличие обширных перестроек гена CFTR: в одном случае делеция, включающая экзоны от ба до 10, в другом – делеция, охватывающая область гена с 1 по 4 и от ба по 10 экзоны.

Таким образом, удалось выявить оба мутантных аллеля гена CFTR у исследуемых девяти из десяти пациентов с муковисцидозом. Генотипы представлены в таблице 1.

У одного пациента второй мутантный аллель не идентифицирован, это может быть обусловлено расположением мутации либо во внутренних регионах интронов, либо в регуляторных областях гена CFTR, либо в регуляторных регионах вне гена CFTR.

Таблица 1. Генотипы больных муковисцидозом

1	F508del/712-1G>T
2	F508del/E92K
3	F508del/c.1725delT
4	S466X(TGA)/R1070Q
5	F508del/c.1262C
6	R334W /Y569D
7	del 1-4_6a-10 ex /p.Tyr84X
8	F508del/del 5-10 ex
9	N1303K/S466X/R1070P
10	c.264_268delATAT/ни

•••••

АНАЛИЗ РАБОТЫ ЦЕНТРА МУКОВИСЦИДОЗА ГОРОДА ОМСКА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.

Н.А. Полянская¹, Т.И. Сафонова², Е.Б. Павлинова¹, А.П. Брейль², Т.Ю. Корнеева², А.А. Шевлякова².

1 - Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия.

2 - Областная детская клиническая больница, Омск, Россия.

В областной детской клинической больнице города Омска с 1995 года функционирует Центр муковисцидоза (МВ). Основной задачей Центра является создание условий для качественного медицинского обеспечения больных МВ, соответствующего современным достижениям медицинской науки и практики.

Цель: провести анализ показателей работы Центра муковисцидоза в период с 2010 по 2012 годы.

Материалы и методы: Данное исследование проведено на базе Центра МВ областной детской клинической больницы г. Омска

В настоящее время в Центре МВ г. Омска наблюдается 35 детей - 7 детей из районов Омской области и 28 детей из г. Омска, в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, (средний возраст пациентов - 6,4 лет) дети в возрасте до 1 года - 8,6%, 1-3 года - 20%, 3-7 лет - 20%, 7-10 лет - 28,5%, 10-15 лет - 14,3%, 15-18 - 8,6%.

Средний возраст диагностики МВ составляет - 0,72 года. У большинства пациентов диагноз был поставлен на основании клинической симптоматики в 71,9%, на основании данных неонатального скрининга в 28,1% случаев. У всех детей наличие заболевания подтверждено с помощью генетического исследования мутаций гена МВТР (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости). Наиболее часто встречалась мутация F508del (50 %), характерная для лиц европейского происхождения. Среди других мутаций в 18,8% - S542X+ F508del, Δ21KB+ F508del - 12,5%, 1303K+ F508del - 9,4%, Δ2184insA - 9,4%.

Актуальной эпидемиологической проблемой в Центре МВ является большое количество пациентов с хронической инфекцией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*. Число таких больных, наблюдающихся в нашем центре, составляет - 62,5%. Положительным признаком является отсутствие в высеве у больных возбудителя *Burkholderia cerasia*.

При анализе симптомов, с которых манифестирует заболевание, одним из первых был, респираторный синдром в 50% случаев, в 40,6% - кишечный синдром, и в 9,4% - жалобы отмечались со стороны бронхолегочной системы и желудочнокишечного тракта, что определяет группы высокого риска по МВ. Помимо основных проявлений заболевания у 90,6% отмечалась такая сопутствующая патология как хронический аденоидит, синусит, гепатоз.

Диспансеризация больных МВ в нашем Центре проводится не реже 1 раза в квартал по типу однодневного стационара. Разработаны индивидуальные карты наблюдения, учитывающие особенности клинического обследования этого заболевания. Во время диспансерного дня ребёнку с МВ проводится оценка физического развития, контроль качества проведения кинезитерапии, оценка калорийности питания, при необходимости - коррекция диеты, а также дополнительные исследования: посев мокроты, копроскопия, определение функции внешнего дыхания, рентгенография (не реже 2 раз в год), ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Ежегодно с 1998 года проводится расчёт индивидуальной и общей потребности в жизненно важных медикаментах для больных МВ. В этот перечень включены микрокапсульные ферменты для заместительной терапии, антибиотики, муколитики, бронхолитики, холеретики, витамины.

Таким образом, активное функционирование Центра МВ в г. Омске позволяет осуществлять активное диспансерное наблюдение за детьми с данной патологией, своевременно диагностировать заболевание, предупредить развитие осложнений, способствуя увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных МВ.

•••••

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Протасова Т.А. Нерсесян С.Л.

ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово, Россия

Цель работы: оценить результаты неонатального скрининга в Кузбассе за 6 лет.

Материалы и методы: В Кемеровской области неонатальный скрининг новорожденных на муковисцидоз в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» проводится с июня 2006 года в медико - генетической консультации, расположенной на базе ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница». Иммунореактивный трипсин (ИРТ) определялся в сухих образцах капиллярной крови новорожденных взятых на 3-4 день жизни методом флуоресцентного иммунного анализа на многофункциональном анализаторе Victor. Диагноз муковисцидоза подтверждался измерением проводимости пота на анализаторе «Nanodact», молекулярно - генетической диагностикой.

Результаты: Всего обследовано 186 тысяч новорожденных, что составило 80% от числа родившихся за этот период детей. Неонатальная гипертрипсиногемия выявлена у 676 детей (0,36%). Повторно высокий уровень ИРТ отмечен у 30 (0,016%) пациентов. Диагноз муковисцидоза документирован в 12 случаях. У всех детей смешанная форма заболевания. Трое из них умерли. Двое от легочно - сердечной недостаточности, один ребенок имел грубое поражение ЦНС несовместимое с жизнью. Клинические проявления муковисцидоза у 5 детей манифестировали в возрасте до года, у 4 детей старше года. Лечение начато с момента постановки диагноза (дорназа - альфа ингаляторно, заместительная ферментотерапия, витаминотерапия, антибактериальная терапия).

Выводы: Частота муковисцидоза в Кузбассе по результатам неонатального скрининга за 6 лет составила 1: 15000 новорожденных. Ранее выявление заболевания позволило своевременно начать адекватное лечение, что в дальнейшем скажется на качестве и продолжительности жизни данной группы больных.

•••••

МУКОВИСЦИДОЗ: НОВЫЕ ВЫЗОВЫ, НОВЫЕ РЕШЕНИЯ**Пухальский А.Л., Шмарина Г.В.**

МГНЦ РАМН, Москва

*Пять тысяч Где, семь тысяч Как,
сто тысяч Почему.*Редьярд Киплинг
(перевод С.Я. Маршака)

Современный подход к лечению муковисцидоза (МВ) включают: эвакуацию вязкой мокроты (для этого, помимо муколитиков, используют дыхательные упражнения, лечебную гимнастику и массаж), заместительную ферментную терапию, которая вместе с богатой высококалорийной диетой позволяет улучшить показатели физического развития, а также стимулировать механизмы неспецифической иммунной защиты, и, наконец, борьбу с инфекцией. Такой подход, дополненный своевременным лечением возникающих осложнений, позволил добиться ощутимых результатов, касающихся как продолжительности, так и качества жизни больных. Однако данные последних лет свидетельствуют о замедлении темпов роста средней ожидаемой продолжительности жизни больных МВ. В этом нет ничего удивительного, так как по мере увеличения продолжительности жизни у больных МВ возникают новые проблемы, для решения которых необходима разработка новых подходов, включающих новые средства диагностики и лечения.

МВ является типичным аутосомно-рецессивным заболеванием, при котором мутация в обоих аллелях гена CFTR является единственным этиологическим фактором, однако, характер течения заболевания зависит не только и не столько от первичного генетического дефекта [1]. Генетическую архитектуру фенотипов МВ можно представить себе в виде айсберга, причем мутантный ген CFTR составляет лишь небольшую надводную его часть. Участие других генов (таких как гены семейства TNF, IL-2, IL-6, IL-10 и TGFβ) менее очевидно, однако, появляется все больше данных о вмешательстве этих генов в течение патологического процесса.

Хотя тип мутации в гене CFTR слабо влияет на течение заболевания (за исключением так называемых «мягких мутаций», когда явных клинических признаков МВ может не быть вовсе), можно предположить, что среди тяжелых мутаций существуют мутации особо неблагоприятные для долго живущих больных [2]. Речь идет о мутациях, при которых синтез белка полностью не выключен, а продолжается в виде образования дефектного протеина как это имеет место у носителей широко распространенной мутации F508del. Известно, что синтез дефектного CFTR ведет к накоплению его в клетке и как следствие к стрессу эндоплазматического ретикулума, торможению белковых синтезов и апоптозу. С этой точки зрения МВ можно рассматривать как частный случай болезней накопления. Можно предполагать, что интенсивность синтеза белков теплового шока, для которой показана генетическая гетерогенность (на межэтническом уровне у человека и межлинейном у мышей), может влиять на скорость накопления дефектного CFTR [3, 4].

Хорошо известен факт, что у носителей одной и той же мутации, даже если она находится в гомозиготном состоянии, заболевание может протекать по-разному. Из этого легко сделать вывод, о существовании других, в том числе и генетических, механизмов, определяющих индивидуальные особенности течения муковисцидоза, изучение которых важно не только с точки зрения создания более полной картины

патогенеза, но и для разработки новых подходов к терапии. Большой интерес в этом отношении представляет обширное семейство генов TNF, названное так по имени белка (фактор некроза опухолей; tumor necrosis factor), являющегося продуктом одного из генов, входящих в это семейство. Гены этого семейства расположены тандемом и обнаруживаются у всех челюстных позвоночных, начиная с костистых рыб, то есть их возраст составляет не менее 450 миллионов лет [5]. Продукты этих генов составляют древнейшую систему защиты, которая продолжает играть важную роль в регуляции реакции воспаления у человека. Гены TNF представлены у человека в виде разных аллельных вариантов, и их различное сочетание может быть причиной высокой или низкой продукции факторов, усиливающих воспаление (например, TNF-α). Нами было исследовано влияние аллельного полиморфизма генов TNF (транзигция G – A в промоторной области в позиции -308) и LT-α (транзигция A – G в в первом интроне в положении 252) на воспалительную реакцию и течение муковисцидоза у 198 больных, состоявших на учете в Научно-консультативном отделе муковисцидоза МГНЦ РАМН (табл. 1). Полученные результаты показывают, что среди носителей генотипов, определяющих высокую продукцию TNF, чаще встречаются случаи бронхиальной астмы (p=0,068) и остеопороза (p=0,011 и 0,017). Кроме того в мокроте таких больных значимо выше активность нейтрофильной эластазы. В то же время низкие продуценты TNF чаще страдали туберкулезом и вирусным гепатитом [6].

Таблица 1

Частота сопутствующих заболеваний у больных МВ с различными полиморфизмами генов семейства TNF

	Высокие продуценты TNF		Низкие продуценты TNF
Астма	TNF-α-308GA (7/53)	p=0,068	TNF-α-308GG (8/145)
Нейтрофильная эластаза	TNF-α-308GA (268)	p=0,044	TNF-α-308GG (163,2)
Остеопороз	TNF-α-308GA (77%)	p=0,011	TNF-α-308GG (32%)
	LT-α+252GG+GA (63%)	p=0,017	LT-α+252AA (30%)
Туберкулез	LT-α+252GG+GA (0/76)	p=0,007	LT-α+252AA (9/108)
Вирусный гепатит	TNF-α-308GA (0/65)	p=0,035	LT-α+252AA (7/109)

Таким образом, больные с генотипом высокой продукции TNF-α характеризуются агрессивной воспалительной реакцией, сопровождающейся ранним и быстрым истощением гипатоламо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Недостаточность гормонов стресса существенно повышает вероятность развития таких сопутствующих заболеваний как астма и остеопороз. Представленные данные показывают, что генетическая архитектура муковисцидоза представляет собой сложную конструкцию, включающую как мутантные гены, определяющие первичный генетический дефект, так и гены, аллельные варианты которых ответственны за формирование того или

иного типа иммунореактивности, которая является важной составляющей системы адаптации высших позвоночных.

