

Т.Е.Гембицкая¹, Т.Э.Иващенко², А.Г.Черменский¹, Ю.А.Насыхова²

Фенотипические особенности и генетическая неоднородность больных при поздней манифестации и неклассическом течении муковисцидоза

1 – НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова": 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8;

2 – ФГБУ "НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта" СЗО РАМН: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

T.E. Gembitskaya, T.E. Ivashchenko, A.G. Chermensky, Yu.A. Nasykhova

Phenotypic characteristics and genetic heterogeneity in patients with late-onset unclassical cystic fibrosis

Summary

Genotypic and phenotypic features of patients over 18 years of age with late-onset unclassical cystic fibrosis have been analyzed in this article. The patients had relatively mild disease without significant exocrine pancreatic insufficiency.

Key words: cystic fibrosis, CFTR gene mutations, unclassical cystic fibrosis, atypical course, sequencing.

Резюме

В статье проанализированы и сделаны выводы о гено- и фенотипических особенностях больных муковисцидозом старше 18 лет с поздней манифестацией и неклассическим, относительно мягким течением заболевания без выраженной недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Ключевые слова: муковисцидоз, мутации гена CFTR, неклассическое течение, атипичные формы, секвенирование.

Муковисцидоз (МВ) – кистофиброз поджелудочной железы (ПЖ) – моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. В 1936 г. швейцарские педиатры *G. Fanconi* и *S. Uchlinger* впервые описали это заболевание как самостоятельную нозологическую единицу. Длительное время в связи с низкой выживаемостью пациентов МВ считался исключительно педиатрической проблемой. В дальнейшем благодаря генетическим исследованиям, позволившим уточнить патогенез заболевания, были разработаны эффективные методы лечения, в результате которых медиана выживаемости больных значительно выросла [1]. В настоящее время больные МВ старше 25–40 лет – не редкость. Однако у большинства терапевтов, гастроэнтерологов, представителей других медицинских специальностей, знакомых с этой нозологической формой благодаря литературным источникам, складывается впечатление, что пациенты, страдающие МВ, всегда отличаются тяжелым клиническим течением болезни с быстро прогрессирующей полиорганной недостаточностью (выраженной внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, органов дыхания, гепатобилиарной системы и т. д.). Последнее справедливо только

по отношению к классическому течению МВ, ассоциированному с гомозиготным или компаундным носительством т. н. "жестких" мутаций. Еще в 1960-е годы появились отдельные наблюдения МВ у подростков и взрослых, где в клинической картине превалировала респираторная патология. По мнению *С.А. Красовского*, *Е.Л. Амелиной* и др. (2013) [2] тяжесть генотипа оказывает определенное влияние на сроки манифестации болезни и развитие осложнений. Отмечена зависимость тяжести течения заболевания от сроков появления первых симптомов болезни: чем младше ребенок к моменту манифестации МВ, тем тяжелее течение и более неблагоприятен прогноз [3]. После верификации гена МВ в 1989 г. к настоящему времени описано уже около 2 000 его мутаций. В последние годы внимание стали привлекать фенотипические проявления "мягких" мутаций МВ или сочетание "мягкая–жесткая" мутации [4, 5]. В этих случаях заболевание обычно протекает более легко, может манифестировать в подростковом или молодом взрослом возрасте, прежде всего патологией легких; признаки недостаточности ПЖ и гепатобилиарной системы появляются значительно позже или не появляются вообще. Однако при отсутствии эффективной лечебной помощи, прежде всего адекватной муколитической, дренирующей и антибактериальной терапии, болезнь иногда достаточно быстро прогрессирует и приобретает признаки характерного для МВ гнойно-обструктивного процесса в легких,

