

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 31, № 2, 2021



Муковисцидоз: обзор клинических рекомендаций
Генетические особенности, функциональная диагностика,
терапия пациентов с муковисцидозом





Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вашему вниманию представлен спецвыпуск журнала «Пульмонология», приуроченный к XV Национальному конгрессу с международным участием «Инновационные методы диагностики и терапии муковисцидоза. Прорыв в будущее», который состоится 20–21 мая 2021 г. в Суздале.

При подготовке номера пришло печальное известие – после тяжелой болезни скончался основатель школы муковисцидоза в России, заслуженный деятель науки, профессор Николай Иванович Капранов. Это горькая, невосполнимая утрата. Николай Иванович говорил о деле своей жизни так: «Это как раз тот случай, когда не ты выбираешь дело всей твоей жизни, а оно тебя. И я благодарен судьбе, что мое призвание педиатра и мой научный потенциал были с полной отдачей реализованы на благо больных с тяжелейшим наследственным заболеванием – муковисцидозом». Дело его жизни продолжают многочисленные ученики, с которыми он щедро делился не только теплом своей доброй души, но и академическими знаниями и клиническим опытом.

Для специалистов, занимающихся проблемой муковисцидоза (МВ), 2020 г. стал знаковым в части систематизации знаний и накопления мультidisциплинарного опыта в диагностике и лечении заболевания. В материалах, опубликованных в текущем номере, отражены основные достижения современной отечественной науки по оказанию помощи пациентам с МВ, произошедшие за последние годы.

В передовой статье *Е.И.Кондратьевой и соавт.* «Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020)» обсуждаются алгоритмы диагностики МВ, подходы к лабораторной и инструментальной диагностике поражения дыхательной системы, микробиологического мониторинга и основные терапевтические подходы, благодаря которым планируется выработать единую тактику ведения пациентов с МВ в России.

Особый интерес для клиницистов представляет статья, посвященная изучению функции легких у детей и подростков с МВ «Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом» *В.В.Шадринной и соавт.*

Современным методам диагностики МВ посвящены 2 работы. В статье *Е.Л.Амелиной и соавт.* «Использование функциональных тестов для оценки остаточной активности канала CFTR и индивидуального подбора эффективных CFTR-модуляторов для лечения пациентов с муковисцидозом с „мягким” и „тяжелым” генетическими вариантами» и *А.С.Ефремовой и соавт.* «Описание редких аллелей гена CFTR при муковисцидозе с помощью функциональных тестов и форсколинового теста на ректальных органоидах» представлены 2 новых метода: метод определения разницы кишечных потенциалов и метод форсколинового теста на кишечных органоидах для подбора таргетной терапии. Читателям показаны современные возможности диагностики сложных случаев заболевания и доказательства патогенности впервые выявленных клинических вариантов гена CFTR, подбора CFTR-модуляторов без проведения клинических исследований для пациентов с редкими генетическими вариантами.

Привлекает также внимание работа *В.Р.Махмутовой и соавт.* «Обзор случаев COVID-19 у взрослых больных муковисцидозом в Санкт-Петербурге и Ленинградской области». Показано, что в период пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, заболеваемость COVID-19 среди взрослых больных МВ, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, была ниже, чем в общей популяции больных в России. В редких случаях течение заболевания было тяжелым, однако смертельные исходы отсутствовали. Отмечается также высокая эффективность амбулаторного лечения COVID-19 у больных МВ.

В статье *Д.П.Полякова и соавт.* «Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации» сделано заключение о необходимости междисциплинарного взаимодействия специалистов по МВ и оториноларингологов при наличии у пациентов с МВ полипозного риносинусита, который рассматривается как негативный предиктор течения заболевания.

В статье *Е.Г.Фурмана и соавт.* «Стоимость терапии пациентов с муковисцидозом в разных возрастных группах с учетом инфекции дыхательного тракта и осложнений» рассматривается структура расходов на лечение пациентов с МВ разных возрастных групп с учетом инфекции дыхательного тракта и осложнений.

Данный спецвыпуск подготовлен коллективом врачей, занимающихся проблемой диагностики и лечения МВ. Надеемся, что он будет интересен и полезен для практикующих врачей различных специальностей.

Е.И.Кондратьева



«Доктор» ("The Doctor").
Сэмюэль Льюк Филдс, 1891
Британская галерея Тейт, Лондон



Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского
респираторного общества

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования
и науки Российской Федерации журнал
«Пульмонология» внесен в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертации
на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал индексируется в системах: SCOPUS,
Российский индекс научного цитирования,
EBSCO, Embase Elsevier, Ulrich's International
Periodicals Directory, INIS Collection Search,
NLM Catalog, OCLC WorldCat, The British Library,
CrossRef, Google Scholar, NLM LokatorPlus и др.

Адрес редакции: 105077, Москва,
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, офис 657,
редакция журнала «Пульмонология»
тел.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучверова Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 07.04.2021

Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.

Цена свободная

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»

Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»

152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,

ул. Орджоникидзе, 57

© Пульмонология, 2021

Содержание

Передовая статья

Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А.,
Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Авдеев С.Н., Намазова-Баранова Л.С.,
Гембицкая Т.Е., Куцев С.И.

Обзор клинических рекомендаций
«Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020) 135

Оригинальные исследования

Воронкова А.Ю., Мельяновская Ю.Л., Петрова Н.В., Адян Т.А., Жекайте Е.К.,
Красовский С.А., Амелина Е.Л.

Клинико-генетическая характеристика редких патогенных вариантов
в гене *CFTR* у российских больных муковисцидозом 148

Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Старинова М.А., Симонова О.И., Сергиенко Д.Ф.,
Семькин С.Ю., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И.

Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом 159

Амелина Е.Л., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б.,
Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Гольдштейн Д.В.

Использование функциональных тестов для оценки остаточной активности
канала *CFTR* и индивидуального подбора эффективных *CFTR*-модуляторов
для лечения пациентов с муковисцидозом с «мягким» и «тяжелым»
генетическими вариантами 167

Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Одинаева Н.Д., Орлов А.В.,
Пашкевич А.А., Адян Т.А., Кондратьева Е.И.

Описание редких аллелей гена *CFTR* при муковисцидозе с помощью
функциональных тестов и форсколинового теста на ректальных
органоидах 178

Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Титова О.Н.

Анализ случаев COVID-19 у взрослых больных муковисцидозом
в Санкт-Петербурге и Ленинградской области 189

Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Тришина С.В., Снеткова Н.С., Сафонова Т.И.,
Павлинова Е.Б., Чепурная М.М., Харахашьян Л.Е., Голубцова О.И.,
Скачкова М.А., Кондакова Ю.А., Енина Е.А., Водовозова Э.В.

Изучение эффективности, безопасности и оценка удовлетворенности
ингаляционной терапией препаратом Тобрамицин-Гобби
при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом 197

Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С., Карнеева О.В., Петров А.С.,
Шерман В.Д., Черняк А.В., Горинова Ю.В.

Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре
полиорганной патологии при муковисцидозе у детей
в Российской Федерации 207

Трущенко Н.В., Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Айсанов З.Р., Суворова О.А.

Влияние двойной бронходилатационной терапии на клинический
контроль над хронической обструктивной болезнью легких в реальной
клинической практике 216

Обзоры

Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И.

Таргетная терапия при муковисцидозе 226

Организация здравоохранения

Фурман Е.Г., Шадрина В.В., Максимычева Т.Ю., Шерман В.Д., Кондратьева Е.И.

Стоимость терапии пациентов с муковисцидозом в разных возрастных
группах с учетом инфекции дыхательного тракта и осложнений 238

Некролог

Памяти Николая Ивановича Капранова 250

Contents

Editorial

- Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu., Sherman V.D., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Simonova O.I., Avdeev S.N., Namazova-Baranova L.S., Gembitskaya T.E., Kutsev S.I.*
Review of clinical guidelines "Cystic fibrosis" (2020) 135

Original studies

- Voronkova A.Yu., Melyanovskaya Yu.L., Petrova N.V., Adyan T.A., Zhekaite E.K., Krasovskiy S.A., Amelina E.L.*
Clinical and genetic characteristics of rare pathogenic variants in the *CFTR* gene in Russian patients with cystic fibrosis 148
- Shadrina V.V., Voronkova A.Yu., Starinova M.A., Kashirskaya N.Yu., Simonova O.I., Sergienko D.F., Semykin S.Yu., Kondratyeva E.I.*
The effect of age and genotype on lung function in children with cystic fibrosis 159
- Amelina E.L., Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L., Bulatenko N.V., Bukharova T.B., Kashirskaya N.Yu., Krasovskiy S.A., Goldshtein D.V.*
Functional tests for assessment of residual *CFTR* channel activity and personalized selection of efficacious *CFTR*-modulators for cystic fibrosis patients with "mild" and "severe" genetic variants 167
- Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L., Bulatenko N.V., Odinaeva N.Dzh., Orlov A.V., Pashkevich A.A., Adyan T.A., Kondratyeva E.I.*
Description of rare alleles of the *CFTR* gene in cystic fibrosis using functional tests and forskolin-induced swelling assay in rectal organoids 178
- Makhmutova V.R., Gembitskaya T.E., Chermenskiy A.G., Titova O.N.*
Analysis of COVID-19 cases in adult cystic fibrosis patients in Saint-Petersburg and the Leningrad region 189
- Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Trishina S.V., Snetkova N.S., Safonova T.I., Pavlinova E.B., Chepurina M.M., Kharakhashyan L.E., Golubtsova O.I., Skachkova M.A., Kondakova Yu.A., Enina E.A., Vodovozova E.V.*
Study of efficacy, safety, and patient satisfaction with inhaled tobramycin (Tobramycin-Gobbi) in children with cystic fibrosis and pseudomonas infection 197
- Polyakov D.P., Daykhes N.A., Yunusov A.S., Karneeva O.V., Petrov A.S., Sherman V.D., Chernyak A.V., Gorinova Yu.V.*
Chronic polypous rhinosinusitis and lung function in the profile of multi-organ pathology in children with cystic fibrosis in the Russian Federation 207
- Trushenko N.V., Avdeev S.N., Nuralieva G.S., Aisanov Z.R., Suvorova O.A.*
The effect of dual bronchodilatory therapy on the clinical control of chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice 216

Reviews

- Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I.*
Targeted therapy for cystic fibrosis 226

Healthcare organization

- Furman E.G., Shadrina V.V., Maksimychева T.Yu., Sherman V.D., Kondratyeva E.I.*
Cost of therapy for cystic fibrosis in different age groups with consideration to the respiratory tract infection and complications 238

Obituary

- Memories of Nikolay I. Kapranov 250



"The Doctor".
Samuel Luke Fildes, 1891
British gallery Tate, London



Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian
Respiratory Society

Certificate No.75, received September 14, 1990
Established at 1990. Publishes 6 issues annually
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

According to a resolution
of the State Commission for Academic Degrees
and Titles PUL'MONOLOGIYA
was entered a list of Russian reviewed
scientific journals intended to issuing
principal scientific results
of PhD and MD dissertations
<http://vak.ed.gov.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included
to the SCOPUS and to the Russian Science
Citation Index; Ulrich's Periodicals Directory
International database; EBSCO; Embase Elsevier;
Ulrich's International Periodicals Directory; INIS
Collection Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat;
The British Library; CrossRef; Google Scholar;
NLM LokatorPlus, etc.

The Publications Office Address

ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, office 657
Moscow, 105077, Russia
The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office
tel.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 07.04.2021

Format 60 × 90 1/8. Offset print. Circulation 2 000 copies

Price is free

LLC Scientific and practical journal "Pul'monologiya"

Printed at the printing house of "Media-Grand" LLC

ul. Ordzhonikidze 57, Rybinsk,

Yaroslavl region, 152900, Russia

©Pulmonology, 2021

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент, генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Авдеев Сергей Николаевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

Айсанов Заурбек Рамазанович, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвиг Больцмана (Вена, Австрия)

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. отделом фтизиатрии Центрального НИИ туберкулеза, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

Визель Александр Андреевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российского и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Геппе Наталья Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Гущин Игорь Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Государственного научного центра «Институт иммунологии ФМБА», вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, председатель проблемной комиссии «Аллергология и клиническая иммунология» РАН, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, член Европейского общества по исследованию гистамина, эксперт научно-технической сферы НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Демко Ирина Владимировна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, зав. легочно-аллергологическим центром Краевой клинической больницы (Красноярск, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

Candidate of Medicine, Assistant Professor, General Director of LLC PUL'MONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Arschang Valipour, Doctor of Medicine, FCCP, Associate Professor, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig-Boltzmann-Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria)

Irina A. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Phthiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthisiatrician, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Ol'ga S. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Environmental and Occupational Pulmonary Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Aleksandr A. VizeI', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

Natal'ya A. Geppe, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Igor S. Gushchin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Division of Allergology and Clinical Immunology, Federal Academic Center "Immunology Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Vice-President of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Chairman of Task Force on Allergy and Clinical Immunology, Russian Science Academy; a member of European Academy of Allergy and Clinical Immunology; a member of European Histamine Research Society; a Scientific and Technical Expert of Research institute and Republic Research Referral Center of Expertise (Moscow, Russia)

Leonid I. Dvoretzkiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No. 2 of Hospital Internal Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No. 2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenskii Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

Ol'ga V. Zaytseva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Игнатова Галина Львовна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, Россия)

Илькович Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета последиplomного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, директор клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких имени академика И.П.Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., член-корр. РАН, профессор, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследования антимикробной резистентности (Смоленск, Россия)

Котляров Петр Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российского научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Маглакелидзе Тамаз, д. м. н., профессор Тбилисского государственного университета имени И.Джавахишвили, заведующий департаментом пульмонологии центра неотложной кардиологии имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, член группы по планированию и национальный координатор Всемирного Альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями в Грузии (Тбилиси, Грузия)

Миравилтс Марк, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

Поппер Гельмут, доктор медицины, профессор, Грацкий медицинский университет, отделение патологии (Грац, Австрия)

Синопальников Александр Игоревич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Соодаева Светлана Келдибековна, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Сооронбаев Талантбек Маратбекович, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVR) (Бишкек, Кыргызстан)

Стручков Петр Владимирович, д. м. н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Клинической больницы № 85 ФМБА, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА (Москва, Россия)

Тарабрин Евгений Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Director of Clinic, Academician I.P.Pavlov Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases (Saint-Petersburg, Russia)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, President of Smolensk State Medical University, Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia, Head of WHO Collaborating Centre for Capacity Building on Antimicrobial Resistance Surveillance and Research (Smolensk, Russia)

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Tamaz Maglakelidze, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakhishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD Region Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravittles, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapist and Pulmonologist, Far Eastern Federal District (Vladivostok, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Helmut H. Popper, Doctor of Medicine, Professor, Research Unit for Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University Graz (Graz, Austria)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Honored Physician of Russia; a member of Executive Committee of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Faculty of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Talantbek M. Sooronbaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Academic Advisor of Laboratory of Sleep Medicine, Medical Center of I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; President of Kyrgyz Thoracic Society, Chief Research Chief Coordinator of European-Asian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Kyrgyzstan; Head of Expert Division of Pulmonary Vascular Diseases (Bishkek, Kyrgyzstan)

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No. 85, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor of Medicine, the Leading Researcher of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care; Chief Thoracic Surgeon of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Чернеховская Наталья Евгеньевна, д. м. н., профессор кафедры эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, зав. отделом патологии НИИ пульмонологии ФМБА, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Шмелев Евгений Иванович, д. м. н., профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Редакционный совет

Диркесманн Райнер, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

Кириллов Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, почетный член отделения фундаментальных клинико-биологических исследований имени Лейбница Европейской академии естественных наук, действительный член Медико-технической академии России и Военной академии России, заслуженный врач России (Саратов, Россия)

Кокосов Алексей Николаевич, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки России, член-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

Массард Жильбер, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

Масуев Кубатай Аскандарович, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

Перельман Юлий Михайлович, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

Суханова Галина Ивановна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

Трофимов Василий Иванович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Трубников Георгий Викторович, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета, действительный член (академик) Международной академии по экологии и безопасной жизнедеятельности, заслуженный деятель науки России (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Шапорова Наталия Леонидовна, д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Natal'ya E. Chernekhovskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No.11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Editorial Council

Rainer Dierkesmann, Doctor of Medicine, Professor, Eberhard Karls University (Tübingen, Germany)

Mikhail M. Kirillov, Doctor of Medicine, Honored Member of G.Leibniz Department for Basic Clinical and Biological Research, European Academy of Natural Science; Full Member of Medico-Engineering Academy of Russia, Full Member of Military Academy of Russia, Honored Physician of Russia (Saratov, Russia)

Aleksey N. Kokosov, Doctor of Medicine, Professor, Honored Master of Sciences of Russian Federation, Corresponding Member of Russian Natural Science Academy (Saint-Petersburg, Russia)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

Gilbert Massard, Doctor of Medicine, Professor, Clinical Center, Department of Thoracic Surgery (Strasbourg, France)

Kubatay A. Masuev, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Dagestan Republic, Russia)

Yuliy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, Russia)

Galina I. Sukhanova, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Phthisiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Georgiy V. Trubnikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine, Altay State Medical University, Full Member (Academician) of International Academy for Ecology and Life Protection Science, Honored Master of Sciences of Russia (Altay krai, Barnaul, Russia)

Nataliya L. Shapороva, Doctor of Medicine, Professor, Chief General Practitioner (Family Physician) of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)

Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020)

Е.И.Кондратьева¹ ✉, Е.Л.Амелина^{1,2}, М.Ю.Чернуха³, В.Д.Шерман¹, С.А.Красовский^{1,2},
Н.Ю.Каширская¹, О.И.Симонова^{4,5}, С.Н.Авдеев^{2,5}, Л.С.Намазова-Баранова⁶, Т.Е.Гембицкая⁷, С.И.Куцев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

⁴ Федеральное государственное автономное учреждение Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁶ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117593, Россия, Москва, Литовский бульвар, 1А

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Целью работы экспертов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с муковисцидозом (МВ), явилось создание клинических рекомендаций для детей и взрослых пациентов «Кистозный фиброз (муковисцидоз)». **Материалы и методы.** Основу клинических рекомендаций (2020) составили европейские согласительные документы по МВ и национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2016, 2019). При создании клинических рекомендаций эксперты руководствовались Федеральным законом от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ, ст. 2 и нормативными правовыми документами, регулирующими вопросы разработки и утверждения клинических рекомендаций (<https://rosmedex.ru/kr/>). **Результаты.** Клинические рекомендации утверждены Федеральным государственным бюджетным учреждением «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации в августе 2020 г. На их основе подготовлены стандарты медицинской помощи детям и взрослым пациентам с МВ. Расширены алгоритмы диагностики — трехэтапная стратегия ДНК-диагностики, функциональные методы оценки работы CFTR-канала, лабораторная, инструментальная диагностика поражения дыхательной и других систем, диагностика микробно-воспалительного процесса, микробиологический мониторинг и терапевтические подходы. Подробно описаны антибактериальная терапия, дозировка препаратов и курсы. **Заключение.** Благодаря обновленным клиническим рекомендациям для детей и взрослых вырабатывается единая тактика диагностики, терапии и динамического наблюдения пациентов с МВ в Российской Федерации и обеспечивается преемственность между педиатрической и терапевтической службами оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: муковисцидоз, молекулярная диагностика, функциональные методы, микробиология, антибактериальная терапия.

Финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Замбон Фарма». ООО «Замбон Фарма» не несет ответственности за содержание статьи. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Замбон Фарма».

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Авдеев С.Н., Намазова-Баранова Л.С., Гембицкая Т.Е., Куцев С.И. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146

Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis”, 2020

Elena I. Kondratyeva¹ ✉, Elena L. Amelina^{1,2}, Marina Yu. Chernukha³, Viktoriya D. Sherman¹,
Stanislav A. Krasovskiy^{1,2}, Nataliya Yu. Kashirskaya¹, Olga I. Simonova^{4,5}, Sergey N. Avdeev^{2,5},
Leyla S. Namazova-Baranova⁶, Tat'yana E. Gembitskaya⁷, Sergey I. Kutsev¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 115478, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ Honorary Academician N.F.Gamalei Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia: ul. Gamalei 16, Moscow, 123098, Russia

⁴ Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: Lomonosovskiy pr. 2, build. 1, Moscow, 119991, Russia

- ⁵ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- ⁶ Pediatrics and Child Health Research Institute of the "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Ministry of Education and Science of Russia: Litovskiy bul'var 1A, Moscow, 117593, Russia
- ⁷ Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

Abstract

The **aim** of the experts who provide health care for patients with cystic fibrosis (CF) has been to develop clinical guidelines on cystic fibrosis for children and adults. **Methods.** The 2020 Clinical Guidelines were based on the European consensus documents on cystic fibrosis and the national consensus "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy" (2016, 2019). When creating clinical guidelines, the experts were guided by Article 2 of the Federal Law No.323-FL "On the basics of health care in the Russian Federation" as of November 21st, 2011, and the regulatory legal documents governing the development and approval of clinical guidelines (<https://rosmedex.ru/kr/>). **Results.** The clinical guidelines were approved by the Federal State Budgetary Institution "Centre for Expertise and Quality Control of Medical Care" of the Russian Ministry of Health in August 2020. Standards of medical care for children and adults with cystic fibrosis were prepared based on these guidelines. The diagnostic algorithms have been expanded with a three-stage DNA diagnostic strategy, functional assays of CFTR channel, laboratory and instrumental diagnostic tools for assessing disorders of respiratory and other systems, diagnosis of the microbial inflammatory process, microbiological monitoring, and therapeutic approaches. The antibiotic therapy with dosages and courses is described in detail. The updated document should describe a unified tactic for the management of Russian CF patients. **Conclusion.** Unified clinical guidelines for children and adults should develop unified tactics for the diagnosis, therapy, and follow-up of CF patients in the Russian Federation and ensure continuity between health care services for children and adults.

Key words: cystic fibrosis, molecular diagnostics, functional methods, microbiology, antibiotic therapy.

Financing. Zambon Pharma LLC provided financial support for this publication. Zambon Pharma LLC is not responsible for the contents of the article. The article reflects the authors' position, which may differ from that of Zambon Pharma LLC.

For citation: Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu., Sherman V.D., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Simonova O.I., Avdeev S.N., Namazova-Baranova L.S., Gembitskaya T.E., Kutsev S.I. Review of clinical guidelines "Cystic fibrosis" (2020). *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 135–146 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146

Для специалистов, которые занимаются проблемой муковисцидоза (МВ), 2020 г. стал знаковым в части систематизации знаний, накопленного мультидисциплинарного опыта, международных рекомендаций по диагностике и лечению данного заболевания.

Целью их работы за последние годы стало создание клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз) для детей и взрослых».

Материалы и методы

Основу клинических рекомендаций (2020) составили европейские согласительные документы по МВ и Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2016, 2019) [1–3], единственный на тот момент российский документ, отражающий современные подходы к диагностике и лечению МВ. При создании клинических рекомендаций эксперты руководствовались Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.11 № 323-ФЗ, ст. 2 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и нормативными правовыми документами, регулирующими вопросы разработки и утверждения клинических рекомендаций (<https://rosmedex.ru/kr/>)

Результаты

Клинические рекомендации, на основании которых подготовлены стандарты медицинской помощи детям и взрослым пациентам с МВ, утверждены Федеральным государственным бюджетным учреждением «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации в августе 2020 г. Клинические рекомендации (2020) пришли на смену утратившей свою актуальность редакции 2016 г.

Впервые в терминологию включено понятие «жизненные показания». Это жизнеугрожающие состояния — мекониевый илеус, синдром потери соли, легочное кровотечение, пневмоторакс, белково-энергетическая недостаточность III степени, дыхательная (ДН) и легочно-сердечная недостаточность любой степени, а также состояния, которые влекут за собой уменьшение продолжительности жизни пациентов при отсутствии адекватной терапии — внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, первичный высев, интермиттирующая / хроническая инфекция легких, билиарный цирроз печени, МВ-ассоциированный сахарный диабет (инсулинозависимый). Данное понятие сформулировано для расширения возможностей специалистов по МВ при назначении лекарственных препаратов по конкретному торговому наименованию или *off-label*.

Всемирной организацией здравоохранения, Международной и Европейской ассоциациями муковисцидоза принята классификация, представленная в обновленных клинических рекомендациях (2020):

- классический МВ с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания) (PI. E84.8);
- классический МВ с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания) (PS. E84.0);
- неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на МВ (E84.9);
- заболевания, ассоциированные с геном *CFTR*:
 - изолированная обструктивная азооспермия;
 - хронический панкреатит;
 - диссеминированные бронхоэктазы.

Патогенез МВ с его реализацией в виде клинических проявлений представлен в табл. 1.

Существенно расширен раздел, посвященный лабораторной диагностике МВ. Уточнены показатели

Таблица 1
Патогенез муковисцидоза
Table 1
Pathogenesis of cystic fibrosis

Органы и системы	Патологические процессы	Конечный результат
Легкие	Бронхообструкция, снижение толерантности к инфекции, колонизация дыхательных путей <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и другими патологическими микроорганизмами, хроническое воспаление дыхательных путей, бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких	Дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, сердечная недостаточность
Поджелудочная железа	Обструкция протоков железы, появление кист, недостаточность поджелудочной железы (внутренне- и внешнесекреторная), кишечная мальабсорбция	Мекониевый илеус. Нарушение стула (частый, жирный, зловонный, обильный), снижение нутритивного статуса (у детей – отставание в развитии), авитаминозы, выпадение прямой кишки, сахарный диабет
Печень	Холестаз, холелитиаз	Цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм, печеночная недостаточность, желчнокаменная болезнь
Кишечник	Увеличение вязкости / адгезивности каловых масс	Кишечная непроходимость. Синдром дистальной интестинальной обструкции (выпадения прямой кишки)
Околоносовые пазухи	Обструкция соустьев околоносовых пазух, застой слизи в пазухах, колонизация слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух патологической микрофлорой (в т. ч. <i>P. aeruginosa</i>), формирование полипов в околоносовых пазухах с распространением в полость носа	Хронический риносинусит, полипы в околоносовых пазухах и полости носа
Электролитный баланс	Гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз	Синдром псевдо-Барттера (синдром потери солей)
Репродуктивная система (у мужчин)	Обструкция и последующая атрезия выносящих протоков яичек. Азооспермия	Бесплодие

классического метода определения электролитного состава пота методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959): норма — < 30 ммоль / л, пограничные значения — $30–59$ ммоль / л, положительный результат — ≥ 60 ммоль / л [1, 2]. Показатели хлоридов > 150 ммоль / л должны быть подвергнуты сомнению. При определении проводимости положительным результатом для МВ считается показатель > 80 ммоль / л, пограничным значением — $50–80$ ммоль / л; нормальным — < 50 ммоль / л. Показатели проводимости > 170 ммоль / л должны быть подвергнуты сомнению. По данным регистра МВ (2018), подобные ошибки часто допускаются в регионах [4].

Время сбора пота не должно превышать 30 мин, минимально допустимое количество пота — $75–100$ мг (15 мкл в коллекторе *Macroduct*), скорость потоотделения должна составлять ≥ 1 г / м² в минуту. Обязательным является предварительное тщательное очищение кожи пациента. Особое внимание требуется при подготовке кожи пациентов, длительно пребывающих в стационаре.

В качестве дополнительного теста пациентам с подозрением на МВ, особенно в сомнительных случаях, при пограничных значениях потового теста, невыраженной симптоматике и / или при неполных классических проявлениях болезни рекомендуется проведение исследования разности кишечных потенциалов. Согласно стандартным операционным процедурам, для измерения разности кишечных потенциалов используются $< 3–4$ образцов ректальных биоптатов.

Впервые в клинических рекомендациях изложена стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ, которая включает несколько этапов:

- **I этап.** Проводится поиск вариантов, наиболее частых в популяции, к которой принадлежит обследуемый [2];
- **II этап.** При использовании секвенирования по Сэнгеру или высокопроизводительном секвенировании генома проводится расширенный поиск более редких вариантов;
- **III этап.** Обычными сканирующими методами, в т. ч. секвенированием, можно выявить нарушения последовательности гена, незначительные по протяженности, — нуклеотидные замены, небольшие делеции / инсерции. Перестройки, охватывающие несколько экзонов / интронов, такими методами не выявляются. Рекомендуется использование мультиплексной лигазной зондовой амплификации либо количественной флуоресцентной мультиплексной полимеразной цепной реакции.

Особое внимание в клинических рекомендациях уделено диагностике и лечению хронического бронхолегочного процесса как определяющему тяжесть заболевания и в большинстве случаев — продолжительность жизни пациентов.

Основу мониторинга инфекционного процесса в дыхательной системе составляет микробиологическая диагностика, включенная в раздел лабораторных диагностических исследований. Микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты или трахеального аспирата), или, в исключительных ситуациях (для младенцев), — орофарингеальной мазка и / или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, рекомендуется всем пациентам с МВ (или с подозрением на МВ) для идентификации патогена(-ов) и определения чувствительности выделенной микрофлоры.

Исследование проводится не реже 1 раза в 3 мес., по показаниям — чаще.

Основным микробиологическим методом диагностики бронхолегочной инфекции является культуральный метод с посевом респираторных образцов на неселективные, селективные, хромогенные питательные среды. Целесообразно проведение микробиологического исследования респираторных образцов в одной из лабораторий экспертного уровня по МВ не реже 1 раза в год. Важным является использование селективных сред для выделения микроорганизмов, требующих особых условий культивирования или для выделения их специфических, связанных с МВ морфотипов, особенно для *Burkholderia cepacia complex* (BCC), а также *Staphylococcus aureus* в виде фенотипа мелких колоний.

Крайне важной является длительность инкубации первичного посева, при этом необходим срок ≥ 7 суток с ежедневным просмотром и изучением всех выросших видов колоний. Все микроорганизмы, выделенные из дыхательных путей (ДП), должны быть идентифицированы как минимум до рода, а микроорганизмы, имеющие клиническое значение, — до вида. В случае выделения из образца микроорганизмов, идентификацию которых технически невозможно провести в лаборатории, необходимо сохранение культуры для ее последующей реидентификации с использованием масс-спектрометрии или молекулярно-генетических методов.