Эволюция жизни на Земле сопровождается постоянным совершенствованием адаптационных систем населяющих ее организмов. При этом древние механизмы адаптации не исчезают, а оказываются включенными в качестве составной части в сложный комплекс адаптационных механизмов, который у млекопитающих представлен в виде триады, образованной центральной нервной, иммунной и эндокринной системами. Эти системы надежно защищают организм от воздействий стресса, химических и инфекционных агентов до тех пор, пока их деятельность достаточно хорошо сбалансирована. Этот баланс можно уподобить трем линиям обороны. Первая линия обеспечивается гормонами стресса (кортизол и катехоламины), которые, подобно силам быстрого реагирования могут почти мгновенно ответить на воздействие стрессоров. Вторая линия состоит из регуляторных Т-клеток (Treg) и, наконец, последняя линия представлена макрофагами супрессорами, филогенетически наиболее древним клеточным механизмом защиты от стресса. Приматы и человек дополнительно располагают специальным резервным механизмом (его можно уподобить резерву главному командования) способным поддержать каждую из перечисленных линий обороны. Роль такого резерва выполняет дегидроэпиандростерон (ДГЭА), который, подобно подушке безопасности, защищает организм от нежелательных последствий реакции воспаления. С возрастом в результате повторных эпизодов стресса комплекс адаптационных систем организма постепенно истощается.

Важно отметить, что, продукция ДГЭА в количественном отношении превосходит все остальные гормоны надпочечников. Так, по данным, полученным в Эндокринологическом научном центре РАМН, средний уровень ДГЭА в крови молодых мужчин составляет 3500 нМ/л, тогда как суммарное содержание всех остальных стероидных гормонов лишь немногим превышает 400 нМ/л [7]. Трудно переоценить значение ДГЭА для поддержания гомеостаза человеческого организма. Образующийся из ДГЭА андростендион является ключевым предшественником в синтезе тестостерона. В то же время, при участии соответствующих ферментных систем андростендион и тестостерон легко превращаются в наиболее активный эстроген – 17 β -эстрадиол. Помимо той роли, которую ДГЭА играет в синтезе половых гормонов, он может оказывать прямые эффекты, реализуемые через соответствующий рецепторный аппарат. Наиболее важным здесь представляется воздействие на функции головного мозга и иммунную систему. ДГЭА способен регулировать синтез таких цитокинов как IL-2, IL-1 β , IFN- γ , TNF- α и IL 6, причем как в периферическом компартменте, так и в головном мозге [8]. Эти свойства ДГЭА позволяют рассматривать этот гормон как мощный иммуномодулятор, который не только повышает защитный потенциал иммунной системы, но и улучшает когнитивные функции головного мозга.

В то же время известно, что содержание ДГЭА в крови человека с возрастом прогрессивно снижается. После 75 лет, когда уровень ДГЭА снизился более, чем на 50% по сравнению с его содержанием у 20-летних мужчин, количество гормона в крови стабилизируется [7]. Приведенные данные хорошо укладываются в концепцию, согласно которой старение есть постепенная утрата способности к адаптации. Как более 50 лет назад писал Ганс Селье «Каждый эпизод стресса оставляет несмываемый след, и организм платит за выход из критической ситуации тем, что становится немного более старым».

Известно, что течение МВ у длительно болеющих пациентов определяют такие факторы как истощение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, метаболический синдром и накопление в тканях патологических продуктов метаболизма (болезнь накопления). Абсолютно те же процессы протекают в организме в процессе старения.

Такие патологические изменения как фиброз и жировое перерождение внутренних органов, остеопороз и диабет вовсе не являются характерными признаками муковисцидоза. Подобные изменения рано или поздно возникают у большинства людей, даже у тех, кто в течение жизни не страдал какой-либо хронической патологией (табл. 2).

Таблица 2

Признаки старения, наблюдаемые в пожилом возрасте и у больных МВ

Физиологическое старение	Основные признаки	Муковисцидоз
+	Истощение ГГН оси	+
+	Снижение уровня ДГЭА	+
+	Накопление в клетках продуктов метаболизма (болезни накопления)	+
+	Фиброз и жировая дистрофия внутренних органов	+
+	Диабет	+
+	Остеопороз	+

Таким образом, МВ можно рассматривать не только как природную модель ускоренного старения, но и как уникальный полигон для разработки новых подходов, одинаково приемлемых для лечения больных муковисцидозом и терапии патологических состояний, обусловленных преклонным возрастом.

Общий сценарий старения можно представить себе следующим образом. Повторные эпизоды стресса, связанные с неблагоприятным воздействием недружественной окружающей среды, включая психогенный стресс, а также стресс, связанный с перенесенными заболеваниями, в первую очередь приводят к истощению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, которое не обязательно сопровождается заметным снижением базового уровня кортизола. Однако при этом характерно развитие, так называемого, «слепого ответа», когда воздействие стрессоров не вызывает мобилизацию гормонов стресса. В результате истощения ГГН оси и прогрессирующего снижения уровня ДГЭА происходит постепенное накопление Treg, которые становятся главным инструментом, с помощью которого организм способен эффективно ограничить реакцию воспаления [9]. Обладая свойством «пластичности» Treg могут обратимо переходить в Th17 лимфоциты. В зависимости от изменения соотношения численности в пользу Treg или в пользу Th17 лимфоцитов можно ожидать либо преобладания иммуносупрессии, либо склонности к аутоиммунным реакциям [10]. Иммуносупрессия чревата развитием злокачественных новообразований, тогда как при переходе Treg в Th17 лимфоциты реакция воспаления выходит из-под контроля и уровень провоспалительных цитокинов может оказаться достаточным, чтобы преодолеть гематоэнцефалический барьер и проникнуть в головной мозг, где они, в частности, могут индуцировать продукцию индоламинов 2,3-диоксигеназы. Этот фермент способен нарушить превращение триптофана в серотонин, дефицит которого способствует развитию психодепрессивных состояний [11].

В настоящее время мы располагаем уже достаточно большим массивом данных относительно использования ДГЭА как в лечебных целях, так и в качестве заместительной

терапии, позволяющей замедлить процессы старения. Главным ограничением в широком использовании ДГЭА как лечебного средства является его плохая растворимость, что затрудняет точное дозирование. Эта проблема могла бы быть решена путем получения ДГЭА и его ближайших метаболитов в виде наноструктурированных препаратов. Подобная технология сейчас разработана в МГУ им. М.В. Ломоносова под руководством проф. Г.Б. Сергеева. В опытах *in vitro* нами было показано, что препараты ДГЭА способны подавлять пролиферативный ответ лимфоцитов периферической крови, полученных от стероидрезистентных больных, причем наноформы препаратов оказались активнее природного гормона. Эти результаты открывают перспективы замены глюкокортикоидов препаратами ДГЭА, которые не только способны преодолевать стероидрезистентность, но и не обладают спектром побочных эффектов, наблюдаемых при системном применении кортикостероидов.

В ближайшем будущем следует ожидать существенного увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных муковисцидозом. Указанные цели могут быть достигнуты в результате: (1) борьбы с метаболическим синдромом (нормализация жирового обмена); (2) профилактики таких осложнений как пневмофиброз, миокардиосклероз, цирроз, диабет, остеопороз; (3) восстановление контроля реакции воспаления; (4) смягчение последствий болезни накопления. По всем указанным направлениям уже существуют наработки, и главная задача состоит в координации усилий специалистов разного профиля.

Литература

1. Гинтер Е.К., Капранов Н.И., Петрова Н.В., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе. В кн.: X Юбилейный Национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых». Ярославль, 2011, С.9-26.
2. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В. Муковисцидоз: удар судьбы или послание Свыше? Природа (ежемесячный естественнонаучный журнал РАН), 2012, № 6, С.12-27.
3. Lyashko V.N., Vikulova V.K., Chernicov V.G., Ivanov V.I., Ulmasov K.A., Zatschina O.G., Evgen'ev M.B. 1994. Comparison of the heat shock response in ethnically and ecologically different human populations. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 12492-12495.
4. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Капустин И.В., Стукалов С.В., Пухальская Д.А., Алешкин В.А. Генетическая гетерогенность синтеза белков теплового шока как фактор, определяющий устойчивость организма млекопитающих к действию стрессорных агентов. Цитология, 2010, Т. 52, №12, С.1016-1023.
5. Shmarina G, Pukhalsky A, Petrova N, Zakharova E, Avakian L, Kapranov N, Alioshkin V. TNF gene polymorphisms in cystic fibrosis patients: contribution to the disease progression. J Transl Med. 2013 Jan 23;11(1):19. [Epub ahead of print].
6. Xie T, Rowen L, Aguado B, Ahearn ME, Madan A, Qin S, Campbell RD, Hood L. Analysis of the gene-dense major histocompatibility complex class III region and its comparison to mouse. Genome Res 2003, 13: 2621-2636.
7. Гончаров Н.П., Кацян Г.В., Нижник А.Н. Формула жизни. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. Издательство «Адамант», М. 2004. – 159 с.
8. Chen J, Johnson R.W. Dehydroepiandrosteron-sulfate did not mitigate sickness behavior in mice. Physiology & Behavior. 2004; 82: 713-719.

9. Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Alioshkin V.A., Sabelnikov A. HPA axis exhaustion and regulatory T cell accumulation in patients with a functional somatic syndrome: recent view on the problem of Gulf War veterans. J. Neuroimmunol. 2008; 196: 133-138.
10. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Алешкин В.А. Регуляторные Т-клетки: современные подходы к оптимизации их численности. Вестн. РАМН, 2011; №8, С. 24-33.
11. Godbout J.P., Moreau M., Lestage J. et al. Aging exacerbates depressive-like behavior in mice in response to activation of the peripheral innate immune system. Neuropsychopharmacology. 2008; 33: 2341-2351.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

Н.И. Романенко¹, Е.Г. Кондюрина², Ю.А. Кондакова¹.

1 - ГБУЗ НСО ДКБ СМП, Новосибирск, Россия,

2 - ГОУ ВПО НГМУ, Новосибирск, Россия.

В центре муковисцидоза (МВ) детей и подростков г. Новосибирска в настоящее время наблюдается 33 ребенка, из которых у 13 имеется хроническая колонизация *Pseudomonas aeruginosa* (РА). Целью работы было обобщение результатов эффективности применения в течение года ингаляционной терапии (антибиотиков (тобрамицин, колистин), Дорназа-альфа, 7% раствор хлорида натрия) больным МВ с хронической синегнойной инфекцией. Все больные получали комплексную терапию, включая противорецидивную антибактериальную антисинегнойную терапию (3 курса внутривенно). Исследование охватывало период с декабря 2011 по январь 2013.

Все дети утром и вечером получали сначала ингаляцию с соевым раствором, что способствовало регидратации бронхо-легочного секрета и лучшему очищению бронхов во время кинезитерапии. Затем ингалировали тобрамицин или колистин. Днем дети применяли пульмозим.

Проанализированы истории болезни 6 детей в возрасте от 6 до 16 лет, получавших тобрамицин курсами по 28 дней с 28 дневным перерывом (6-7 курсов в течение года) и 4 истории болезни детей от 1 года до 4-х лет, получавших колистин в дозах и курсах согласно методическим рекомендациям (Капранов Н.И. и др., 2008).