но отсроченного по времени по сравнению с изначально смешанной формой болезни [6]. Среди всей популяции больных МВ 10–30 % страдают преимущественно легочной или атипичной формами заболевания [2, 7, 8]. Появился термин "CFTR related diseases" (CFTR-зависимые болезни), к которым относятся распространенные бронхоэктазы, хронические панкреатиты у молодых лиц и т. д. при обнаружении только 1 мутации CFTR. В некоторых случаях, например при гаплотипе 117H-7T-11TG в компаунде с F508del, описано очень легкое течение МВ: манифестация после 7 лет без поражения ПЖ, нормальные показатели хлорида пота, при этом имелись очень небольшие изменения в легких, но в дальнейшем определялись типичные для МВ изменения репродуктивной функции у мужчин [3], в связи с этим следует думать о МВ и проводить дифференциальную диагностику в группах больных, у которых установлены:

1. Респираторные заболевания с гнойно-обструктивным синдромом:
 - распространенные бронхоэктазы;
 - повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением;
 - абсцедирующие пневмонии;
 - бронхиальная астма, рефрактерная к традиционной терапии;
 - рецидивирующие бронхиты, бронхолиты, особенно с высевом *Pseudomonas aeruginosa*;
 - хронические синуситы и полипы носа.
2. Изменения органов пищеварения в сочетании с поражением дыхательной системы:
 - хроническая патология пищеварительной системы и сахарный диабет у лиц молодого возраста;
 - нарушения роста и развития, снижение индекса массы тела (ИМТ) неясной этиологии.
3. Мужское бесплодие.
4. У sibсов из семей, в которых есть больные МВ.

Целью данной работы явился анализ случаев поздней манифестации преимущественно легочной формы МВ, соотношение и особенности фенотипа больных.

Материалы и методы

За последние годы в Центре муковисцидоза НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова наблюдались больные МВ ($n = 225$) в возрасте от 18 до 56 лет. Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше; диагноз МВ, подтвержденный клинической картиной и соответствующими данными лабораторных, рентгенологических и функциональных исследований, положительным "потовым тестом" и / или наличием мутаций гена CFTR. В ходе исследования обязательным условием считалось выявление как минимум 1 мутации гена CFTR. Использовались различные генетические методы, включая стандартное генотипирование наиболее распространенных мутаций и полноэкзомное секвенирование гена CFTR.

Результаты и обсуждение

Поздние проявления преимущественно легочной формы и соответственно диагностика заболевания были отмечены у 18 (8 %) больных. У 1 больного наблюдалось атипичное течение МВ (приведена история болезни). Средний возраст манифестации составил $16,00 \pm 1,69$ года (6–33 года), но диагноз МВ этим больным был установлен значительно позже (в $28,63 \pm 2,86$ года – от 11 до 43 лет). Среди пациентов с поздней манифестацией чаще встречались мужчины (55 %). Физическое развитие практически не отличалось от такового у здоровых лиц: средний рост – $171,14 \pm 4,29$ см, средняя масса тела – $65,64 \pm 5,13$ кг, что видимо было обусловлено тем, что в 88,9 % случаев заболевание манифестировало поражением легких. В дальнейшем в 61,1 % 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 (ФВД) обструктивные проявления легкой и средней степени тяжести были зарегистрированы во всех случаях (жизненная емкость легких – ЖЕЛ – $73,43 \pm 3,74$ %; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ – $52,58 \pm 4,63$ %; гиперреактивность бронхов – в 83,3 % случаев, кровохарканье – в 25 % случаев; высев *Ps. aeruginosa* – у 50 % пациентов). Сахарный диабет наблюдался у 11 %; цирроз печени – у 16,7 % обследованных; онкопатология – у 2 женщин.

По данным рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) легких обнаружены распространенные цилиндрические или смешанные бронхоэктазы у всех больных, 2 из них до установления диагноза МВ была выполнена лобэктомия. Диагноз МВ был подтвержден с помощью определения уровня хлоридов потовой жидкости, который в среднем составил $83,80 \pm 5,84$ ммоль / л и был повышен у всех больных: от 61 до 109 ммоль / л (кроме 1 пациента с атипичной формой МВ, у которого уровень электролитов пота определялся на анализаторе Макродакт и составил 48 и 61 ммоль / л – пограничное значение).