Посев мокроты на нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) всем детям старше 10 лет и с любого возраста — при наличии показаний (отрицательная динамика при отсутствии новых патогенов, отсутствие эффекта от проводимой терапии, изменения, выявленные при проведении компьютерной томографии (КТ) легких, выделение мокроты). Исследование проводится ежегодно, по показаниям — чаще. С целью контроля эффективности химиотерапии пациентам с инфекцией НТМБ не реже чем 1 раз в 3–6 мес. проводится посев мокроты на наличие НТМБ или туберкулезных микобактерий в мокроте.

У пациентов с подозрением на грибковые поражения легких рекомендуется выполнять микологическое исследование биоматериала методом люминесцентной (флюоресцентной) микроскопии с окраской калькофлюором белым, посев биоматериала на агаризованную среду Сабуро (в модификации Эммонса) для идентификации патогена(-ов) и определения чувствительности выделенных микромицетов.

Инструментальные диагностические исследования легких

Методы визуализации легких:

- рентгенография органов грудной клетки проводится пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ с целью определения характера и объема поражения легочной ткани. Проводится в среднем 1 раз в 2 года. Данный метод может быть недостаточно информативен для точного описания характера изменений в легких, но имеет меньшую лучевую нагрузку;

- КТ органов грудной клетки проводится пациентам с подозрением на МВ и диагностированным МВ с целью определения характера и объема поражения легочной ткани. В настоящее время КТ является основным методом диагностики изменений в легких при МВ (рекомендуется с возраста не моложе 5 лет, у детей моложе 5 лет — по показаниям). КТ является основным методом диагностики аспергиллеза, выявления признаков деформации и усиления легочного рисунка, пневмофиброза, перибронхиальной инфильтрации, ателектазов, бронхоэктазов, булл;
- магнитно-резонансная томография органов грудной клетки у пациентов с МВ выполняется в качестве уточняющего метода для снижения лучевой нагрузки при многократном контроле воспалительного процесса, у детей моложе 7 лет — в условиях седации, более старшего возраста — на свободном дыхании.

Определение функции внешнего дыхания (ФВД).

Спирометрия проводится в среднем каждые 3 мес. (при необходимости — с применением лекарственных препаратов), бодиплетизмография — по показаниям, в среднем — ежегодно с целью определения и динамического контроля легочной функции, определения обратимости обструкции (при отсутствии возрастных или иных противопоказаний).

Исследование ФВД возможно у детей старше 5–6 лет, когда пациент может выполнить маневр форсированного выдоха, диагностическая ценность исследования моложе 5 лет сомнительна. При спирометрии легочные объемы оцениваются косвенно, методом бодиплетизмографии — точно.

Пульсоксиметрия и / или исследование газового состава крови (исследование уровня кислорода и углекислого газа в крови). Проведение пульсоксиметрии и / или исследования газового состава крови рекомендовано всем пациентам с подозрением на МВ и диагностированным МВ при каждой госпитализации, обострении хронического бронхолегочного процесса, а в случае ДН, при которой потребовалась оксигенотерапия, — чаще.

Эндоскопические методы исследования рекомендуются пациентам с МВ в случаях необходимости дополнительного микробиологического исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа с санационной целью, для расправления ателектаза при неэффективности консервативной терапии.

Терапия поражения дыхательного тракта при муковисцидозе

По данным российских регистров МВ продемонстрировано, что подходы к назначению терапии сильно различаются в регионах. Актуальность данного раздела обусловлена особенностями заболевания, специфическими требованиями к муколитической и антибактериальной терапии (АБТ).

Обязательной составляющей лечения больных МВ является **муколитическая терапия**, предпочтительно — ингаляционная. В практике применяются следующие препараты:

- дорназа альфа является базисной муколитической терапией, разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты. Применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки, 5 мг в сутки — при распространенных бронхоэктазах, хроническом полипозном синусите. Эффект обеспечивается в течение 1 суток;
- базисной муколитической терапией для улучшения клиренса ДП является 7%-ный раствор натрия хлорида и 0,1%-ный раствор натрия гиалуроната, которые применяются ингаляционно по 5 мл 2 раза в день. Можно применять 3%-ный раствор натрия хлорида, особенно у детей младшего возраста;
- при использовании маннитола в форме порошка через специальный ингалятор улучшается клиренс ДП, способствуя гидратации слизи. У детей с 6 лет применяется по 400 мг 2 раза в день. Перед назначением маннитола необходимо выполнить тест на бронхиальную гиперреактивность в соответствии с инструкцией. При использовании маннитола повышается комплаентность у подростков.

Маннитол и 7%-ный раствор натрия хлорида с 0,1%-ным натрия гиалуроната являются муколитическими средствами быстрого действия и сочетаются с дорназой альфа. Первая ингаляция должна проводиться под наблюдением врача.

Бронхолитическая терапия назначается пациентам с МВ при наличии обратимой или частично обратимой бронхиальной обструкции с целью улучшения эвакуации мокроты, перед применением ингаляционных антибактериальных препаратов (АБП), гипертонического раствора натрия хлорида, кинезитерапией. В режиме «по требованию» используются монотерапия селективным β_2 -адреномиметиком (сальбутамол), или в сочетании с М-холинергическими препаратами (ипратропия бромид), или фиксированная комбинация фенотерол + ипратропия бромид, или препараты пролонгированного действия (тиотропия бромид), или другой препарат для лечения обструктивных заболеваний ДП по индивидуальным показаниям.

Кинезитерапия — один из важных компонентов лечения МВ. Главная цель кинезитерапии — не только очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты, которая блокирует бронхи, создавая условия для инфекции, но и поддержание легких в функциональном состоянии. Назначается всем с момента установления диагноза, в любом возрасте. Основные методики:

- постуральный дренаж;
- перкуссионный массаж грудной клетки;
- активный цикл дыхания;
- дренажные положения;
- аутогенный дренаж;
- дыхание с тренажерами, создающими положительное давление на выдохе, с контролем и регулированием давления (специальные маски, PARI-, PEPI, PEPS-системы, PARI O-PEP тип 018 (флаттер) и др.);
- дренаж с помощью специальных приборов — система очистки ДП *The Vest Airway Clearance System*,

модель 105, аппараты для экстрапульмональной высокочастотной осцилляции, интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких, инсуффлятор-аспиратор механический *Comfort Cough Plus* («Комфортный кашель плюс»), *SICC2001 Plus* с принадлежностями («откашливатель») и др.

При острой ДН описаны показания к неинвазивной вентиляции легких при соблюдении следующих условий:

- тяжелая одышка, участие в дыхании вспомогательных мышц и парадоксальное дыхание;
- частота дыхания > 25 в минуту;
- респираторный ацидоз ($\text{pH} < 7,35$) и гиперкапния (парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) > 45 мм рт. ст.);
- выраженная гипоксемия (соотношение показателей PaO_2 и фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси) < 200 мм рт. ст.

Хроническая ДН является показанием для вентиляции легких при следующих показателях парциального напряжения углекислого газа артериальной крови (PaCO_2):

- > 55 мм рт. ст.;
- 50–54 мм рт. ст. и эпизодах ночной гипоксемии;
- 50–54 мм рт. ст. и частых госпитализациях вследствие повторных обращений.

Показания к трансплантации легких:

- хроническая ДН (гипоксемическая форма $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст.; гиперкапническая форма $\text{PaCO}_2 > 50$ мм рт. ст.);
- длительная неинвазивная вентиляция легких;
- легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии > 35 мм рт. ст. — по данным эхокардиографии или > 25 мм рт. ст. — по результатам катетеризации сердца);
- частые обострения заболевания, при которых требуется стационарное лечение;
- прогрессивное снижение показателей ФВД;
- IV функциональный класс по Нью-Йоркской ассоциации сердца (*New York Heart Association Functional Classification* — NYHA).

Общие принципы антибактериальной терапии при муковисцидозе

Плановые курсы АБТ в виде ингаляций через небулайзер (или совместно с таблетированными формами, или внутривенно) проводятся всем пациентам с легочными проявлениями МВ, у которых отмечается обострение МВ (включая обострения на фоне острой респираторной инфекции — ОРИ), или являются возбудители респираторной инфекции в количестве $> 10^5$ колониеобразующих единиц, при плановом микробиологическом исследовании с целью эрадикации причинно-значимых микроорганизмов. При этом для грамотицательной микрофлоры (*Pseudomonas aeruginosa*, BCC, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*), MRSA, HTMB или при их хроническом высеве значение имеет любое количество колоний, определенное по результатам микробиологического исследования.

При проведении АБТ для повышения эффективности лечения рекомендуется ориентироваться на чувствительность выделенного микроорганизма к АБП. Важно помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к АБП не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию. При выборе АБП целесообразно учесть эффективность ранее проводимых курсов АБТ.

Пациентам с МВ назначаются максимальные возрастные дозы препаратов или дозы, рекомендуемые для пациентов с МВ. В связи с тяжестью заболевания, необходимостью максимальных дозировок АБП и дефицитом лекарственных форм для ингаляционного применения в мировой клинической практике традиционно применяются инъекционные антимикробные средства *off-label* в виде ингаляций.

Выбор пути введения определяется видом возбудителя; фазой заболевания (обострение / ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция / впервые выявленный возбудитель); местом оказания медицинской помощи (амбулаторная / стационарная); эффективностью предшествующей АБТ. Внутривенное введение АБП начинается в стационаре, курс лечения — 14–21 день. Введение осуществляется через периферический венозный катетер или порт-систему, которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ» (2019) (<https://msestra.ru/download/file.php?id=4763>) с использованием необходимых лекарственных средств. После появления положительной клинической динамики лечение может быть продолжено в амбулаторных условиях. Внутримышечный путь введения при МВ применяться не должен в связи с необходимостью длительных частых курсов терапии, т. к. при МВ имеются особенности в фармакокинетике антимюллерова гормона, β -лактамов АБП, выражающиеся в увеличении объема распределения на 1 кг массы тела и снижении периода полувыведения. В связи с увеличением системного клиренса за счет ускорения метаболизма в печени и увеличения почечного клиренса определяется необходимость применения высоких доз АБТ с более частым их введением.

В связи с возможной активацией хронического воспалительного процесса на фоне присоединения ОРИ пациентам с МВ назначается АБТ в домашних условиях согласно чувствительности выделенной микрофлоры.

Следует использовать комбинации АБП с различным механизмом действия (например, β -лактамы АБП в комбинации с аминогликозидами). При выделении в мокроте пациента одновременно 2 микроорганизмов выбор препаратов зависит от свойств более резистентного возбудителя. Одновременное назначение препаратов для ингаляционного и внутривенного путей введения одной фармакологической группы не рекомендуется. Возможно назначение ингаляционной и внутривенной АБТ одновременно по решению консилиума специалистов и с учетом фармакологической группы препаратов.

Правила применения ингаляционных АБП:

- проводится в стационаре, на дому;
- при ингаляции АБП на дому используется фильтр для выдыхаемого воздуха;
- при ингаляции АБП предпочтительнее применять мундштук (начиная с возраста 3 лет), а не маску.
- оптимальным является ингаляционный прибор с низкочастотным компрессором (уровень потока сжатого воздуха — до 6 л в минуту, производительность — 450 мг в минуту), снабженный системой контроля инспираторного потока, системой клапанов вдоха / выдоха, позволяющей сократить потери медикамента в окружающую среду, обеспечивающий максимальную эффективность терапии, приспособленный к химической и термической дезинфекции, автоклавному.

Крайне важно положение о применении АБП внутрь для терапии обострений МВ (включая терапию обострения на фоне ОРИ и профилактику при ОРИ) в домашних условиях или для профилактического лечения пациентов, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, ВСС, метициллинрезистентным золотистым стафилококком (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* — MRSA), *Achromobacter spp.*, НТМБ.

Применение АБП внутривенно показано:

- при тяжелых обострениях МВ (≥ 2 препаратов);
- в случаях, когда применение АБП внутрь и ингаляционно оказалось неэффективным;
- для плановой терапии пациентов, инфицированных *P. aeruginosa*, ВСС, MRSA, *Achromobacter spp.*, НТМБ;
- при ухудшении течения заболевания и появлении новых симптомов у пациентов, получающих АБП внутрь.

Организация внутривенной терапии в дневном стационаре (стационаре на дому) способствует повышению комплаентности, профилактике обострений. Пребывание в стационаре отягощается риском перекрестного и суперинфицирования резистентными к АБП штаммами микроорганизмов, стрессом, пропуском школьных занятий и значительно выше по стоимости, чем амбулаторное лечение. Катетеризация вен является рутинной медицинской процедурой в мире. Проведение внутривенной терапии через периферический венозный катетер или порт-систему является практически безопасным, если соблюдаются основные условия. Метод должен стать постоянным и привычным в практике при безупречном уходе за катетером. Катетер устанавливается в дневном стационаре или выездной бригадой на дому.

В клинических рекомендациях представлены схемы в виде таблиц АБТ при высевах различных возбудителей (препараты, дозировки и кратность введения).

S. aureus — один из значимых патогенов при МВ. Подавляющее число больных МВ являются его носителями. В России профилактическое применение АБП против *S. aureus* не используется. При ОРИ у пациентов со стафилококковой инфекцией для профилактики бактериальных осложнений назначаются амоксициллин, амоксициллин / клавуланат, цефалоспорины II–III поколения, азитромицин.

Haemophilus influenzae может приводить к выраженным дыхательным расстройствам у больных МВ, особенно в раннем возрасте. Эта бактериальная инфекция часто развивается на фоне ОРИ, поэтому АБТ с профилактической целью назначается как без признаков обострения бронхолегочного процесса, так и при обострении. Применяется 1 АБП согласно антибиотикограмме. Реже, при сохранении признаков обострения и повторном высеве *H. influenzae*, рекомендуется курс АБТ внутривенно (цефтриаксон или другие цефалоспорины). Возможно ингаляционное применение тиамфеникола глицината ацетилцистеината при лечении ОРИ и легких обострений бронхита при МВ у пациентов с инфекцией, вызванной *S. aureus* и *H. influenzae* в дыхательном тракте. Применение комбинированного препарата, который содержит АБП широкого спектра действия тиамфеникол и муколитический препарат с доказанным антиоксидантным действием ацетилцистеин в виде ингаляционной терапии позволяет избежать побочных эффектов, свойственных системным АБП.

По результатам эпидемиологических исследований продемонстрировано, что MRSA ассоциируется со сниженной легочной функцией, большей потребностью в медикаментозной терапии и худшей выживаемостью. В настоящее время подходы к лечению различны — от наблюдения за больными до проведения внутривенной терапии. Выбор лечения определяется рядом факторов — характером инфекции (первичный высеv микроорганизма или его персистенция), тяжестью симптомов и наличием АБП, к которым чувствителен микроорганизм. Несмотря на значительно меньшую распространенность MRSA в Европе, в большинстве европейских центров МВ используются достаточно агрессивные схемы лечения, нацеленные на эрадикацию возбудителя.

При первичном высеvе MRSA у стабильных пациентов (вне обострения хронического воспалительного процесса) в качестве 1-й линии терапии рекомендуется назначение 2 АБП *per os* в течение 1–3 мес., чаще это комбинация рифампицина с фузидовой кислотой или сульфаметоксазол + триметоприм.

С учетом знаний о местах возможной колонизации MRSA параллельно, одновременно с началом эрадикационной терапии, необходима обработка кожи, по-

лости носа, ротоглотки и дезинфекция окружающей среды следующими антисептическими средствами:

- эндоназально — 2%-ный мупироцин 2 раза в день + обработка кожи 0,5%-ным водным раствором хлоргексидина в течение 5 дней;
- полоскание полости рта 0,5%-ным водным раствором хлоргексидина в течение 2 нед.;
- генеральная уборка жилого помещения;
- ежедневная смена нательного белья;
- стирка постельных принадлежностей, белья, полотенец в режиме высокой температуры — еженедельно в течение всего периода лечения;
- после инициации лечения необходима смена зубных щеток, расчесок, шариковых дезодорантов, губной помады;
- все члены семьи, а также домашние животные должны быть обследованы и в случае идентификации MRSA — санированы.

При первичном высеvе MRSA у нестабильных пациентов (при обострении хронического воспалительного процесса) проводится внутривенная или пероральная терапия в течение 2 нед. линезолидом или тейкопланином, прочими АБП, активными в отношении MRSA.

Особое место в Клинических рекомендациях занимает терапия при **синегнойной инфекции**. Хроническая инфекция *P. aeruginosa* приводит к необратимому повреждению легочной ткани, что влечет за собой прогрессирующее снижение респираторной функции, нутритивную недостаточность и снижение продолжительности жизни. Убедительно доказано клиническое преимущество превентивных мер хронической инфекции и ранней эрадикации *P. aeruginosa*.

При выявлении в мокроте / бронхиальном секрете *P. aeruginosa* рекомендуется одновременное назначение 2–3 АБП разных групп, что предотвращает развитие устойчивости *P. aeruginosa* и способствует достижению максимального клинического эффекта (эрадикации *P. aeruginosa*).

Наиболее часто применяются комбинации аминогликозидов с цефалоспорины III–IV поколения (табл. 2). Целесообразно периодически менять комбинации АБП, эффективные в отношении *P. aeruginosa*. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к АБП не всегда

Таблица 2
Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом, при высеvе из мокроты / бронхиального секрета *P. aeruginosa*
Table 2

*Antibiotics used in cystic fibrosis patients with a *P. aeruginosa*-positive sputum / bronchial secretion culture*

АБП	Суточная доза для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения в сутки
Амикацин	20–30 мг / кг	700–1 500 г	в/в	1
Гентамицин, тобрамицин	10 мг / кг	10 мг / кг	в/в	1
Ципрофлоксацин (детям в возрасте до 5 лет – по решению врачебной комиссии)	моложе 1 мес. – 30 мг / кг; старше 1 мес. – 40 мг / кг (750 мг – max)	1,5–2,25 г	внутри	2
	10 мг / кг	800 мг	в/в	2

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 142

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 141

Левифлоксацин (детям в возрасте до 18 лет – по решению врачебной комиссии)	16–20 мг / кг	500–1 000 мг в сутки	внутрь	1–2
	16–20 мг / кг	1 000 мг	в/в	2
Цефтазидим	150–250 мг / кг	6–9 г	в/в	2–3
Цефепим (детям в возрасте до 2 мес. жизни – по решению врачебной комиссии)	100–150 мг / кг	4–6 г	в/в	2–3
Цефепим + сульбактам (противопоказан детям в возрасте до 2 мес. жизни)	У детей с 2 мес. – 50–80 мг / кг	4 г	в/в	2–3
Цефтазидим + авибактам	У детей в возрасте до 18 лет не применяется	6 000 / 1 500 мг	в/в	3
Пиперацillin + тазобактам (детям в возрасте до 2 лет – по решению врачебной комиссии)	270–360 мг / кг	13,5 г	в/в	3–4
Цефоперазон / сульбактам	150–200 мг / кг	8 г	в/в	2
Азтреонам (противопоказан детям в возрасте до 9 мес. жизни)	150–250 мг / кг	8 г	в/в	4
Имипенем + циластатин (противопоказан детям в возрасте до 3 мес. жизни)	50–100 мг / кг по имипенему	2–4 г	в/в	3–4
Меропенем (противопоказан детям в возрасте до 3 мес. жизни)	60–120 мг / кг	3–6 г	в/в	3
Дорипенем	У детей в возрасте до 18 лет не применяется	3 000 мг	в/в	3
Фосфомицин (детям в возрасте до 12 лет – по решению врачебной комиссии)	0,2–0,4 г / кг	10–12 г	в/в	3–4

Примечание: АБП – антибактериальные препараты; в/в – внутривенно; применение у детей лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), при условии подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

Note: using of a medicinal product in children outside of those registered in the instructions for the medicinal product indications are carried out by the decision of the medical commission, with the permission of the Local Ethics Committee of the medical organization (if any), subject to signed informed consent of the parents (legal representative) and the child over the age of 15 years.

полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию.

При хронической колонизации нижних ДП *P. aeruginosa* в целях увеличения продолжительности жизни пациентов рекомендуется проведение **профилактических** курсов АБТ. Однако следует помнить о том, что проведение профилактических курсов АБТ практически не сказывается на устойчивости штаммов микроорганизмов только при своевременной смене применяемых препаратов.

При частых обострениях инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе следует увеличивать продолжительность курсов АБТ ≥ 3 нед., использовать внутривенный способ введения и / или сокращать интервалы между курсами и / или между курсами применять ципрофлоксацин.

Стратегия антибактериальной терапии инфекции *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе. Эрадикация *Pseudomonas aeruginosa* при первичном высеве

При отсутствии у пациента клинически значимых респираторных симптомов, при минимальных структурных изменениях в легких и при условии проведения бактериологического мониторинга для увеличения продолжительности жизни и профилактики снижения функции легких у пациентов всех возрастов не реже 4 раз в год рекомендуется проведение одного из двух режимов АБТ с целью эрадикации *P. aeruginosa*:

- ингаляции тобрамицина в виде раствора 300 мг 2 раза в день или капсул с порошком для ингаляций

112 мг 2 раза в день в течение 28 дней, возможна комбинация с ципрофлоксацином (табл. 3) в течение 3 нед.

или

- комбинация ингаляционного колистиметата натрия (1 млн ед. 2 раза в день у детей моложе 8–10 лет, 2 млн ед. 2 раза в день у пациентов 8–10 лет и старше) (детям моложе 6 лет назначать по решению врачебного консилиума) в течение 3 мес. в сочетании с ципрофлоксацином *per os* из расчета 30–40 мг / кг в сутки в 2 приема в течение от 3 нед. до 3 мес. в зависимости от возраста.

В настоящее время безопасность и эффективность ингаляционного тобрамицина доказана у детей с 6-месячного возраста. При назначении ингаляционного АБП впервые первая ингаляция должна проводиться под врачебным наблюдением. При наличии явлений бронхоспазма за 10–15 мин до ингаляции следует использовать бронхолитические препараты.

Через 7–14 дней после окончания курса АБТ необходимо провести бактериологическое исследование мокроты (глубокий орофарингеальный мазок) для оценки эффективности эрадикационной терапии.

У стабильных пациентов с более тяжелым заболеванием легких (при наличии сформировавшихся бронхоэктазов, ателектазов, низких функциональных показателей) в отсутствие должного бактериологического контроля (реже 1 раза в 3 мес.) возможно инициирующее длительное применение ингаляций тобрамицина в непрерывном режиме до 3–6 мес. (по решению лечащего врача). Возможно добавление

к терапии перорального ципрофлоксацина в течение 3–4 нед. Эти положения указаны впервые.

При наличии клинически значимых респираторных симптомов, признаков обострения бронхолегочного процесса у некомплаентных пациентов рекомендован 2-недельный курс внутривенной комбинированной (2 препарата) антисинегнойной терапии с целью эрадикации возбудителя. Предпочтительны комбинации цефтазида с аминогликозидами (тобрамицин или амикацин). В случае сочетания *P. aeruginosa* с *S. aureus* рекомендуется комбинация меропенема с тобрамицином или амикацином (табл. 3). Контроль эффективности также показан через 7–14 дней после окончания терапии.

При интермиттирующей инфекции *P. aeruginosa* возможность санации мокроты у пациентов с МВ зна-

чительно выше, чем при хронической. По данным многолетних исследований показано, что активная антимикробная терапия позволяет предупредить или отсрочить развитие хронической инфекции *P. aeruginosa* более чем у 80 % пациентов с МВ.

Если эрадикации *P. aeruginosa* после проведенного курса АБТ не произошло и у пациента развилась хроническая синегнойная инфекция (идентификация *P. aeruginosa* в > 50 % образцов мокроты или фарингеальных смывов в течение предшествующих 12 мес.), рекомендуется назначение ингаляционной противосинегнойной терапии — тобрамицин (раствор или порошок для ингаляций) или колистиметат натрия (раствор для ингаляций) (см. табл. 3).

Антибактериальная терапия при высеве из мокроты / бронхиального секрета *Burkholderia cepacia complex*

При инфицировании ВСС достоверно ухудшается клиническое состояние пациента и прогноз. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов ВСС с применением ранней агрессивной АБТ до формирования хронической инфекции. Однако доказательная база в отношении терапии ВСС в настоящее время невелика.

Терапия проводится как при первичном высеве, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса. Наиболее эффективна комбинация из 3 препаратов курсом > 3 нед. или комбинациям внутривенного и ингаляционного и / или перорального пути введения АБП.

Наибольшая активность *in vitro* сохраняется при приеме цефтазида, пиперациллина + тазобактам, меропенема, имипенема, сульфаметоксазола + триметоприм, и тетрациклинов. В клинических исследованиях наиболее эффективны меропенем, тобрамицин, сульфаметоксазол + триметоприм, пиперацилин + тазобактам, доксициклин и цефтазидим.

Для оптимизации исходов «*cepacia syndrome*» рекомендуется обязательное включение в схему лечения сульфаметоксазола + триметоприм. Эффективно применение 3-компонентной схемы внутривенного введения меропенема, тобрамицина с цефтазидимом в течение ≥ 2 нед.

Эффективна длительная (от 3 до 12 нед.) терапия пероральными препаратами сульфаметоксазол + триметоприм и / или доксициклин и / или хлорамфеникол (на фоне внутривенной терапии или после нее). При хронической инфекции ВСС рекомендуется прием таблетированных форм сульфаметоксазола + триметоприм.

Большинство микроорганизмов ВСС демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным АБП, включая природную резистентность к колистиметату натрия и аминогликозидам. В то же время накоплена информация об эффективности применения тобрамицина.

В ряде случаев при крайне тяжелом течении болезни (терапия «*cepacia syndrome*») допустимо сочетание 2 β-лактамов АБП (внутривенно + внутривенно и внутривенно + ингаляционно) и применения сверхвысоких доз АБП (по решению консилиума или врачебной комиссии). Имеется положительный опыт

Таблица 3
Схема антибактериальной терапии
при хронической синегнойной инфекции
Table 3
A scheme of antibiotic therapy for chronic
***Pseudomonas aeruginosa* infection**

Ингаляции тобрамицина в растворе для ингаляций 300 мг интермиттирующими курсами 28 дней приема / 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год
или
Ингаляции тобрамицина в капсулах с порошком для ингаляций 112 мг (4 капсулы) 2 раза в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема / 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год
или
Раствор для ингаляций колистиметат натрия 1–4 млн ед. / 24 ч постоянно или другой АБП в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочкой
У пациентов с прогрессирующим снижением функции легких и частыми обострениями, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной АБТ основной режим терапии включает 2-недельный курс в/в антимикробной терапии каждые 3 мес.
Препараты для внутривенного введения:
Тобрамицин 10 мг / кг
или
Амикацин 20 мг / кг 1 раз в день + (в сочетании с) цефтазидим 150–200 мг / кг в день в/в
или
Меропенем 60–120 мг / кг / 24 ч в/в
или
Другой АБП, активный против синегнойной палочки. При клинической нестабильности – увеличение продолжительности в/в курсов АБТ до 3 нед.
и / или
Сокращение интервалов между курсами
и / или
Ципрофлоксацин / офлоксацин 20–40 мг / кг в сутки внутрь между курсами в/в АБТ, а также непрерывная ингаляционная АБТ курсами тобрамицина и колистиметата натрия

Примечание: АБП – антибактериальные препараты; АБТ – антибактериальная терапия; в/в – внутривенно; применение у детей лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

Note: the use of a medicinal product in children outside the indications registered in the instructions for the medicinal product is carried out by the decision of the medical commission, with the permission of the Local Ethics Committee of the medical organization (if any), subject to the signed informed consent of the parents (legal representative) and the child over 15 years of age.

применения 3 β-лактамов АБП, включая 2 карбапенема. Целесообразна ротация и наращивание доз АБП до стабилизации клинко-рентгенологической и лабораторной картины.

Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное применение тобрамицина (раствор или порошок для ингаляций), а также меропенема и цефтазида, предназначенных для внутривенного использования. Возможно также ингаляционное применение тиамфеникола глицината ацетилцистеината. Выбор ингаляционного АБП зависит от клинической эффективности, переносимости и чувствительности по результатам посева мокроты.

Об эрадикации ВСС можно судить только через 1 год после последнего положительного результата посева при условии как минимум 3 отрицательных бактериологических анализов мокроты. В отношении пациентов с положительными результатами посевов на ВСС проводится политика строжайшего инфекционного контроля и гигиенических мер.

Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета *Achromobacter spp.*

При высеве из бронхиального секрета *Achromobacter spp.* применяется АБТ в соответствии с чувствительностью микроорганизма. *Achromobacter spp.* характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биопленку, чем объясняются неудачи эрадикационной АБТ микроорганизма при хронической инфекции. Повторный высев *Achromobacter spp.*, сопровождающийся увеличением продукции специфических преципитирующих антител, ассоциируется с более быстрым падением легочной функции, сопоставимым с хронической синегнойной инфекцией.

Для внутривенного введения применяются пиперацillin + тазобактам, меропенем и сульфаметоксазол + триметоприм, цефтазидим, цефепим; ингаляционно — колистиметат натрия, цефтазидим (для инъекционного применения).

Пациентам с МВ при 1-м высеве *Achromobacter spp.* или при обострении бронхолегочного процесса, связанного с *Achromobacter spp.*, рекомендовано внутривенное введение комбинации 2 АБП различных классов курсом 14–21 день с целью эрадикации возбудителя:

- 1-я линия — пиперацillin + тазобактам / меропенем / сульфаметоксазол + триметоприм;
- 2-я линия — цефтазидим, миноциклин, колистиметат натрия, хлорамфеникол; комбинированная терапия меропенем и ципрофлоксацин (левофлоксацин).

Альтернативная терапия: меропенем + миноциклин / левофлоксацин + хлорамфеникол + ингаляции колистиметата натрия.