У всех детей в группе старше 6 лет отмечена положительная динамика: улучшилось общее самочувствие, кашель стал реже (у 3 пациентов исчезал), уменьшились одышка в покое и после нагрузки, количество хрипов (у 3 детей они исчезали полностью), повысилась сатурация кислородом до 94%-97%, увеличились показатели функции внешнего дыхания. Больные прибавили от 2 до 5 кг, массо-ростовой индекс (МРИ) у 4-х детей в конце исследования стал выше 90%, у 2х - от 85 до 90%. У 2-х больных наступила элиминация РА в течение всего года, у 4-х больных в посевах мокроты уменьшилась степень колонизации РА.

В группе детей до 6 лет, получавших колистин по 2-3 курса по 21 дню на фоне внутривенной антибактериальной терапии, у всех улучшилось общее самочувствие, уменьшилась одышка в покое и при нагрузке (у одного ребенка одышка исчезла полностью), они прибавили от 1 до 3 кг, МРИ у 2-х детей был 100%, у 2-х детей 82%-87%, сатурация кислорода у всех детей была 98%, у 1 ребенка наступила элиминация РА, у 3-х детей снизилась степень колонизации

с 107 до 103-5, уменьшилось количество внутривенных курсов антибиотиков, связанных с обострением. Два ребенка получали ингаляции 7% раствора хлорида натрия; 2 ребенка переносили только ингаляции изотонического раствора.

Таким образом, использование ингаляций 7% гипертонического раствора соли в сочетании с ингаляционными антибиотиками на фоне противорецидивной терапии позволяет достигнуть значительного клинического улучшения и нормализовать нутритивный статус на фоне снижения степени колонизации мокроты и даже у части элиминация РА, что уменьшило потребность в госпитализации по поводу обострений и количество парентеральных курсов антибиотиков.

•••••

ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА ПО ОЦЕНКЕ УТИЛИТАРНОГО ИНДЕКСА ЗДОРОВЬЯ (HUI)

М.С. Самсонова¹, О.И. Симонова¹, И.В. Винярская², Ю.В. Горина¹, В.В. Черников²

1 - Отделение пульмонологии и аллергологии ФГБУ НИЦЗД РАМН, Москва, РФ

2 - Лаборатория медико-социальных проблем охраны здоровья детей ФГБУ НИЦЗД РАМН, Москва, РФ

ВВЕДЕНИЕ: Муковисцидоз (МВ) - хроническое заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением. Ожидаемая продолжительность жизни существенно увеличилась в последние десятилетия за счет ранней диагностики и улучшения качества лечения у данной категории пациентов. Изучение качества жизни (КЖ) у детей с МВ является актуальным, необходимым и малоизученным исследованием для общей оценки состояния здоровья детей и коррекции комплексной терапии, на основании полученных результатов. В настоящий момент недостаточно данных о влиянии проводимой терапии на качество жизни данной категории больных.

ЦЕЛЬ: Оценить качество жизни у детей с МВ с использованием русской версии опросника по оценке утилитарного индекса здоровья (HUI)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Опрошено 60 детей с МВ от 5 до 17 лет, с помощью русскоязычной версии опросника HUI (версия 15Q). Дети старше 12 лет отвечали на вопросы самостоятельно (самооценка), информация о детях младше 12 лет была получена от родителей (оценка по доверенности). Версии были переведены на русский язык и адаптированы. Опросник предназначен для оценки КЖ и для определения индексов, которые в будущем будут использованы для расчета QALY (качественно прожитые годы). Оценка КЖ была выполнена в системах HUI 2 и 3. Оценивались одноатрибутные индексы и мультиатрибутные индексы, соответствующие каждой системе, диапазонам от 0 (смерть) до 1 (полное здоровье). Каждый пациент заполнил опросник HUI 3 раза: точка 1 - первый день, точка 2 - через 14 дней, точка 3 - через 6 месяцев. Группу контроля составило 35 детей без хронических заболеваний, которые заполнили опросник 1 раз.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Установлено, что у здоровых детей достоверно выше одно- и мультиатрибутные индексы, чем в группе МВ: Речь ($p=0.014$), Эмоции ($p=0.027$), боль ($p=0.015$), MARK3 ($p=0.009$) и MARK2 ($p=0.018$). Существенные различия были получены на фоне терапии в одноатрибутных утилитарных индексах HUI 2 у детей с МВ: Эмоции, Боль; а также в мультиатрибутных утилитарных индексах MARK2 и MARK3. Установлено

взаимосвязь тяжести заболевания (ОФВ-1) с одноатрибутными утилитарными индексами: Способность передвигаться ($r=0,28$, $p=0,002$); Эмоции ($r=0,18$, $p=,044$); Боль ($r=0,28$, $p=,002$) и мультиатрибутными индексами MARK3 ($r=0,20$, $p=,031$); Подвижность ($r=0,28$, $p=,002$); Боль ($r=0,23$, $p=,009$)

ВЫВОДЫ:

- Русская версия опросника HUI показала свою доступность, а результаты могут использоваться в научных, клинических и экономических исследованиях, для оценки качества жизни детей с МВ.
- Боль и Эмоции в большей степени влияют на состояние здоровья детей с МВ и на фоне терапии эти показатели реагируют в первую очередь.
- Способность передвигаться, Эмоции, Боль и Подвижность коррелируют с тяжестью течения МВ

•••••

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА МУКОВИСЦИДОЗ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.И. Сафонова², Е.Б. Павлинова¹, Н.А. Полянская¹, А.П. Брейль², Т.Ю. Корнева², А.А. Шевлякова²

1 - Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия.

2 - Областная детская клиническая больница, Омск, Россия.

В рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» в Омской области с июня 2006 года массовое обследование новорожденных на муковисцидоз (МВ) включено в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу.

Цель работы: - изучить частоту выявления муковисцидоза в Омской области по данным неонатального скрининга в течение 7 лет.

Материалы и методы: Проведена ретроспективная оценка динамики частоты впервые выявленного муковисцидоза по результатам неонатального скрининга с июня 2006 по 2012 г. За анализируемый период количество иммуореактивного трипсина определено у 146 106 новорожденных. Из общего числа обследованных детей, МВ диагностирован у 17 детей (таблица 1).

Таблица 1. Результаты неонатального скрининга на МВ с июня 2006 по 2012 гг.

Год	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Обследовано новорожденных	12680	23843	13214	20000	25995	20710	29664
Группа риска	-	1	-	-	-	-	-
Выявлено больных	1	3	2 (1 из группы риска 2007г.)	1	2	5	3

Таким образом, частота выявления МВ в Омской области на 2012 г. составила 1:8594

обследованных новорожденных. Проведение неонатального скрининга новорожденных на муковисцидоз способствует ранней диагностике заболевания, своевременному проведению профилактических мероприятий для предупреждения осложнений заболевания, что улучшает качество жизни больных муковисцидозом.

•••••

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА БОЛЬНЫХ С МУТАЦИЕЙ

3849+10KBC-T ГЕНА CFTR

Д.Ф. Сергиенко

ГБОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия, Астрахань

Цель работы: изучить особенности фенотипа больных гомозиготных по мутации 3849+10kb C-T гена CFTR

Материалы и методы Анализ фенотипа 2 больных МВ с мутацией 3849+10kbC-T гена CFTR. ДНК-анализ проводился в лаборатории НИИ медицинской генетики г. Москвы.

Результаты: Под нашим наблюдением в Астраханской области находятся двое больных муковисцидозом, у которых установлено гомозиготное состояние по мутации 3849+10kbC-T гена CFTR. Пациенты являются сибсами (родные брат – 18 лет и сестра – 16 лет). Известно, что мутация 3849+10kbC-T относится к V классу мутаций гена CFTR и приводит к образованию скрытого сайта инициации, в результате синтезируется мРНК с дополнительным экзоном, кодирующим 38 аминокислотных остатков. Впервые на обследование в отделение пульмонологии МУЗ II ГДКБ г. Астрахани поступила пациентка Р. в возрасте 15 лет с жалобами на длительный, в течении 5-6 лет, влажный кашель с отхождением небольшого количества мокроты слизисто-гнойного характера, преимущественно по утрам. Согласно данным медицинской документации в возрасте 10 лет девочка однократно перенесла правостороннюю бронхопневмонию, бронхиты за все время наблюдения по месту жительства – трижды. Объективно: физическое развитие, выше среднего, гармоничное (рост 172см. вес 65кг.), ребенок активно занимается легкой атлетикой (имеет спортивный разряд). Проявления хронической гипоксии в виде изменений ногтевых фаланг отсутствуют. Кашель нечастый больше в утренние часы, проявления активного воспалительного процесса со стороны бронхолегочной системы отсутствовали. При обследовании: показатели функциональных проб в пределах возрастной нормы. При проведении лучевых методов диагностики (КТ-легких) выявлена неравномерная пневматизация лёгочной ткани, в виде участков буллезного вздутия и пневмосклероза, особенно выраженного в прикорневых зонах. Имело место утолщение стенок бронхов, наличие цилиндрических и единичных мешотчатых бронхоэктазов, часть из которых была заполнена бронхиальным секретом, отмечался двусторонний характер поражения. У ребенка диагностирована хроническая синегнойная инфекция. Проявления панкреатической недостаточности отсутствовали. Учитывая анамнез, характер изменения в легких, хронический высеv синегнойной палочки у ребенка был заподозрен муковисцидоз и проведены потовые пробы на аппарате «Макродакт» - результаты носили сомнительный характер (65 ммоль/л, 68ммоль/л, 60 ммоль/л) При генетическом исследовании обнаружена мутация 3849+10kbC-T в гомозиготном состоянии. При сборе анамнеза было установлено, что пациентки есть родной старший брат, с схожими жалобами, однако менее выраженными. Объективно: физическое развитие выше среднего, гармоничное. Эпизоды длительного (до 2-3 месяцев) кашля в течении последних 3-х лет. Проявления хронической гипоксии

в виде изменений ногтевых фаланг отсутствуют. Признаки обострения бронхолегочного процесса отсутствовали.

При обследовании: показатели функциональных проб в пределах возрастной нормы. На КТ-легких выявлена неравномерная пневматизация лёгочной ткани, утолщение стенок бронхов, наличие единичных, санированных цилиндрических бронхоэктазов. Несмотря на совместное проживание сибсов, у мальчика в посевах мокроты определялся золотистый стафилококк. Хроническая панкреатическая недостаточность и азооспермия не выявлены. Потовый пробы носили отрицательный или сомнительный характер (55 ммоль/л, 60ммоль/л, 61 ммоль/л). Генотипирование : 3849+10kbC-T в гомозиготном состоянии.

Выводы. Таким образом, мутация 3849+10kbC-T гена MBTP характеризуется мягкими фенотипическими проявлениями: среднетяжелым течением заболевания, преимущественным вовлечением в патологический процесс органов респираторного тракта, сомнительными или отрицательными результатами потового теста, сохранной репродуктивной функцией и отсутствием панкреатической недостаточности.

•••••

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

М.А.Скачкова, В.Г.Корнеев, М.Г.Рыбалкина, Н.Ф.Тарасенко, Е.Г.Карпова

ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия Минздрава России

Цель работы: оценить состояние гемодинамики у детей, страдающих муковисцидозом (МВ).

В Оренбургской области создан региональный центр муковисцидоза, в котором наблюдаются все больные муковисцидозом, вне зависимости от возраста. В настоящее время диагноз установлен у 52 больных. Генетически обследованы 98% пациентов. Спектр мутаций: delF508 - 42,2%, del21kb - 9,8%, R347P - 1%, R334W - 1%, R553X - 1%, 394delT - 2%, E394K - 2%, неуточненные мутации - 38,25%, что сопоставимо со среднероссийскими данными. У большинства детей (90%) выявлена смешанная форма МВ, легочная форма встречается лишь у 6% детей, кишечная - у 4%. Тяжелое течение наблюдается в 77% случаев (40 пациентов), в 23% случаев - средней степени тяжести. Несмотря на постоянно получаемую адекватную современную терапию, у преобладающего большинства детей формируются осложнения заболевания, к числу которых относится хроническое легочное сердце (ХЛС). Среди больных с тяжелым течением ХЛС встречается у 71,43% детей, а при средней степени тяжести - у трети детей (33,33%). Причем, в генотипе этих пациентов преобладают мутации: DelF508, CFTRDel21kb или неуточненная. При средней степени тяжести данная нозологическая форма (ХЛС) была только в стадии формирования, при тяжелом течении муковисцидоза ХЛС было уже сформировано почти у половины больных (47,62%). Под наблюдением находились 14 детей в возрасте от 2-х до 16 лет (преобладали пациенты до 8 лет) с тяжелым течением МВ. Мальчики и девочки представлены поровну. Всем больным проведена тетраполярная реография по Кубичеку при помощи реографического комплекса «Рео-Спектр» (РКГ).