Несмотря на более легкое течение заболевания и позднюю манифестацию в генотипе больных в 59 % случаев выявлена "жесткая" мутация delF508 в гетерозиготном состоянии (60 %), в 24 % случаев идентифицирована сплайсинговая мутация $3849 \pm 10 \text{kbC} > \text{T}$ (также в гетерозиготном состоянии). Если говорить о частотах мутаций, то на 1-м месте, как и ожидалось, находится мутация delF508 (29 %), на 2-м – сплайсинговая мутация $3849 \pm 10 \text{kbC} > \text{T}$ (12 %); на 3-м – мутации E92K и W1282R, частота которых составила по 6 % (см. рисунок). Частота идентификации мутантных аллелей составила 82 %. Интересно отметить, что распределение частоты мутаций гена CFTR при классическом смешанном течении МВ и классической, преимущественно легочной форме МВ, достоверно различалось ($p < 0,001$). Так, 2-я (после delF508) по частоте мутация CFTRdele2,3(21kb) при классической смешанной форме МВ не встречается

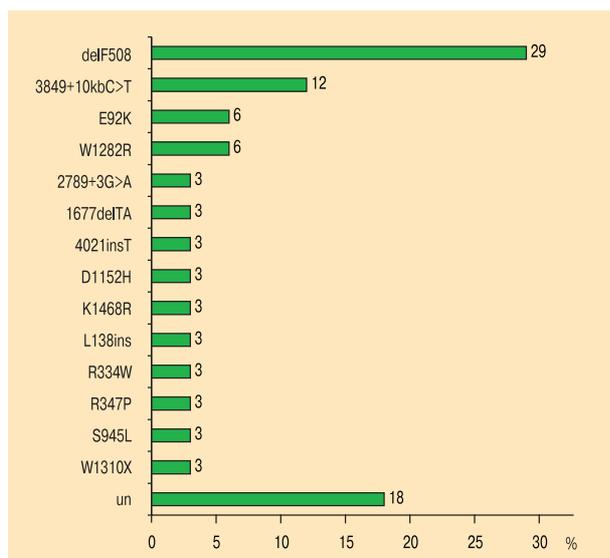


Рисунок. Частота мутаций гена CFTR у обследованных больных МВ

в группе с преимущественно легочной формой заболевания. При рутинном типировании мутаций следует учитывать форму заболевания для адекватного выбора диагностической панели диагностируемых мутаций.

Для иллюстрации течения классической, преимущественно легочной формы МВ с поздней манифестацией приводится клиническое наблюдение.

Больной Б. 1977 года рождения, проживает в Санкт-Петербурге. Бизнесмен, женат, имеет сына. Впервые обратился в НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. И.П.Павлова в 2012 г. по поводу обострения бронхоэктатической болезни (БЭБ), распространенных бронхоэктазий (диагноз направления), с жалобами на ежедневный постоянный кашель со слизисто-гноющей или гноющей мокротой до 70 мл в сутки, одышку при физической нагрузке (подъем на 4-й этаж или легкий бег > 50 м). В периоде обострения заболевания (2–4 раза в год) отмечены подъемы температуры тела до 37,5–38,5 °С (5–7 дней), увеличение количества вязкой зеленоватой мокроты до 100–200 мл, усиление одышки. Из анамнеза: ребенок от молодых родителей, беременность протекала нормально. Родился в Ленинградской области, в срок, здоровым, масса тела – 3 500 г, рост 50 см. Вскармливание грудное до 1,5 года. До 2 лет не болел. В 2 года пошел в детский сад, перенес пневмонию средней степени тяжести, в течение последующих 2 лет беспокоили рецидивирующие острые респираторные вирусные инфекции, бронхиты до 4–5 раз в год. С 5 до 9 лет болел мало. В 10 лет перенес тяжелую пневмонию, лечился в детской областной больнице > 1,5 мес., после чего стал периодически беспокоить кашель. В 15 лет юноша был впервые достаточно тщательно обследован в областной детской клинической больнице, диагностирована БЭБ, распространенные двусторонние бронхоэктазии, двусторонний гайморит. Жалоб и симптоматики поражения желудочно-кишечного тракта не установлено, масса тела не снижена. В дальнейшем систематически не наблюдался, лечился только в периоды обострений – курсы антибактериальной и муколитической терапии (внутримышечно, редко – внутривенно или *per os*). Улучшению дренажа способствовали постоянные занятия игровыми видами спорта (футбол, волейбол), с 17 лет беспокоила выраженная одышка и усталость при беге, был вынужден отдыхать. Усиление кашля и одышки медленно и прогрессивно стали нарастать с 2009 г. (в возрасте 32 года).