После основного курса АБТ назначаются ингаляции колистиметата натрия на 3 мес. Можно использовать комбинацию амоксициллин + клавулановая кислота (или сульфаметоксазол + триметоприм) в течение 1 мес.

При хронической инфекции *Achromobacter spp.* длительно применяются следующие виды ингаляций:

- 1-я линия — колистиметат натрия;
- 2-я линия — меропенем;

- альтернативная терапия — цефтазидим и тобрамицин (раствор или капсулы с порошком);
- 3-я линия — лечение обострений комбинацией 2 антисинегнойных АБП различных классов.

Обсуждение

Данный обзор посвящен патологии нижних отделов дыхательного тракта при МВ, который характеризуется полиорганным поражением. Рекомендации экспертов по различным вопросам можно изучить в соответствующих разделах клинических рекомендаций.

В целом обновленные клинические рекомендации для детей и взрослых пациентов «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020) стали полноценным руководством для врачей различных специальностей по диагностике и лечению заболевания в соответствии с международными рекомендациями и национальным консенсусом по МВ [1–3, 5–7]. Существенно расширены по содержанию алгоритмы диагностики МВ, включающие трехэтапную стратегию ДНК-диагностики, функциональные методы оценки работы CFTR (хлорного) канала, подходов к лабораторной и инструментальной диагностике поражения дыхательной и других систем, диагностике микробно-воспалительного процесса, микробиологическому мониторингу и всех основных терапевтических подходов. Особенно подробно описаны АБТ с дозировками препаратов и продолжительность курсов.

В ближайшее время клинические рекомендации будут пересматриваться. Причиной является регистрация в Российской Федерации первого лекарственного таргетного препарата ивакафтор-лумакафтор, направленного на коррекцию нарушений функции белка у пациентов-гомозигот по мутации F508del в гене *CFTR*. Высокая эффективность таргетной терапии подтверждена клиническим опытом специалистов разных стран, в которых она широко используется [8–10].

Заключение

Благодаря единым клиническим рекомендациям для детей и взрослых вырабатывается общая тактика диагностики, терапии и динамического наблюдения пациентов с МВ в Российской Федерации, при которой обеспечивается преемственность между педиатрической и терапевтической службами оказания медицинской помощи.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2018.
2. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
3. Royal Brompton and Harefield hospital. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis 2020. The 8th Edn. Available at: www.rbht.nhs.uk/childrencf

4. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/register/web_block_Registre_2018.pdf
5. Kapnadak S.G., Dimango E., Hadjiliadis D. et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (3): 344–354. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
6. Farrell P.M., Rosenstein B.J., White T.B. et. al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J. Pediatr.* 2008; 153 (2): S4–14. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.05.005.
7. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 680–689. DOI: 10.1164/rccm.201207-1160oe.
8. Wu H.X., Zhu M., Xiong X.F. et al. Efficacy and safety of CFTR corrector and potentiator combination therapy in patients with cystic fibrosis for the F508del-CFTR homozygous mutation: A systematic review and meta-analysis. *Adv. Ther.* 2019; 36 (2): 451–461. DOI: 10.1007/s12325-018-0860-4.
9. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
10. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.
2. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
3. Royal Brompton and Harefield hospital. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis 2020. The 8th Edn. Available at: www.rbht.nhs.uk/childrencf
4. Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Russian Federation cystic fibrosis patients Registry. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/register/web_block_Registre_2018.pdf (in Russian).
5. Kapnadak S.G., Dimango E., Hadjiliadis D. et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (3): 344–354. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
6. Farrell P.M., Rosenstein B.J., White T.B. et. al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J. Pediatr.* 2008; 153 (2): S4–14. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.05.005.
7. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 680–689. DOI: 10.1164/rccm.201207-1160oe.
8. Wu H.X., Zhu M., Xiong X.F. et al. Efficacy and safety of CFTR corrector and potentiator combination therapy in patients with cystic fibrosis for the F508del-CFTR homozygous mutation: A systematic review and meta-analysis. *Adv. Ther.* 2019; 36 (2): 451–461. DOI: 10.1007/s12325-018-0860-4.
9. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
10. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.

Поступила: 07.02.21

Принята к печати: 25.02.21

References

1. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borge; 2018 (in Russian).

Received: February 07, 2021

Accepted for publication: February 25, 2021

Информация об авторах / Author Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of Genetics Department of Respiratory System Diseases, Higher and Additional Professional Education Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Associate Professor, Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Чернуха Марина Юрьевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Marina Yu. Chernukha, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Hospital Infections, Honorary

Academician N.F.Gamalei Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Associate Professor, Genetics Department of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Каширская Наталья Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Симонова Ольга Игоревна — д. м. н., врач-педиатр, заведующая пульмонологическим отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (910) 468-87-89; oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Ol'ga I. Simonova, Doctor of Medicine, Pediatrician, Head of the Pulmonary Department, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia, Professor, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (910) 468-87-89; e-mail: oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000000223679920>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, главный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой пульмонологии Инсти-

тута клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 614-58-25; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; Author ID: 194984; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia, Head of the Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 614-58-25; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; Author ID: 194984; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Союза педиатров России; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Leyla S. Namazova-Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Pediatrics and Child Health Research Institute, Pediatrics and Child Health Research Institute, "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Ministry of Education and Science of Russia; Chief Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russia; President of the Pediatricians Union of Russia; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-25; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-373>)

Tat'yana E. Gembitskaya, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Therapeutic Pulmonology Department, Research Institute of Pulmonology, Scientific and Clinical Research Center, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-25; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-373>)

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Ассоциации медицинских генетиков, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief supernumerary specialist in medical genetics, Healthcare Ministry of Russia, President of the Association of Medical Genetics, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — написание текста рукописи, обсуждение, редактирование текста рукописи (10 %)

Амелина Е.Л. — написание текста рукописи, обсуждение (10 %)

Чернуха М.Ю. — написание текста рукописи, обсуждение (10 %)

Шерман В.Д. — написание текста рукописи, обсуждение (10 %)

Красовский С.А. — обсуждение текста рукописи (10 %)

Каширская Н.Ю. — перевод и обсуждение текста рукописи (10 %)

Симонова О.И. — написание и обсуждение текста рукописи (10 %)

Авдеев С.Н. — редактирование текста рукописи (8 %)

Намазова-Баранова Л.С. — редактирование текста рукописи (7 %)

Гембицкая Т.Е. — редактирование текста рукописи (7 %)

Куцев С.И. — редактирование текста рукописи (8 %)

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. — writing the text of the manuscript, discussion, the manuscript text editing (10%)

Amelina E.L. — writing the text of the manuscript, discussion (10%)

Chernukha M.Yu. — writing the text of the manuscript, discussion (10%)

Sherman V.D. — writing the text of the manuscript, discussion (10%)

Krasovskiy S.A. — discussion of the text of the manuscript (10%)

Kashirskaya N.Yu. — translation and discussion the text of the manuscript (10%)

Simonova O.I. — writing and discussing the text of the manuscript (10%)

Avdeev S.N. — the manuscript text editing (8%)

Namazova-Baranova L.S. — the manuscript text editing (7%)

Gembitskaya T.E. — the manuscript text editing (7%)

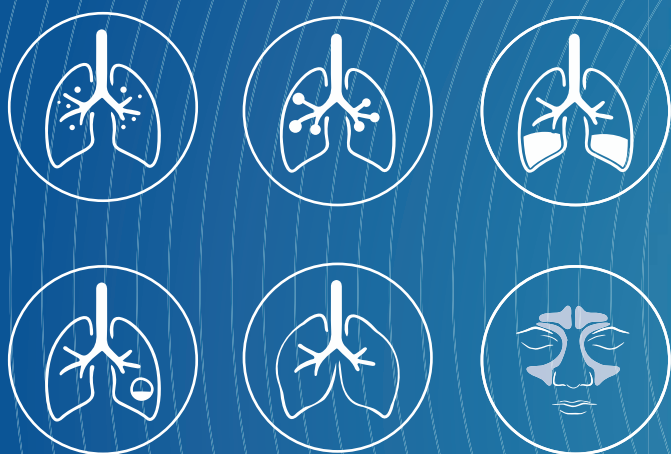
Kutsev S.I. — the manuscript text editing (8%)

ФЛУИМУЦИЛ®

Ацетилцистеин

Раствор для инъекций и ингаляций

**Оригинальный муколитик-антиоксидант
для инъекций и ингаляций**



- ➔ **Прямое муколитическое действие***
- ➔ **Фибринолитическое действие***
- ➔ **Активен при гнойной мокроте***
- ➔ **Оказывает антиоксидантное, цитопротекторное и противовоспалительное действие***
- ➔ **Способствует детоксикации вредных веществ***

* Инструкция по применению препарата Флуимуцил®

ООО «Замбон Фарма». Россия, 121002, Москва, Глазовский пер., д. 7 Тел: (495) 933-38-30/32

П №012974/01

Информация для специалистов системы здравоохранения

Клинико-генетическая характеристика редких патогенных вариантов в гене *CFTR* у российских больных муковисцидозом

А.Ю.Воронкова¹✉, Ю.Л.Мельяновская¹, Н.В.Петрова¹, Т.А.Адян¹, Е.К.Жекайте¹, С.А.Красовский^{1,2}, Е.Л.Амелина^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Многообразие клинических проявлений муковисцидоза (МВ) обусловлено различными вариантами гена *CFTR*. Описание клинических проявлений впервые выявленных генетических вариантов представляет особый интерес. **Целью** исследования явилось описание клинических проявлений при впервые выявленных генетических вариантах гена *CFTR*. **Материалы и методы.** Использовались данные Регистра больных МВ (2018). Проводилось трехэтапное обследование — поиск частых мутаций, секвенирование по Сэнгеру, поиск обширных перестроек. Из неописанных генетических вариантов ($n = 38$) выбраны пациенты ($n = 15$) с 10 неописанными вариантами гена *CFTR*. Проведен анализ историй болезни за весь период течения МВ у пациентов, в генотипе которых выявлены p.Tyr84*, G1047S, 3321delG, c.583delC, CFTRdele13,14del18, CFTRdele19-22, c.2619+1G>A, c.743+2T>A, p.Glu1433Gly, CFTRdel4-8del10-11. **Результаты.** Выявлены нонсенс-вариант p.Tyr84* у 5 (0,08 %) пациентов, 2 миссенс-варианта c.3139G>A — у 2 (0,03 %) сибсов и c.4298A>G — у 1 пациента; остальные варианты выявлены однократно (0,02 %); 2 делеции со сдвигом рамки считывания 3321delG и c.583delC; 2 варианта нарушения сплайсинга c.2619+1G>A, c.743+2T>A; 3 протяженных перестройки CFTRdele19-22, CFTRdele13,14del18, CFTRdel4-8;del10-11. Последние 2 варианта включают 2 перестройки на 1-м аллеле, что обуславливает тяжелое течение у детей ($n = 2$) раннего возраста, у 8 из 10 отмечена панкреатическая недостаточность. Один из пациентов с p.Tyr84* наблюдался с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, 1 перенес трансплантацию печени. В 100 % случаев обнаружена синегнойная инфекция. Полипоз носа диагностирован у 2 пациентов с p.Tyr84*, по 1 — с G1047S, CFTRdel4-8; del10-11 и с 3321delG, у этого же больного выявлен остеопороз и муковисцидоз-зависимый сахарный диабет. Белково-энергетическая недостаточность установлена у 2 пациентов с панкреатической недостаточностью 3321delG и CFTRdel4-8del10-11 и у одного — с сохранной функцией поджелудочной железы с p.Glu1433Gly. **Заключение.** Представлено описание клинической картины ранее не описанных вариантов гена *CFTR*. По функциональной классификации гена *CFTR* к I классу относятся 5 из 10 описываемых генетических вариантов, к VII классу, при котором нарушаются процессы транскрипции и трансляции белка, — 3 варианта. Класс выявленных миссенс-вариантов c.3139G>A и c.4298A>G не установлен. Отмечена необходимость дальнейших исследований с помощью функциональных, культуральных и молекулярно-генетических методов.

Ключевые слова: муковисцидоз, регистр, генотип, патогенный вариант, *CFTR*.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено без участия спонсоров.

Для цитирования: Воронкова А.Ю., Мельяновская Ю.Л., Петрова Н.В., Адян Т.А., Жекайте Е.К., Красовский С.А., Амелина Е.Л. Клинико-генетическая характеристика редких патогенных вариантов в гене *CFTR* у российских больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 148–158. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158

Clinical and genetic characteristics of rare pathogenic variants of the *CFTR* gene in Russian patients with cystic fibrosis

Anna Yu. Voronkova¹✉, Yuliya L. Melyanovskaya¹, Nika V. Petrova¹, Tagui A. Adyan¹, Elena K. Zhekaite¹, Stanislav A. Krasovskiy^{1,2}, Elena L. Amelina^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”: ul. Moskvorech’e 1, Moscow, 115478, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The variety of clinical manifestations of cystic fibrosis is driven by the diversity of the *CFTR* gene nucleotide sequence. Descriptions of the clinical manifestations in patients with the newly identified genetic variants are of particular interest. **The aim of this study was** to describe clinical manifestations of the disease with the newly identified genetic variants. **Methods.** Data from Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation (2018) were used. The data review included three steps — the search for frequent mutations, Sanger sequencing, and the search for extensive rearrangements by MLPA. 38 pathogenic variants were identified that were not previously described in the international CFTR2 database. We selected and analyzed full case histories of 15 patients with 10 of those 38 pathogenic variants: p.Tyr84*, G1047S, 3321delG, c.583delC, CFTRdele13,14del18, CFTRdele19-22, c.2619+1G>A, c.743+2T>A, p.Glu1433Gly, and CFTRdel4-8del10-11. **Results.** A nonsense variant p.Tyr84* was found in 5 patients (0.08 %). Two missense variants c.3139G>A were found in 2 siblings (0.03 %). The c.4298A>G was found in 1 patient. Other variants were

detected in a single patient (0.02 %) each. They included two variants of a deletion with a shift of the reading frame 3321delG and c.583delC, two splicing disorders c.2619+1G>A and c.743+2T>A, three extended rearrangements CFTRdel19-22, CFTRdel13,14del18, and CFTRdel4-8del10-11. The last two variants include 2 rearrangements on one allele, which cause the severe course in two young children. 8 of the 10 variants are accompanied by pancreatic insufficiency (PI). Among patients with p.Tyr84*, one had ABPA, one had liver transplantation, and all had *Pseudomonas aeruginosa* infection. Nasal polyps were diagnosed in 2 patients with p.Tyr84*, 1 with G1047S, 1 with CFTRdel4-8del10-11, and 1 patient with 3321delG, who also had osteoporosis and cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). 2 patients with PI with 3321delG and CFTRdel4-8del10-11 genetic variants, and 1 with PI with p.Glu1433Gly genetic variant had severe protein-energy malnutrition (PEM). **Conclusion.** Clinical manifestations of previously undescribed CFTR genetic variants were described. 5/10 genetic variants should be attributed to class I, 3/10 — to class 7 of the function classification of pathogenic CFTR gene variants associated with transcription and translation disruptions. Class of the identified missense variants c.3139G>A and c.4298A>G has not been established and requires further functional, cultural, and molecular genetic studies.

Key words: cystic fibrosis, registry, genotype, pathogenic variant, *CFTR*.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interest.

Funding. The study was carried out without sponsorship.

For citation: Voronkova A. Yu., Melyanovskaya Yu.L., Petrova N.V., Adyan T.A., Zhekaite E.K., Krasovskiy S.A., Amelina E.L. Clinical and genetic characteristics of rare pathogenic variants in the *CFTR* gene in Russian patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 148–158 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158

Муковисцидоз (МВ) — частое моногенное наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (*MBTP* или *CFTR* — *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). МВ является универсальной экзокринопатией, при которой страдают практически все органы и системы. Генетический дефект приводит к увеличению вязкости секретов. Клинические проявления характеризуются хроническим, прогрессирующим поражением дыхательного тракта, экзокринной, позднее — эндокринной недостаточностью поджелудочной железы, нарушением работы желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, снижением репродуктивной функции (прежде всего у мужчин) и другими проявлениями [1]. Патогенные варианты препятствуют синтезу белка *CFTR*, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния на функцию, выделяются 6–7 основных классов мутаций гена *CFTR*, однако класс определен не для всех вариантов [2].

Благодаря новым достижениям в развитии методов и технологий в большинстве случаев успешно осуществляется молекулярно-генетическая диагностика МВ. Наибольшую трудность представляет оценка вклада в развитие заболевания редких и ранее не идентифицированных мутаций [1].

Многообразие клинических проявлений МВ обусловлено разновидностями вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* [3].

В Регистре больных МВ Российской Федерации (РФ) (2018) приведены 210 патогенных вариантов *CFTR*, 99 из них встретились неоднократно, 38 — впервые [4].

Целью работы явилось описание клинической картины заболевания при редких вариантах нуклеотидной последовательности гена *CFTR*, ранее не описанных в международных базах.

Материалы и методы

Использовались данные регистра больных МВ (2018). Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» 20.12.12 одобрен Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного на-

учного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (председатель Этического комитета — профессор Л.Ф.Курило). Всеми пациентами с МВ и / или их представителями подписано добровольное информированное согласие [5].

Использовались методы выделения тотальной ДНК из цельной крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции и генотипирования полиморфных вариантов генов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Молекулярная диагностика проводилась в соответствии с алгоритмом, представленном в национальном консенсусе «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2016), в котором представлена трехэтапность ДНК-диагностики [6] и клинических рекомендаций [7].

При генетическом исследовании вариантов гена *CFTR* использовалась методика мультиплексной амплификации выявления инсерционно-делеционных мутаций, для регистрации точковых мутаций — метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией или рестрикционного анализа (полиморфизм длинных рестрикционных фрагментов). При отсутствии частых генетических вариантов (1-й этап) на 2-м этапе генетического исследования проводилось определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру на приборе фирмы *Applied Biosystems* согласно протоколу производителя. При необходимости на 3-м этапе проводилось выявление перестроек, охватывающих несколько экзонов / интронов, методом мультиплексной лигазной зондовой амплификации (*Multiplex ligation-dependent probe amplification* — MLPA), благодаря которому установлены многочисленные ранее не описанные мутации.

Проводилось определение аллельной частоты всех обнаруженных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* и идентификацию степени тяжести генотипа (для «тяжелого» обязательно наличие мутации I–III класса, для «мягкого» — хотя бы 1 генетического варианта IV–VII класса) [6]. Использована информация о генетических вариантах гена *CFTR* из следующих баз данных: <http://seqdb.med-gen.ru>, <https://www.genet.sickkids.on.ca>, <https://www.cftr2.org>, <http://exac.broadinstitute.org>, <http://evs.gs.washington.edu/EVS>, <http://brow.ser.1000geno-mes.org/index.html>, [The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>](http://</p>
</div>
<div data-bbox=)

www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar, <http://www.omim.org>, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/in-dex.php>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clin-var>, <http://www.hgvs.org/dblist/dblist.html>, <https://decipher.san-ger.ac.uk>

Проанализированы истории болезни пациентов ($n = 15$) с 10 не описанными ранее патогенными вариантами. Во всех случаях 2-й патогенный вариант представлен вариантами I или II класса.

Результаты

В Регистр больных МВ (2018) включены данные о пациентах ($n = 3\,142$) из 81 региона Российской Федерации. Генетическое исследование выполнено у 94,3 %, у 89,3 % выявлены патогенные варианты, из них обе мутации — у 82,4 %, у 14 % выявлен 1 генетический вариант, у 3,7 % больных оба генетических варианта не выявлены [4]. В 2018 г. установлены 38 генетических вариантов, не описанных в международных базах.

Имеется упоминание о 4 вариантах (p.Tyr84*, 3321delG, c.583delC, p.Glu1433Gly) в базе LOVD и 1 ва-

рианта (G1047S) — в базе ClinVar со ссылкой на регистр больных МВ Российской Федерации.

В настоящей работе приведены данные о 10 редких вариантах гена CFTR, ранее не описанных в международных базах данных пациентов с МВ. Аллельная частота описываемых вариантов представлена в табл. 1. Выявленные генетические варианты в зависимости от типа изменения нуклеотидной последовательности характеризуются как миссенс-варианты — c.3139G>A (p.(Gly1047Ser)), c.4298A>G (p.(Glu1433Gly)); нонсенс-вариант — c.252T>A (p.(Tyr84*)), делеции со сдвигом рамки считывания — 3321delG, c.583delC; варианты с нарушением сплайсинга — c.2619+1G>A, c.743+2T>A и протяженные перестройки — c.(1679-1_1680+1)_(2490+1_2491-1)del(2908+1_2989-1)del (CFTRdele13,14del18), c.(2988+1_2989-1)_(3717+1_3718+1)del(CFTRdele19-22), c.(273-1_274+1)_(869+1_870-1)del(1209-1_1210+1)_(1392+1_1393+1)del (CFTRdel4-8del10-11).

Клинико-лабораторные и инструментальные характеристики редких патогенных вариантов гена CFTR представлены в табл. 2.

Таблица 1
Аллельная частота 10 новых генетических вариантов CFTR
по данным Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2018)
Table 1
Allelic frequency of 10 new variants of CFTR gene according to the 2018 Registry
of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation

№	Название генетического варианта	Название по кодирующей ДНК	Название по синтезирующему белку	n (%)
1	p.Tyr84*	c.252T>A	p.(Tyr84*)	5 (0,08)
2	G1047S	c.3139G>A	p.(Gly1047Ser)	2 (0,03)
3	3321delG	c.3189del	p.(Trp1063*)	1 (0,02)
4	c.583delC	c.583del	p.(Ala196Hisfs*19)	1 (0,02)
5	CFTRdele13,14del18	c.(1679-1_1680+1)_(2490+1_2491-1)del(2908+1_2989-1)del	Нет названия по белку	1 (0,02)
6	CFTRdele19-22	c.(2988+1_2989-1)_(3717+1_3718+1)del	Нет названия по белку	1 (0,02)
7	c.2619+1G>A	c.2619+1G>A	Нет названия по белку	1 (0,02)
8	c.743+2T>A	c.743+2T>A	Нет названия по белку	1 (0,02)
9	p.Glu1433Gly	c.4298A>G	p.(Glu1433Gly)	1 (0,02)
10	CFTRdel4-8;del10-11	c.(273-1_274+1)_(869+1_870-1)del(1209-1_1210+1)_(1392+1_1393+1)del	Нет названия по белку	1 (0,02)

Таблица 2
Характеристика фенотипов пациентов-носителей 10 новых генетических вариантов CFTR
по данным Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации (2018)
Table 2
Characteristics of the phenotypes of carriers of 10 new CFTR gene variants of according to the 2018 Registry
of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation

Признак	p.Tyr84*	G1047S	3321delG	c.583delC	CFTR dele13,14 del18	CFTR dele19-22	c.2619+1G>A	c.743+2T>A	p.Glu1433-Gly	CFTRdel4-8;del10-11
№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Тип мутации	Нонсенс	Миссенс	Делеция со сдвигом рамки считывания	Делеция со сдвигом рамки считывания	Протяженная перестройка	Протяженная перестройка	Нарушение сплайсинга	Нарушение сплайсинга	Миссенс	Протяженная перестройка
Класс мутации	I	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	VII	VII	I	I	Неизвестно	VII

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 151

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 150

Фенотип	«Тяжелый»	«Мягкий»	«Тяжелый»	«Тяжелый»	«Тяжелый»	«Тяжелый»	«Тяжелый»	«Тяжелый»	«Мягкий»	«Тяжелый»
Число пациентов	5	2 (сибсы)	1	1	1	1	1	1	1	1
Вторая мутация	CFTRdele1-11-1	W1282X	N1303K	F508del	F508del	F508del	F508del	W1310X	F508del	3821delT
	F508del-4									
Возраст на момент исследования, годы, <i>Me</i> (Q25; Q75)	13,75 (9,6; 18,8)	10,55 (7,94; 13,16)	19,33	9,16	2,16	39,3	2,16	4,25	15,58	2,16
Пол:										
• мужской	3	1	Женский	Мужской	Женский	Мужской	Мужской	Мужской	Мужской	Женский
• женский	2	1								
Возраст диагностики МВ, годы; <i>Me</i> (Q25; Q75)	0,36 (0,31; 1,84)	5,62 (7,94; 13,16)	6,96	0,24	0,21	9,49	0,18	0,13	1,07	0,19
Хлориды пота, ммоль / л; <i>Me</i> (Q25; Q75)	116 (101; 122)	92,25 (86,62; 97,87)	110	116	113	130	114	114	91	128
Фекальная эластаза-1, мкг в 1 г кала	< 200 (n = 4)	< 200	Нет данных	< 200	< 200	< 200	< 200	< 200	≥ 200	< 200
ИМТ, кг / м ² , % _{доп.} ; <i>Me</i> (Q25; Q75)	15,7 (15,3; 20,9)	22,3 (18,35; 26,25)	19,2	15,1	15,9	16,6	15,6	15,2	15,9	11,9
ИМТ, % _{доп.} ; <i>Me</i> (Q25; Q75)		62 (43,65; 80,35)	22,4	30	61	–	31,6	43,2	1,5	–*
ОФВ ₁ , %, <i>Me</i> (Q25; Q75)	65,15 (54,5; 70,65)	109 (нет данных)	31 %	75	Нет данных	27	Нет данных	Нет данных	103	Нет данных
ЖЕЛ, %, <i>Me</i> (Q25; Q75)	76 (60,5; 82,92)	117 (нет данных)	Нет данных	76	Нет данных	52	Нет данных	Нет данных	95	Нет данных
Chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 / 5	1 / 2	1	1	0	1	0	1	0	1
Intermittent <i>P. aeruginosa</i>	1 / 5	1 / 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronic <i>Staphylococcus aureus</i>	1 / 5	2 / 2	0	1	1	0	1	0	1	0
MRSA	1 / 5	0 / 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronic <i>Burkholderia cepacia</i>	0 / 5	0 / 2	0	1	0	0	0	0	0	0
Поражение печени	1** (цирроз с портальной гипертензией / гиперспленизмом)	0	0	0	Цирроз, данных о портальной гипертензии нет	0	0	0	0	0
Сахарный диабет	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Остеопороз	2 / 5	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Полипоз околоносовых пазух	2 / 5	1 / 2	1	0	0	0	0	0	0	1
АБЛА	1 / 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: МВ – муковисцидоз; *Me* – медиана; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез; MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный золотистый стафилококк; * – индекс массы тела имеет крайне низкие значения по перцентилям; ** – цирроз печени, при котором потребовалась пересадка печени.

Note: *, an extremely low BMI in the percentiles; **, cirrhosis of the liver, which required a liver transplant.

Приводятся клинические наблюдения редких генетических вариантов у российских пациентов с МВ.

Вариант p.Tyr84* c.252T>A p.(Tyr84*) (№ 1 в табл. 1, 2) по данным Регистра (2018) выявлен

у 5 российских пациентов (3 – мужского пола; средний возраст (*Me* (Q25; Q75) – 13,75 (9,6; 18,8) года; средний возраст установления диагноза (*Me* (Q25; Q75) – 0,36 (0,31; 1,84) года). Показатели проводимо-

сти пота — 116 (101; 122) ммоль / л, панкреатической эластазы < 200 мкг в 1 г кала ($n = 4$), у 1 больного — неизвестно. Вариант р.Tyr84* находился в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом р.Phe508del ($n = 4$) (генотип с.[1521_1523delCTT];[252T>A]), с вариантом CFTRdele1-11 — у 1 пациента (генотип с.[(?)-1_ (1584+1_1585-1)del]; [252T>A]). Показатель индекса массы тела (ИМТ) был снижен и составил 15,7 (15,3; 20,9) кг / м² (Me (Q25; Q75)), функция легких (Me (Q25; Q75) по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)) также была снижена и составила 65,15 (54,5; 70,65) %_{дож.}, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 76 (60,5; 82,92) %_{дож.}. У всех пациентов, у которых определена эластаза-1, отмечена хроническая панкреатическая недостаточность, хроническая ($n = 4$) и интермиттирующая ($n = 1$) инфекция *Pseudomonas aeruginosa*, а также метициллин-резистентный золотистый стафилококк (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* — MRSA) ($n = 1$). Среди осложнений отмечены цирроз печени с портальной гипертензией ($n = 1$) (пациенту проведена трансплантация печени), остеопороз ($n = 2$), полипоз околоносовых пазух ($n = 2$), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) ($n = 1$). Описание клинической картины соответствует «тяжелому» генотипу, связанному с нонсенс-вариантом I класса.

Вариант с.3139G>A p.(Gly1047Ser) G1047S, впервые описанный в *Human gene mutation database* (HGMD, 2013), (№ 2 в табл. 1, 2) выявлен у 2 (0,3 %) sibсов якутской национальности. По данным ресурса CLINVAR оценивается как вариант с неясной значимостью (Variant of Uncertain Significance; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/950097/evidence/>). В базах CFTR-1 и CFTR-2 упоминание о данном генетическом варианте отсутствует. Этот вариант не присутствует в базах данных населения мира (ExAC, частота отсутствует). Данный генетический вариант не описан в литературе у лиц с заболеваниями, связанными с *CFTR*. Вариант относится к миссенс-мутациям. Согласно алгоритмам, разработанным для прогнозирования влияния миссенс-изменений на структуру и функцию белка (SIFT, PolyPhen-2, Align-GVGD), предполагается, что этот вариант, вероятно, будет «мягким», но эти прогнозы не подтверждены опубликованными функциональными исследованиями и их клиническими описаниями.

Клиническое наблюдение № 1

Старший sibс — девочка 2000 года рождения с диагнозом МВ, преимущественно легочная форма; генотип — с.[3846G>A];[3139G>A] W1282X/G1047S. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Дыхательная недостаточность (ДН) — 0-й степени. Хронический пансинусит. Хронический панкреатит. Микробиологический диагноз — хронический рост *S. aureus* (метициллин-чувствительный стафилококк (*methicillin-sensitive S. aureus* — MSSA), рецидивирующий рост *P. aeruginosa*. Сопутствующий диагноз: экзогенно-конституциональный тип ожирения; аутоиммунный тиреоидит.