Результаты исследования. При проведении РКГ было установлено, что у всех больных достоверно снижался ударный объем крови - $31,9 \pm 6,4$ мл при норме $70,0 \pm 10,0$ мл. Ударный индекс не отличался от нормы и был равен $38,5 \pm 9,4$ мл/м². Сердечный индекс составлял $4,3 \pm 1,2$ л/мин/м² и также был в пределах нормы. Объемная скорость

выброса крови имела значимую тенденцию к снижению ($118,1 \pm 25,9$ мл/с). Удельное периферическое сопротивление составляло $45,8 \pm 15,2$ у.е. и имело тенденцию к повышению. Конечное диастолическое давление в левом желудочке было $11,9 \pm 0,9$ мм.рт.ст. и также имело тенденцию к увеличению. У больных отмечались разнонаправленные типы гемодинамики – гиперкинетический – у 41,7%, гипокинетический – у четверти детей (25%), нормокинетический – у трети детей (33,3%). Периферическое сосудистое сопротивление было повышено у 58,3% детей, снижено у 8,33%, в норме у 33,3% больных. Расход энергии не рационален у 41,7% детей. Инотропная функция левого желудочка снижена у 11 из 14 обследованных больных.

Таким образом, гемодинамика у детей с тяжелым течением МВ имеет следующие особенности: сниженный объем крови, выбрасываемый левым желудочком в аорту, и сниженный систолический выброс сердца по отношению к антропометрическим размерам приводит к снижению инотропной функции сердца, и как следствие, преобладанию гиперкинетического типа гемодинамики и повышению удельного периферического сопротивления, как компенсаторной реакции по поддержанию системного кровотока.

•••••

СПОРТИВНО-ПРИКЛАДНЫЕ УПРАЖНЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ИГР-СИМУЛЯТОРОВ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Г.И. Смирнов¹, Д.И. Шадрин¹, А.В. Орлов²

1 - Г.И. НГУ им. П.Ф.Лесгафта Санкт-Петербург, Россия.

2 - ГБЦУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Известно широкое применение спортивно-прикладных упражнений в занятиях лечебной физической культуры (ЛФК), с помощью которых формируется рациональное дыхание, оптимизация дыхания при физической нагрузке (ФН), улучшению бронхиальной проходимости, содействие равномерной вентиляции, и тд. В последние годы в оздоровительной практике стали использовать технические средства и игры – симуляторы в обучение, подготовке и тренировки избранного вида спорта. На наш взгляд использование таких технических средств и игр – симуляторов в условиях стационара повысит эффективность ЛФК в процессе выздоровления и повышению психоэмоционального состояния больных детей.

Для проверки этой гипотезы на базе ДГБ «Святой Ольги» были сформированы группы детей с муковисцидозом. На первом этапе (12 детей, 2007 год) занятия проводились по классической методике, на втором этапе (14 детей, 2008 год) в занятиях ЛФК использовались спортивно-прикладные упражнения с использованием технических средств и игр – симуляторов.

В этой групп проводилось исследование экскурсии грудной клетки, исследование задержки дыхания на вдохе и выдохе, оценивались гибкости позвоночника (наклон туловища вперед), анкетирование. Все данные обрабатывались (пакетом STATGRAPHICS Plus for Windows).

Медико-педагогические наблюдения показали эффективность проводившихся занятий. Достоверно увеличилась экскурсия грудной клетки, время задержки дыхания на вдохе и выдохе, опорно-двигательного аппарата (гибкость позвоночника).

Выводы:

- лечебная гимнастика с использованием технических средств и игр – симуляторов, эффективнее влияет на выздоровление детей с муковисцидозом в период стационарного лечения.
- использование спортивно-прикладных упражнений в период стационарного лечения позволяет улучшить психоэмоциональное состояние детей.
- использование разнообразных спортивно-прикладных упражнений восполняет недостаток физического воспитания у детей имеющие тяжёлое хроническое течение заболевания.

•••••

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Томилова А.Ю., Симонова О.И., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Турти Т.В.

ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва, Россия

Актуальность: Муковисцидоз (МВ) – системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости). МВ характеризуется поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, в том числе печени. В качестве одного из перспективных методов неинвазивной диагностики стадий печеночного фиброза при МВ рассматривается ультразвуковая эластография печени (УЭП), однако литературных данных о ее применении у таких пациентов детского возраста не достаточно.

Цель. Определение степени выраженности фиброза печени у детей со смешанной формой МВ с помощью УЭП.

Материалы и методы. Обследовано 45 детей со смешанной формой МВ в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $8,3 \pm 3,7$ лет). Всем детям проводилась УЭП на аппарате «Fibroscan» (Франция). Трактовка показателей УЭП в кПа и соотношение стадий фиброза печени по шкале METAVIR производилась в соответствии с рекомендациями EASL.

Результаты и их обсуждение. У 14 (31,1%) из 45 детей отмечалось превышение медианы эластичности от 6,1 до 62,1 кПа. Из них у 6 (42,9%) пациентов показатели соответствовали циррозу печени (F4), у 1 (7,1%) – выраженному фиброзу (F3), у 2 (14,3%) – умеренному (F2), а у 5 (35,7%) – слабому фиброзу (F1). Кроме этого, среди 45 детей у 15 (33,3%) результаты УЭП характеризовались выраженной неоднородностью: несмотря на то, что у всех них хотя и отмечались нормальные значения медианы эластичности, но были зафиксированы повышенные показатели в отдельных измерениях, что позволяет отнести их к группе риска по развитию диффузных склеротических изменений в печени.

Вывод. По данным УЭП, 31,1% детей с МВ имеют фибротические изменения в печени, из них в 50% случаев отмечается выраженный фиброз и цирроз; еще 33,3% пациентов находятся в группе риска по развитию печеночного фиброза. УЭП является информативным неинвазивным методом диагностики стадийности фиброза печени у детей с МВ и может применяться неоднократно для оценки динамики его прогрессирования.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПАЛИВИЗУМАБА У БОЛЬНОЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Томилова А.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Давыдова И.В., Геворкян А.К., Вишнева Е.А., Вознесенская Н.И.

ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва, Россия

Актуальность: Хроническое воспаление и мукостаз при муковисцидозе (МВ) приводят к развитию обструктивных нарушений в дыхательной системе. Снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) значительно ухудшает прогноз заболевания. Респираторный синцитиальный вирус (РСВ) является основной причиной инфекций нижних дыхательных путей у детей раннего возраста во время эпидемического сезона (ноябрь-март). В клинической картине респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ-инфекции) доминирует выраженный бронхоспазм. В настоящее время вакцины против РСВ-инфекции не существует. Альтернативой является пассивная иммунизация против тяжёлого течения РСВ-инфекции. Зарубежный опыт применения Паливизумаба у больных МВ ограничен единичными случаями.

Цель: Изучить опыт применения Паливизумаба (гуманизированных моноклональных антител IgG1K к Human respiratory syncytial virus) у ребёнка с тяжёлым течением муковисцидоза.

Материалы и методы.

В отделении восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания ФГБУ «НЦЗД» РАМН наблюдается девочка 11 лет с диагнозом: Муковисцидоз (дельта F-508/ дельта F-508), лёгочно-кишечная форма, тяжёлое течение. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Бронхиальная астма, атопическая, тяжёлое персистирующее неконтролируемое течение. Хронический двусторонний полипозный риносинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжёлой степени. Девочка ежемесячно болела острыми респираторными инфекциями, которые сопровождались усилением симптомов хронической бронхообструкции. С целью профилактики РСВ-инфекции и развития тяжёлых обострений бронхолёгочного процесса было решено провести ребёнку пассивную иммунизацию Паливизумабом из расчёта 15 мг/кг. Девочка получила 3 инъекции препарата (январь, февраль, март 2012 года), в настоящее время получает второй курс иммунизации Паливизумабом в эпидемический сезон 2012/2013 гг.

Результаты и их обсуждение.

После проведённой пассивной иммунизации состояние ребёнка значительно улучшилось. За период с января по ноябрь 2012 года однократно перенесла ОРИ без симптомов обструкции, тяжёлых обострений бронхолёгочного процесса за прошедшее время не отмечалось. Показатели ФВД улучшились: ФЖЕЛ – 95/112 %; ОФВ1 – 99/115 %; ПСВ – 95/130 %; МОС25 – 103/134 %; МОС50 – 72/96 %; МОС75 – 37/60 %.

Вывод.

Пассивная иммунизация Паливизумабом позволила профилактировать развитие РСВ-инфекции у ребёнка с МВ на протяжении двух эпидемических сезонов, что привело к предотвращению снижения показателей ФВД и улучшило качество жизни пациентки.

•••••

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ РАЗВИТИЯ «СЕПАЦИЯ-СИНДРОМА» У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Усачева М.В., Красовский С.А.

ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

Одним из тяжёлых последствий инфицирования респираторного тракта микроорганизмами *Burkholderia cepacia* complex (*B.cepacia*) у больных муковисцидозом (МВ) является в ряде случаев развитие молниеносного ухудшения состояния, т.н. «сепация-синдрома».

Цель работы: проанализировать случаи развития «сепация-синдрома» у взрослых больных МВ и выявить факторы, определяющие эффективность проводимого лечения

Материалы и методы: ретроспективно проанализированы случаи развития «сепация-синдрома» у взрослых больных МВ госпитализированных в пульмонологическое отделение ГКБ № 57 с июля 2006 по июль 2012 года.

Анализовали: продолжительность госпитализации, уровень лейкоцитов и гемоглобина периферической крови при поступлении и в динамике, объем лечения (количество одновременно применяемых антибиотиков и схем антибактериальной терапии, применение ГКС и пентаглобина, необходимость в респираторной поддержке), выраженность дыхательной недостаточности, рентгенологическую динамику.

Результаты: у 9 больных развилось 11 эпизодов «сепация-синдрома», из них - 9 летальных случаев. Характеристика больных: № 1 – мужчина, N1303K/2143delT (2 случая – выздоровление (26,6 л) и смерть (26,8л)), № 2 – женщина, 19,6 лет, F508del/2143delT, (смерть пациента), № 3 – мужчина, 21,9 лет, F508del/S466X (смерть пациента), № 4 – мужчина, F508del/3849+10kbC>T (2 случая – выздоровление (24,8 г) и смерть (25,3 г)), № 5 – женщина, 20,7 лет, F508del/F508del (смерть пациента), № 6 – женщина, 31,6 лет, F508del/W1282R (смерть пациента), № 7 – мужчина, 18,5 лет, CFTRdele2,3/- (смерть пациента), № 8 – мужчина, 19,2года, F508del/N1303K (смерть пациента) , № 9 – женщина, 20,6 лет, -/- (смерть пациента). Средний возраст составил $23,2 \pm 4,1$ (18,5-31,6) года.

ОФВ1, ФЖЕЛ и ИМТ до развития «сепация-синдрома» в среднем составили $39,0 \pm 16,1$ (18 - 71) % от долж., $57,4 \pm 16,2$ (34-89) % от долж., $15,3 \pm 2,5$ (13,3 - 20,2) кг/м2, соответственно. Измерения показателей спирометрии проведены за $6,6 \pm 5,5$ (1-16) мес до развития «сепация-синдрома», а ИМТ в первый день госпитализации. Время от момента появления *B.cepacia* до развития «сепация-синдрома» составило $3,2 \pm 1,7$ (1,1-7,5) года.