Из анамнеза: несмотря на хроническое заболевание, всегда был очень активным, энергичным, хорошо учился. Имеет высшее образование. Социально адаптирован. Женат, имеет сына 5 лет. Вредные привычки: курил с 15 до 17 лет (по 5–8 сигарет), бросил курить самостоятельно. Наследственность: единственный ребенок в семье; мать жива, возраст 63 года, русская, иногда беспокоят

бронхиты; отец – русский, умер в возрасте 43 лет (смерть насильственная), был здоров. Брат по матери и 2 племянники – здоровы.

Объективно (2012 г.): молодой мужчина, правильного телосложения, с хорошо развитой мускулатурой, ИМТ – 20,5 (норма). Форма грудной клетки не изменена. Нерезко выраженные "пальцы Гиппократата". Цвет кожных покровов – смуглый (загар). Сатурация кислородом – 94 %, частота сердечных сокращений – 90 в минуту, частота дыхательных движений – 20 в минуту. Дыхание проводится, жесткое, единичные сухие хрипы в средних и нижних отделах и разнокалиберные влажные хрипы – над верхней долей справа, перкуторный звук – с коробочным оттенком. Сердце без изменений. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. В клиническом анализе крови – признаки воспалительного бактериального процесса: нейтрофильный (72 %) лейкоцитоз (10,4 × 10⁹). Биохимический анализ крови – без изменений. Копрологическое исследование – без патологии, эластаза-1 кала – 350 мкг / г (норма).

КТ: распространенные двусторонние цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы во всех отделах легких.

Спермограмма: олигоспермия, малая подвижность сперматозоидов. Как указывалось, у больного есть ребенок (был использован метод экстракорпорального оплодотворения). Имплантация зародыша удалась с 3-й попытки, в дальнейшем беременность у жены протекала нормально, мальчик здоров.

Посев мокроты: *Ps. aeruginosa* (v. *mucosa*) – 105.

ФВД: легкое снижение ЖЕЛ (72 %), резкие обструктивные нарушения (ОФВ₁ – 44 %). Поговая проба: 90 ммоль / л (Макродакт, норма – ≤ 60 ммоль / л).

Генетическое исследование: полимеразная цепная реакция (ПЦР) – отрицательная.

Прямое секвенирование: 3849 ± 10kb C->T (интрон 19) / W1310X (экзон 24)

Диагноз: МВ, преимущественно легочная форма, средне тяжелое течение. Распространенные бронхоэктазы. Вторичный хронический обструктивный гнойный бронхит, обострение. Хроническая колонизация *Ps. aeruginosa*. Хронический пансинусит. Дыхательная недостаточность I–II степени.

В представленном случае продемонстрированы типичные ошибки при поздней манифестации классической (потовый тест – положительный), преимущественно легочной формы МВ. Распространенные бронхоэктазы в сочетании с вязкой мокротой и поражением придаточных пазух носа должны были заставить врача-терапевта (пульмонолога) провести дифференциальную диагностику с МВ (и неполным синдромом Зиверта–Картагенера). При обнаружении в дальнейшем в Центре репродукции олигоспермии в сочетании с заболеванием легких необходимо было направить больного в Центр муковисцидоза. Обнаруженная у больного мутация W1310X является редкой в Европе и России. В гомозиготном состоянии мутация вызывает тяжелое течение МВ [9].

В следующем клиническом случае приводится описание атипичного течения МВ.