Диагноз установлен в возрасте 10 лет при обследовании по поводу выявленного у младшего брата МВ, под-

твержден потовыми пробами (103,5 ммоль / л, повторно — 97,8 ммоль / л). При ДНК-диагностике выявлено компаунд-гетерозиготное состояние по генетическим вариантам гена *CFTR* — W1282X/G1047S. За время наблюдения диагностировано конституционально-алиментарное ожирение, ИМТ — 30,2 (Z-score — 2,31, 99 % перцентиль). Жалобы на боли в животе, эпизоды госпитализаций с клинической картиной обострения панкреатита при МВ. Носовое дыхание не затруднено. Грудная клетка не деформирована, признаки хронической гипоксии и типичная клиническая картина панкреатической недостаточности отсутствуют.

С 2019 г. в посевах мокроты выявлен рост *P. aeruginosa*. Получала курсы эрадикационной терапии, в контрольных посевах рост *P. aeruginosa* сохраняется. По данным рентгенографии органов грудной клетки — легкие вздуты, патологических теней не определяется. Отрицательной динамики за время наблюдения нет. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) соответствуют норме (ОФВ₁ — 109 %, ФЖЕЛ — 113 %). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) отмечается увеличение печени за счет левой доли, поджелудочная железа — повышенной эхогенности, неоднородная паренхима. Панкреатическая эластаза-1 однократно — < 200 мкг в 1 г кала, не соответствует клиническим проявлениям.

Получает регулярные курсы антибактериальной противосинежной внутривенной терапии, эзомерпазол курсами, урсодезоксихолевую кислоту, жирорастворимые витамины, кинезитерапию, проводятся ингаляции препаратом дорназа альфа и гипертонического 7%-го раствора натрия хлорида, ингаляционная антибактериальная терапия. Панкреатические ферменты не получает. Требуется пересмотр анализа на панкреатическую эластазу.

Клиническое наблюдение № 2

Sibс, мальчик 2013 года рождения с диагнозом МВ, преимущественно легочной формы. Хронический гнойный обструктивный бронхит. ДН — 0-й степени. Панкреатическая недостаточность (?), хронический пансинусит, состояние после оперативного вмешательства (полипотомию). Генотип с.[3846G>A];[3139G>A] W1282X/G1047S. Микробиологический диагноз — хронический рост *S. aureus*, однократный высев *Stenotrophomonas maltophilia*.

Диагноз заподозрен на основании положительного неонатального скрининга на МВ, подтвержден положительными и пограничными потовыми пробами (81 ммоль / л, 71 ммоль / л), ДНК-диагностикой — компаунд-гетерозигота W1282X/G1047S.

За время наблюдения отставания в физическом развитии нет, ИМТ — 14,4 (Z-score — 0,66, 25-й перцентиль), склонность к запорам. Оперативное вмешательство по поводу полипоза носовых ходов. Панкреатическая эластаза однократно — < 200 мкг в 1 г кала. Стул 1 раз в сутки, эпизоды запоров до 3 дней. Видимой стеатореи, полифекалии нет. В посевах мокроты — рост *S. aureus*, *S. maltophilia*. По данным рентгенографии органов грудной клетки — легкие вздуты, патологических теней не определяется, легочный рисунок обогащен, деформирован, на периферии — обеднен. Отрицательная динамика за время наблюдения отсутствует. По данным УЗИ ОБП — увеличение печени, паренхима

однородная, уплотнение стенок сосудов и протоков; поджелудочная железа — умеренно повышенной экзогенности, паренхима однородна.

Получает терапию урсодезоксихолевой кислотой, ингаляции препаратом дорназа-альфа, гипертонического 7%-го раствора натрия хлорида, ингаляционную антибактериальную терапию (в качестве профилактики в связи с контактом с сестрой, хронически инфицированной *P. aeruginosa*), курсы антибактериальной терапии при острых респираторных инфекциях, жирорастворимые витамины, лактулозу при запорах, кинезитерапию.

Таким образом, сделано заключение, что у детей с подтвержденным МВ, рожденных от одних родителей, течение заболевания нетяжелое. Учитывая наличие у старшей сестры рецидивирующего панкреатита, отсутствие кишечного синдрома, избыточной массы тела, а у ее младшего брата — запоров на фоне приема панкреатических ферментов, необходимо дополнительное обследование детей для уточнения функции поджелудочной железы (анализ панкреатической эластазы-1) и проведение дополнительных функциональных тестов для определения работы CFTR (хлорного) канала для подтверждения клинического значения варианта гена *CFTR* p.Gly1047Ser, относящегося к миссенс-мутациям.

Клиническое наблюдение № 3

Вариант 3321delG c.3189del p.(Trp1063*) (№ 3 в табл. 1, 2) обнаружен у пациентки 1990 года рождения (генотип c.[3909C>G];[3321delG]) с диагнозом МВ (смешанная форма, тяжелое течение). Обострение хронического гнойного обструктивного бронхита; диффузные бронхоэктазы; диффузный пневмосклероз; ДН 2–3-й степени; хроническое инфицирование *P. aeruginosa*; хроническая панкреатическая недостаточность. Состояние после оперативного лечения тонкокишечной непроходимости (2012). Полипозно-гнойный риносинусит; полипы носа I степени. Осложнения — желчнокаменная болезнь; хронический холецистит; МВ-зависимый сахарный диабет (СД), диабетическая дистальная сенсорно-моторная полинейропатия; гипохромная анемия легкой степени.

МВ установлен в 1,5 года на основании клинической картины (кишечный синдром с периода новорожденности, респираторный — в возрасте 1,5 года) и данных положительной потовой пробы (хлориды пота — 110 ммоль / л). Инфицирование дыхательных путей синегнойной палочкой в возрасте 4,5 года. В 2012 г. отмечен дебют СД, развитие кишечной непроходимости, разрешенной оперативно. Высокая сенсibilизация к плесневым грибам. Получает инсулинотерапию, во время обострений — глюкокортикостероиды (ГКС). С 2012 г. проводится кислородотерапия на дому. С течением времени отмечается ухудшение состояния — нарастание респираторной симптоматики при малой эффективности от проводимой консервативной терапии (непрерывная внутривенная противосинегнойная антибактериальная терапия, муколитическая терапия (дорназа альфа, 7%-ный гипертонический раствор натрия хлорида), комбинированная бронхолитическая терапия, ГКС при обострении). С 2019 г. включена в лист ожидания

на трансплантацию легких. Деграция ОФВ₁ — с 54 % (2015) до 31 % (2019). В 29 лет — рост 158 см, масса тела — 46 кг, ИМТ — 18,4 кг / м².

Течение заболевания соответствует тяжелому течению МВ и «тяжелому» генотипу пациентки.

Генетический вариант c.583delC c.583del p.(Ala196 Hisfs*19) (№ 4 в табл. 1, 2) обнаружен у 1 пациента, класс неизвестен.

Клиническое наблюдение № 4

Пациент 2009 года рождения, диагноз МВ (смешанная форма, тяжелое течение), хронический обструктивный гнойный бронхит. ДН — 0-й степени. Хроническая тяжелая панкреатическая недостаточность. Генотип c.[54-5940_273+10250del21kb];[583delC] (CFTRdel2,3(21kb)/c.583delC). Хроническое инфицирование *S. aureus*.

Осложнения — белково-энергетическая недостаточность (БЭН) средней степени тяжести; пострезекционный синдром мальабсорбции.

Сопутствующий диагноз — нефротический синдром, 3-й рецидив, гормоночувствительный вариант; хроническая болезнь почек 1-й степени; полиноз.

Диагноз установлен на основании врожденной кишечной непроходимости, положительного результата потовой пробы (116 ммоль / л), низких показателей панкреатической эластазы-1 < 15 мкг / г, результатов ДНК-диагностики.

Анамнез заболевания: при рождении — мекониевый илеус, оперирован в 1-е сутки жизни, илеостомия, в послеоперационном периоде — рецидив непроходимости на 3-и сутки, проведена резекция участка подвздошной кишки 15 см, реконструкция илеостомы. В послеоперационном периоде — геморрагический синдром, рост синегнойной палочки, отсутствие прибавки массы тела, рецидивирующий синдром псевдо-Барттера. В возрасте 4 мес. — неоднократные безуспешные попытки закрытия стомы, несостоятельность анастомоза. Длительное парентеральное питание. Стома закрыта в возрасте 1 года 9 мес. С 2013 г. — рецидивирующее течение нефротической формы гломерулонефрита, по данным биопсии почки — фокальный сегментарный гломерулосклероз.

За время наблюдения — эрадикация синегнойной палочки (2013), редкие обострения бронхолегочного процесса, курсы внутривенной антибактериальной терапии (редко), прибавка массы тела достаточная, ИМТ — 60 %, дефицит витамина D, частый стул на фоне высокой дозы панкреатических ферментов, эпизод синдрома дистальной кишечной обструкции (СДИО) с кишечной непроходимостью в возрасте 5 лет, разрешен консервативно. Стероидный СД на фоне терапии нефротического синдрома ГКС. Нормализация гликемии при отмене ГКС.

Заключение: течение заболевания у ребенка тяжелое, выраженный кишечный синдром, рецидивирующий СДИО соответствуют «тяжелому» генотипу. При нефротической форме гломерулонефрита утяжеляется течение основного заболевания; терапия рецидивов нефрита, возможно, явится причиной раннего старта СД при МВ.

Генетический вариант c.[1679-1_1680+1]_[2490+1_2491-1]del[(2908+1_2989-1)del] (CFTRdele13, 14del18)

(№ 5 в табл. 1, 2), который является протяженной сложной перестройкой, отмечен у 1 пациента.

Клиническое наблюдение № 5

Девочка 2016 года рождения, компаунд-гетерозиготное состояние с вариантом с.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del). Генотип подтвержден при тестировании родителей.

Диагноз МВ (смешанная форма), хронический гнойно-обструктивный бронхит. ДН — 0-й степени. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Врожденная низкая частичная кишечная непроходимость (консервативная коррекция). Генетический диагноз: с.[1521_1523delCTT];[1679-1_1680+1]_[2490+1_2491-1]del[(2908+1_2989-1)del] (F508del/CFTRdele13,4,del18).

Анамнез: со 2-х суток жизни — картина кишечной непроходимости, проводилось консервативное лечение мекониевого илеуса. Неонатальный скрининг отрицательный. Диагноз МВ установлен в возрасте 3 мес. на основании характерной клинической картины (мекониевый илеус, стеаторея), положительной потовой пробы (проводимость пота эквивалентна 116 и 114 ммоль / л NaCl), выявления мутации (при анализе на 31-ю частую мутацию найден вариант F508del в гетерозиготном состоянии, проводилось секвенирование гена и MLPA, идентифицирован 2-й патогенный вариант).

Респираторный синдром в возрасте 4,5 мес. после перенесенной ветряной оспы. На 6-м месяце жизни выявлен субсегментарный ателектаз S4 средней доли без динамики после лечения. В дальнейшем течение заболевания стабильное, тяжелых обострений хронического бронхолегочного процесса не отмечено, госпитализации не требовалось, получает базисную терапию муколитическими препаратами и заместительную терапию панкреатическими ферментами. В посевах мокроты — рост *S. aureus* (MSSA), кишечный синдром частично купирован, в возрасте 2 лет масса тела — 12,6 кг (26-й перцентиль), рост — 93 см (36-й перцентиль); ИМТ — 61-й перцентиль.

Заключение: клинические проявления МВ в виде мекониевого илеуса, высоких показателей проводимости пота, пневмонии на 1-м году жизни, осложненной ателектазом, соответствуют тяжелому течению и «тяжелому» генотипу.

Генетический вариант с.(2988+1_2989-1)_(3717+1_3718+1)del (CFTRdele19-22) (№ 6 в табл. 1, 2) относится к протяженным перестройкам в гене *CFTR*.

Клиническое наблюдение № 6

Взрослый пациент 1978 года рождения, диагноз МВ (F508del/CFTRdele19-22) (смешанная форма, тяжелое течение); хронический гнойно-обструктивный бронхит. Диффузные бронхоэктазы. Диффузный пневмосклероз. ДН 2–3-й степени. Хроническое инфицирование *P. aeruginosa*. Хроническая панкреатическая недостаточность. Хронический полисинусит. Осложнение — тяжелая БЭН; гастростома. Сопутствующий диагноз: хронический гломерулонефрит (пролиферативный гломерулонефрит с преимущественным отложением С3 фрагмента комплекса), хроническая болезнь почек III–IV степени (скорость клубочковой фильтрации — 29–35 мл / 1,73 м²). Киста правой почки. Анемия смешанного генеза. Артериальная гипертензия III степени.

Анамнез: респираторный и кишечный синдромы с раннего возраста, МВ диагностирован в возрасте 9 лет. Хроническое инфицирование *P. aeruginosa*. Получал курсы внутривенной и пероральной антибактериальной терапии. С 2017 г. отмечен дебют азотемии и отеочного синдрома, в ноябре 2017 г. — уретеролитоэкстракция. С мая 2018 г. наблюдается артериальная гипертензия. Дегенерация легочной функции по ОФВ₁ — с 79 % (1997) до 26 % в декабре 2018. Рост — 177 см, масса тела в последние 2 года жизни — 50–53 кг, ИМТ — 16 кг / м². В дальнейшем отмечалось нарастание ДН, что явилось причиной смерти в возрасте 40 лет.

Заключение: протяженные перестройки по основным признакам относятся к «тяжелым» генотипам.

Вариант с.2619+1G>A (№ 7 в табл. 1, 2) выявлен у 1 ребенка — носителя редкого варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии с F508del. В литературе и базе данных CFTR2 нет упоминания о данном генетическом варианте.

Клиническое наблюдение № 7

Ребенок 2016 года рождения, диагноз МВ (смешанная форма). Хронический гнойный обструктивный бронхит. ДН — 0-й степени. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Генотип F508del/c.2619+1G>A. Микробиологический диагноз — хронический рост *S. aureus*.

Ребенок с положительным неонатальным скринингом на МВ. Диагноз подтвержден положительной потовой пробой (проводимость — 114 ммоль / л), показатель панкреатической эластазы-1 < 15 мкг / г. При ДНК-диагностике из 30 частых мутаций выявлен 1 патогенный вариант F508del, при секвенировании выявлена мутация с.2619+1G>A.

На 1-м году жизни отмечен эпизод синдрома псевдо-Барттера, кишечный синдром компенсирован приемом панкреатина, дефицита массы тела нет, ИМТ — 15,6, (31,6 перцентиль), редкие обострения бронхолегочного процесса и госпитализации; внутривенную терапию не получает. В посевах мокроты — рост *S. aureus*.

Получает базисную терапию — панкреатин, ингаляции препаратом дорназа-альфа, урсодезоксихолевую кислоту, витамины жирорастворимые, кинезитерапию, при острых респираторных инфекциях проводится терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия.

Заключение: течение заболевания стабильное, без обострений бронхолегочного процесса, дефицита массы тела нет, рецидива синдрома псевдо-Барттера не отмечено. С учетом низких показателей панкреатической эластазы-1 и высокой потребности в панкреатине у ребенка установлен «тяжелый» генотип.

Вариант с.743+2T>A (№ 8 в табл. 1, 2) относится к «тяжелым» мутациям гена *CFTR* (класс неизвестен). Генетический вариант находится в 6-м интроне и представляет замену тимина на аденин в донорном сайте и, вероятно, нарушает процесс сплайсинга.

Клиническое наблюдение № 8

Мальчик 2014 года рождения, диагноз МВ (смешанная форма, среднетяжелое течение). Цилиндрические бронхоэктазы

верхней доли правого легкого. Хроническая экзокринная недостаточность поджелудочной железы тяжелой степени. Микробиологический диагноз хронический высеv *P. aeruginosa*. Генетический диагноз: с.[3929G>A];[743+2T>A].

Диагноз установлен на основании положительного неонатального скрининга (содержание иммунореактивного трипсина — 194 нг / мл, ретест — 372,3 нг / мл), проводимость пота эквивалентна 114 и 123 ммоль / л NaCl, эластазы-1 кала < 15 мкг / г, результатов секвенирования нового поколения NGS, проверенные методом ПЦР—ПДР, секвенированием по Сэнгеру — с.3929G>A (W1310X, p.Trp1310X, rs397508645) и с.743+2T>A в гетерозиготном состоянии.

С рождения наблюдается кишечный синдром, неудовлетворительная прибавка массы тела, с 1 мес. — респираторный синдром, с 2017 г. — рецидивирующий рост *P. aeruginosa*. Получает курсы внутривенной антибактериальной терапии, ингаляционную противосинегнойную терапию. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки отмечается раннее формирование цилиндрических бронхоэктазов верхней доли правого легкого, формирование ногтей в форме «часовых стекол».

Первый генетический вариант с.3929G>A (W1310X, p.Trp1310X, rs397508645) расположен в 24-м экзоне гена *CFTR* и представляет собой однонуклеотидную замену гуанина на аденин. Данная замена приводит к образованию преждевременного стоп-кодона в положении 1310, что, возможно, приводит к образованию аномального укороченного белка. Вероятно, с учетом тяжелой панкреатической недостаточности вариант гена *CFTR* с.743+2T>A также должен быть «тяжелым» вариантом. Раннее развитие структурных изменений в легких соответствует тяжелому течению МВ у ребенка.

Для интерпретации функционального значения данного варианта применены стандартные подходы оценки критериев патогенности, предложенные Американской коллегией медицинской генетики и геномики. Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в общей популяции составляет < 0,001 %, что свидетельствует о патогенности данного варианта. По результатам анализа с помощью программы *Human Splicing Finder* показано, что данный генетический вариант приводит к разрушению донорного сайта 6-го интрона, что нарушает процесс сплайсинга гена. Требуется динамическое наблюдение больного и / или дополнительные методы исследования функционального анализа *CFTR*.

Вариант с.4298A>G p.(Glu1433Gly) (№ 9 в табл. 1, 2) относится к миссенс- мутациям и встречается в регистре у 1 пациента.

Клиническое наблюдение № 9

Мальчик 2003 года рождения, диагноз МВ (преимущественно легочная форма, среднетяжелое течение), хронический обструктивный гнойный бронхит. Хроническое инфицирование *S. aureus*. Генотип F508del/p.Glu1433Gly. БЭН средней степени.

На 1-м году жизни отмечались частые эпизоды кашля. Диагноз установлен в возрасте 1 года на основании положительной потовой пробы (91 ммоль / л), подтвержден ДНК-диагностикой — компаунд—гетерозигота F508del/p.

Glu1433Gly. На основании высоких показателей панкреатической эластазы-1 > 200 мкг / г исключена смешанная форма заболевания.

За время наблюдения — редкие, незатяжные бронхолегочные обострения, в курсах внутривенной терапии не нуждался. Стойкая эрадикация синегнойной палочки (2013). Прибавка массы тела — недостаточная, ИМТ — 15,9, 1,5 %, в возрасте 15,6 года при росте 178 см масса тела составляла 48 кг.

За все время наблюдения отмечались стабильные показатели ФВД (ОФВ₁ — 103 %, ФЖЕЛ — 95 %), что соответствует норме. Панкреатическая эластаза-1 в возрасте 15 лет — 230 мкг / г (норма — от 200 мкг / г).

Получает базисную терапию — панкреатин по поводу БЭН, ингаляции препаратом дорназа-альфа, 7%-ным гипертоническим раствором NaCl, урсodeоксихолевую кислоту, жирорастворимые витамины А, D, Е, кинезитерапию; при острой респираторной инфекции и обострениях — антибактериальную пероральную терапию широкого спектра действия.

Заключение: течение заболевания средней тяжести, тяжесть обусловлена выраженным дефицитом массы тела, не связанным с панкреатической недостаточностью. Данный тип мутации является «мягким». Требуется дальнейшее исследования функции хлорного канала для подтверждения данного предположения.

Вариант с.(273-1_274+1)_(869+1_870-1)del(1209-1_1210+1)_(1392+1_1393+1)del (CFTRdel4-8;del10-11) (№ 10 в табл. 1, 2). Данный вариант имеет сложную структуру, содержит 2 протяженные делеции, не описан в международных базах данных.

Клиническое наблюдение № 10

Девочка 2016 года рождения; диагноз МВ (смешанная форма). Хронический гнойный обструктивный бронхит. ДН — 0-й степени. Хронический гнойный полипозный гайморит, состояние после оперативного лечения (2019). Тяжелая хроническая панкреатическая недостаточность.

Осложнения: БЭН тяжелой степени. Микробиологический диагноз: рецидивирующий рост *P. aeruginosa*, хронический рост *S. aureus*. Генотип 3821delT/CFTRdel4-8(4-7*)dele10-11(9-10*).

Анамнез: по данным УЗИ на 20-й неделе беременности выявлены признаки гиперэхогенного кишечника, в контроле на 27-й неделе изменения не зарегистрированы, роды срочные, меконий отошел вовремя, незатяжная физиологическая желтуха, в период новорожденности на фоне грудного вскармливания отмечался жирный стул.

Диагноз установлен на основании положительного неонатального скрининга (содержание иммунореактивного трипсина — 168, ретест — 245 нг / мл, проводимость пота — 114 ммоль / л, 128 ммоль / л, панкреатическая эластаза-1 — < 15 мкг / г), результатов ДНК-диагностики. При исследовании частых мутаций выявлен патогенный вариант 3821delT. При проведении анализа MLPA выявлена мутация гена *CFTR* — CFTRdel4-8del10-11.

За время наблюдения отмечено нестабильное течение, частые обострения бронхолегочного процесса, в возрасте 7 мес. выявлен рецидивирующий рост синегнойной палочки,

рецидивирующее течение синдрома псевдо-Барттера, раннее развитие полипозного гайморита (оперирована в возрасте 2 лет), рецидивы гастроэзофагеального рефлюкса, плохо купируемый кишечный синдром, недостаточная прибавка массы тела (ИМТ – 11,9), Z-score – (–1,15).

По данным КТ признаков сформированных бронхоэктазов нет, мукоцеле правой гайморовой пазухи с разрастанием в правую половину носового хода. Получает дополнительно специализированные высококалорийные продукты, панкреатин, ингаляции препаратом дорназа-альфа, 7%-ным гипертоническим раствором NaCl, урсоедексихолевую кислоту, эзомепразол, жирорастворимые витамины, кинезитерапию, чередование ингаляций колестиметата натрия и тобрамицина, при обострениях – противосинегнойную внутривенную антибактериальную терапию.

Таким образом, тяжелое течение заболевания в виде раннего присоединения синегнойной инфекции, частых обострений бронхолегочного процесса, полипозного синусита, при котором потребовалось оперативное вмешательство в раннем возрасте, дефицита массы тела, плохо купируемый кишечный синдром соответствуют «тяжелому» генотипу, включающему 2 «тяжелых» генетических варианта – делецию 3821delT на одной хромосоме и 2-ю протяженную комплексную делецию CFTRdel4-8;del10-11 – на другой.

Обсуждение

МВ является универсальной экзокринопатией, при которой страдают практически все органы и системы. Генетический дефект приводит к увеличению вязкости жидкого секрета экзокринных желез. Патогенные генетические варианты препятствуют синтезу белка *CFTR*, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. На 31.07.20 в базе данных CFTR-2 имеется описание 360 значимых для МВ генетических вариантов, 48 вариантов с вариативным течением, 11 вариантов с неясным клиническим значением [3]. Описание клинических проявлений у лиц с впервые выявленными генетическими вариантами представляет особый интерес для практикующих врачей-пульмонологов, педиатров, генетиков. Впервые описаны 10 новых вариантов гена *CFTR*. Представлены течение болезни, включая анамнез заболевания, диагностические критерии, основные клинические признаки, осложнения, особенности терапии, проанализированы изучаемые патогенные варианты на соответствие клиническим проявлениям. Среди описанных мутаций нонсенс-вариант p.Tyr84* найден у 5 (0,08 %) пациентов, миссенс-варианты выявлены дважды – генетический вариант c.3139G>A выявлен у 2 (0,03 %) sibсов, вариант c.4298A>G – у 1 пациента. Все остальные варианты выявлены однократно в 0,02 % случаев, 2 варианта делеции со сдвигом рамки считывания c.3189del и c.583del, 2 варианта нарушения сплайсинга – c.2619+1G>A и c.743+2T>A, 3 варианта протяженных перестроек CFTRdele13,14del18, CFTRdele19-22 и CFTRdel4-8del10-11.

При 8 из 10 вариантов наблюдается панкреатическая недостаточность, у 1 пациента с p.Tyr84* отмечен АБЛА, у 1 больного выполнена трансплантация печени, у всех выявлена синегнойная инфекция. Полипоз носа установлен у 2 пациентов с p.Tyr84* с G1047S ($n = 1$), CFTRdel4-8;del10-11 ($n = 1$) и 3321delG ($n = 1$), у этого же больного выявлен остеопороз и МВ-зависимый СД. БЭН наблюдалась у 2 пациентов с панкреатической недостаточностью – 3321delG и CFTRdel4-8del10-11, при сохранной функции поджелудочной железы ($n = 1$) – p.Glu1433Gly. Для патогенных вариантов p.Gly1047Ser, 3321delG, c.3139G>A и c.4298A>G класс мутаций не определен, вариант p.Gly1047Ser определен как вариант с неясной функциональной значимостью, при выявлении которой необходимо проведение дополнительных функциональных тестов для определения работы хлорного канала.

Заключение

Наибольшую трудность представляет оценка вклада в развитие заболевания редких и ранее не идентифицированных мутаций, а также определение связи генотип-фенотип. Представлено описание клинической картины МВ у пациентов с впервые выявленными и ранее не описанными генетическими вариантами гена *CFTR*. В данном анализе преобладают генетические варианты, относящиеся к I классу, при котором нарушаются процессы транскрипции и трансляции белка и, как следствие, белок *CFTR* не синтезируется. Описано тяжелое течение заболевания у носителей протяженных перестроек гена *CFTR*, которые относятся к VII классу [2]. У выявленных миссенс-вариантов c.3139G>A и c.4298A>G (№ 2 и 9 в табл. 1, 2) класс не установлен, при этом требуются дальнейшие исследования с помощью функциональных и культуральных методов.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2016. Доступно на: http://ostrovaru.com/biblioteka/Chiesi_consensus_new_A4.pdf
2. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
3. ECFS Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/ecfspr> [Accessed: December 29, 2020].
4. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf
5. Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова. Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и генетическое исследование. Доступно на: <https://>

med-gen.ru/docs/med-vmashatelstvo.pdf [Дата обращения: 29.12.21].

6. Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика*. 2016; 15 (11): 29–45. Доступно на: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188/165#>
7. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://mukoviscid.org/doc/med_doc/klinrec_cistys_fibrosys.pdf [Дата обращения: 11.01.21].

Поступила: 04.02.21

Принята к печати: 27.02.21

References

1. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy“]. Moscow: Borges; 2016. Available at: http://ostrovaru.com/biblioteka/Chiesi_consensus_new_A4.pdf (in Russian).
2. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
3. ECFS Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/ecfspr> [Accessed: December 29, 2020].
4. Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Russian Federation cystic fibrosis patients Registry. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020. Available at: https://mukoviscid.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf (in Russian).
5. Medical Genetic Research Center named after academician N.P.Bochkova. [Informed voluntary consent to medical intervention and genetic research]. Available at: <https://med-gen.ru/docs/med-vmashatelstvo.pdf> [Accessed: December 29, 2020] (in Russian).
6. Petrova N.V., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A. et al. [National Consensus Project “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment” Section “Genetics of Cystic Fibrosis. Molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis”]. *Medicinskaya genetika*. 2016; 15 (11): 29–45. Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188/165#> (in Russian).
7. [Cystic fibrosis: clinical guidelines. 2020]. Available at: https://mukoviscid.org/doc/med_doc/klinrec_cistys_fibrosys.pdf [Accessed: January 11, 2021] (in Russian).

Received: February 04, 2021

Accepted for publication: February 27, 2021

Информация об авторах / Author Information

Воронкова Анна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Мельяновская Юлия Леонидовна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Melyanovskaya, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Associate Professor, Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Петрова Ника Валентиновна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 320-60 90; e-mail: npetrova63@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5933-6594>)

Nika V. Petrova, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (499) 320-60 90; e-mail: npetrova63@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5933-6594>)

Адян Тагуи Аветиковна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 324-87-72; e-mail: tagui.adyan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>)

Tagui A. Adyan, Candidate of Medicine, DNA Diagnostics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”;

tel.: (499) 324-87-72; e-mail: tagui.adyan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>)

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., ассистент кафедры генетики болезней дыхательной системы, научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (925) 367-32-55; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekayte, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (925) 367-32-55; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489, Author ID: 688178, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489, Author ID: 688178, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN: 6341-4662, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Участие авторов

Воронкова А.Ю. — сбор материала, написание статьи, описание клинических случаев по данным историй болезней, работа с базами патогенных вариантов *CFTR*, коррекция текста, внесение дополнений (25 %)

Мельяновская Ю.Л. — сбор материала, работа с ДНК-базами, написание статьи (20 %)

Петрова Н.В. — ДНК-диагностика, коррекция материала по генетическому обследованию и генетической части статьи (10 %)

Адян Т.А. — ДНК-диагностика, работа с ДНК базами, коррекция материала по генетическому обследованию и генетической части статьи (10 %)

Жекайте Е.К. — сбор материала для ДНК-диагностики, оформление, подбор ДНК результатов (10 %)

Красовский С.А. — сбор материала для ДНК-диагностики, оформление, подбор результатов ДНК, описание клинических случаев по данным историй болезней (15 %)

Амелина Е.Л. — коррекция данных, текста, внесение правок (10 %)

Authors Contribution

Voronkova A.Yu. — collecting material, writing the article, describing clinical cases according to the case histories, working with bases of pathogenic *CFTR* variants, correcting the text, making additions (25%)

Melyanovskaya Yu.L. — collecting of the material, work with DNA bases, writing the article (20%)

Petrova N.V. — DNA diagnostics, reviewing descriptions of the genetic testing and the genetic part of the article (10%)

Adyan T.A. — DNA diagnostics, work with DNA bases, reviewing descriptions of the genetic testing and the genetic part of the article (10%)

Zhekaite E.K. — collection of material for DNA diagnostics, design, selection of DNA results (10%)

Krasovskiy S.A. — collection of material for DNA diagnostics, design, selection of DNA results, description of clinical cases according to the case histories (15%)

Amelina E.L. — data review, text review, editing (10%)



«Доктор» («The Doctor»). Сэмюэль Люк Филдс, 1891
Британская галерея Тейт, Лондон

«Доктор» — известная картина английского художника Люка Филдса (*Samuel Luke Fildes*, 1843–1927), написанная в 1891 г. Вероятно, побуждающим мотивом к написанию картины явилась смерть первого ребенка художника, годовалого сына Филиппа, от брюшного тифа в рождественское утро 1877 г. Биограф Филдса писал, что смерть мальчика сподвигла художника написать картину о сострадательном докторе Мюррее, посещавшем умирающего Филиппа.