Средний уровень лейкоцитов периферической крови при поступлении составил $19,9 \pm 6,5$ тыс, на 10-20 день среди умерших - $20,4 \pm 3,3$ тыс, в то время как среди двух случаев выздоровления отмечено значительное снижение лейкоцитоза (пациент № 1: снижение с 24,0 до 12,9 тыс, пациент № 4 – с 27,3 до 16,9 тыс). Время госпитализации составило 23 ± 19 (5-68) дней. Максимальное количество одновременно применяемых антибиотиков: в одном случае - 5, в в четырех случаях - 4, в пяти случаях - 3, в одном случае - 2. В среднем потребовалось 5 ± 6 смен схем антибактериальной терапии. В 9 эпизодах применялись внутривенные или пероральные формы ГКС и ИГКС, в 4 случаях – терапия пентаглобином

Во всех случаях рентгенологически подтверждена пневмония. В 2х случаях выздоровления была отмечена положительная рентгенологическая динамика, во всех остальных эпизодах – отрицательная в виде увеличения инфильтративного процесса. В 10 эпизодах отмечалась стойкая фебрильная температура тела. В 10 случаях при поступлении выявлялась гипоксемическая дыхательная недостаточность (при этом до развития «сепация-синдрома» только у 5 из них уже проводилась кислородотерапия на дому). Гиперкапния при поступлении отмечена в 7 эпизодах. Всем пациентам с гиперкапнией проводилась

респираторная поддержка в виде неинвазивной и/или инвазивной вентиляции легких. В 10 случаях выявлялась анемия, потребовавшая в 3 эпизодах переливания препаратов крови. У всех больных определялась гипоальбуминемия. У двух пациентов возник отечный синдром, купированный после назначения салуретиков, у одной больной – эпизод легочного кровотечения, не рецидивировавший после проведения эндоваскулярной эмболизации бронхиальных артерий.

Только в двух эпизодах удалось с улучшением выписать больных. В последующем у обоих развился рецидив «сепатия-синдрома», который привел к их смерти

Заключение. «Сепатия-синдром» - угрожающее жизни состояние для больных МВ, инфицированных *V.сerasia*. Проведенный анализ на малой выборке случаев, большинство из которых закончилось летально, не выявил факторов, которые могли бы определять положительный ответ на лечение. Однако, можно предположить, что достаточное снижение уровня лейкоцитов периферической крови (примерно на 10 тыс), на 10-20 день лечения, говорит об относительно благоприятном, а отсутствие снижения – о неблагоприятном прогнозе. «Сепатия-синдром» может развиваться как у больных с крайне низкими показателями спирометрии, так и у пациентов с легкой бронхиальной обструкцией и чаще возникает в период от 3 до 4 лет с момента инфицирования дыхательных путей *V.сerasia*.

•••••

ЗНАЧЕНИЕ ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ

МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

М.М.Чепурная, Е.Т.Ягубянец, Т.А.Афоница, Е.А.Титова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростовская областная детская больница, Ростовский областной детский респираторный центр.

г. Ростов-на-Дону. Россия

Определяющим в клинической картине муковисцидоза (МВ) является хронический бронхолегочный процесс, который нередко протекает с признаками обструкции дыхательных путей. Изменения со стороны бронхолегочной системы выявляются уже при рождении или в первые недели жизни ребенка в виде гипертрофии подслизистых желез, обструкции протоков и гиперплазии бокаловидных клеток трахеи и крупных бронхов. К другим ранним проявлениям относится острая и хроническая перибронхиолярная инфильтрация воспалительными клетками. Результатом этих ранних изменений является частичная обтурация периферических дыхательных путей.

До недавнего времени у детей с МВ в возрасте до 5 лет отсутствовали объективные методы диагностики нарушений функции внешнего дыхания. Внедрение импульсной осциллометрии (ИО) позволило диагностировать нарушения бронхиальной проходимости у этих больных на фоне спокойного дыхания. Импульсная осциллометрия – метод оценки проходимости дыхательных путей на основе измерения параметров импульсного сопровитвления.

Целью нашего исследования явилось изучение возможностей применения метода ИО у детей в возрасте от 2 до 6 лет, страдающих МВ, для оценки респираторного импеданса и его составляющих.

Материал и методы исследования. Было обследовано 37 пациентов с МВ в возрасте от 2 до 6 лет, наблюдавшихся в Ростовском областном детском респираторном центре. Диагноз

МВ был подтвержден положительным потовым тестом и генетическим исследованием. Критериями включения больных были: клинически стабильное состояние в течение 4 недель до функционального исследования и отмена ингаляций β_2 -агонистов короткого действия. Для оценки респираторного импеданса при спокойном дыхании использовался метод импульсной осциллометрии на аппарате фирмы «Jaeger». Импульсная осциллометрия – простая методика, не требующая выполнения маневра ФЖЕЛ. Результаты. Проведение ИО показало, что для детей, больных МВ, характерно увеличение резистентного компонента респираторного импеданса. Изменения показателей ИО указывают на наличие обструктивных нарушений механики дыхания с преобладанием выраженной периферической обструкции. При оценке тяжести нарушений респираторной функции с помощью ИО были получены следующие результаты. У 37 пациентов были выявлены нарушения различной степени тяжести: у 7 (19%) – легкой степени, у 9 (24,3%) – средней степени и у 21 (56,7%) – тяжелой степени. Выводы. Определение респираторного импеданса и его составляющих с помощью ИО позволяет выявить нарушения механики дыхания, оценить степень бронхиальной обструкции и вовремя назначить адекватное лечение.

•••••

САНАТОРНЫЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В УСЛОВИЯХ ПРИМОРСКОГО КУРОРТА СРЕДИЗЕМНОМОРСКОГО ТИПА.

И.В. Черкашина¹, М.В. Никитин¹, З.И. Казани¹, Н.А. Лян².

1 - Филиал «Санаторно-курортный комплекс «Вулан» ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России, Геленджик, Россия. 2 - ФГБУ «РНЦ МРиК» Минздрава России, Москва, Россия.

Муковисцидоз (МВ) является заболеванием, требующим постоянного проведения лечебных мероприятий на всех этапах медицинской реабилитации, в том числе санаторном (Симонова О. И., 2008, Капранов Н.И., 2009).

Формирование и течение бронхолегочной патологии у детей с МВ после санаторно-курортного этапа в доступной нам литературе освещены фрагментарно. До настоящего времени отсутствует научное обоснование целесообразности направления таких детей на санаторно-курортное лечение, в том числе на курорт Геленджик, не разработаны дифференцированные показания и противопоказания. Вышеперечисленное определило цель и задачи настоящего исследования: научно обосновать эффективность санаторного этапа лечения детей, страдающих МВ в условиях приморского курорта Геленджик, провести сравнительный анализ клинико-функционального состояния детей, больных МВ, прошедших курс санаторно-курортного лечения по непосредственным и отдалённым результатам, разработать дифференцированные показания для направления детей на этап санаторно-курортного лечения.

Материал и методы. Исследование проводится на базе санаторно-курортного комплекса «Вулан» (курорт Геленджик) и на базе отделения муковисцидоза РДКБ. Клинические наблюдения и специальные исследования проведены у 50 детей, страдающих МВ, в возрасте от 6 до 15 лет. Всем пациентам проведен комплекс санаторно-курортного лечения, включающий санаторный режим, недозированные технологии климатотерапии (воздушные и солнечные ванны), занятия ЛФК, классический массаж грудной клетки, массаж ладонных и подошвенных поверхностей эластичным псевдокипящим слоем, галотерапию, энтеральную оксигенацию.

Методы исследования: клинические (анализ биологических субстратов: крови, мочи, фекалий, биохимический анализ крови, коагулотест), функциональные (спирометрия с определением объемных и скоростных показателей в динамике с помощью аппарата Флоу Скрин (версия 1.2.R), пульсоксиметрия аппаратом PulseOx 7500, электрокардиография, ультрасонография органов брюшной полости), антропометрия, статистического исследования.

Результаты. В период санаторно-курортного лечения отмечалась благоприятная динамика клинических симптомов заболевания (повышение активности, нормализацией аппетита и ночного сна, уменьшение утомляемости) у всех больных. К 5 дню у большинства детей (64,3%) значительно уменьшалось количество эпизодов приступообразного кашля, кашель становился более продуктивным, регистрировалось увеличение объема отделяемой мокроты, уменьшение ее вязкости, сохранялся гнойный характер отделяемого. К 10 дню у всех детей кашель становился редким, возникал после процедур постурального дренажа и кинезотерапии, о – мокрота становилась более светлой, прозрачной, приобретала слизистый характер, уменьшалось ее количество. Не выявлено достоверной положительной динамики средних значений показателей функции внешнего дыхания. Индивидуальный анализ показал уменьшение количества детей с обструктивными изменениями с 69,6% до 52,1%. У 17,5% больных наблюдалась нормализация показателей ФВД. По данным пульсоксиметрии регистрировался достоверный прирост показателей насыщения артериальной крови кислородом SpO₂ до 97,80 ± 0,20% (p < 0,05) у всех обследованных детей. Динамика лабораторных показателей не была достоверной.

Выводы. Комплексная оценка результатов позволила установить терапевтическую эффективность санаторно-курортного лечения у детей с муковисцидозом (78,6%).

•••••

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ CFTR МУТАЦИЙ И ГЕНОТИПОВ У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ И МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ

Черных В.Б.¹, Степанова А.А.¹, Бескорвайная Т.С.¹, Красовский С.А.², Амелина Е.Л.², Сорокина Т.М.¹, Курило Л.Ф.¹, Поляков А.В.¹

1 - ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

2 - ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, Москва

Мутации гена CFTR нарушают работу кодируемого им белка хлорного канала, что приводит к развитию муковисцидоза (МВ) или других ‘CFTR-патий’ (синдрома CBAVD, хронического панкреатита, хронического синусита и др.). Помимо этого мутации и некоторые полиморфизмы данного гена являются одним из частых генетических факторов нарушения фертильности у мужчин (Claustres, 2005; Черных и др., 2010).

Форма заболевания, вызванная CFTR мутациями, определяется распространенностью патологических процессов – локализацией пораженных органов (например, дыхательная и/или пищеварительная система, семьявыносящие пути), при этом спектр и выраженность клинических проявлений в значительной мере зависит от тяжести мутаций и генотипов. Так, наличие “тяжелого” генотипа, характеризующегося присутствием двух “тяжелых” мутаций (в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии) вызывает выраженное нарушение функции хлорного канала, что приводит

к развитию классической формы муковисцидоза. Присутствие в генотипе одной или двух “мягких” мутаций характерно для неклассических/ атипичных или стертых форм МВ. Например, для синдрома CBAVD (Congenital Bilateral Aplasia of Vas Deferens, “врожденной” двусторонней аплазии семьявыносящих протоков) характерно присутствие аллеля 5T (IVS8-5T), который выявляют в среднем у половины мужчин с данным синдромом (Chillon et al., 1995; Claustres et al., 2000). Аллель 5T гена CFTR с одной стороны является полиморфизмом, так как встречается с популяционной частотой 4-5%, с другой стороны мягкой варьирующей мутацией, так как его наличие в цис-положении ведет к изменению сплайсинга и к пропуску экзона 8, что снижает продукцию полноразмерной мРНК и доли нормального белка хлорного канала (Claustres, 2005). Показано, что у больных МВ преобладают генотипы с наличием двух тяжелых мутаций, а среди пациентов с бесплодием с идентифицированными мутациями обоих аллелей гена CFTR, в том числе с синдромом CBAVD, генотипы с отсутствием тяжелых мутаций или с наличием двух мягких мутаций, либо одной тяжелой и одной мягкой или варьирующей мутации, например, аллеля 5T.