Больной К. 1982 года рождения, житель Карачаево-Черкессии, юрист. Национальность – абазин (народность, проживающая на Кавказе, относится к антропологическому типу балкано-кавказского варианта европеоидной расы). Был впервые госпитализирован в клинику торакальной хирургии НИИ пульмонологии в 2011 г.

Жалобы при поступлении: кашель с тяжело отходящей слизистой зеленой мокротой, выраженная слабость, одышка при умеренной физической нагрузке.

Анамнез заболевания: считает себя больным с 15 лет, отмечено появление кашля со слизисто-гноющей мокротой. В 19 лет при очередном обострении был поставлен диагноз: "хронический бронхит". Слизисто-гноющая мокрота отходила постоянно. В 2005 г. в связи с ухудшением самочувствия, лихорадкой до 39,0 °С, усилен-

нием отделения мокроты пациент был госпитализирован в больницу Черкесска с диагнозом левосторонней пневмонии. Был проведен курс лечения антибактериальными препаратами и достигнута положительная динамика, но сохранялся кашель с отхождением гнойной мокроты. В декабре 2009 г., в январе и августе 2010 г. эпизоды обострений повторялись. Во время последней госпитализации консультирован фтизиатром — рекомендована тест-терапия для исключения специфического процесса. Пациент поступил в противотуберкулезный стационар для проведения тест-терапии — без эффекта. При КТ органов грудной клетки были верифицированы распространенные бронхоэктазы. В 2011 г. в НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова пациент консультирован торакальным хирургом д. м. н. профессором *А.Л.Акоповым* и д. м. н. профессором *Т.Е.Гембицкой*. Получены дополнительные анамнестические сведения о наличии у больного азооспермии. Диагноз МВ представлялся вероятным, рекомендованы проведение потовой пробы и ДНК-теста. Первая потовая проба (Макродакт) проведена 16.05.11: 48 ммоль / л (норма).

22.09.11 пациент поступил в Клинику хирургии № 1 ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова с диагнозом: "БЭБ. Бронхоэктазы средней доли правого легкого и нижней доли левого легкого. МВ — легочная форма?" Пациенту было выполнена фибробронхоскопия (ФБС) с санацией, взяты смывы на посев. В посеве получен рост *Ps. aeruginosa mucosa* — 107 (покрывает все поля зрения). 03.10.11 пациент переведен в Клинику пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова для дальнейшего лечения.

Потовая проба от 07.10.11: 61 ммоль / л.

ПЦР гена CFTR: мутация 1677delTA в гетерозиготном состоянии.

При осмотре: пациент гиперстенческого телосложения, повышенного питания. ИМТ — 33,5, что не характерно для больных МВ и отмечено впервые. Цвет кожных покровов — обычный. Концевые фаланги пальцев и форма грудной клетки — не изменены. Над легкими — тон с коробочным оттенком. Выслушивались обильные разнокалиберные влажные хрипы над обоими легкими, больше слева. В анализах периферической крови — тенденция к эритроцит- и гемоглобинемии, нерезкое увеличение палочкоядерных нейтрофилов. В дальнейшем эти показатели нормализовались. Копрологическое исследование — без изменений: эластаза-1 кала — 400 мкг / г (норма). Биохимические исследование крови — без изменений. Глюкоза крови — норма.

Рентгенография грудной клетки от 19.09.11: уменьшение объема нижней доли левого легкого, отдельные участки легочной ткани безвоздушны. На фоне безвоздушных участков видны полостные образования, просветы бронхов расширены, деформированы. Язычковые сегменты левого легкого уменьшены в объеме, ячеистая деформация легочного рисунка в их проекции. В нижних отделах правого легкого — перибронхо-, периваскулярные изменения. Правый корень не расширен. Левый корень подтянут вниз. Диафрагма расположена обычно. Органы средостения подтянуты влево.

Спирограмма от 20.09.11: ЖЕЛ — 57,9 %; ОФВ₁ — 56,04 %.

ФБС: левосторонний диффузный гнойный эндобронхит. Ограниченный правосторонний среднедолевой гнойный эндобронхит. В 2013 г. методом прямого секвенирования была определена 2-я мутация гена CFTR: K1468R, чем окончательно подтвержден диагноз МВ.