В центре картины — сострадательный врач и больная девочка, которая пережила критическую стадию потенциально опасной для жизни болезни; все остальные на-

ходятся в тени. Свет зари, падающий в комнату через окно, олицетворяет выздоровление и надежду, поскольку ребенок сумел пережить ночь.

Хотя в своей картине Филдс стремился запечатлеть статус врача, соответствующий той эпохе, его изображение здравоохранения XIX в. не совсем точно. У врача нет медицинских инструментов, возможно, художник отказался от их изображения, чтобы показать профессиональную и личную заинтересованность врача. Однако Филдс изобразил пест и ступу, а также чашку и ложку — инструменты, которые использовались врачами еще до развития научной медицины.

Также маловероятно, что викторианский врач совершил бы ночной домашний визит к бедной семье, т. к. такие услуги были доступны только обеспеченным людям.

В 1951 г. картина использовалась в рекламе медицинских препаратов фармацевтической компании Wyeth. Рекламный текст был дополнен следующим сообщением: «Изображенный на картине ребенок выздоровел, несмотря на несовершенства его скромного дома, — это дань гению врача и прогрессу медицинской науки».

С середины 1990-х годов авторитетные медицинские журналы, такие как «*The Lancet*» и «*British Medical Journal*», возродили интерес к картине. В учебные программы некоторых медицинских университетов, где эта картина использовалась в качестве учебного материала, было включено обсуждение статуса врача и его роли в обществе.

Впервые картина была выставлена в 1891 г. В 1947 г. картина Филдса воспроизведена на выпущенной в США почтовой марке, посвященной столетию Американской медицинской ассоциации. В 1998 г. репродукция картины напечатана британским медицинским журналом «*The Lancet*» в честь 50-летия Национальной службы здравоохранения Великобритании.

Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом

В.В.Шадрина¹ ✉, А.Ю.Воронкова², М.А.Старинова², О.И.Симонова^{3,6}, Д.Ф.Сергиенко⁴,
С.Ю.Семыкин⁵, Н.Ю.Каширская², Е.И.Кондратьева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, 26

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

³ Федеральное государственное автономное учреждение Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 12

⁵ Обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, 117

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Выявление начальных проявлений функциональных нарушений легких при муковисцидозе (МВ) имеет огромное значение для своевременной коррекции терапии и улучшения прогноза заболевания. **Целью** исследования явилось выявление у детей с МВ наиболее угрожаемых по снижению функции легких возрастных периодов при различных генотипах. **Материалы и методы.** Проведен анализ показателей функции внешнего дыхания (ФВД), оцененных с помощью спирометрии, у пациентов с МВ в возрасте 6–18 лет по данным Национального регистра больных МВ (2018). **Результаты.** Установлено, что в возрасте 6–10 лет показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) при «тяжелых» генотипах были статистически значимо ниже по сравнению с таковыми при «мягких» генотипах. В раннем подростковом периоде показатели ФВД продолжали снижаться как при «тяжелых», так и при «мягких» генотипах без статистически подтвержденных различий. В целом в подростковом периоде 15–18 лет сохраняется тренд снижения показателей ФВД при «тяжелых» генотипах, в то время как при «мягких» вариантах наблюдается прирост по сравнению с возрастными группами 11–14 лет. **Заключение.** Показано, что «тяжелые» патогенные варианты *CFTR* оказывали негативное влияние на показатели ФВД во всех возрастных группах. При «мягких» генотипах у пациентов в возрасте 15–18 лет показатели ФВД были выше, чем у детей в возрасте 11–14 лет. Рекомендовано совершенствовать программы наблюдения за подростками с МВ.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Авторы выражают благодарность оргкомитету проекта «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации», представителям региональных центров муковисцидоза, пациентам и / или их представителям за предоставленную информацию (<http://mukoviscidoz.org/>).

Для цитирования: Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Старинова М.А., Симонова О.И., Сергиенко Д.Ф., Семыкин С.Ю., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166

The effect of age and genotype on lung function in children with cystic fibrosis

Vera V. Shadrina¹ ✉, Anna Yu. Voronkova², Marina A. Starinova², Nataliya Yu. Kashirskaya²,
Ol'ga I. Simonova^{3,6}, Diana F. Sergienko⁴, Sergey Yu. Semykin⁵, Elena I. Kondratyeva²

¹ Academician E.A.Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Petropavlovskaya 26, Perm', 614990, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics": ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

³ Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: Lomonosovskiy pt. 2, build. 1, Moscow, 119991, Russia

⁴ Astrakhan' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: Astrakhan', Bakinskaya ul. 12, 414000, Russia

⁵ Russian Children's Clinical Hospital of N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Leninskiy prospekt 117, Moscow, 119571, Russia

⁶ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Identifying the initial manifestations of pulmonary functional disorders associated with cystic fibrosis (CF) is essential for timely correction of the therapy and improvement of the prognosis. **The aim** of the study was to identify the age periods with the highest risk of a decrease in lung function in children with different CF genotypes. **Methods.** Lung function (LF) was analyzed using spirometry results in CF patients aged 6 to 18 years from the Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation 2018. **Results.** The forced expiratory volume in one second (FEV_1) was statistically significantly lower in children aged 6 – 10 years with “severe” genotypes than in the children with “mild” genotypes. The lung function was reduced at 11 – 14 years of age in both “severe» and “mild” genotypes without any statistically significant difference. In general, the trend of a decrease in lung function in “severe” genotypes persists in the adolescent period from 15 to 18 years. The lung function is better in adolescents aged 15 – 18 with the “mild” variants of genotypes compared to the patients aged 11 – 14 years. **Conclusion.** The “severe” variants of CFTR negatively affect LF of CF patients in all age groups. The LF values in patients with “mild” genotypes at the age of 15 – 18 years were higher than in children aged 11 – 14 years with the same genotypes. There is a need for improved programs of medical care for adolescents with CF.

Key words: cystic fibrosis, spirometry, children, lung function, adolescents.

Conflict of interest. The authors did not declare any conflicts of interest.

Funding. The study had no sponsors.

Acknowledgments. The authors are grateful to the organizing committee of the project “Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation”, representatives of regional CF centers, patients, and their representatives for the information provided (<http://mukoviscidoz.org/>).

For citation: Shadrina V.V., Voronkova A.Yu., Starinova M.A., Kashirskaya N.Yu., Simonova O.I., Sergienko D.F., Semykin S.Yu., Konratyeva E.I. The effect of age and genotype on lung function in children with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 159–166 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166

Муковисцидоз (МВ) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, которое приводит к снижению функции внешнего дыхания (ФВД) в результате нарушения синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR), что ассоциировано с нарушением работы хлорных каналов. Ген *CFTR* картирован в хромосоме 7q31, содержит около 190 килобаз ДНК с кодирующей областью, состоящей из 27 экзонов. В настоящее время известно более 300 различных патогенных вариантов *CFTR*, ассоциированных с развитием заболевания [1]. В зависимости от механизма, нарушающего функцию белка CFTR, генетические варианты гена *CFTR* подразделяются на 5–7 классов [2]. Генетические варианты I–III классов оказывают гораздо более сильное влияние на функцию белка CFTR по сравнению с таковыми последующих классов и ассоциированы с классическим МВ. [3]. При наличии у пациента генетического варианта IV или V класса клинически заболевание может протекать с «мягким» фенотипом, т. е. сохранной функцией поджелудочной железы [4, 5]. Согласно статистическим данным, в России пациенты с «мягкими» генотипами *CFTR* встречаются достаточно часто — по данным Национального регистра пациентов с МВ (2018), выявлены у 23,0 % пациентов [6]. В то же время в некоторых регионах (Приволжский федеральный округ) доля пациентов с генетическими вариантами IV или V классов достигает > 30 % [7, 8]. Патогенное влияние «тяжелых» вариантов *CFTR* на поджелудочную железу достаточно хорошо изучено [1], однако остаются спорными и дискуссионными вопросы в отношении влияния генотипов на степень поражения бронхолегочной системы, особенно в детском возрасте.

Оценка функции легких имеет большое прогностическое значение при наблюдении пациентов с МВ. Согласно стандартам оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями легких, определение функциональных показателей по данным спирометрии является «золотым стандартом», отражающим степень скомпрометированной легочной функции. Спирометрия — один из простых и доступных мето-

дов оценки функции легких у пациентов, начиная с 5–6-летнего возраста, когда возможно выполнение адекватных дыхательных паттернов, предусмотренных методикой [9]. По данным Российского регистра пациентов с МВ показано, что с возрастом при МВ функция легких неуклонно снижается [6]. Вариабельность показателей ФВД неоднократно оценивалась в зависимости от характера респираторной микробиоты, нутритивного статуса, сроков и объема терапии, однако изучение ФВД в возрастном аспекте при МВ у детей в зависимости от генотипа в России ранее не проводилось.

Целью работы явилась оценка степени и характера изменений показателей ФВД у детей с МВ в зависимости от возраста и генетического класса вариантов *CFTR* по данным спирометрии.

Материалы и методы

В ходе многоцентрового (включены данные по пациентам с МВ из 81 региона Российской Федерации) ретроспективного исследования проанализированы лучшие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у детей ($n = 880$: 49,3 % — женского пола) в возрасте 6–18 лет по данным Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации (2018) [6]. В качестве группы сравнения оценивались показатели спирометрии у взрослых пациентов ($n = 496$: 50,8 % — женского пола; средний возраст — $26,6 \pm 6,7$ года; медиана (*Me*) — 25,3 (9,2) года).

Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» 20.12.12 одобрен Комитетом по Этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова». Участниками исследования и / или их законными представителями подписано информированное согласие.

Оценка спирометрии проводилась с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества [10] и рекомендаций Американского торакального (*American Thoracic Society*) и Европей-

ского респираторного (*European Respiratory Society*) обществ [11]. Показатели ФВД оценивались в 3 возрастных группах — 6–10 ($n = 426$), 11–14 ($n = 307$) и подростков 15–18 ($n = 147$) лет.

В исследование вошли только пациенты с МВ с идентифицированным генотипом. За «мягкий» генотип принималось наличие у ребенка хотя бы 1 варианта *CFTR* IV или V класса, за «тяжелый» — *CFTR*-аллелей классов I / I, I / II, II / II, II / III или III / III [1].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics (версия 26.0). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или Me , интерквартильный размах (IQR). Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна–Уитни, критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера, критерия Краскела–Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам сравнительного анализа выявлено, что основные показатели ФВД, такие как ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей были статистически значимо выше, чем у больных взрослой когорты (табл. 1).

При изучении влияния генетических классов (*CFTR*) при МВ на показатели ФВД в общей группе детей в возрасте 6–18 лет выявлено, что при «тяжелом» генотипе показатели ФВД были статистически значимо ниже, чем у детей с «мягким» генотипом (табл. 2).

При анализе показателей ФВД у детей с МВ в различные возрастные периоды выявлено, что в возрасте 6–10 лет показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ были достоверно выше, чем в раннем и позднем подростковом периоде ($p < 0,001$ — согласно критерию Краскела–Уоллиса при сравнении 3 групп).

Согласно полученным данным, пациенты с «тяжелыми» генотипами уже в возрасте 6–10 лет статистически значимо уступали своим сверстникам с «мягкими» вариантами (*CFTR*) по ОФВ₁ (табл. 3). Снижение

Таблица 1
Сравнительная характеристика показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких у детей и взрослых пациентов с муковисцидозом; %_{долж.}

Table 1
Comparison of Forced Expiratory Volume in one second and forced vital capacity in children and adults with cystic fibrosis; %_{pred.}

Когорта	n	Группа	ОФВ ₁		ФЖЕЛ	
			$M \pm SD$	Me (IQR)	$M \pm SD$	Me (IQR)
Дети	880	1-я	85,9 $\pm$ 22,0	88,0 (28,1)	89,2 $\pm$ 19,7	91,0 (25,0)
Взрослые	496	2-я	61,3 $\pm$ 26,7	59,1 (42,6)	78,0 $\pm$ 23,8	80,0 (37,5)
p_{1-2}			< 0,001		< 0,001	

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; IQR — интерквартильный размах.

Таблица 2
Влияние генотипа на показатели функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом; %_{долж.}

Table 2
Influence of genotype on lung function in children with cystic fibrosis; %_{pred.}

Генотип	Группа	n (%)	ОФВ ₁		ФЖЕЛ	
			$M \pm SD$	Me (IQR)	$M \pm SD$	Me (IQR)
«Тяжелый»	1-я	725 (82,4)	84,6 $\pm$ 21,8	87,0 (29,0)	88,1 $\pm$ 19,5	90,4 (25,0)
«Мягкий»	2-я	155 (17,6)	92,4 $\pm$ 21,8	92,0 (31,2)	94,1 $\pm$ 19,8	95,0 (25,9)
p_{1-2}			< 0,001		0,001	

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; IQR — интерквартильный размах.

Таблица 3
Влияние генотипа на показатели функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом в возрасте 6–10 лет; %_{долж.}

Table 3
Influence of genotype on lung function in children with cystic fibrosis aged 6 to 10 years; %_{pred.}

Генотип	Группа	n (%)	ОФВ ₁		ФЖЕЛ	
			$M \pm SD$	Me (IQR)	$M \pm SD$	Me (IQR)
«Тяжелый»	1-я	346 (81,2)	89,8 $\pm$ 19,1	91,0 (25,0)	91,5 $\pm$ 17,8	94,0 (22,0)
«Мягкий»	2-я	80 (18,8)	95,6 $\pm$ 18,5	94,7 (28,4)	95,7 $\pm$ 16,6	95,5 (23,5)
p_{1-2}			0,039		0,146	

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; IQR — интерквартильный размах.

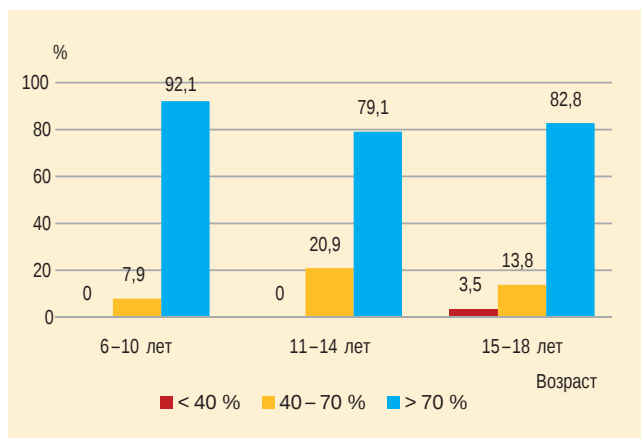


Рис. 1. Распределение детей (%) с «мягкими» генотипами в зависимости от показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в различные возрастные периоды
Figure 1. Distribution of children (%) with “mild” genotypes by the forced expiratory volume in one second in the different age groups

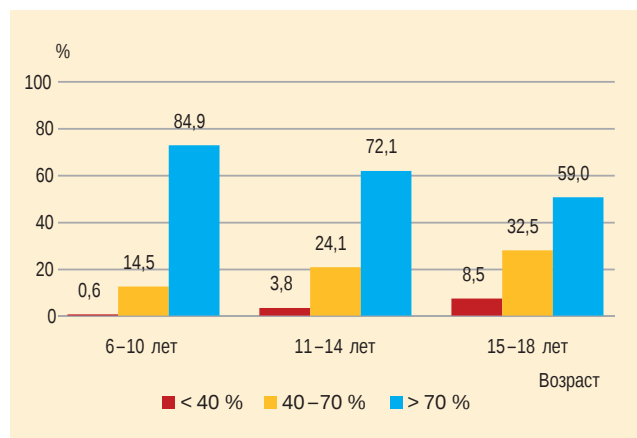


Рис. 2. Распределение детей (%) с «тяжелыми» генотипами в зависимости от показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в различные возрастные периоды
Figure 2. Distribution of children (%) with “severe” genotypes by the forced expiratory volume in one second in the different age groups

скоростных значений ($ОФВ_1$) < 70 % от нормативных значений при «мягких» генотипах встречались значительно реже – у 7,9 % детей, чем при «тяжелых» (в 20,5 % случаев) (рис. 1, 2).

У детей в возрасте 11–14 лет показатели $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ как при «тяжелом», так и при «мягком» генотипах снижались, что связано с прогрессированием заболевания, ассоциированным с развитием фиброзных изменений, формированием бронхоэктазов и необратимым бронхообструктивным синдромом (рис. 3, 4). Несмотря на то, что абсолютные показатели, отражающие ФВД при «мягком» генотипе, были значительно выше, чем при «тяжелом», статистически значимых различий

между ними не получено (табл. 4). Показатели $ОФВ_1$ < 70 % ^{долж.} при «мягких» генотипах отмечены у 20,9 % детей, при «тяжелых» – у 27,9 % (рис. 1, 2). Известно, что подростковый период, помимо пубертатного развития, сопровождается нарастанием эмоциональных и поведенческих проблем, связанных с самоутверждением, склонностью к эмоциональной лабильности, конфликтам с родителями и другими изменениями. Подростки с хроническими заболеваниями могут переживать данный возрастной период особенно тяжело [12, 13]. В работе *L. Welsh et al.* (2014) также показано, что наибольшая скорость снижения $ОФВ_1$ при МВ наблюдалась в подростковом возрасте [14].

Таблица 4
Влияние генотипа на показатели функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом в возрасте 11–14 лет; % ^{долж.}

Table 4
Influence of genotype on lung function in children with cystic fibrosis aged 11 to 14 years; % ^{pred.}

Генотип	Группа	n (%)	ОФВ ₁		ФЖЕЛ	
			M ± SD	Me (IQR)	M ± SD	Me (IQR)
«Тяжелый»	1-я	263 (85,7)	80,6 ± 21,1	84,0 (30,0)	85,2 ± 20,1	88,0 (26,0)
«Мягкий»	2-я	44 (14,3)	86,1 ± 22,8	89,0 (27,7)	88,8 ± 22,9	92,6 (31,3)
p_{1-2}			0,124		0,175	

Примечание: $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; IQR – интерквартильный размах.

Таблица 5
Влияние генотипа на показатели функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом 15–18 лет; % ^{долж.}

Table 5
Influence of genotype on lung function in children with cystic fibrosis aged 15 to 18 years; % ^{pred.}

Генотип	Группа	n (%)	ОФВ ₁		ФЖЕЛ	
			M ± SD	Me (IQR)	M ± SD	Me (IQR)
«Тяжелый»	1-я	116 (78,9)	78,2 ± 26,8	79,5 (41,8)	84,8 ± 21,7	87,0 (32,3)
«Мягкий»	2-я	31 (21,1)	92,9 ± 26,6	95,0 (36,0)	97,4 ± 22,1	100,0 (24,0)
p_{1-2}			0,007		0,006	

Примечание: $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; IQR – интерквартильный размах.

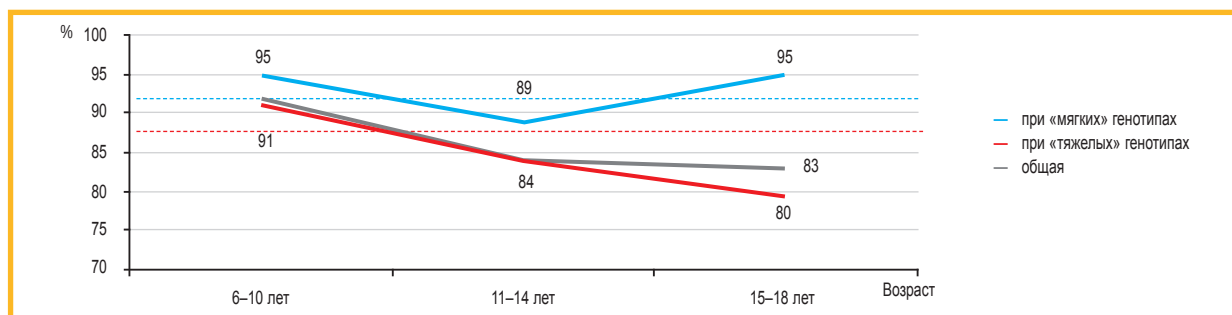


Рис. 3. Показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (Me , %) у детей с муковисцидозом в различные возрастные периоды
Примечание: синяя пунктирная линия – Me показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в общей группе детей 6–18 лет с «мягкими» генотипами; красная пунктирная линия – Me показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в общей группе детей 6–18 лет с «тяжелыми» генотипами.

Figure 3. Forced Expiratory Volume in one second (Me , %) in cystic fibrosis children in different age periods

Note: blue dashed line – Me of forced expiratory volume in one second in the general group of children 6 – 18 years old with “mild” genotypes; red dotted line – Me of forced expiratory volume in one second in the general group of children 6 – 18 years old with “severe” genotypes.

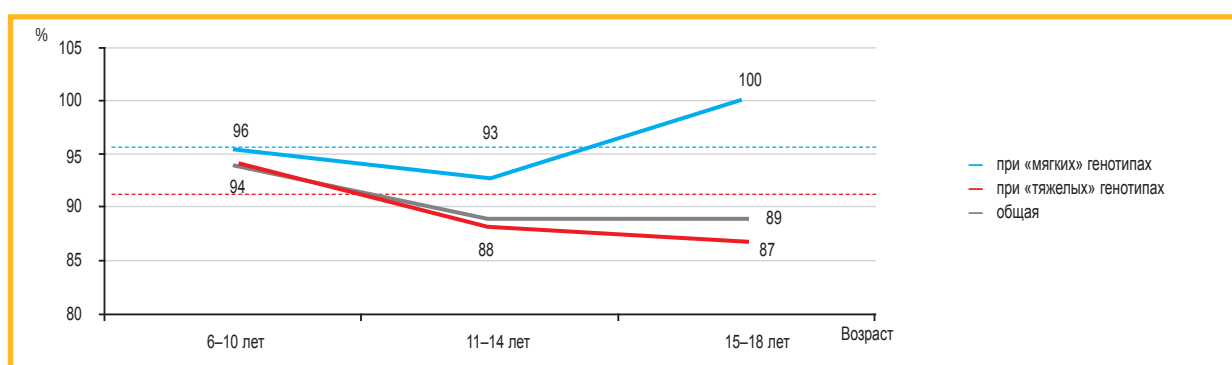


Рис. 4. Показатели форсированной жизненной емкости легких (Me , %) у детей с муковисцидозом в различные возрастные периоды
Примечание: синяя пунктирная линия – Me форсированной жизненной емкости легких в общей группе детей 6–18 лет с «мягкими» генотипами; красная пунктирная линия – Me форсированной жизненной емкости легких в общей группе детей 6–18 лет с «тяжелыми» генотипами.

Figure 4. Forced vital capacity data (Me , %) in cystic fibrosis children in different age periods

Note: blue dashed line – Me of forced vital capacity in the general group of children 6 – 18 years old with “mild” genotypes; red dotted line – Me of forced vital capacity in the general group of children 6 – 18 years old with “severe” genotypes.

Согласно полученным результатам, в старшем подростковом возрасте (15–18 лет) показатели $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ при «тяжелых» генотипах оставались значительно ниже нормы (табл. 5; рис. 3, 4). При наличии у пациентов «мягкого» генотипа показатели $ФВД$ были выше таковых в возрасте 11–14 лет и так же статистически значимо различались с таковыми у пациентов с «тяжелыми» генотипами (табл. 5). Показатель $ОФВ_1 < 70\%$ долж. при «мягких» генотипах отмечен у 17,3 % детей, при «тяжелых» – у 41,0 % (рис. 1, 2).

Обсуждение

Снижение показателей $ОФВ_1$ выражено обструктивным типом вентиляционных нарушений, обусловленным затруднением прохождения воздуха по дыхательным путям вследствие аэродинамического сопротивления. Причины нарушения бронхиальной проходимости могут быть разными. Среди органических причин – развитие перибронхиального фиброза, рубцовое сужение и др., функциональных нарушений – спазм гладкой мускулатуры бронхов, увеличение количества вязкой мокроты в бронхах, воспалительный отек слизистой бронхов, экспираторный коллапс мелких

бронхов [15]. Вероятнее всего, при «тяжелых» генотипах, в связи с тем, что $ФВД$ ухудшалась с возрастом без тенденции к восстановлению, быстрее формировались органические поражения бронхов в раннем подростковом возрасте, при «мягких» генотипах изменения могут сохранять функциональный характер и способность к восстановлению.

В исследовании не учитывались факторы, которые могли оказать влияние на $ФВД$, такие как нутритивный статус, хроническая инфекция, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, недостаточность поджелудочной железы, сахарный диабет [16]. Кроме того, показана возможность нелинейного снижения $ОФВ_1$ при МВ [3].

Продемонстрировано негативное влияние вариантов гена *CFTR* I и II классов на $ФВД$ [17]. Однако вклад «мягких» вариантов *CFTR* в $ФВД$ остается неизученным. Например, в исследовании *G.J. Leung* (2019) скорость снижения $ОФВ_1$ у детей с «мягкими» генотипами была сопоставима с таковой у носителей *F508del* в гомозиготном состоянии, а у взрослых пациентов с «мягкими» генотипами отмечена более низкая скорость снижения $ОФВ_1$ в сравнении с таковой у носителей *F508del* в гомозиготном состоянии [18].

Полученные данные о снижении ФВД в подростковом возрасте имеют особое значение. По результатам исследования T.GLiou et al. ($n = 20\,664$) показано, что максимальное снижение ОФВ₁ наблюдалось у подростков с МВ в возрасте 14–15 лет [19]. Проведенное исследование и данные литературы свидетельствуют о необходимости совершенствования программ наблюдения пациентов в подростковом возрасте.

Заключение

По результатам анализа регистра пациентов с МВ установлено следующее:

- показатели ОФВ₁ у детей с «тяжелыми» генотипами в возрасте 6–10 лет были статистически значимо ниже, чем у сверстников с «мягкими» генотипами;
- у детей как с «тяжелыми», так и с «мягкими» генотипами в раннем подростковом периоде наблюдалось снижение показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Однако в возрасте 15–18 лет при «мягких» генотипах показатели ФВД были выше по сравнению с таковыми в 11–14 лет. При «тяжелых» генотипах показатели ФВД в каждой последующей возрастной группе снижались.

По результатам исследования показана необходимость регулярного динамического наблюдения пациентов с МВ с регулярным контролем респираторной функции для своевременной коррекцией терапии, в особенности в подростковом возрасте.

Литература

1. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
2. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. *Act. Paediatr.* 2020; 109: 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
3. de Gracia J., Mata F., Álvarez A. et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax.* 2005; 60 (7): 558–563. DOI: 10.1136/thx.2004.031153.
4. McKone E.F., Goss C.H., Aitken M.L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006; 130 (5): 1441–1447. DOI: 10.1378/chest.130.5.1441.
5. Шадрина В.В., Красовский С.А., Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г. Эпидемиологические и клинические особенности «Средне-Уральского» патогенного варианта нуклеотидной последовательности L138ins в гене CFTR при муковисцидозе. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020; 15 (2): 283–288. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15069.
6. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf
7. Шадрина В.В., Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г. и др. Основная клинико-лабораторная и генетическая характеристика пациентов с муковисцидозом, проживающих на территории Пермского края, других регионов Приволжского федерального округа и Центрального федерального округа России. *Пермский медицинский журнал.* 2020; 37 (1): 48–62. DOI: 10.17816/pmj37148-62.
8. Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г., Шадрина В.В., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом Приволжского федерального округа Российской Федерации за 2017 год. Пермь: Издательство ПНИПУ; 2020. Доступно на: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_07000426921/
9. ECFS. ECFS Patient Registry. Updated February 13, 2019. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project>
10. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
11. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–337. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
12. Медицинские вопросы и проблемы подростков, больных муковисцидозом (Пер. с англ.). СПб: Прогресс книга; 2014.
13. Фурман Е.Г., Шадрина В.В., Винокурова Л.Н. и др. Коммуникативные навыки студентов педиатрического факультета. В кн.: Деонтологическое воспитание и формирование коммуникативных навыков у обучающихся в медицинском университете: Материалы учебно-методической конференции. Пермь: ПГМУ им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава РФ; 2019: 160–165.
14. Welsh L., Robertson C.F., Ranganathan S.C. Increased rate of lung function decline in Australian adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (9): 873–877. DOI: 10.1002/ppul.22946.
15. Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю. и др. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности. *Пульмонология.* 2018; 28 (4): 391–398. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398.
16. Kerem E., Viviani L., Zolin A. et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (1): 125–133. DOI: 10.1183/09031936.00166412.
17. Geborek A., Hjelte L. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (3): 187–192. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.01.005.
18. Leung G.J., Cho T.J., Kovesi T. et al. Variation in lung function and nutritional decline in cystic fibrosis by genotype: An analysis of the Canadian cystic fibrosis registry. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (2): 255–261. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.06.007.
19. Liou T.G., Elkin E.P., Pasta D.J. et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9 (4): 250–256. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.04.002.