Цель исследования заключалась в сравнительном анализе частот распространенных в РФ мутаций гена CFTR и его генотипов у российских пациентов с МВ, а также у мужчин с бесплодием, являющимися носителями CFTR-мутаций. Группу обследованных составили 273 пациента с подтвержденным диагнозом “Муковисцидоз” (в том числе с использованием ДНК-диагностики), наблюдающихся в Центре муковисцидоза взрослых (160 мужчин и 113 женщин, в возрасте от 17 до 63 лет), а также 2557 взрослых мужчин, обратившихся для медико-генетического обследования в ФГБУ «МГНЦ» РАМН по поводу бесплодия в браке. Исследованная панель мутаций у мужчин с бесплодием включала 19 наиболее распространенных мутаций гена CFTR: CFTRdele2,3(21kb), 394delTT, 3944delTG, L138ins, R334W, F508del, I507del, 1677delTA, G542X, 2143delT, 2184insA, 3821delT, 3849+10kbC > T, 604insA, 621+1g>t, E92K, S1196X, W1282X и N1303K, также IVS8-Tn (TT) полиморфизм.

Результаты и обсуждение

Наличие мутации и аллельного варианта IVS-T5 (5T) гена CFTR обнаружено у 127 (5%) и 264 (10,3%) мужчин с бесплодием, соответственно (Табл. 1, 2). Аллель 5T выявлен у 10 (0,4%) пациентов в гомозиготном состоянии (5T/5T) и у 32 (1,3%) пациентов - в сочетании с мутацией (mutCFTR/5T). Обнаруженные варианты IVS8-Tn полиморфизма и их частоты в зависимости от наличия и отсутствия мутаций гена CFTR в группе мужчин с бесплодием и мужчин контрольной группы приведены в таблице 2.

Таблица 1. Аллельная частота мутаций гена CFTR у больных МВ и мужчин с бесплодием, у которых идентифицированы CFTR мутации.

Мутации	Пациенты с МВ (n=273)		Мужчины с бесплодием, имеющие мутации гена CFTR* (n=127)	
	Кол-во обнаруженных мутаций (число гомозигот)	Аллельная частота мутации, %	Кол-во обнаруженных мутаций (число гомозигот)	Аллельная частота мутации, %
F508del	296 (89)	54,2%	62	24,4%
CFTRdele2,3	49	9,0%	15	5,9%

3849+10kbC>T	42 (2)	7,7%	6	2,4%
2143delT	22	4,0%	8	3,2%
E92K	17 (4)	3,1%	1	0,4%
2184insA	15 (1)	2,8%	4	1,6%
N1303K	14	2,6%	1	0,4%
W1282X	10	1,8%	11	4,3%
R334W	10	1,8%	1	0,4%
L138ins	9	1,6%	5 (1)	2,0%
3821delT	4	0,7%	4	1,6%
G542X	4	0,7%	4	1,6%
1677delTA	1	0,2%	4	1,6%
Другие	13	2,4%	3	1,2%
Всего мутаций:	506	92,7%	129	50,8%

* - не включая аллель 5T.

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов IVS8-Tn полиморфизма гена CFTR среди российских мужчин с бесплодием и мужчин контрольной группы.

Группа	IVS8-Tn полиморфизм гена CFTR					
	5T/5T	5T/7T	5T/9T	7T/7T	7T/9T	9T/9T
Мужчины с бесплодием без CFTR мутаций, n=2430	10 (0,41%)	193 (7,94%)	29 (1,19%)	1781 (73,29%)	400 (16,46%)	17 (0,70%)
Мужчины с бесплодием, имеющие CFTR мутации, n=127	0 (0,00%)	14 (11,02%)	18 (14,17%)	33 (25,98%)	56 (44,09%)	6 (4,72%)
Мужчины с бесплодием, n=2557	10 (0,39%)	207 (8,10%)	47 (1,84%)	1814 (70,94%)	456 (17,83%)	23 (0,90%)
Контроль, n=230*	0 (0,00%)	11 (4,78%)	0 (0,00%)	168 (73,04%)	49 (21,30%)	2 (0,87%)

* данные по частотам IVS8-Tn полиморфизма в контрольной группе (Черных и др., 2010).

Выраженные отличия в частоте аллеля 5T и TT-генотипов выявлены между различными группами мужчин: пациентами, являющимися носителями, пациентами, не являющимися носителями мутаций гена CFTR, а также мужчинами контрольной группы. Присутствие аллеля 5T установлено у 25,2% пациентов, у которых обнаружены мутации, и у 9,5% мужчин с бесплодием, у которых не были обнаружены мутации гена CFTR ($\chi^2=30,268$, $p<0,001$). Также выявлены выраженные различия в частоте генотипов (кроме 5T/7T) между данными подгруппами. Очевидно, что эти различия обусловлены высокой частотой обструкции семявыносящих путей у пациентов, являющихся гомозиготами по аллелю 5T, или компаунд-гетерозиготами. Так, у большинства гомозигот по мутации или 5T аллелю, а также компаунд гетерозигот (за исключением одного пациента с

генотипом mutCFTR/5T) отмечены признаки обструкции семявыносящих путей. Среди обследованных нами мужчин с бесплодием наличие синдрома CBAVD выявлено, по крайней мере, у 50 пациентов, которые составили около 2% числа мужчин данной группы. Доля генотипов mutCFTR/5T и 5T/5T среди них составила 58% и 20%, соответственно. Это согласуется с литературными данными по частоте данного синдрома среди мужчин с бесплодием (Claustres, 2005; Черных, 2010). У одного пациента диагностировали одностороннее нарушение проходимости семявыносящих протоков (синдром CUAVD) в сочетании с гипоплазией почки с ипсилатеральной стороны.

Следует особо отметить, что примерно у 0,4% от всех обследованных мужчин с бесплодием, выявлены - экстрагенитальные признаки муковисцидоза (хронический бронхит, нарушение экскреторной функции поджелудочной железы и др.), в большинстве случаев сочетавшиеся с обструкцией семявыносящих путей и синдромом CBAVD. Данные пациенты нуждаются в дополнительном обследовании для исключения или подтверждения у них атипичных, стертых форм МВ.

Для сравнительной оценки аллельных частот мутаций в гене CFTR нами были отобраны две группы: 1-ая группа - пациенты с МВ (n=273), 2-ая группа - мужчины с бесплодием (n=127), у которых была идентифицирована одна мутация (гетерозиготы) или две мутации (гомозиготы и компаунд-гетерозиготы). Аллельные частоты наиболее распространенных мутаций у пациентов с муковисцидозом и мужчин с бесплодием, у которых были обнаружены мутации гена CFTR, приведены в таблице 1.

Доля больных МВ, у которых удалось детектировать две мутации, составила 96,7%. Частота гомозигот в данной группе равнялась 35,2%, при этом 92,7% гомозигот (32,6% всех пациентов с МВ) имели генотип F508del/F508del (Табл. 1). Среди остальных гомозигот встречали следующие мутации: E92K (n=4), 3849+10kbC>T (n=2), 2184insA (n=1). Среди мужчин с бесплодием гомозиготность по CFTR мутации установлена лишь у одного пациента (L138ins/L138ins). Биологический материал от его родителей был недоступен для анализа ДНК, поэтому гомозиготность по данной мутации не была окончательно подтверждена, так как наличие другой мутации - протяженной делеции с потерей соответствующего локуса могло привести к гемизиготности по данной мутации. Еще у одного пациента с бесплодием также выявлено присутствие двух мутаций. В последнем случае они выявлены в компаунд-гетерозиготном состоянии (L138ins/N1303K). Таким образом наличие мутационных изменений (за исключением аллеля 5T) в обоих аллелях гена CFTR установлено у 2 из 125 (1,6%) мужчин с бесплодием, у которых были обнаружены мутации. В обоих случаях отмечали азооспермию, что свидетельствовало в пользу наличия у данных пациентов синдрома CBAVD.

Проведенный нами сравнительный анализ позволил установить явное различие в частоте некоторых мутаций (в 2 и более раза) между исследованными группами. Так, аллельная частота наиболее распространенной CFTR-мутации - F508del в группе больных примерно в 2 раза превышала ее частоту у мужчин с бесплодием ($\chi^2=60,411$; $p<0,001$). В первую очередь, это обусловлено тяжестью фенотипических проявлений у гомозигот: их отсутствием среди мужчин с бесплодием и высокой их долей среди МВ больных. Наличие генотипа F508del/F508del вызывает развитие классической формы муковисцидоза и не встречается у пациентов с изолированным синдромом CBAVD.

Мутация 3849+10kbC>T относится к 'мягким' и занимает 3-е по частоте место в первой группе, и 5-ое место во второй группе пациентов. Ее аллельная частота в группе пациентов с МВ составила 6,4%, и 2,4% - в подгруппе мужчин с бесплодием, у которых выявлены мутации гена CFTR. Нами выявлено достоверное различие по аллельной частоте данной

мутации между группой пациентов с МВ и группой мужчин с бесплодием, имеющих мутации в гене CFTR ($\chi^2=7.694$; $p=0.002$). Мутация 3849+10kbC>T не обнаружена среди обследованных нами пациентов с синдромом CBAVD. Эти данные, также как результаты спермиологического обследования мужчин с МВ (Черных и др., 2011), имеющими данную мутацию, подтверждают, что у носителей и даже компаунд-гетерозигот по данной мутации в сочетании с 'тяжелой' CFTR мутацией, может быть сохранена проходимость семявыносящих путей и репродуктивная функция.

Мутация E92K детектирована (в гетерозиготном состоянии) среди мужчин с бесплодием только у одного пациента (0,8% числа обнаруженных мутаций или 0,4% МВ хромосом в группе мужчин с бесплодием, имеющих мутацию гена CFTR). У пациентов с МВ ее частота составляла 4,76% (аллельная частота – 3,1%). Мутации N1303K и R334W также имели более высокую частоту у больных МВ, чем у мужчин-носителей мутаций в гене CFTR. Их аллельные частоты в данных группах составили 2,6%/0,4% (N1303K) и 1,8%/0,4% (R334W), соответственно. Наоборот, некоторые мутации чаще встречали среди мужчин с бесплодием, у которых детектировали мутации. Так, мутация 1677delTA, обнаруженная у 3,2% мужчин с бесплодием, имеющих CFTR мутации (аллельная частота - 1,6%), обнаружена только у 0,36% больных муковисцидозом (аллельная частота – 0,18%).

Для сравнительного анализа генотипов у больных муковисцидозом и мужчин с бесплодием нами отобраны пациенты, у которых идентифицированы мутации в обоих аллелях гена CFTR (табл. 3).

Таблица 3. CFTR генотипы по тяжести мутаций у больных МВ и мужчин с бесплодием, у которых идентифицированы две мутации гена муковисцидоза.

Генотип (типы мутаций)	Больные МВ (n=264)	Мужчины с бесплодием (n=44)
'тяжелая'/'тяжелая'	210 (79,5%)	- (0,0%)
'тяжелая'/'мягкая'	52 (19,7%)	1 (2,3%)
'тяжелая'/'варьирующая'	1 (0,4%)	29 (68,2%)
'мягкая'/'мягкая'	1 (0,4%)	1 (2,3%)
'мягкая'/'варьирующая'	- (0,0%)	2 (4,5%)
'варьирующая'/'варьирующая'	- (0,0%)	10 (22,7%)

Среди больных МВ преобладал генотип с наличием двух 'тяжелых' мутаций, реже встречали сочетание 'тяжелой' и 'мягкой' или варьирующей мутации, и только у одного пациента – двух 'мягких' мутаций. Среди мужчин с бесплодием, у которых идентифицированы две мутации, преобладали генотипы с наличием тяжелой мутации и 'варьирующей' мутации (5T), либо двумя 'варьирующими' мутациями (5T гомозиготы); значительно реже наблюдали другие генотипы, за исключением двух 'тяжелых' мутаций. Полученные нами данные указывают на явные различия как в аллельной частоте некоторых мутаций в гене CFTR, так и в генотипах между пациентами с муковисцидозом и мужчинами с бесплодием, являющимися носителями CFTR мутаций; между мужчинами с бесплодием, имеющих и не имеющих CBAVD/обструкции семявыносящих протоков, а также в TT-генотипах между мужчинами с бесплодием, имеющими и не имеющими CFTR мутаций. Среди пациентов, у которых удалось идентифицировать мутации в обоих аллелях, около 88% больных МВ имеет две мутации и 12% - тяжелую

и мягкую или варьирующую мутации, в то время как 88% мужчин с синдромом CBAVD имеет в генотипе и тяжелую и мягкую/ варьирующую мутации, и 12% - две мягкие или варьирующие мутации (Claustres et al., 2000).