Окончательный диагноз: МВ, атипичная (неклассическая) форма с поздней манифестацией, среднетяжелое течение. Распространенные двусторонние бронхоэктазы. Хроническая синегнойная инфекция. Вторичный обструктивный бронхит. Азооспермия. Ожирение I степени. Осложнение: дыхательная недостаточность I—II степени.

Как атипичному или неклассическому МВ относят такие формы заболевания, при которых имеется как минимум 1 характерное клиническое проявление, пограничный или отрицательный результат потового теста, но при этом обнаруживаются 2 клинически значимые мутации в гене MBTR или имеются доказательства нарушений функции хлорного канала (разность назальных потенциалов или измерение электрического тока в кишечнике) [10, 11]. В представленном клиническом наблюдении симптомы

поражения дыхательных путей появились поздно (в 15 лет). Однако распространенные бронхоэктазы, наличие обструктивного синдрома, вязкий гнойный характер секрета, синегнойная палочка в посеве мокроты, азооспермия, пограничное значение потового теста заставили провести алгоритм диагностики МВ и подтвердить диагноз генетическим исследованием (секвенирование гена). Увеличение ИМТ у данного больного, нехарактерного для МВ, объясняется только особенностями национального питания.

У обоих больных применялись современные схемы лечения и диспансерного наблюдения, результатом проведения которых является стабилизация состояния, уменьшение числа обострений у больного К. до 1 раза в год; у больного Б. обострений не было, в 2 последних анализах мокроты отсутствовал рост синегнойной палочки; пациенты продолжают получать противосинегнойные ингаляционные антибактериальные препараты (Брамитоб).

Заключение

Изучение характера и распространенности мутаций гена CFTR, влияние генотипа на особенности клинического течения и прогноз заболевания являются крайне актуальными как для клиницистов, молекулярных генетиков, так и для организаторов здравоохранения [12]. Безусловный интерес представляет корреляция клинических форм, характера и степени нарушения функции отдельных органов и систем при МВ с различными мутациями гена в гомо- и гетерозиготном состоянии. Проблема ранней и точной диагностики МВ в России усугубляется тем, что частота мажорной (самой частой) мутации гена CFTR (delF508) отличается от таковой в других популяциях. Частота и спектр мутаций гена CFTR в России отличаются от таковых в Западной Европе и Северной Америке: диагностически значимыми мутациями (частота > 2 %) для пациентов с МВ в России являются delF508, 394delTT, 2143delT, 2184insA, W1282X, N1303K, 3732delA, CFTRdele2,3(21kb), а типичными для больных МВ славянского происхождения — delF508 (50 %) и CFTRdele2,3(21kb) (4 %) [13]. В частности, при проведении неонатального скрининга по тесту на иммунореактивный трипсин положительный результат фиксируется, как правило, у гомозигот по "жестким" мутациям, т. е. при классическом (в будущем) течении МВ с обязательным поражением пищеварительной системы и внешнесекреторной недостаточностью функции ПЖ. При генотипе "мягкая—мягкая" или "мягкая—жесткая" мутации, в основном приводящем к преимущественно легочной или атипичной форме МВ, результат теста может быть отрицательным. Среди популяции взрослых больных отмечается относительно высокая частота "мягких" генотипов, меньшие частота и выраженность панкреатита. Тяжесть зависит от степени поражения органов дыхания. Учитывая достаточно высокий процент верификации легочных форм МВ среди больных пульмонологического

стационара, особенно у лиц с распространенными бронхоэктазами и высевом синегнойной палочки (последнее совершенно нехарактерно для современного течения БЭБ), необходимо заподозрить и исключить наличие МВ (провести анализ потовой жидкости, что возможно во всех регионах России, желательна генетическое тестирование). Своевременное установление диагноза МВ позволит избавиться от ряда неправильных или даже опасных для жизни пациента действий: операции по удалению части легкого, неадекватной антибактериальной терапии, отсутствия современных муколитиков в схеме лечения, в частности – дорназы- α , которая назначается пациенту сразу же после верификации диагноза. Основное значение имеет широкая осведомленность врачей о данной форме заболевания. Наблюдаемые больные МВ с поздней манифестацией также могли бы быть диагностированы значительно раньше при своевременном проведении потового теста и исследования генотипа.