Поступила: 01.02.21

Принята к печати: 15.02.21

References

- Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
- De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. *Act. Paediatr.* 2020; 109: 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
- de Gracia J., Mata F., Álvarez A. et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax.* 2005; 60 (7): 558–563. DOI: 10.1136/thx.2004.031153.
- McKone E.F., Goss C.H., Aitken M.L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006; 130 (5): 1441–1447. DOI: 10.1378/chest.130.5.1441.
- Shadrina V.V., Krasovskiy S.A., Kondratyeva E.I., Furman E.G. [Epidemiological and clinical features of “Middle-Urals” Variant L138ins in cystic fibrosis]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; 15 (2): 283–288. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15069 (in Russian).
- Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Russian Federation cystic fibrosis patients Registry. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf (in Russian).
- Shadrina V.V., Kondratyeva E.I., Furman E.G. et al. [Basic clinical, laboratory and genetic characteristics of patients with cystic fibrosis living in the territory of the Perm Krai, other regions of the Volga federal district of the federal district and central region]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2020; 37 (1): 48–62. DOI: 10.17816/pmj37148-62 (in Russian).
- Kondratyeva E.I., Furman E.G., Shadrina V.V., eds. [Cystic fibrosis registry of Volga Federal district 2017]. Perm: Izdatel'stvo PNIPU; 2020. Available at: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_07000426921/ (in Russian).
- ECFS. ECFS Patient Registry. Updated: February 13, 2019. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project>
- Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
- Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–337. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
- [Healthcare issues and challenges in adolescents with cystic fibrosis]. (Translation from English). St. Petersburg: Progress kniga; 2014 (in Russian).
- Furman E.G., Shadrina V.V., Vinokurova L.N. et al. [Communication skills of students of the pediatric faculty]. In.: [Deontological education and the formation of communication skills among students at a medical university: Materials of the educational-methodical conference]. Perm: PGMU im. akad. E.A.Vagnera Minzdrava RF; 2019: 160–165 (in Russian).
- Welsh L., Robertson C.F., Ranganathan S.C. Increased rate of lung function decline in Australian adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (9): 873–877. DOI: 10.1002/ppul.22946.
- Savushkina O.I., Chernyak A.V. et al. [A role of impulse oscillometry for diagnosis of mild bronchial obstruction]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 391–398. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398 (in Russian).
- Kerem E., Viviani L., Zolin A. et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (1): 125–133. DOI: 10.1183/09031936.00166412.
- Geborek A., Hjelte L. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (3): 187–192. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.01.005.
- Leung G.J., Cho T.J., Kovesi T. et al. Variation in lung function and nutritional decline in cystic fibrosis by genotype: An analysis of the Canadian cystic fibrosis registry. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (2): 255–261. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.06.007.
- Liou T.G., Elkin E.P., Pasta D.J. et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9 (4): 250–256. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.04.002.

Received: February 01, 2021

Accepted for publication: February 15, 2021

Информация об авторах / Author Information

Шадрина Вера Владиславовна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вagnera» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>)

Vera V. Shadrina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Academician E.A.Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>)

Воронкова Анна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Старнинова Марина Александровна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: registrycfrf@gmail.com

Marina A. Starinova, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: registrycfrf@gmail.com

Каширская Наталия Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

tution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Симонова Ольга Игоревна — д. м. н., врач-педиатр, заведующая пульмонологическим отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (910) 468-87-89; oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Ol'ga I. Simonova — Doctor of Medicine, Pediatrician, Head of the Pulmonary Department, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia, Professor, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (910) 468-87-89; e-mail: oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-000223679920>)

Сергиенко Диана Фикретовна — д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 728-04-21; e-mail: gazken@rambler.ru

Diana F. Sergienko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru

Семькин Сергей Юрьевич — к. м. н., заведующий педиатрическим отделением Обособленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова»» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 936-91-33; e-mail: dr.semykin@mail.ru

Sergey Yu. Semykin, Candidate of Medicine, Head of the Pediatric Department, Russian Children's Clinical Hospital of N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia tel.: (495) 936-91-33; e-mail: dr.semykin@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Шадрина В.В. — обзор публикаций по теме статьи, набор материала, проведение спирометрии, написание текста рукописи, обсуждение (20 %)

Воронкова А.Ю. — сбор материала, проведение спирометрии, подготовка базы данных (10 %)

Старинова М.А. — подготовка базы данных, статистическая обработка данных (15 %)

Симонова О.И. — набор материала, проведение спирометрии, редактирование текста рукописи (10 %)

Сергиенко Д.Ф. — сбор материала, проведение спирометрии, редактирование текста рукописи (10 %)

Семькин С.Ю. — сбор материала, проведение спирометрии (10 %)

Каширская Н.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи (10 %)

Кондратьева Е.И. — идея, научное руководство, дизайн, сбор материала, проведение спирометрии, редактирование текста рукописи (15 %)

Authors Contribution

Shadrina V.V. — review of publications on the topic of the article, recruiting of material, implementation of spirometry, writing the text of the manuscript, discussion (20%)

Voronkova A.Yu. — recruiting of material, implementation of spirometry, database preparation (10%)

Starinova M.A. — database preparation, statistical data processing (15%)

Simonova O.I. — recruitment of material, implementation of spirometry, editing the text of the manuscript (10%)

Sergienko D.F. — recruiting of material, implementation of spirometry, editing the text of the manuscript (10%)

Semykin S.Yu. — recruiting of material, implementation of spirometry (10%)

Kashirskaya N.Yu. — review of publications on the topic of the article, editing the text of the manuscript (10%)

Kondratyeva E.I. — idea, scientific leadership, design, recruiting of material, implementation of spirometry, editing the text of the manuscript (15%)

Использование функциональных тестов для оценки остаточной активности канала CFTR и индивидуального подбора эффективных CFTR-модуляторов для лечения пациентов с муковисцидозом с «мягким» и «тяжелым» генетическими вариантами

Е.Л.Амелина^{1,2}, А.С.Ефремова¹ ✉, Ю.Л.Мельяновская¹, Н.В.Булатенко¹, Т.Б.Бухарова¹,
Н.Ю.Каширская¹, С.А.Красовский¹⁻³, Д.В.Гольдштейн¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Резюме

Новые функциональные методы исследования активности канала CFTR — определение разности кишечных потенциалов (ОРКП) и форсколиновый тест на кишечных органоидах, получаемых из ректальных биоптатов больных муковисцидозом (МВ), приняты в ведущих лабораториях мира для научной и клинической работы. **Целью** исследования явилась оценка возможности применения новейших функциональных методик у взрослых больных МВ — носителей генетических вариантов гена *CFTR* — N1303K и R334W. **Материалы и методы.** Получены ректальные биоптаты у пациенток с МВ ($n = 2$) в возрасте 36 и 27 лет с генотипом CFTR R334W/F508del и N1303K/3821delT соответственно. Проведены ОРКП и форсколиновый тест на кишечных органоидах; полученные результаты сопоставлены с клиническими данными. **Результаты.** По результатам ОРКП подтверждено, что генетический вариант R334W является «мягким», с сохранением высокой остаточной функциональной активности канала CFTR, тогда как генетический вариант N1303K является «тяжелым» и приводит к утрате рабочего белка CFTR, что соответствует представленной клинической картине. Результаты форсколинового теста свидетельствуют о том, что вариант R334W хорошо поддается коррекции CFTR-модуляторами. Потенциатор VX-770 и корректор VX-809 оказывают слабое действие на стимуляцию форсколином органоидов при генетическом варианте N1303K. **Заключение.** Использование метода ОРКП и форсколинового теста на кишечных органоидах позволяет количественно оценить работу белка CFTR и *in vitro* определить эффективность таргетной терапии у пациентов с МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, генетические варианты CFTR, определение разности кишечных потенциалов, кишечные органоиды, форсколиновый тест, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена на средства государственного задания для Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» и при финансовой поддержке благотворительного фонда «Острова».

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессору Е.И.Кондратьевой за консультативную помощь при подготовке статьи.

Для цитирования: Амелина Е.Л., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Гольдштейн Д.В. Использование функциональных тестов для оценки остаточной активности канала CFTR и индивидуального подбора эффективных CFTR-модуляторов для лечения пациентов с муковисцидозом с «мягким» и «тяжелым» генетическими вариантами. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 167–177. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-167-177

Functional tests for assessment of residual CFTR channel activity and personalized selection of efficacious CFTR-modulators for cystic fibrosis patients with ‘mild’ and ‘severe’ genetic variants

Elena L. Amelina^{1,2}, Anna S. Efremova¹ ✉, Yuliya L. Melyanovskaya¹, Natal'ya V. Bulatenko¹,
Tat'yana B. Bukharova¹, Nataliya Yu. Kashirskaya¹, Stanislav A. Krasovskiy¹⁻³, Dmitriy V. Goldshtein¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Abstract

Intestinal current measurement (ICM) and forskolin-induced swelling (FIS) assay in human intestinal organoids from rectal biopsies of cystic fibrosis (CF) patients are the new functional tests for assessment of CFTR channel activity that are widely used in the leading laboratories worldwide for scientific and clinical studies. **The aim** of the study was to assess the use of the new functional tests in adult CF patients with identified N1303K and R334W *CFTR* gene variants. **Methods.** Rectal suction biopsies were obtained from the two CF patients aged 36 and 27 years with N1303K/3821delT and R334W/F508del *CFTR* mutations, respectively. Results of the ICM and FIS assay in intestinal organoids were compared to the clinical data. **Results.** ICM has demonstrated that R334W is a 'mild' genetic variant with high residual CFTR channel activity. At the same time, N1303K is a 'severe' genetic variant and leads to a severe loss of CFTR channel function. These findings correlate with the clinical data. CFTR modulators compensate for the reduced activity of the R334W *CFTR* variant, as shown by the FIS assay. But there was a limited response of the forskolin-stimulated organoids to VX-770 potentiator and VX-809 corrector in the cells with N1303K genetic variant. **Conclusion.** ICM and FIS assay in human intestinal organoids are reliable methods for quantification of CFTR channel activity. They can also predict the efficacy of the targeted therapy in CF patients *in vivo*.

Key words: cystic fibrosis, genetic variants CFTR, intestinal current measurements, intestinal organoids, forskolin-induced swelling assay, targeted therapy

Conflicts of interest. The authors did not declare any conflicts of interest.

Funding. This study was supported by the state assignment of Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Center for Medical Genetics», Russian Academy of Science and received financial support from the «Ostrova» foundation.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to Professor Elena I. Kondratyeva for her consultations during the preparation of this manuscript.

For citation: Amelina E.L., Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L., Bulatenko N.V., Bukharova T.B., Kashirskaya N.Yu., Krasovskiy S.A., Goldshtein D.V. Functional tests for assessment of residual CFTR channel activity and personalized selection of efficacious CFTR-modulators for cystic fibrosis patients with 'mild' and 'severe' genetic variants. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 167–177 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-167-177

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, — моногенное заболевание, вызванное мутацией гена *CFTR*. В результате мутации гена происходит нарушение синтеза, структуры и функции белка CFTR — трансмембранного регулятора проводимости МВ. Это нарушает проницаемость хлорных каналов эпителиальных клеток, уменьшается или прекращается транспорт ионов хлора через апикальную мембрану клетки, абсорбция ионов натрия увеличивается, вызывая поступление в клетку воды и обезвоживая слизь на поверхности железистого эпителия. Вырабатываемый секрет становится густым и вязким, развивается системная экзокринопатия. Новейшее достижение в терапии МВ — таргетная терапия — основана на патогенетическом подходе к лечению и непосредственно воздействует на функцию белка CFTR. При таргетной терапии, в отличие от симптоматической, корректируется молекулярный дефект белка CFTR и демонстрируется высокая клиническая эффективность [1].

Решение о применении CFTR-модуляторов осложнено у пациентов с редкими мутациями CFTR, не включенных в список генетических вариантов, разрешенных к терапии CFTR-потенциаторами и корректорами. Применение метода определения разности кишечных потенциалов (ОРКП) и форсколинового теста на кишечных органоидах, получаемых из ректальных биоптатов пациентов, обеспечивает персонализированный подход при подборе *in vitro* таргетной терапии всем пациентам с МВ, включая носителей редких генетических вариантов.

По данным Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации (2018) [2], генетические варианты гена *CFTR* N1303K (с.3909C>G, р.(Asn1303Lys)) и R334W (с.1000C>T, р.(Arg334Trp)) находятся на 9-й и 13-й позициях, их аллельная частота составляет 1,55 и 0,90 % соответственно, что определяет интерес к представленным методикам и клиническим наблюдениям.

Материалы и методы

Метод ОРКП используется для диагностики функции CFTR, позволяя дифференцировать мутации без детектируемой активности CFTR и мутации с остаточной активностью CFTR.

Исследование по методу ОРКП проводилось согласно европейским стандартным операционным процедурам V2.7_26.10.11 [3, 4] на клинической базе научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова».

Алгоритм работы состоит из нескольких этапов и описан в литературе [5]:

- 1-й этап — калибровка оборудования (VCC MC 8B421 *Physiologic Instrument, San Diego, США*);
- 2-й этап — установка биоптатов (забор 3 биоптатов проводился с использованием оборудования *Olympus Disposable EndoTherapy EndoJaw Biopsy forceps* (model FB-23OU) согласно инструкции) и заполнение камер раствором буфера *Meyler*;
- 3-й этап — добавление стимуляторов в последовательности: амилорид (натриевый канал), форсколин / IBMX (хлорный канал), гинестеин (хлорный канал), карбахол (кальциевый канал), ΔISC (анионный транспорт) и в конце — гистамин (кальциевый канал). Исследование заканчивалось после записи базального тока короткого замыкания.

В группу контроля вошли здоровые добровольцы. Пациенты с МВ, гомозиготные по F508del, вошли в группу сравнения (F508del/F508del) [5].

Стабильные культуры органоидов получены по методикам, приведенным в работах [6–9]. Подробное описание методов получения культур приведено в работе *A.M.Vonk et al.* [9]. До забора биоптатов каждый пациент подписал добровольное согласие на проведение исследований. Для получения культуры органоидов достаточно 2–3 биоптатов. За счет деления

стволовых клеток, находящихся в криптах, образуется первичная культура органоидов. Для выделения крипт ткань обрабатывается 10 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (*Thermo Fisher Scientific*, США) в течение 40 мин. Затем крипты осаждаются центрифугированием при 130 g в течение 5 мин при 4 °C. На всех этапах культивирования крипты и органоиды выращивались в каплях Матригеля (*Corning*, США). В ростовой среде для органоидов содержались Advanced DMEM/ F12 (20 %; *Thermo Fisher Scientific*, США), B27 (*Life Technologies: Gibco*, США), никотинамид (*Sigma-Aldrich*, США), N-ацетилцистеин (*Sigma-Aldrich*, США), mEGF (*Prospec*), A83-01 (*Tocris*, Великобритания), SB 202190 (*Sigma-Aldrich*, США) и примоцин (*InvivoGen*, США), а также 50-, 20- и 10%-ные среды, обогащенные факторами роста Wnt-3A, R-spondin и Noggin соответственно. Подробное описание получения кондиционированных сред приводится в работах *S.F.Boj* и *A.M.Vonk et al.* [8, 9]. При культивировании крипт дополнительно использовались гентамицин (*Life Technologies, Gibco*, США) и ванкомицин (*Sigma-Aldrich*, США). Пересев органоидов путем механического разрушения проводился 1 раз в 6–8 дней после их разрастания и появления множества почкующихся структур.

Для форсколинового теста органоиды высевались в 96-луночные планшеты по ~50 органоидов в 1 капле Матригеля. На этапе посева в соответствующие лунки добавлялся корректор VX-809 (*Selleckchem*, США). Через 24 ч проводилось окрашивание *Calcein AM* (*Biotium*) и обработка в течение 60 мин форсколином с использованием рабочих концентраций 0,02; 0,128; 0,8 и 5 мкМ. Одновременно с форсколином добавлялся потенциатор VX-770 (*Selleckchem*, США). Съемка проводилась при помощи микроскопа *Observer D1* (*Zeiss*, Германия). Результаты анализировались при помощи программ *Image J*, *Sigma Plot 12.5* и *Microsoft Excel* (2007). Исследование проводилось в лаборатории стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова».

Результаты

При миссенс-мутации R334W происходит однонуклеотидная замена цитозина в положении 1 000 в 8-м экзоне гена *CFTR* на тимин, что ведет к замене аминокислоты аргинина в 334-м положении белка на триптофан. Вариант относится к IV классу. В базе *CFTR2* данный вариант занимает 34-е место по аллельной частоте и составляет 0,3 % [10].

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Н. 1984 года рождения с 18-летнего возраста наблюдается в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства с диагнозом МВ, преимущественно легочная форма, множественные бронхоэктазы; хроническое инфицирование дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

Из анамнеза известно, что бронхит, а затем пневмония как первые проявления заболевания со стороны респираторного тракта появились в возрасте 3 мес., диагноз установлен в мае 1996 г. в Обособленном структурном подразделении «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтишева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, подтвержден положительным потовым тестом (хлориды пота — 78,7 ммоль / л по Гибсону—Куку; норма — до 40 ммоль / л; пограничные значения — 40–60 ммоль / л; положительный — > 60 ммоль / л). С мая 1997 г. — инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa*. Выявлены 2 мутации в гене *CFTR*: F508del/R334W. С 18 лет определяется среднетяжелая степень бронхиальной обструкции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 60–50 %_{долж.}). Проводится ежедневная базисная и курсовая антибактериальная терапия. В марте 2008 г. родила дочь. Установлена постепенная деградация респираторной функции. С 2019 г. проводится кислородотерапия низкочастотным кислородом в ночное время. В настоящее время основными жалобами являются кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой (около 50 мл в сутки), одышка при небольшой физической нагрузке. При осмотре выявлено снижение показателей массы тела и роста (масса тела — 40 кг, рост — 150 см, индекс массы тела (ИМТ) — 17,7 кг / м²); при аускультации грудной клетки выявлены множественные разнотональные хрипы в легких; частота дыхательных движений — 22 в минуту, сатурация гемоглобина кислородом — 89 %, частота сердечных сокращений — 90 в минуту, артериальное давление — 115 / 70 мм рт. ст. Показатели спирометрии: нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу (ОФВ₁ — 0,92 л (32 %_{долж.}); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 1,82 л (62 %_{долж.}); ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 47 %). При компьютерной томографии органов грудной клетки во всех отделах обоих легких определяется расширение бронхов III–IV порядков с формированием множественных цилиндрических и варикозных бронхоэктазов, во многих определяется содержимое и перифокальная инфильтрация (рис. 1). В анализе мокроты — *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы до 2009 г. характеризовалась минимальными изменениями: уровень панкреатической эластазы — 250 мкг / г (норма — > 200 мкг / г), в январе 2019 г. (в возрасте 34 лет) — незначительное снижение до 197 мкг / г (норма — > 200 мкг / г).

Пациентка получает комплексную терапию, включая внутривенные и ингаляционные антибактериальные препараты в соответствии с антибиотикограммой, муколитическую, заместительную ферментную терапию, кинезотерапию. Однако несмотря на интенсивное лечение, продолжается стойкое снижение респираторной функции с нарастающей дыхательной недостаточностью. В генотипе пациентки найдена редкая миссенс-мутация R334W, для повышения эффективности проводимой терапии необходимо решить вопрос о возможности патогенетического лечения *CFTR*-модуляторами с предварительной оценкой ОРКП и результатов форсколинового теста на органоидах

для определения функции хлорного канала и ответа *in vitro* на CFTR-корректоры и потенциаторы.

Методом ОРКП получены следующие результаты (табл. 1, рис. 2): плотность тока короткого замыкания (ΔISC)

в ответ на введение амилорида (стимуляция натриевых каналов) составила $-7,67 \pm 3,21 \mu A / cm^2$. Изменение ΔISC в ответ на введение форсколина (стимуляция хлорных каналов) составило $6,83 \pm 1,24 \mu A / cm^2$. В ответ на введение

Таблица 1
Показатели плотности тока короткого замыкания при введении стимуляторов у пациента с вариантом R334W в геномине

Table 1
Parameters of short-circuit current density after addition of stimulants in a patient with the R334W gene variant

$\Delta ISC, \mu A / cm^2$	Амилорид	Форсколин / IBMX	Генистеин	Карбахол	DIDS	Гистамин
Биоптат:						
• 1	-12,5	8,5	0	26,5	0	21,5
• 2	-3,5	5	0	10,5	0	6,5
• 3	-7	7	0	19,5	0	16,5
$M \pm m$	$-7,67 \pm 3,21$	$6,83 \pm 1,24$	0	$18,83 \pm 5,67$	0	$14,83 \pm 5,4$
F508del/F508del	$-18,39 \pm 5,62$	$3,06 \pm 0,89$	$1,83 \pm 0,35$	–	$1,83 \pm 0,35$	$21,50 \pm 5,46$
Здоровые пациенты	$-7,67 \pm 1,76$	$26,72 \pm 2,66$	$2,08 \pm 0,38$	$117,44 \pm 4,32$	$1,92 \pm 0,37$	$109,76 \pm 8,18$

Примечание: DIDS (4,4-diisothiocyano stilbene-2,2'-disulfonic acid) – 4,4'-диизотиоцианатстильбен-2,2'-дисульфоновая кислота.

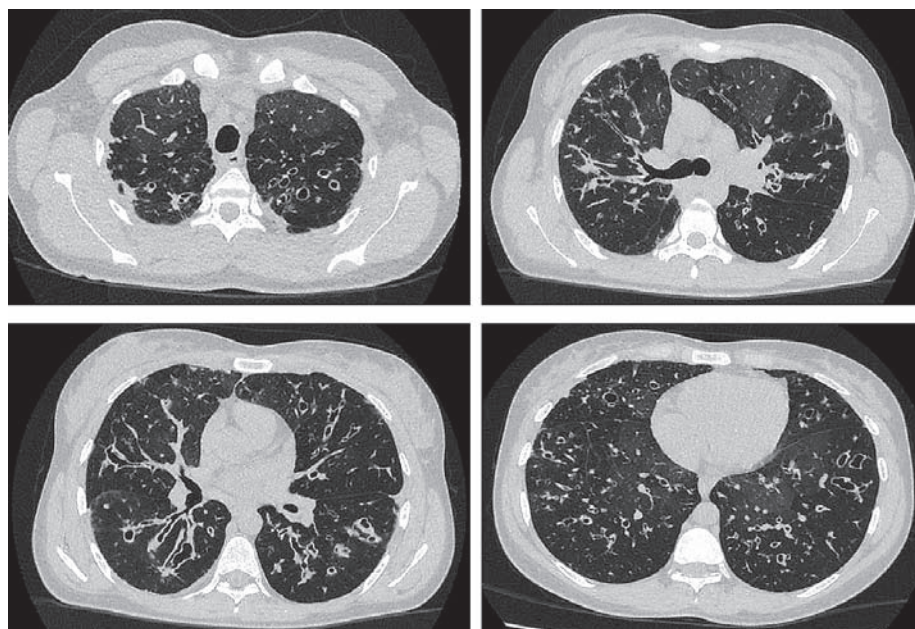


Рис. 1. Компьютерная томограмма пациентки Н. 1984 года рождения
Figure 1. Computed tomography scan of patient N., born in 1984

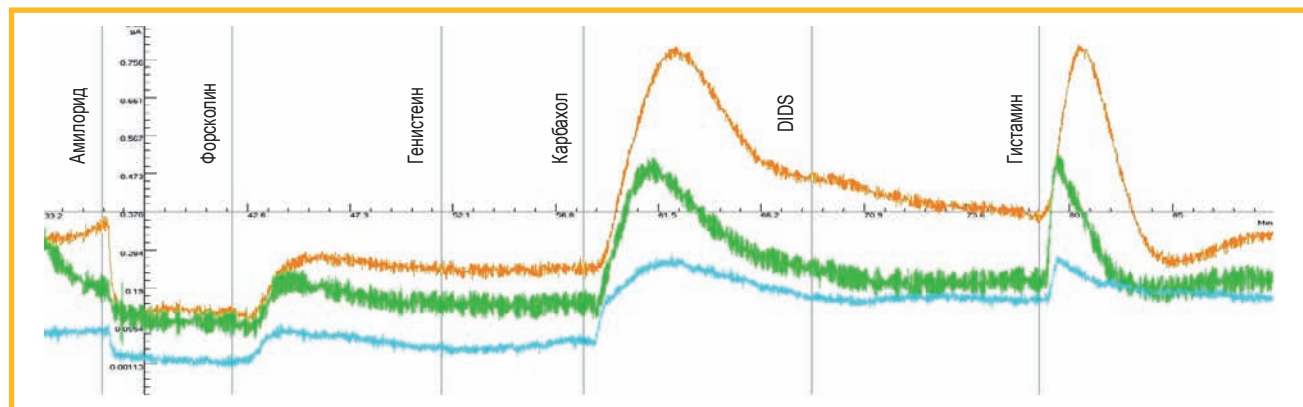


Рис. 2. Метод определения разности кишечных потенциалов. Пациент с генотипом F508del/R334W

Примечание: DIDS (4,4-diisothiocyano stilbene-2,2'-disulfonic acid) – 4,4'-диизотиоцианатстильбен-2,2'-дисульфоновая кислота; при введении амилорида выявлено снижение плотности тока короткого замыкания, ответ на форсколин / IBMX – ослабленный, на добавление карбахола наблюдалось изменение тока короткого замыкания в отрицательную, а на добавление гистамина – в положительную сторону.

Figure 2. Intestinal current measurements. Patient with F508del/R334W genotype

Note. With the addition of amiloride, a decrease in short circuit current (ΔISC) occurred. The response to forskolin/IBMX was weak. A negative change in the short circuit current was observed after the addition of carbachol, and a positive change, after histamine.

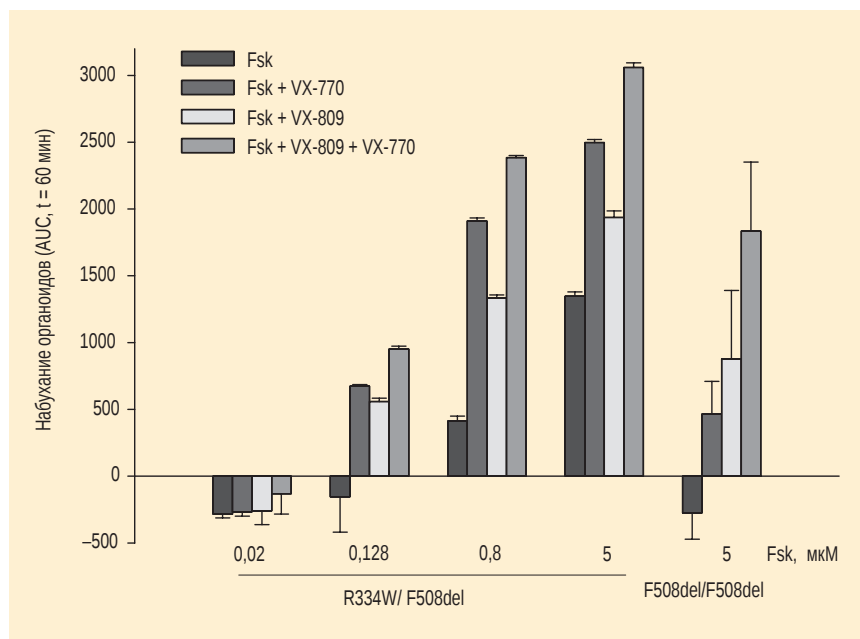


Рис. 3. Результаты количественной оценки набухания органоидов при действии форсколина и CFTR-модуляторов для пациента с генотипом R334W/F508del в сравнении с контролем (генотип F508del/F508del)
Figure 3. Quantitative evaluation of organoid swelling upon treatment with forskolin and CFTR modulators in a patient with R334W/F508del gene variant as compared to control (F508del/F508del gene variant)

карбахола Δ ISC изменился в отрицательную сторону и составил $18,83 \pm 5,67 \mu\text{A} / \text{cm}^2$. При введении гистамина Δ ISC изменяется в отрицательную сторону, что отражает вход ионов калия в клетки. При этом плотность тока составила $14,83 \pm 5,4 \mu\text{A} / \text{cm}^2$.

Заключение: результаты теста свидетельствуют о сниженной функции канала CFTR.

При сравнении данных пациента с показателями группы контроля и группы гомозигот по варианту F508del показано, что у пациента с вариантом R334W ответ на амилорид не отличается от группы контроля, но ниже, чем в группе F508del/F508del (см. табл. 1). Изменение Δ ISC на введение фосколина у пациента с генетическим вариантом R334W было выше, чем в группе гомозигот F508del/F508del, но ниже, чем в контрольной группе. При этом ответ на гистамин у пациента с R334W в генотипе был ниже, чем в других группах (группа F508del/F508del и контроля).

Таким образом, генетический вариант R334W характеризуется остаточной функцией хлорного канала, функция натриевого канала соотносится с таковой в группе здоровых лиц, а функция кальциевых каналов снижена, поэтому его можно отнести к «мягким» вариантам.

Из ректальных биоптатов пациента с генотипом R334W/F508del получена стабильная культура кишечных органоидов для исследования остаточной функции канала CFTR и влияния CFTR-модуляторов (корректора VX-809 и потенциатора VX-770) на активность канала при генетическом варианте R334W.