Выявленные различия в частоте некоторых мутаций и спектре CFTR генотипов у больных МВ и различных выборках мужчин с бесплодием требует дальнейшего исследования с целью выяснения влияния различных мутаций и генотипов на мужскую репродуктивную систему.

Литература

- Chillon M., Casals T., Mercier B. et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens // *New Eng. J. Med.* 1995. V. 332: P. 1475-1480.
- Claustres M. Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility // *Reprod. Biomed. Online.* 2005. V. 10(1). P. 14-41.
- Claustres M., Guittard C., Bozon D. et al. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France // *Hum. Mutat.* 2000. V. 16(2). P. 143-156.
- Черных В.Б. Ген муковисцидоза и нарушение фертильности у мужчин // *Андрология и генитальная хирургия* 2010. №4. С. 23-31.
- Черных В.Б., Степанова А.А., Бескорвайная Т.С. и др. Анализ частых мутаций и IVS8-T полиморфизма гена CFTR у российских мужчин с бесплодием // *Генетика* 2010. Т. 46. №6. С. 844-852.
- Черных В.Б., Амелина Е.Л., Красовский С.А. и др. Обследование мужчин с классической и генитальной формой муковисцидоза // *Сборник статей по мат-лам X Национального Конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых - 2011»*, Ярославль, 1-2 июня 2011г. М.: МГНЦ РАМН. С. 42-51.

•••••

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ШТАММОВ BURKHOLDERIA CERASIA, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ МУКОВИСЦИДОЗОМ.

Шагинян И.А.¹ д.м.н., Чернуха М.Ю.¹ д.м.н., Аветисян Л.Р.¹ к.м.н., Капранов Н.И.² д.м.н. проф., Воронина О.Л.¹ к.б.н., Кунда М.С.¹ к.б.н., Авакян Л.В.², Алексеева Г.В.¹ к.м.н., Каширская Н.Ю.² д.м.н. проф., Семькин С.Ю.³ к.м.н., Поликарпова С.В.⁴ к.м.н., Пивкина Н.В.¹ к.м.н.

- 1 - ФБГУ «НИИЭМ им.Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия;
- 2 - Московский центр муковисцидоза РАМН Москва, Россия;
- 3 - Детская республиканская больница, Москва, Россия;
- 4 - 15 ГКБ, Москва, Россия.

Бактерии *Burkholderia cerasia complex* (Vcc) представляют особую опасность для больных муковисцидозом, так как вызывают необратимое инфекционное поражение легких, так называемый «цепация синдром», характеризующийся некротизирующей пневмонией и сепсисом. Как показали наши предыдущие исследования, антибиотикотерапия инфекционных осложнений легких, вызванных Vcc, не приводит к их элиминации, связи с тем, что данные бактерии обладают природной устойчивостью ко многим антибиотикам.

Цель работы: изучить фенотипические и генотипические свойства эпидемически значимых штаммов Vcc, выделенных от детей, больных муковисцидозом.

Материалы и методы. Обследовали 105 детей, страдающих муковисцидозом, в возрасте от 3-х до 17 лет, находящихся на лечении в РДКБ с обострением бронхолегочного процесса тяжелой и средней тяжести течения, свидетельствующие о наличии инфекции, вызванной *V.сerasia*, трудно поддающегося антибиотикотерапии. Идентификацию бактерий комплекса *V.сerasia* и определение генома проводили с помощью полимеразной цепной реакции с праймерами BCR1, BCR2, BCRG1 и BCRG2. Для мультилокусного секвенирования использовали модифицированную схему, включающую *atpD*, *gltB*, *gyrB*, *recA*, *lepA*, *phaC*, *trpB* мишени.

Результаты. От 53 детей выделены бактерии *V.сerasia* complex. Они относились к 3-м видам 7 генотипам: *V.сerasia* - 709, 208, 241, 710, 708, 712; *V.multivorans* - 711; *V.contaminans* - 102.

Доминирующим (90% изолятов) эпидемически значимым генотипом был 709, который выделен у пациентов всех округов России, кроме Дальневосточного. В связи с этим только штаммы данного генотипа можно характеризовать как эпидемически значимые для больных муковисцидозом. Штаммы этого генотипа обладали протеазной, липазной активностью, способностью образовывать биопленки. Штаммы обладали BCESM маркером эпидемических штаммов *V.сerasia* complex. У этих штаммов отсутствовали IS-гибрид и SBL эпидемические маркеры. При исследовании чувствительности к антимикробным препаратам было выявлено, что все штаммы ST709 были полирезистентны к 5 антибиотикам: имипенему, ко-тримоксазолу, тобрамицину, гентамицину и амикацину.

С помощью трех молекулярно-генетических методов RAPD-ПЦР, пульсэлектрофореза и мультилокусного секвенирования было показано о способности штаммов данного генотипа длительно персистировать в организме больного муковисцидозом в ассоциации с другими микроорганизмами *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* и другими грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Идентичность штаммов, выделенных от госпитализированных больных, и отсутствие бактерий *V.сerasia* на предметах, в больничной среде, доказывает передачу этих штаммов от человека к человеку при стационарном лечении.

•••••

ИНГАЛЯЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА ХЛОРИДА НАТРИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА.

В.Д. Шерман¹, Н.Ю.Каширская², Н.И. Капранов²

1 - ГБУЗ «ДГКБ№13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ», Москва

2 - ФГБУ МГНЦ РАМН, Москва

С 2011 года в Московском отделении Российского центра муковисцидоза начато активное применение гипертонического раствора хлорида натрия в комплексной терапии бронхиальной обструкции наряду с Дорназой альфа. Ранее в РФ гипертонический раствор применялся только с целью получения индуцированной мокроты для последующего микробиологического исследования у пациентов, не способных самостоятельно ее откашлять. Кроме того, широкое применение гипертонического раствора больными МВ в нашей стране ограничено из-за беспокойства врачей о возможном развитии бронхоспазма.

Основной механизм действия - регидратация бронхолегочного секрета (и не только),

что приводит к улучшению мукоцилиарного клиренса. Было достоверно показано, что гипертонический раствор хорошо переносится (именно 7%, более высокие концентрации вызывают обструкцию, низкие – менее эффективны), улучшает функцию легких, снижает количество обострений бронхолегочного процесса, улучшает качество жизни пациентов. Разработаны схемы ингаляций гипертонического раствора в сочетании с бронхолитиками короткого действия, препятствующими развитию осложнений [1,2,3]. В настоящее время (апрель 2013 г.) в Московском центре муковисцидоза, выполняющем роль самого крупного регионального и межрегионального центра, на активном диспансерном наблюдении находится 331 пациент с МВ г. Москвы, Московской области и других городов РФ в возрасте до 18 лет. Из них 190 человек (57,4%) постоянно получают ингаляции гипертонического раствора с концентрацией от 3% до 7%. Гипертонический раствор NaCl 7% получает 91 человек (48%), NaCl 5% - 53 человека (28%), NaCl 3% - 46 пациентов (24%). Особое клиническое значение представляет его применение у детей раннего возраста, так как гипертонический раствор стимулирует кашлевой рефлекс во время ингаляций, что способствует отхождению мокроты у малышей. Среди наших пациентов первого года жизни 20 человек получают ингаляции NaCl в концентрации от 3 до 7%, постоянно.

В большинстве случаев 7% раствор переносится хорошо. Только 5 человек, начавших лечение 7% раствором, вынуждены были перейти на меньшие концентрации по причине индивидуальной непереносимости.

Мы считаем, что международный опыт применения гипертонического раствора 7% NaCl -регидранта бронхолегочного секрета, в сочетании с муколитиком - Дорназой альфа может быть распространен в России. Препарат легко приготовить в любой аптеке по рецептам, выписанным врачом.

1. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Jr., Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B, Cystic Fibrosis Foundation PTC. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957-969
2. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 2. Art. No.: CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub3.
3. David Shoseyov, Malena Cohen-Cymbereknoh, Eitan Kerem, M.D. Could You Please Pass the Salt? *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* 2011; VOL 183; 1444-1446.

•••••

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Широкова И.В., Намазова-Баранова Л.С.,

Томилова А.Ю., Геворкян А.К., Кожевникова О.В., Симонова О.И.

ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва, Россия

Актуальность: Нарушения углеводного обмена (НУО) у детей при муковисцидозе обычно выявляются уже на стадии развития сахарного диабета. Кратковременные повышения глюкозы в крови на начальных стадиях НУО чаще проходят бессимптомно.

Прогноз состояния детей с НУО напрямую зависит от раннего выявления данных состояний и подбора соответствующей терапии.

В последние годы в практическую медицину активно внедряются методы длительного мониторинга глюкозы – Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). Эти методы, в сопоставлении с почасовым дневником пациента, обеспечивают информацию о направлении, величине, продолжительности, частоте и причинах изменений глюкозы в крови, позволяя, таким образом, более адекватно осуществлять контроль за течением болезни и лечением больных.

Цель исследования: оценить эффективность и целесообразность применения различных методов исследования НУО у детей с муковисцидозом для выработки алгоритма обследования, лечения и реабилитации таких пациентов.

Пациенты и методы. Обследовано 18 пациентов с легочно-кишечной формой муковисцидоза (4-17 лет). Всем пациентам проводилось исследование уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), Инсулина, С-пептида, гликемии натощак. По показаниям проводился тест с нагрузкой глюкозой (ОГТТ). 5 больным проводили CGMS в течение 3 дней с помощью системы Guardian Real-Time (Medtronic MiniMed, США).

Результаты. Среди обследованных пациентов повышение глюкозы крови натощак было выявлено только у 2 пациентов (11%). Повышение HbA1c отмечалось у 7 детей (39%). ОГТТ проведен 9 пациентам. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) выявлено у 2 человек (22%) без нарушения гликемии натощак, но с повышенным уровнем HbA1c. Нарушения тощаковых уровней инсулина и С-пептида не было выявлено ни у одного пациента. Для выявления скрытых гипергликемических состояний 5 больным проведено CGMS. У 1 мальчика 14 лет с единичными повышениями уровня гликемии натощак и нормальным HbA1c (5,7%) выявлен повышенный уровень ночной гликемии. У второго мальчика 13 лет с повышенным HbA1c (6,3%) по результатам мониторинга выявлено значимое повышение гликемии только на фоне приема тиазидных диуретиков. У девочки 12 лет по результатам предыдущих обследований выявлено нарушение толерантности к глюкозе при нормальной гликемии натощак и нормальном HbA1c (5,8%). При проведении CGMS выявлены значимые (>15 ммоль/л) подъемы гликемии после приема легкоусвояемых углеводов, более выраженные после длительных промежутков с низконормальным уровнем гликемии. У двух мальчиков 9 лет по данным стандартных методов исследования и CGMS НОУ выявлено не было.

Выводы. Исследование только тощакового уровня глюкозы крови или ежегодного ОГТТ не отражает полную картину НУО у детей с муковисцидозом.