Необходимо принять ряд неотложных мер для совершенствования ранней, точнее – своевременной диагностики МВ, в т. ч. у лиц с поздней манифестацией клинической картины с преимущественным поражением легких и атипичным течением заболевания [14], а также пересмотреть существующие панели мутаций и изменить их в соответствии с последними данными исследований, шире применять метод прямого секвенирования гена CFTR. Желательно идентифицировать 2 мутации гена. Следует помнить, что у части больных МВ в результате современного лечения отмечается вполне удовлетворительное качество жизни, однако при имеющейся возможности создания семьи патологические мутации передаются потомству.

Благодарность

Авторы благодарят благотворительный фонд "Острова" за выделенный грант для проведения исследования нуклеотидной последовательности экзона гена CFTR у больных МВ для выявления ранее неустановленных мутаций.

Литература

1. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. Пульмонология 2012; 3: 79–86.
2. Красовский С.А., Никонова В.С., Каширская Н.Ю. и др. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области. Вopr. соврем. педиатр. 2013; 12 (1): 17–23.
3. Theze C., Bareil C., Audrezet M.-P. et al. Help for the interpretation of unclassified variants: example of the UMD-CFTR-France Locus Specific Database. J. Cystic Fibros. 2012; 11: S17.
4. Groman I.D., Karczeski B., Shrridan M., Robinson T. Phenotypic and genetic characterization of patients with features of "nonclassic" forms of cystic fibrosis. J. Pediatr. 2005; 140: 675–680.
5. McKone E.F., Goss C.H., Aitken M.L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest 2006; 130: 1441–1447.
6. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Ингаляционный тобрамицин в лечении синегнойной инфекции у больных муковисцидозом. Пульмонология 2009; 5: 120–125.
7. Фейдальсон Ж., Пеко И. Возраст постановки диагноза и процент поздней диагностики при поздней манифестации муковисцидоза. В кн.: Сборник материалов VIII Национального конгресса "Муковисцидоз у детей и взрослых". Ярославль; 2007. 11–18.
8. Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. Муковисцидоз. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Рациональная фармакотерапия. Клиническое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 43–72.
9. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Муковисцидоз. Медико-социальная проблема. М.; 2013.
10. Bombieri C., Claustres M., de Boeck K. et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. J. Cystic Fibros. 2011; 10 (Suppl. 2): S86–S102.
11. de Boeck K., Wilschanski M., Castellani C. et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006; 61: 627–635.
12. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Бойцова Е.В. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии. Врач 2012; 2: 5–8.
13. Иващенко Т.Э. Молекулярно-генетический анализ мутаций в гене CFTR. В кн.: Сборник материалов Региональной науч.-практ. конф. "Муковисцидоз. Что важно сегодня". СПб.; 2013. 10–12.
14. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Проблемы организации и совершенствования медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом на современном этапе. Лечебное дело 2010; 2: 4–9.

Информация об авторах

Гембицкая Татьяна Евгеньевна – д. м. н., профессор, зав. отделом терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова"; тел.: (812) 234-13-83; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru

Иващенко Татьяна Эдуардовна – д. б. н., профессор, вед. научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний ФГБУ "НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта" СЗО РАМН; тел.: (812) 328-98-09; e-mail: tivashchenko2011@mail.ru

Черменский Алексей Георгиевич – к. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории наследственных механизмов болезней органов дыхания НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова"; тел.: (812) 234-13-83; e-mail: tchernenski@mail.ru

Насыхова Юлия Алмазовна – к. б. н., научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний ФГБУ "НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта" СЗО РАМН; тел.: (812) 328-98-09; e-mail: yulnasa@gmail.com

Поступила 03.02.14
© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.24-003.4-056.7