Для генетического варианта R334W обнаружена высокая остаточная активность CFTR (рис. 3, 4) — после 1 ч обработки 5 мкМ форсколина размер органоидов увеличивается на 50 % по сравнению с исходным. Ответ обусловлен только «вкладом» мутации R334W, поскольку F508del/F508del органоиды (контроль) не набухают при действии одного лишь форсколина (рис. 3). Оба используемых модулято-

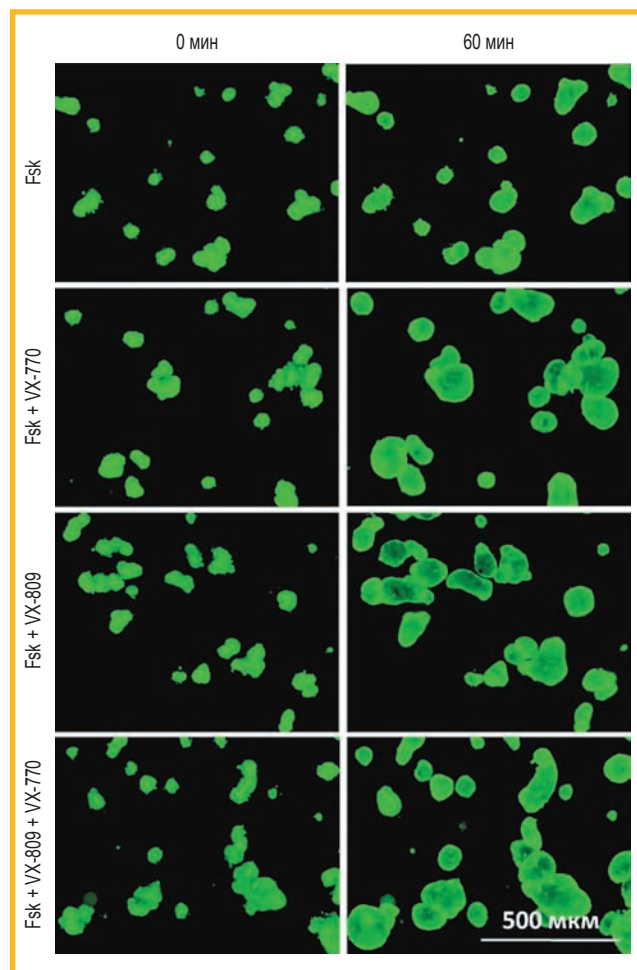


Рис. 4. Характерные изображения кишечных органоидов с генотипом R334W/F508del до воздействия форсколина (5 мкМ) и таргетных препаратов (оба — 3 мкМ) и после завершения обработки
Примечание: окраска — calcein (0,84 мкМ, 1 ч), объектив $\times 5$, масштабная шкала — 500 мкм

Figure 4. Representative images of intestinal organoids with R334W/F508del gene variant before and after the treatment with forskolin (5 μM) and targeted drugs (both at 3 μM)

Note: Calcein stain (0.84 μM , 1 h), $\times 5$ magnification, scale bar 500 μm

ра положительно влияют на восстановление функциональных характеристик канала CFTR — в присутствии потенциатора VX-770 размер органоидов увеличивается на 100 % по сравнению с исходным размером, после инкубации с VX-809 — на 90 %, при сочетании потенциатора и корректора — на 110 % по сравнению с исходным размером (при обработке 5 мкМ форсколина). Эффективность модуляторов выше, чем у контрольной F508del/F508del культуры, мутация R334W относится к «мягким», пациентам с генетическим вариантом R334W может быть рекомендована терапия потенциатором VX-770 или комбинированным препаратом, сочетающим потенциатор и корректор (VX-770 + VX-809).

Генетический вариант гена CFTR N1303K (с.3909C>G, р.(Asn1303Lys)) представляет собой замену цитозина на гуанин в положении 3 909 в 24-м экзоне. Традиционно вариант относится ко II классу. В Европейском регистре больных МВ (2018) данный вариант занимает 3-е место, аллельная частота составляет 2,12 % [11]. Вариант описан в международных базах данных.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка К. 1992 года рождения с 2017 г. наблюдается в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства с диагнозом МВ тяжелого течения, хронический гнойный бронхит, множественные бронхоэктазы. Хроническое инфицирование дыхательных путей *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*. Хроническая панкреатическая недостаточность.

Из анамнеза известно, что с рождения отмечались симптомы поражения поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта в виде полифекалии, видимой стеатореи, выпадения прямой кишки, отставания в наборе массы тела. С 6 мес. — частые бронхиты, пневмонии.

Диагноз МВ установлен в январе 1996 г. в возрасте 4 лет подтвержден повторными высокими показателями потового теста и ДНК-диагностикой, по данным которой выявлены 2 мутации в гене CFTR — N1303K/3821delT. С 11-летнего возраста отмечается инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa*, с 25 лет периодически — *Achromobacter spp.* В настоящее время жалобы на кашель с гнойной мокротой (около 100 мл в сутки).

При осмотре объективно обращали на себя внимание снижение нутритивного статуса (масса тела — 49 кг, рост — 169 см, ИМТ — 17,1 кг / м²), рассеянные сухие и влажные хрипы в легких, преимущественно в верхних отделах с обеих сторон при аускультации грудной клетки; частота дыхательных движений — 18 в минуту, сатурация гемоглобина кислородом — 95 %, частота сердечных сокращений — 84 в минуту, артериальное давление — 120 / 75 мм рт. ст. По данным спирометрии выявлено нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу, выраженная бронхиальная обструкция — показатели ОФВ₁ — 1,74 л (51,3 %_{долж.}) при ФЖЕЛ — 3,26 л (83,7 %); ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 53,5 %. По данным микробиологического анализа мокроты выявлены *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

При компьютерной томографии органов грудной клетки отмечается неравномерная пневматизация легочной паренхимы, цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы во всех отделах легких с обеих сторон от 4 до 22 мм в диаметре, некоторые — с наличием содержимого. Выявлена перибронхиальная инфильтрация на фоне утолщения и уплотнения стенок бронхов (рис. 5). Тяжелое нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы подтверждалось выраженным снижением уровня панкреатической эластазы-1 в стуле (< 20 мкг / г; норма — > 200 мкг / г). В схему терапии были включены кинезитерапия, муколитические и заместительные ферментные препараты, а также комплексное лечение внутривенными и ингаляционными антибактериальными препаратами в соответствии с данными антибиотикограммы.

В связи с наличием генотипа N1303K/3821delT решено провести ОРКП и форсколиновый тест для оценки

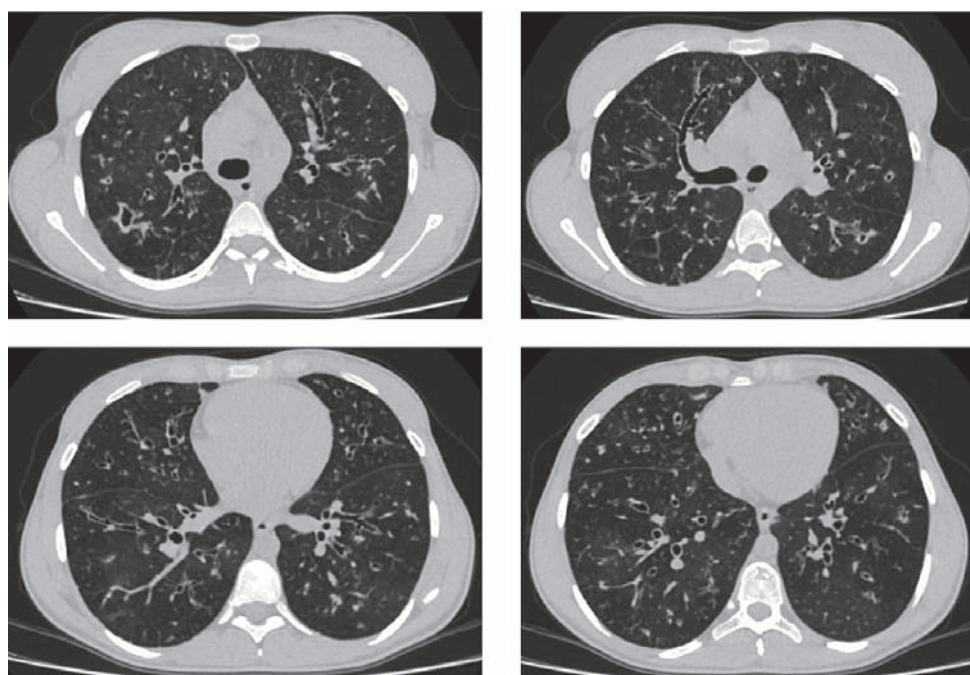


Рис. 5. Компьютерная томограмма пациентки К. 1992 года рождения
Figure 5. Computed tomography scan of patient K., born in 1992

Таблица 2
Показатели снижения плотности тока короткого замыкания при введении стимуляторов у пациента с генотипом N1303K
Table 2
Parameters of short-circuit current density after addition of stimulants in a patient with the N1303K gene variant

$\Delta ISC, \mu A / cm^2$	Амилорид	Форсколин	Генистеин	Карбахол	DIDS	Гистамин
Биоптат:						
• 1	-7,5	0,5	0	5	0	6,5
• 2	-8	2	0	5	0	6,5
• 3	-7,5	1	0	3,5	0	3
$M \pm m$	$-7,67 \pm 0,20$	$1,17 \pm 0,54$	0	$4,50 \pm 0,61$	0	$5,33 \pm 1,43$
F508del/F508del	$-18,39 \pm 5,62$	$3,06 \pm 0,89$	$1,83 \pm 0,35$	–	$1,83 \pm 0,35$	$21,50 \pm 5,46$
Здоровые пациенты	$-7,67 \pm 1,76$	$26,72 \pm 2,66$	$2,08 \pm 0,38$	$117,44 \pm 4,32$	$1,92 \pm 0,37$	$109,76 \pm 8,18$

Примечание: ΔISC (decrease in the short-circuit current) – снижение тока короткого замыкания; DIDS (4,4'-diisothiocyano stilbene-2,2'-disulfonic acid) – 4,4'-диизотиоцианостильбен-2,2'-дисульфоновая кислота.

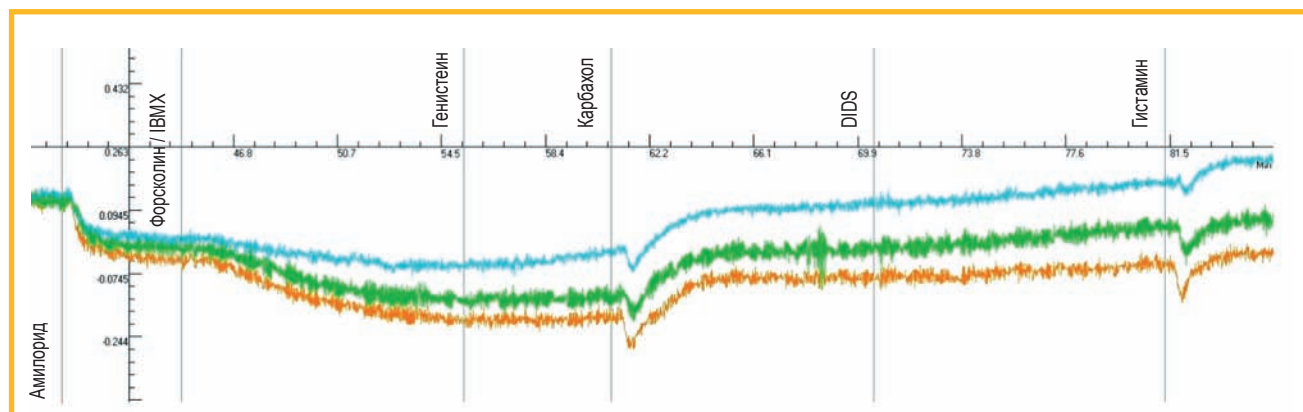


Рис. 6. Метод определения разности кишечных потенциалов. Пациент с генотипом N1303K/3821delT

Примечание: DIDS (4,4'-diisothiocyano stilbene-2,2'-disulfonic acid) – 4,4'-диизотиоцианостильбен-2,2'-дисульфоновая кислота; при введении амилорида происходило снижение плотности тока короткого замыкания, ответ на форсколин / IBMX отсутствует, на добавление карбахола и гистамина наблюдалось изменение тока короткого замыкания в отрицательную сторону.

Figure 6. Intestinal current measurements. Patient with N1303K/3821delT genotype

Note: With the addition of amiloride, a decrease in the short-circuit current (ΔISC) occurred. There was no response to forskolin/IBMX, and the addition of carbachol and histamine showed a negative change in the short-circuit current.

функции хлорного канала и возможности терапии CF-TR-модуляторами.

Пациентке проведено исследование методом ОРКП (табл. 2; рис. 6), получены следующие результаты: плотность тока короткого замыкания (ΔISC) в ответ на введение амилорида (стимуляция натриевых каналов) составила $-7,67 \pm 0,2 \mu A / cm^2$. Изменение ΔISC в ответ на введение форсколина (стимуляция хлорных каналов) составило $1,17 \pm 0,54 \mu A / cm^2$, что свидетельствовало об отсутствии функции хлорного канала. В ответ на введение карбахола ΔISC изменилась в отрицательную сторону и составил $4,5 \pm 0,61 \mu A / cm^2$. При введении гистамина ΔISC изменилась в отрицательную сторону, что отражает вход ионов калия в клетки. При этом плотность тока составила $5,33 \pm 1,43 \mu A / cm^2$.

При анализе полученных данных с группой контроля и сравнения выявлено, что ответ на амилорид у пациентки с вариантом N1303K в генотипе был ниже, чем в группах с генотипом F508del/F508del и контрольной. Ответ на добавление форсколина в исследуемой группе был ниже, чем в группе F508del/F508del и контроле. Ответ на гистамин также был ниже, чем в остальных группах.

Таким образом, при помощи метода ОРКП показано, что CFTR-канал не функционирует, функция кальциевого канала снижена, функция натриевого канала оставалась в пределах аналогичных показателей у здоровых лиц.

Из ректальных биоптатов пациента с генотипом N1303K/3821delT получена культура кишечных органоидов для исследования остаточной функции канала CFTR и влияния CFTR-модуляторов (корректора VX-809 и потенциатора VX-770) на активность канала при генетическом варианте N1303K.

Генотип N1303K/3821delT включает генетический вариант I класса 3821delT, при котором нарушается синтез мРНК CFTR. N1303K/3821delT органоиды не отвечают на стимуляцию форсколином ($0,02-5,00 \mu M$), это значит, что генетический вариант N1303K приводит к полному нарушению синтеза функционального белка CFTR (рис. 7, 8). CFTR-модуляторы оказывают незначительное влияние. И потенциатор, и корректор, добавленные по отдельности, приводят к увеличению размера органоидов на $\sim 20\%$, а при их сочетании наблюдается аддитивный эффект и размер органоидов увеличива-

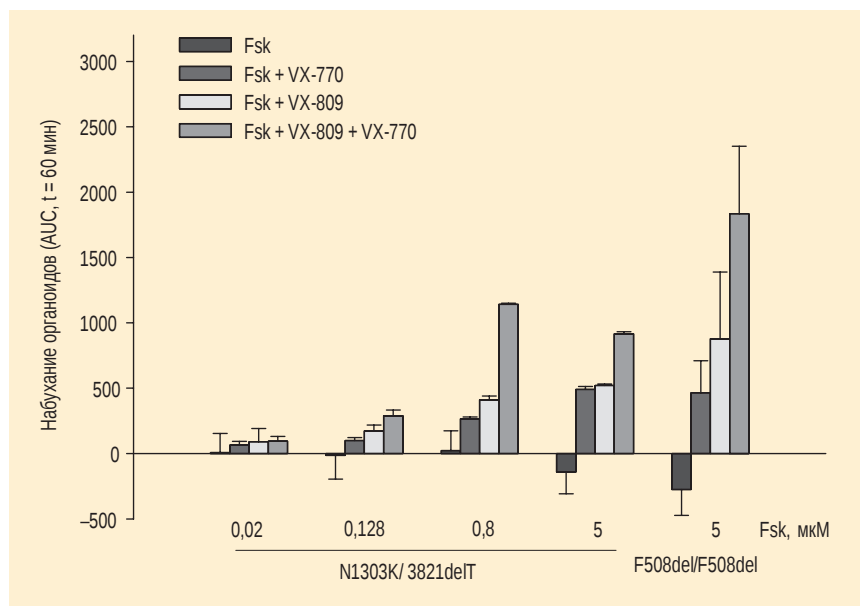


Рис. 7. Результаты количественной оценки набухания органоидов при действии форсколина и CFTR-модуляторов для пациента с генотипом N1303K/3821delT в сравнении с F508del/F508del контролем. Примечание: AUC (area under the curve) – площадь под частью фармакокинетической кривой.
Figure 7. Quantitative evaluation of organoid swelling upon treatment with forskolin and CFTR modulators in a patient with N1303K/3821delT gene variant as compared to control (F508del/F508del gene variant)

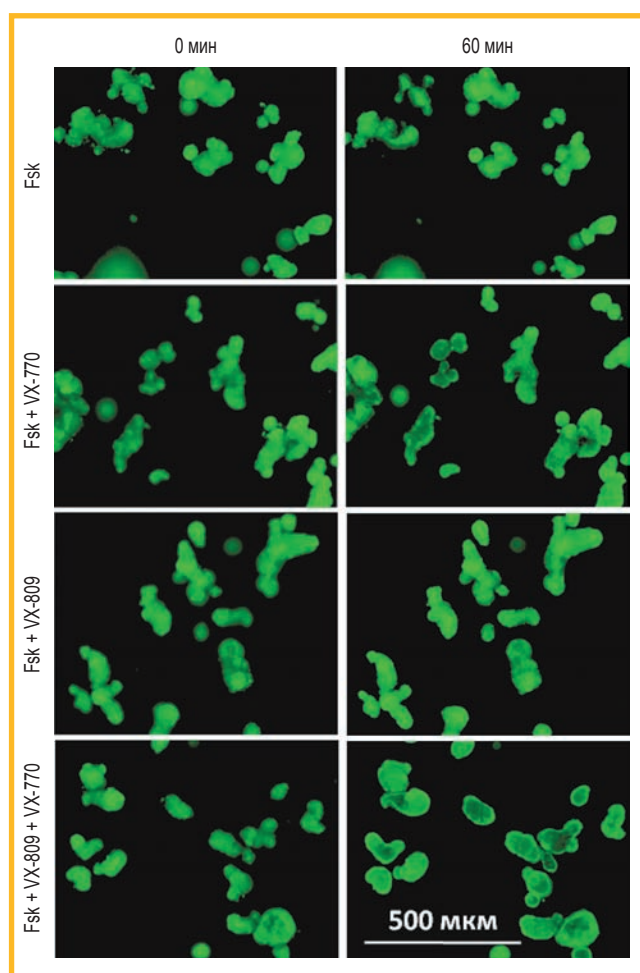


Рис. 8. Характерные изображения кишечных органоидов с генотипом N1303K/3821delT до воздействия форсколина (5 мкМ) и таргетных препаратов (оба – 3 мкМ) и после завершения обработки

Примечание: окраска – calcein (0,84 мкМ, 1 ч), объектив $\times 5$, масштабная шкала – 500 мкм.

Figure 8. Representative images of intestinal organoids with N1303K/3821delT gene variant before and after the treatment with forskolin (5 μ M) and targeted drugs (both at 3 μ M)

Note: Calcein stain (0.84 μ M, 1 h), $\times 5$ magnification, scale bar 500 μ M.

ется на 50 % по сравнению с исходным (при обработке 5 мкМ форсколина). Как и F508del, генетический вариант N1303K относится ко II классу.

Наблюдаемые ответы на действие VX-770 и VX-809, добавленных по отдельности, сопоставимы между N1303K/3821delT и F508del/F508del культурами (рис. 7). Однако при комбинированном воздействии CFTR-модуляторов набухание контрольных F508del/F508del органоидов выше, чем у N1303K/3821delT, и составляет 70 % по сравнению с исходным размером. При ответах ниже, чем в контрольной группе, терапия таргетными препаратами не может быть рекомендована пациентам, поскольку их применение не приведет к видимому терапевтическому эффекту.

Обсуждение

Современное лечение МВ во многом определяется электрофизиологическими методами и методами, основанными на клеточных культурах, и занимают все большее место в диагностике. Долгие годы оценка поражения поджелудочной железы являлась единственным методом верификации «тяжести» вариантов гена *CFTR*. Методы ОРКП и кишечных органоидов в определенной мере стали дополнять клиническую оценку и позволяют количественно определить работу *CFTR*.

Результаты ОРКП соответствуют клинической картине МВ в представленных клинических наблюдениях – тяжесть поражения респираторного тракта у пациентки с «мягким» генотипом, обусловленным вариантом R334W (клиническое наблюдение № 1), выражена не меньше, чем у пациентки с «тяжелым» генотипом N1303K/3821delT (клиническое наблюдение № 2), при этом «мягкий» генотип обладает протективным влиянием, препятствующим развитию панкреатической недостаточности, о чем свидетельствует высокий уровень панкреатической эластазы в анализе стула у пациентки с генотипом F508del/R334W по сравнению с аналогичным показателем у пациентки с генотипом N1303K/3821delT. Такое

взаимодействие генотипа и фенотипа соответствует данным европейского консенсуса о том, что «тяжелый» генотип *CFTR* ассоциирован с ранней панкреатической недостаточностью, тогда как для «мягкого» генотипа характерна сохранная функция поджелудочной железы или позднее развитие панкреатической недостаточности [12].

Кишечные органоиды представляют собой клеточную 3D-модель *in vitro*, по строению и свойствам близкую слизистой кишечника *in vivo* [13]. Количество белка *CFTR* и его функциональная активность на апикальной мембране кишечных органоидов, полученных от конкретного пациента, соотносятся с этими характеристиками *in vivo* в слизистой эпителия кишечника. При стимуляции форсколином происходит активация белка *CFTR* и набухание органоидов. Степень форсколин-индуцированного набухания соотносится с остаточной активностью *CFTR* канала в клетках — чем сильнее ответ на форсколин, тем выше функциональная активность *CFTR*.

На модели кишечных органоидов генетические варианты *CFTR* удобнее исследовать при наличии гомозиготного генотипа или при сочетании исследуемой мутации *CFTR* с мутацией I или II класса, которые сопряжены с полной утратой функционального белка. В этом случае остаточная активность канала *CFTR* на стимуляцию форсколином будет обусловлена только вкладом изучаемого генетического варианта *CFTR*. При исследовании генотипов R334W/F508del и N1303K/3821delT, в которых изучаемые мутации как раз сочетаются с мутациями I и II классов, показано, что генетический вариант R334W является «мягким», с сохранением высокой остаточной функциональной активности канала *CFTR*, тогда как генетический вариант N1303K является «тяжелым» и приводит к утрате рабочего белка *CFTR*. Результаты форсколинового теста свидетельствуют о том, что вариант R334W хорошо поддается коррекции *CFTR*-модуляторами. Наибольший эффект наблюдается при совместном применении VX-770 и VX-809. Для N1303K-варианта не обнаружено эффективного восстановления функциональной активности *CFTR* при применении таргетных препаратов.

Полученные результаты согласуются с литературными данными [7, 14–16]. В ранее проведенных исследованиях у пациентов выявлены генотипы R334W/R746X [7, 15] R334W/F508del [7, 15, 16], N1303K/F508del, [7, 14] R334W/N1303K [15]. На кишечных органоидах с генетическим вариантом R334W при помощи форсколинового теста обнаружена остаточная активность белка *CFTR* [15, 16]. Добавление потенциатора ивакафтора (VX-770) и в меньшей степени — лумакафтора (VX-809) привело к восстановлению функциональной активности *CFTR* [16], хотя в работах J. Dekkers et al. [7] и M. van Willigen et al. [15] положительного эффекта от воздействия VX-809 не обнаружено, при этом в случае использования лумакафтора усиливалось действие ивакафтора [9, 14, 15]. Высокий эффект ивакафтора согласуется с нарушениями, характерными для мутаций IV класса гена *RD* *CFTR*. При данном типе мутаций нарушается в основном функция хлорного канала [17].

Заключение

Использование метода ОРКП и форсколинового теста на кишечных органоидах, получаемых из ректальных биоптатов, позволяет количественно оценить работу белка *CFTR* и *in vitro* определить целесообразность назначения таргетной терапии всем пациентам с МВ, включая носителей редких генетических вариантов. В диагностике и лечении больных МВ необходимо широкое применение электрофизиологических методов и методов, основанных на клеточных культурах.

Литература

1. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: The changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 1662. DOI: 10.3389/FPHAR.2019.01662.
2. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/register/web_block_Registre_2018.pdf
3. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax.* 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/THX.2009.125088.
4. Clancy J.P., Szczesniak R.D., Ashlock M.A. et al. Multicenter intestinal current measurements in rectal biopsies from CF and Non-CF subjects to monitor CFTR function. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e73905. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0073905.
5. Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И., Куцев С.И. Определение референтных значений для метода определения разности кишечных потенциалов в Российской Федерации. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020; 15 (2): 162–165. DOI: 10.14300/MNNC.2020.15039.
6. Dekkers J.F., van der Ent C.K., Beekman J.M. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis.* 2013; 1 (1): e27112. DOI: 10.4161/rdis.27112.
7. Dekkers J.F., Berkens G., Kruisselbrink E. et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8 (344): 344ra84. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad8278.
8. Boj S.F., Vonk A.M., Statia M. et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J. Vis. Exp.* 2017; (120): e55159. DOI: 10.3791/55159.
9. Vonk A.M., van Mourik P., Ramalho A.S. et al. Protocol for application, standardization and validation of the forskolin-induced swelling assay in cystic fibrosis human colon organoids. *STAR Protoc.* 2020; 1 (1): 100019. DOI: 10.1016/J.XPRO.2020.100019.
10. CFTR2. The Clinical and Functional Translation of CFTR. Available at: <http://cfr2.org>
11. ECFS. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L. et al. ECFS Patient Registry Annual Report 2018. Version 1.4.

- Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf [Accessed: February 01, 2021].
12. Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (3): 179–196. DOI: 10.1016/J.JCF.2008.03.009.
 13. Ефремова А.С., Бухарова Т.Б., Каширская Н.Ю., Гольдштейн Д.В. Применение кишечных органоидов для персонализированной диагностики и терапии муковисцидоза. *Медицинская генетика.* 2018; 17 (9): 3–12.
 14. Dekkers J.F., Gogorza Gondra R.A., Kruisselbrink E. et al. Optimal correction of distinct CFTR folding mutants in rectal cystic fibrosis organoids. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (2): 451–458. DOI: 10.1183/13993003.01192-2015.
 15. van Willigen M., Vonk A.M., Yeoh H.Y. et al. Folding-function relationship of the most common cystic fibrosis-causing CFTR conductance mutants. *Life Sci. Alliance.* 2019; 2 (1): e201800172. DOI: 10.26508/LSA.201800172.
 16. Ramalho A.S., Fürstová E., Vonk A.M. et al. Correction of CFTR function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (1): 1902426. DOI: 10.1183/13993003.02426-2019.
 17. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/APA.15155.
 18. [Postupila: 04.11.20
Принята к печати: 11.02.21]
 19. [References]
 1. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: The changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 1662. DOI: 10.3389/FPHAR.2019.01662.
 2. Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Russian Federation cystic fibrosis patients Registry. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf (in Russian).
 3. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax.* 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/THX.2009.125088.
 4. Clancy J.P., Szczesniak R.D., Ashlock M.A. et al. Multicenter intestinal current measurements in rectal biopsies from CF and Non-CF subjects to monitor CFTR function. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e73905. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0073905.
 5. Melyanovskaya Yu.L., Kondratyeva E.I., Kutsev S.I. [Determination of reference values for the method of intestinal current measurement in the Russian Federation]. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; 15 (2): 162–165. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15039 (in Russian).
 6. Dekkers J.F., van der Ent C.K., Beekman J.M. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis.* 2013; 1 (1): e27112. DOI: 10.4161/rdis.27112.
 7. Dekkers J.F., Berkers G., Kruisselbrink E. et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8 (344): 344ra84. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad8278.
 8. Boj S.F., Vonk A.M., Statia M. et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J. Vis. Exp.* 2017; (120): e55159. DOI: 10.3791/55159.
 9. Vonk A.M., van Mourik P., Ramalho A.S. et al. Protocol for application, standardization and validation of the forskolin-induced swelling assay in cystic fibrosis human colon organoids. *STAR Protoc.* 2020; 1 (1): 100019. DOI: 10.1016/J.XPRO.2020.100019.
 10. CFTR2. The Clinical and Functional Translation of CFTR. Available at: <http://cftr2.org>
 11. ECFS. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L. et al. ECFS Patient Registry Annual Report 2018. Version 1.4. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf [Accessed: February 01, 2021].
 12. Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (3): 179–196. DOI: 10.1016/J.JCF.2008.03.009.
 13. Efremova A.S., Bukharova T.B., Kashirskaya N.Y., Goldshtein D.V. [Intestinal organoids and their application for personalized diagnostics and treatment of cystic fibrosis]. *Meditinskaya genetika.* 2018; 17 (9): 3–12. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.09.3-12 (in Russian).
 14. Dekkers J.F., Gogorza Gondra R.A., Kruisselbrink E. et al. Optimal correction of distinct CFTR folding mutants in rectal cystic fibrosis organoids. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (2): 451–458. DOI: 10.1183/13993003.01192-2015.
 15. van Willigen M., Vonk A.M., Yeoh H.Y. et al. Folding-function relationship of the most common cystic fibrosis-causing CFTR conductance mutants. *Life Sci. Alliance.* 2019; 2 (1): e201800172. DOI: 10.26508/LSA.201800172.
 16. Ramalho A.S., Fürstová E., Vonk A.M. et al. Correction of CFTR function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (1): 1902426. DOI: 10.1183/13993003.02426-2019.
 17. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/APA.15155.