Проведение CGMS позволяет более подробно определить характер изменений уровня гликемии, время наступления и длительность периода абнормального уровня гликемии, а также выявить дополнительные факторы, влияющие на уровень сахара крови у ребенка, которые существенно облегчают формирование практических рекомендаций в каждом конкретном случае.

На основании полученных данных можно рекомендовать комплексное обследование детей с муковисцидозом для более раннего выявления НУО с целью выработки оптимальной схемы наблюдения за пациентом и коррекции терапии.

Указатель статей

МУКОВИСЦИДОЗ КАК МОДЕЛЬ УСПЕШНОЙ БОРЬБЫ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ В РОССИИ. Е.К Гинтер _____	4
НАШИ ГОСТИ _____	6
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ФЛОРЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ НАБЛЮДАЮЩИХСЯ В МОСКОВСКОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИЙСКОГО ЦЕНТРА МУКОВИСЦИДОЗА. В.С.Никонова, Н.И.Капранов, Е.И.Кондратьева, В.Д.Шерман, Н.Ю.Каширская, А.Ю.Воронкова, Л.А.Шабалова, Н.Е.Шелепнева _____	8
О НЕКОТОРЫХ АСПЕКТКАХ ЭНЗИМОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В.С. Багдасарян, А.Т. Кростосдурян, А.С. Арутюнян, Н.А.Ванян _____	10
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА Н.И.Барбова, В.В.Егоров, Н.А.Широкова _____	11
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ Е.В.Бойцова, О.В.Федотова, Т.Е.Гембицкая, Д.М. Иванова., Н.В. Петрова _____	12
ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА БОЛЬНЫХ ПРИ ПОЗДНЕЙ МАНИФЕСТАЦИИ МУКОВИСЦИДОЗА Т.Е. Гембицкая, А.Г. Черменский, Т.Э. Иващенко _____	13
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОВИСЦИДОЗА В ЧУВАШИИ. О.И. Голубцова, С.Л. Кожевникова, С.А. Красовский, А.В. Абрукова, Е.Н. Саваскина _____	14
ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ Гордеева О.Б., Ботвиньева В.В., Симонова О.И., Солошенко М.А., Джагаркава И.З. _____	15
СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ЖИРНЫХ КИСЛОТ, СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ Гречанина Ю.Б., Здыбская Е.П., Яновская А. А. _____	16
ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ С.Л. Кожевникова, О.И. Голубцова, С.А. Красовский _____	17
НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕШЕНИЕ РЯДА ПРОБЛЕМ МУКОВИСЦИДОЗА В РФ (Опыт Ярославского регионального центра) И.К.Ашерова,Н.И.Капранов _____	18

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ МУКОВИСЦИДОЗА, СВЯЗАННЫЕ С КИШЕЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ.

Н.Ю. Каширская, В.Д. Шерман, Н.И. Капранов _____ 31

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

С.Л. Кожевникова, О.И. Голубцова, С.А. Красовский _____ 32

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ НА ПРИМЕРЕ ПОПУЛЯЦИИ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА И ВЫБОРКИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ РОССИЙСКОЙ ДЕТСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ ЗА 2012 ГОД

Кондратьева Е.И., Капранов Н.И., Семькин С.Ю., Шерман В.Д. _____ 33

ХАРАКТЕРИСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА У ПОДРОСТКОВ

Кондратьева Е.И., Капранов Н.И., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Никонова В.С. _____ 34

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Кондратьева Е.И., Капранов Н.И., Семькин С.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А. _____ 36

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕРИСТИКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Е.И.Кондратьева, М.Н. Костылева, С.Ю. Семькин, С.С. Постников, Воронкова Е.Ю., Л.В. Авакян, Д.А. Макарова _____ 38

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

М.Н. Костылева, С.Ю. Семькин, С.С. Постников, Е.И.Кондратьева, Л.В. Авакян, Д.А. Макарова _____ 40

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЗТРЕОНАМА В МОНОТЕРАПИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ГНОЙНО-ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.

Красовский С.А., Амелина Е.Л. _____ 41

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ХЛОРАМФЕНИКОЛА И ТИАМФЕНИКОЛА ГЛИЦИНАТА АЦЕТИЛЦИСТЕИНАТА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.

Красовский С.А. _____ 43

ДЛИТЕЛЬНАЯ ДОМАШНЯЯ НЕИНВАЗИВНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Красовский С.А., Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н., Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Усачева М.В., Карчевская Н.А. _____ 44

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИЙ МУКОВИСЦИДОЗА СРЕДИ БОЛЬНЫХ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА.

Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А., Никонова В.С., Амелина Е.Л., Самойленко В.А., Усачева М.В., Поляков А.В. _____ 45

МУТАЦИИ I КЛАССА ГЕНА МУКОВИСЦИДОЗА И РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА.

Красовский С.А. _____ 46

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Красовский С.А., Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Усачева М.В., Петрова Н.В., Степанова А.А., Поляков А.В. _____ 47

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ТЕЧЕНИЕ КОТОРОГО ОСЛОЖНИЛОСЬ РАЗВИТИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА.

Красовский С.А., Самойленко В.А. _____ 48

НОЧНАЯ ПУЛЬСОКСИМЕТРИЯ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Красовский С.А., Самойленко В.А., Усачева М.В. _____ 49

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ БРОНХИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Красовский С.А., Самойленко В.А., Шиповский В.Н. _____ 50

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Красовский С.А. _____ 51

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ОСЦИЛЛЯЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ ГНОЙНО - ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Красовский С.А., Усачева М.В., Амелина Е.Л., Самойленко В.А., Крылова Н.А. _____ 52

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В МОСКОВСКОМ РЕГИОНЕ ЗА ПЕРИОД 2003-2012ГГ.

Красовский С.А., Черняк А.В., Никонова В.С., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Капранов Н.И., Шерман В.Д., Шабалова Л.А., Самойленко В.А., Усачева М.В., Семькин С.Ю., Симонова О.И., Авакян Л.В., Горинова Ю.В., Кусова З.А. ___ 53

АТИПИЧНЫЙ ДЕБЮТ МУКОВИСЦИДОЗА В ГРУДНОМ ВОЗРАСТЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Т.Кристосдурян, Н.Г. Багдасарян, В.С. Багдасарян, С.А. Арутюнян _____ 54

ДИНАМИКА ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО СПЕКТРА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БРОНХОЛЕГОЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В ПЕРИОД 2010-2012 ГГ

А.В. Лазарева, Г.Г. Ломинадзе, О.И. Симонова, О.А. Крыжановская, Л.К. Катосова _____ 58

МУКОВИСЦИДОЗ: ОСОБЕННОСТИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ.		ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ	
М. А. Арустамян _____	55	Н.И. Романенко, Е.Г. Кондюрина, Ю.А. Кондакова _____	75
РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА МУКОВИСЦИДОЗ В ПЕРМСКОМ КРАЕ		ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА ПО ОЦЕНКЕ УТИЛИТАРНОГО ИНДЕКСА ЗДОРОВЬЯ (HUI)	
Н.Б. Мерзлова, В.В. Шадрина, В.И. Курилова _____	57	М.С. Самсонова, О.И. Симонова, И.В. Винярская, Ю.В. Горинова, В.В. Черников _____	76
ИТОГИ МАССОВОГО СКРИНИНГА НОВОРОЖДЕННЫХ НА МУКОВИСЦИДОЗ В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ		РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА МУКОВИСЦИДОЗ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ	
Л.П. Назаренко, А.А. Рудко, С.Л. Вовк, О.Н. Одинокова, А.М. Никонов, Т.Ю. Елизарьева, Т.Н. Самойлова, С.В. Сосницкая, Е.Р. Еремина, Н.Ю. Герасименко, О.С. Омзар, О.К. Тогочакова _____	58	Т.И. Сафонова, Е.Б. Павлинова, Н.А. Полянская, А.П. Брейль, Т.Ю. Корнеева, А.А. Шевлякова _____	77
ЛИЧНЫЙ ОПЫТ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ – РЕАБИЛИТАЦИЯ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ		ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА БОЛЬНЫХ С МУТАЦИЕЙ 3849+10КВС-Т ГЕНА CFTR	
Г.Н. Московцев _____	59	Д.Ф. Сергиенко _____	78
КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.		ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ	
Неретина А.Ф., Леднёва В.С., Петрова И.В. _____	61	М.А. Скачкова, В.Г. Корнеев, М.Г. Рыбалкина, Н.Ф. Тарасенко, Е.Г. Карпова _____	79
ВИТАМИН – Е, БЕЛКОВО- ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.		СПОРТИВНО-ПРИКЛАДНЫЕ УПРАЖНЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ИГР-СИМУЛЯТОРОВ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА	
В.С. Никонова, Н.Е. Шелепнева, Н.И. Капранов _____	63	Г.И. Смирнов, Д.И. Шадрин, А.В. Орлов _____	80
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ		ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ	
Л.С. Орешко, Т.Е. Гембицкая, М.С. Журавлева _____	64	Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Томилова А.Ю., Симонова О.И., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Турти Т.В. _____	81
ТАЛАССОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ		ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПАЛИВИЗУМАБА У БОЛЬНОЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ	
А.В. Орлов, О.А. Ушатская _____	65	Томилова А.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Давыдова И.В., Геворкян А.К., Вишнева Е.А., Вознесенская Н.И. _____	82
АНАЛИЗ РЕДКИХ МУТАНТНЫХ АЛЛЕЛЕЙ В ГЕНЕ CFTR У РОССИЙСКИХ БОЛЬНЫХ		РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ РАЗВИТИЯ «СЕПАЦИЯ-СИНДРОМА» У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ	
Н.В. Петрова, Т.А. Васильева, Е.Е. Тимковская, Р.А. Зинченко _____	66	Усачева М.В., Красовский С.А. _____	83
АНАЛИЗ РАБОТЫ ЦЕНТРА МУКОВИСЦИДОЗА ГОРОДА ОМСКА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.		ЗНАЧЕНИЕ ИМПУЛЬСНОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ	
Н.А. Полянская, Т.И. Сафонова, Е.Б. Павлинова, А.П. Брейль, Т.Ю. Корнеева, А.А. Шевлякова _____	68	М.М. Чепурная, Е.Т. Ягубянц, Т.А. Афонина, Е.А. Титова _____	84
РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ		САНАТОРНЫЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В УСЛОВИЯХ ПРИМОРСКОГО КУРОРТА СРЕДИЗЕМНОМОРСКОГО ТИПА.	
Протасова Т.А. Нерсесян С.Л. _____	69	И.В. Черкашина, М.В. Никитин, З.И. Казани, Н.А. Лян _____	85
МУКОВИСЦИДОЗ: НОВЫЕ ВЫЗОВЫ, НОВЫЕ РЕШЕНИЯ			
Пухальский А.Л., Шмарина Г.В. _____	70		

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ CFTR МУТАЦИЙ И ГЕНОТИПОВ У
РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ И МУЖЧИН
С БЕСПЛОДИЕМ**

Черных В.Б., Степанова А.А., Бескоровайная Т.С., Красовский С.А., Амелина Е.Л.,
Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Поляков А.В. _____ 86

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ШТАММОВ BURKHOLDERIA
SERASIA, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ МУКОВИСЦИДОЗОМ.**

Шагинян И.А. д.м.н., Чернуха М.Ю. д.м.н., Аветисян Л.Р. к.м.н.,
Капранов Н.И. д.м.н. проф., Воронина О.Л. к.б.н., Кунда М.С. к.б.н., Авакян Л.В.,
Алексеева Г.В. к.м.н., Каширская Н.Ю. д.м.н. проф., Семькин С.Ю. к.м.н.,
Поликарпова С.В. к.м.н., Пивкина Н.В. к.м.н. _____ 91

**ИНГАЛЯЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА ХЛОРИДА
НАТРИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА.**

В.Д. Шерман, Н.Ю.Каширская, Н.И. Капранов _____ 92

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Широкова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Томилова А.Ю., Геворкян А.К.,
Кожевникова О.В., Симонова О.И. _____ 93