Received: November 04, 2020

Accepted for publication: February 11, 2021

Информация об авторах / Author Information

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Associate Professor, Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Ефремова Анна Сергеевна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: HYPERLINK «mailto:anna.efremova.83@gmail.com»anna.efremova.83@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Anna S. Efremova, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: anna.efremova.83@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Мельяновская Юлия Леонидовна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Melyanovskaya, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Булатенко Наталья Вадимовна — младший научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: bnv695@gmail.com
Natal'ya V. Bulatenko, Junior Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: bnv695@gmail.com

Бухарова Татьяна Борисовна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: bukharova-rmt@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0481-256X>)

Tat'yana B. Bukharova, Candidate of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: bukharova-rmt@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0481-256X>)

Каширская Наталия Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», врач-пульмонолог отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics", pulmonologist, Cystic Fibrosis Department, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Гольдштейн Дмитрий Вадимович — д. б. н., профессор, заведующий лабораторией генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: HYPERLINK «mailto:dvgoldrm7@gmail.com»dvgoldrm7@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-1605>)

Dmitriy V. Goldshtein, Doctor of Biology, Professor, Head of the Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: dvgoldrm7@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-1605>)

Участие авторов

Амелина Е.Л. — проведение, анализ и интерпретация клинических испытаний, оформление рисунков, написание и редактирование рукописи
Ефремова А.С. — дизайн экспериментов с культурами органоидов, оценка полученных результатов, оформление рисунков, написание и редактирование рукописи

Мельяновская Ю.Л. — дизайн экспериментов по определению разности кишечных потенциалов, анализ полученных результатов, оформление рисунков, написание и редактирование рукописи

Булатенко Н.В. — проведение экспериментов на кишечных органоидах, количественный анализ результатов

Бухарова Т.Б. — дизайн экспериментов на кишечных органоидах, интерпретация результатов, редактирование рукописи

Каширская Н.Ю. — интерпретация результатов на органоидах и клинической части, написание и редактирование рукописи

Красовский С.А. — проведение клинических испытаний, клинические данные

Гольдштейн Д.В. — руководство на всех этапах выполнения работы, написание рукописи

Authors Contribution

Amelina E.L. — conduct of the clinical trials, their analysis and interpretation, design of the figures, writing and editing the manuscript

Efremova A.S. — design of the experiments with organelle cultures, evaluation of the results, design of the figures, writing and editing of the manuscript

Melyanovskaya Yu.L. — design of the experiments to determine the difference in intestinal potentials, analysis of the results, design of the figures, writing and editing of the manuscript

Bulatenko N.V. — conduct of the experiments on intestinal organelles, quantitative analysis of the results

Bukharova T.B. — design of the experiments on intestinal organelles, interpretation of the results, editing of the manuscript

Kashirskaya N.Yu. — interpretation of the results of the experiments with organelles and the clinical data, writing and editing of the manuscript

Krasovskiy S.A. — conduct of the clinical trials, clinical data collection and management

Goldshtein D.V. — guidance at all stages of the study, writing the manuscript.

Описание редких аллелей гена *CFTR* при муковисцидозе с помощью функциональных тестов и форсколинового теста на ректальных органоидах

А.С.Ефремова¹, Ю.Л.Мельяновская¹ ✉, Н.В.Булатенко¹, Н.Д.Одинаева³, А.В.Орлов², А.А.Пашкевич², Т.А.Адян^{1,4}, Е.И.Кондратьева^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»: 194156, Россия, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, 2

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Детский клинический многопрофильный центр Московской области»: 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжелыми нарушениями функций органов дыхания. Считается, что при «тяжелом» генотипе клинические проявления более выражены и рано манифестируют. При «мягких» генотипах старт клинических проявлений может быть отсрочен. **Материалы и методы.** Проведен анализ историй болезни пациентов ($n = 2$) с МВ без клинических проявлений, наблюдаемых в российских центрах МВ. Для определения разности кишечных потенциалов (ОРКП) и форсколинового теста на кишечных органоидах использовался биопсийный материал прямой кишки. ДНК для секвенирования выделялась из лейкоцитов венозной крови. **Результаты.** При обследовании у 1-й пациентки (девочка 12 лет) установлен генотип F508del/c.1584+18672A>G, у 2-го (мальчик 3 лет) — F508del/G509D-E217G. Диагноз установлен на основании неонатального скрининга. Методом ОРКП выявлена сниженная функция *CFTR*-канала (плотность тока короткого замыкания (ΔISC) на форсколин у 1-й пациентки — $12,33 \pm 2,35$, у 2-го пациента — $25,00 \pm 3,37$ $\mu A / cm^2$, ответ на карбахол и гистамин в отрицательную сторону отражает вход ионов калия в клетки, что характерно для МВ. По данным форсколинового теста на кишечных органоидах показано, что количество функционального белка на апикальной мембране кишечного эпителия увеличивается при действии как потенциатора, так и корректора у обоих пациентов. Наибольший эффект наблюдается при совместном применении потенциатора VX-770 и корректора VX-809. **Заключение.** Функциональный тест ОРКП и форсколиновый тест на кишечных органоидах являются чувствительными методами определения остаточной функциональной активности канала *CFTR* и позволяют уточнить диагноз в сложных случаях. Изученные генетические варианты c.1584+18672A>G и G509D-E217G относятся к мутациям IV–VI класса, клиническая картина соответствует проявлениям «мягких» мутаций. Пациенты продолжают наблюдаться в российских центрах МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, генетические варианты, ген *CFTR*, определение разности кишечных потенциалов, белок *CFTR*, кишечные органоиды, форсколиновый тест, корректор VX-809, потенциатор VX-770.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» и при финансовой поддержке Благотворительного фонда «Острова».

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессорам Гольдштейну Д.В., Каширской Н.Ю., Бухаровой Т.Б. за консультирование по применению форсколинового теста на кишечных органоидах.

Для цитирования: Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Одинаева Н.Д., Орлов А.В., Пашкевич А.А., Адян Т.А., Кондратьева Е.И. Описание редких аллелей гена *CFTR* при муковисцидозе с помощью функциональных тестов и форсколинового теста на ректальных органоидах. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 178–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188

Description of rare alleles of the *CFTR* gene in cystic fibrosis using functional tests and forskolin-induced swelling assay in rectal organoids

Anna S. Efremova¹, Yuliya L. Melyanovskaya¹ ✉, Natal'ya V. Bulatenko¹, Niso D. Odinaeva³, Aleksandr V. Orlov², Aleksandr A. Pashkevich², Tagui A. Adyan^{1,4}, Elena I. Kondratyeva^{1,3}

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics": ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 115478, Russia

² St. Olga's Children's City Hospital, Saint-Petersburg Healthcare Institution: ul. Zemledel'cheskaya 2, Saint-Petersburg, 194156, Russia

³ Moscow Region Children's Clinical Multidisciplinary Center: ul. Komintern 24A, build. 1, Mytishchi, Moscow Region, 1141007, Russia

⁴ N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a systemic hereditary disease caused by a mutation of the *CFTR* gene and characterized by damage to the glands of external secretion and severe dysfunctions of the respiratory system. The “severe” genotypes are associated with more pronounced and early clinical manifestations. The “mild” genotypes are associated with a delayed onset of clinical manifestations. **Methods.** An analysis of the medical history of patients with asymptomatic CF from the Russian CF centers was carried out. Rectal biopsy specimens were used for intestinal current measurement (ICM) and forskolin-induced swelling assay in intestinal organoids. DNA for sequencing was isolated from the venous blood leukocytes. **Results.** 2 CF patients with genotypes F508del/c.1584+18672A>G (patient 1, 12 years old) and F508del/G509D-E217G (patient 2, 3 years old) were examined. The diagnosis was based on neonatal screening. The ICM assay showed a reduced function of the CFTR channel: ΔISC for forskolin was $12.33 \pm 2.35 \mu A/cm^2$ in patient 1 and $25 \pm 3.37 \mu A/cm^2$ in patient 2. The negative response to carbachol and histamine reflects the entry of potassium ions into the cells, which is typical for CF. The assay in intestinal organoids showed that the amount of functional protein on the apical membrane of the intestinal epithelium increases both under the action of the potentiator and the corrector in both patients. The greatest effect is observed when the VX-770 and VX-809 are used together. **Conclusion.** The ICM functional assay and the forskolin-induced swelling assay in intestinal organoids are sensitive enough to determine the residual functional activity of the CFTR channel and clarify the diagnosis in difficult cases. The studied genetic variants c.1584+18672A>G and G509D-E217G belong to class IV – VI mutations. The clinical picture corresponds to the manifestations of “mild” mutations. The studied patients still attend the Russian cystic fibrosis centers.

Key words: cystic fibrosis, genetic variants, *CFTR* gene, intestinal current measurement, CFTR protein, intestinal organoids, forskolin-induced swelling assay, VX-809 corrector, VX-770 potentiator.

Conflict of interest. The authors did not declare any conflicts of interest.

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics” and with the financial support of the Charitable Foundation “Ostrova”.

Acknowledgments. The authors are grateful to Professors Goldstein D.V., Kashirskaya N.Yu. and Bukharova T.B. for advising on the use of the forskolin-induced swelling assay on intestinal organoids.

For citation: Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L., Bulatenko N.V., Odinaeva N.D., Orlov A.V., Pashkevich A.A., Adyan T.A., Kondratyeva E.I. Description of rare alleles of the *CFTR* gene in cystic fibrosis using functional tests and forskolin-induced swelling assay in rectal organoids. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 178–188 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188

Муковисцидоз (МВ) — частое моногенное заболевание, обусловленное патогенными вариантами нуклеотидной последовательности (ранее они назывались мутациями) гена *CFTR* (*ABCC7*). Ген *CFTR* содержит 27 экзонов и расположен в регионе 31.1 длинного плеча 7-й хромосомы (7q31.1). Значительные достижения в развитии методов и технологий молекулярно-генетического тестирования позволяют в большинстве случаев успешно осуществлять молекулярно-генетическую диагностику МВ. Наибольшую трудность представляет оценка вклада в развитие заболевания редких и ранее не идентифицированных мутаций, а также определение связи генотип-фенотип и влияния генов-модификаторов на тяжесть заболевания [1].

В настоящее время описано > 2 000 вариантов гена *CFTR*. При этом на веб-сайте (<https://cfr2.org/> обновление от 31.07.20) международного проекта CFTR2 представлено 360 клинически значимых генетических варианта *CFTR*. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR они подразделяются на 7 основных классов — мутации I и VII классов препятствуют синтезу белка CFTR, мутации II класса вызывают нарушение фолдинга белка и снижение его количества, при остальных классах мутаций происходит формирование нефункционального CFTR, нарушается его транспорт к апикальной мембране клетки или снижается проводимость для анионов хлора [2, 3].

Генетические варианты I–III и VII классов приводят к полному или почти полному прекращению функции хлорного канала и относятся к «тяжелым». Генетические варианты IV–VI классов относятся к группе «мягких» в связи с сохранением остаточной активности хлорного канала и экзокринной панкреатической функции. «Мягкие» варианты доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа [2, 3]. При использовании метода секвениро-

вания выявлены новые генетические варианты гена *CFTR* при МВ.

Диагностика наследственных заболеваний, к которым относится и МВ, необходима на самых ранних этапах развития болезни. Заболевание прогрессирует, для многих пациентов прогноз негативный, поэтому диагноз должен быть установлен как можно раньше. Для Российской Федерации с ее этническим и национальным разнообразием ставится задача определения редких вариантов и их клинической значимости.

Метод определения разницы кишечных потенциалов (ОРКП), как и форсколиновый тест на стабильных культурах кишечных органоидов, получаемых из ректальных биоптатов пациентов, позволяют оценить остаточную функциональную активность канала CFTR и понять его патогенное значение. Кроме того, форсколиновый тест на культурах органоидов дает возможность определить действие CFTR-модуляторов при любых вариантах гена *CFTR*. Для генетических вариантов c.1584+18672A>G и c.1526G>A ранее такие исследования не проводились.

Целью исследования явилось определение клинической значимости при МВ 2 редких вариантов гена *CFTR* (c.1584+18672A>G и G509D).

Материалы и методы

Обследованы дети ($n = 2$) — девочка 12 лет (2008 года рождения) с диагнозом МВ, преимущественно легочная форма, генотип c.1521_1523del, p.Phe508del (F508del) и c.1585-94124A>G (или c.1584+18672A>G) и мальчик 3 лет (2017 года рождения) с диагнозом МВ, преимущественно легочная форма (E84.0.), генотип p.[F508del];[G509D; E217G] (согласно номенклатуре HGVS) — F508del/G509D; E217G). Диагноз устанавливался согласно клиническим рекомендациям [4]. Дети наблюдались в Санкт-Петербургском государственном

бюджетном учреждении здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги» и Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Детский клинический многопрофильный центр Московской области».

Метод определения разницы кишечных потенциалов.

Забор биопсии проводился на оборудовании *Olympus Disposable EndoTherapy EndoJaw Biopsy forceps* (модель FB-23OU). Исследование по методу ОРКП проводилось согласно европейским стандартным операционным процедурам V2.7_26.10.11 [5] по следующему алгоритму. На 1-м этапе проводилась калибровка каждой рециркуляционной камеры в отдельности на приборе VCC MC 8B421 (*Physiologic Instrument*, США). Учитывались физические факторы, такие как наличие воздуха в контактных наконечниках с агаром и сопротивление жидкости, а также факторы окружающей среды — отсутствие вибраций вблизи оборудования, случайные контакты с электродами, отсутствие посторонних работающих приборов в кабинете. На 2-м этапе после калибровки прибора в камеру помещался ректальный биопсийный материал. Забор биоптатов проводился с использованием оборудования *Olympus Disposable EndoTherapy EndoJaw Biopsy forceps* (модель FB-23OU) согласно инструкции. Размер биоптата составлял 3–5 мм. Биопсийный материал помещался в специальный слайдер, который далее вставлялся в камеру. Камеры заполнялись раствором буфера *Meyler*. Буфер готовился перед исследованием, в него входили 105 мМ NaCl; 4,7 мМ KCl; 1,3 мМ CaCl₂ · 6H₂O; 20,2 мМ NaHCO₃; 0,4 мМ NaH₂PO₄ · H₂O; 0,3 мМ Na₂HPO₄; 1,0 мМ MgCl₂ · 6H₂O; 10 мМ HEPES и 10 мМ D-glucose, а также 0,01 мМ индометацина. Регистрация исследования начиналась с записи базального тока короткого замыкания (μА / см²) (стадия преамилорид). На 3-м этапе последовательно добавлялись стимуляторы — амилорид (натриевый канал), форсколин / IBMX (хлорный канал), гинестеин (хлорный канал), карбахол (кальциевый канал), ΔIDS (анионный транспорт) и в конце — гистамин (кальциевый канал). Исследование заканчивалось после записи базального тока короткого замыкания. Группу контроля составили здоровые добровольцы. Пациенты с МВ, гомозиготные по F508del, составили группу сравнения (F508del/F508del) [6]. Исследование проводилось на базе научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова»).

Форсколиновый тест на кишечных органоидах. При получении культур органоидов и выполнении форсколинового теста за основу были взяты протоколы, разработанные под руководством Д.Бекмана [7–10]. Метод получения кишечных органоидов из ректальных биоптатов на базе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова» подробно описан ранее в работе [11]. Забор биологического материала пациента проводился после подписания добровольного информированного согласия. Из ректальных биоптатов изолировались отдельные крип-

ты, для этого осуществлялась инкубация с раствором 10 мМ ЭДТА (*Thermo Fisher Scientific*, США). Крипты погружались в Матригель (*Corning*, США) и высевались в 24-луночные планшеты. После полимеризации Матригеля добавлялась ростовая среда. Состав среды указан в работах [9, 11]. Пересев органоидов осуществлялся 1 раз в 7 дней путем механического разрушения крупных почкующихся структур на мелкие фрагменты. Для проведения форсколинового теста органоиды высевались в 96-луночные планшеты. Через 24 ч органоиды окрашивались *Calcein AM* (*Biotium*) и осуществлялась стимуляция форсколином в концентрациях 0,8 и 5 мкМ. Обработка продолжалась в течение 60 мин. На определенных временных точках (0, 20, 40 и 60 мин) осуществлялась съемка «фиксированных» полей с использованием флуоресцентного микроскопа *Observer D1* (*Zeiss*, Германия). VX-809 (3 мкМ; *Selleckchem*, США) добавлялась на этапе посева органоидов, а VX-770 (3 мкМ; *Selleckchem*, США) — одновременно с форсколином. Количественный анализ набухания органоидов проводился при помощи программы *Image J*. При построении графика (*Sigma Plot 12.5*) рассчитывалась площадь под кривой зависимости объема органоидов от времени с помощью программы *Microsoft Excel* (2007). Исследование проводилось в лаборатории стволовых клеток ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова».

Результаты

Патогенный вариант с.1584+18672A>G представляет собой глубокоинтронную замену аденина на гуанин, является вариантом с неясным клиническим значением, класс неизвестен. В базах CFTR1 и CFTR2 не описаны. В базе *ClinVar* описание данного варианта поверхностное, обнаружена лишь 1 статья [12]. В опубликованном Регистре больных муковисцидозом Российской Федерации (2018) этот генетический вариант отсутствует [13].

Клиническое наблюдение № 1

Обследована девочка 12 лет (2008 года рождения) с диагнозом МВ, преимущественно легочная форма. Генотип F508del/c.1584+18672A>G.

Диагноз установлен в возрасте 8 мес. на основании следующих данных:

- результаты неонатального скрининга (иммунореактивный трипсиноген (ИРТ)-1 — 350 нг / мл; ИРТ-2 — 300 нг / мл).
- результаты потовых проб (проводимость пота на аппарате «Нанодакт» эквивалентна 94, 77, 72, 46, 102 ммоль / л (норма ≤ 50 ммоль / л), пограничные значения — 50–80 ммоль / л, положительная проба ≥ 80 ммоль / л). Заключение: результаты пограничные и положительные.
- генетическое обследование (обнаружена мутация гена *CFTR* F508del в гетерозиготном состоянии при поиске частых мутаций). При секвенировании по Сенгеру, проведенному в РФ, установлен генотип F508del/не обнаружено.

С 10 мес. отмечались обструктивные бронхиты. С 1 года до 8 лет получала базисную терапию МВ (панкреатин, жирорастворимые витамины, муколитическая терапия) и плановые курсы внутривенной антибактериальной терапии 1 раз в год. С 2016 г. перестала получать базисную терапию МВ, отрицательной динамики в течении заболевания не отмечено. При отмене панкреатина купировались тошнота, запоры, ректальный пролапс, улучшился аппетит, повысилась масса тела.

По результатам обследования получены следующие данные:

- панкреатическая эластаза-1 кала — 77–500 мкг в 1 г фекалий (2009–2016), в настоящее время — > 500 мкг в 1 г кала;
- микрофлора дыхательного тракта — за весь период наблюдения отмечался рост метициллинчувствительного *Staphylococcus aureus* (*Methicillin-sensitive S. aureus* — MSSA) и / или нормальная флора;
- рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК) (март 2016 г.) — единичные инфильтративные очаги в левом легком;
- компьютерная томография ОГК (ноябрь 2019 г.) — данных за изменения ОГК не получено;
- спирометрия — ФЖЕЛ — 99 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 111 % (2018); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 108 %; ОФВ₁ — 101 % (2019);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости (ноябрь 2019 г.) — изменения паренхимы поджелудочной железы;
- магнитно-резонансная томография органов брюшной полости — множественные кальцинаты поджелудочной железы;
- мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости — картина множественных участков обызвествления поджелудочной железы;
- общие анализы мочи, крови, биохимический анализ крови, копрологический анализ — без патологии.

03.09.18 в Институте биологии и медицинской генетики Карлова университета (Прага, Чехия) в лаборатории профессора *М.Мацека* повторно проведено полное секвенирование гена *CFTR*: p.[Phe508del];[?]. NM_000492.3: c.1210-2963T>A NM_000492.3: c.1585-9412A>G NM_000492.3:

c.1679+329A>G. Сделано заключение о том, что значение вновь выявленных вариантов гена *CFTR* и полиморфных вариантов для диагноза МВ может быть определено только при дальнейшем функциональном или эпидемиологическом исследовании. После обследования родителей сделан вывод, что ребенок является носителем 2 вариантов F508del/c.1584+18672A>G.

При осмотре в возрасте 11 лет 8 мес. масса тела составляла 44 кг, индекс массы тела — 71,4 перцентиль, частота сердечных сокращений — 88 в минуту, частота дыхательных движений — 18 в минуту, изменений со стороны органов и систем не выявлено. Сатурация артериальной крови кислородом — 99 %.

Потовая проба на аппарате «Нанодакт» — 119 ммоль / л, на аппарате «Макродакт» — 96 ммоль / л (положительные результаты). Таким образом, с учетом пограничных и положительных результатов потовых проб (проводимость), нормальный уровень панкреатической эластазы-1, отсутствие клинических проявлений МВ и эпидемиологических данных о мутации c.1584+18672A>G решено провести дополнительные функциональные тесты.

При исследовании методом ОРКП получены следующие результаты:

- плотность тока короткого замыкания (Δ ISC) в ответ на введение амилорида (стимуляция натриевых каналов) составила $20,33 \pm 4,95 \mu\text{A} / \text{cm}^2$;
- изменение Δ ISC в ответ на введение форсколина (стимуляция хлорных каналов) составило $12,33 \pm 2,35 \mu\text{A} / \text{cm}^2$, что соответствовало сниженной функции хлорного канала. В ответ на введение гистамина Δ ISC изменяется в отрицательную сторону, что отражает вход ионов калия в клетки, при этом плотность тока составила $7,17 \pm 0,74 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ (табл. 1; рис. 1).

При анализе данных (табл. 1) показано, что у пациентки с вариантом c.1584+18672A>G ответ на амилорид не отличается от такового у лиц с F508del/F508del, но выше, чем в группе контроля. По результатам анализа ответа на форсколин показано, что у пациентки ответ был выше такового при F508del/F508del, но ниже, чем в контрольной группе. Ответ на гистамин у пациента с вариантом c.1584+18672A>G был ниже, чем в других группах (F508del/F508del и группа контроля).

Таблица 1
Показатели плотности тока короткого замыкания при введении стимуляторов у пациента с вариантом геномина c.1584+18672A>G

Table 1
Indicators of short-circuit current density after addition of stimulants in a patient with c.1584+18672A>G genetic variant

Δ ISC, $\mu\text{A} / \text{cm}^2$	Амилорид	Форсколин	Генистеин	Карбахол	DIDS	Гистамин
Биопат:						
• 1	–13,5	14,0	0,5	27,5	0,5	8,0
• 2	–27,5	8,5	0,5	19,0	0,5	6,0
• 3	–20,0	14,5	0,5	13,5	0,5	7,5
<i>M ± m</i>	$-20,33 \pm 4,95$	$12,33 \pm 2,35$	0,5	$20,00 \pm 4,99$	0,5	$7,17 \pm 0,74$
F508del/F508del	$-18,39 \pm 5,62$	$3,06 \pm 0,89$	$1,83 \pm 0,35$	–	$1,83 \pm 0,35$	$21,50 \pm 5,46$
Здоровые пациенты	$-8,98 \pm 3,42$	$25,78 \pm 4,41$	$2,00 \pm 0,29$	$117,44 \pm 4,32$	$1,80 \pm 0,26$	$101,68 \pm 10,99$

Примечание: Δ ISC (decrease in short circuit current) – снижение плотности тока короткого замыкания; DIDS (4,4'-diisothiocyanato stilbene-2,2'-disulfonic acid) – 4,4'-дизотиоцианатостильбен-2,2'-дисульфоновая кислота.

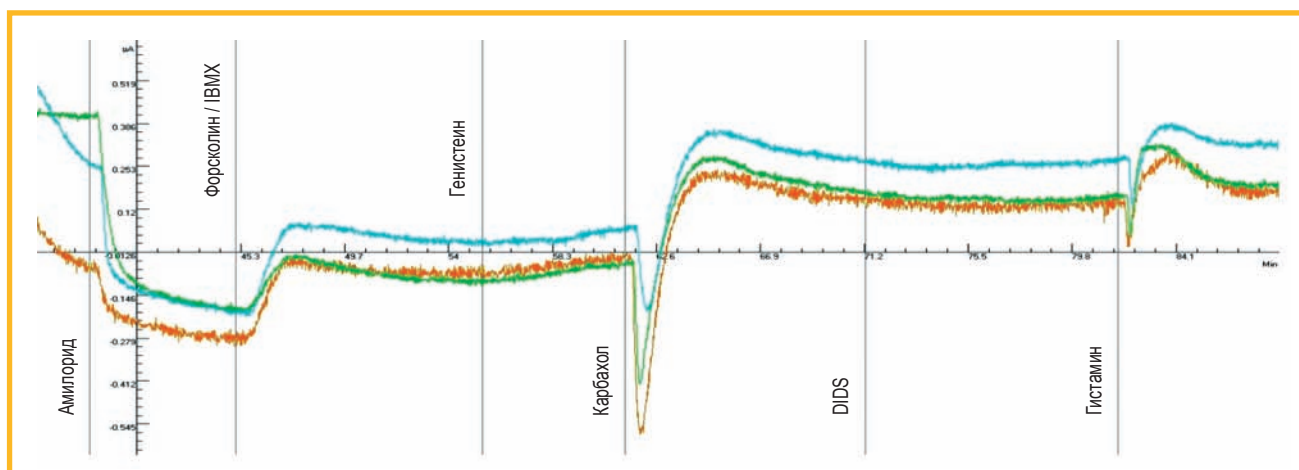


Рис. 1. Метод определения разности кишечных потенциалов у пациента с генотипом F508del/c.1584+18672A>G

Примечание: DIDS (4,4-diisothiocyanato stilbene-2,2'-disulfonic acid) — 4,4'-диизотиоцианатостильбен-2,2'-дисульфоновая кислота; при введении амилорида получен ответ, при добавлении форсколина / IBMX ответ сниженный, а на добавление гистамина и карбахола наблюдалось изменение тока короткого замыкания в отрицательную сторону.

Figure 1. Intestinal current measurement in patient with F508del/c.1584+18672A>G genotype

Note: The test showed a response to amiloride, a reduced response to forskolin/IBMX, and a negative change in the short circuit current with the addition of histamine and carbachol.

Тест свидетельствует о сниженной функции канала CFTR, что подтверждает патогенное значение данной мутации и диагноз МВ.

Заключение: в данном случае можно предположить, что генетический вариант относится к мутациям IV–VI класса. Особенностью этого варианта является поздняя манифестация симптомов заболевания.

Впервые выявленный редкий генетический вариант G509D (с.1526G>A, p.Gly509Asp) приводит к замене глицина на аспарагиновую кислоту в нуклеотидсвязывающем домене NBD1 белка CFTR, однако патогенность данного варианта не установлена. Вариант не описан ни в одной из международных баз данных, в т. ч. Российском регистре пациентов с МВ (2018). Представлено клиническое наблюдение пациента с генетическим вариантом G509D.

Клиническое наблюдение № 2

Мальчик 2017 года рождения с диагнозом МВ, преимущественно легочная форма (E84.0). Генетический диагноз: F508del/G509D-E217G. Микробиологический диагноз: интермиттирующий высев *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Диагноз МВ установлен на основании следующих данных:

- положительный неонатальный скрининг на МВ — ИРТ-1 (взят на 8-й день жизни с нарушением сроков забора) — 55,6 нг / мл (норма — до 70 нг / мл на 5-й день), ИРТ-2 (взят в декретированные сроки) — 43,8 нг / мл (норма — до 40 нг / мл);
- потовая проба (проводимость пота) на аппарате «Нано-дакт» — 83–81–63–65 ммоль / л. Заключение: результаты — пограничные и положительные;
- характерная клиническая картина (кашель с рождения, соленый пот);
- генетическое обследование: F508del/полиморфизм E217G;

- копрология: отсутствие нейтрального жира;
- панкреатическая эластаза-1 — > 500 мкг в 1 г кала

Из анамнеза: раннее развитие — по возрасту, кишечного и респираторного синдромов не отмечено, прибавка массы тела удовлетворительная. Грудное вскармливание — до 4 мес., с 5-го мес. — на искусственном вскармливании. В течение первого года жизни отмечены 3 эпизода острой респираторной инфекции, антибактериальная терапия проводилась однократно. Прибавка массы тела за 1 год — 8 кг, роста — 25 см. Стул регулярный, без патологических признаков. Растет и развивается по возрасту.

При обследовании на 1-м году жизни получены следующие результаты:

- УЗИ брюшной полости — гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени;
- РГ ОГК — без патологии;
- панкреатическая эластаза-1 — > 500 мкг / г кала;
- копрология — нейтральный жир отсутствует;
- биохимический анализ крови — аспаратаминотрансфераза — 23 ед. / л, аланинаминотрансфераза — 53 ед. / л, щелочная фосфатаза — 236 ед. / л.

С рождения получал базисную муколитическую терапию — ингаляции дорназа-альфа, кинезитерапию, терапию витаминами Е, D, А, урсодезоксихолевую кислоту.

В возрасте 1 года 3 мес. первый высев *S. maltophilia* составил 10^5 , чувствительность только к фторхинолонам, к остальным препаратам — резистентность. РГ ОГК — без патологии. Проведена эрадикация ципрофлоксацином, в контрольных посевах роста не выявлено.

В возрасте 1,5 года первичный высев *P. aeruginosa* составил 10^4 . Терапия первичного высева *P. aeruginosa* проводилась ингаляционным тобрамицином, 3 курса. В возрасте 2,5 года вновь высев *P. aeruginosa* 10^5 (рост титра в динамике). Проводилась терапия ингаляционным тобрамицином в течение 1 года.

При обследовании в 2,5 года: панкреатическая эластаза-1 кала исследовалась дважды, показатели 500, 375 мкг на 1 г кала (норма > 200 мкг / г). Общий анализ мочи и кро-

ви, биохимический анализ крови — без патологии; при микробиологическом посеве — роста патогенной флоры нет.

При секвенировании гена выявлен генотип F508del/G509D (E217G). Проведена ДНК-диагностика гена *CFTR* у матери и отца. У отца обнаружен комплексный аллель p.[G509D; E217G] в гетерозиготном состоянии, у матери — генетический вариант F508del в гетерозиготном состоянии. Выяснено, что у отца развился острый панкреатит в мае 2020 г., при котором потребовалась госпитализация.

Таким образом, у ребенка выявлен комплексный аллель p.[G509D; E217G], который включает в себя генетический вариант G509D (с.1526G>A, p.Gly509Asp) и полиморфный вариант E217G (с.650A>G, p.Glu217Gly), который по данным литературы рассматривается как генетический вариант неопределенного значения [CFTR-France].

Учитывая наличие у ребенка генетического варианта гена *CFTR* с неустановленным значением, слабоположительного результата ИРТ-2 — 43,8 нг / мл (норма — до 40 нг / мл), положительных или пограничных результатов потовой пробы на аппарате «Нанодакт»

(83–81–63–65–63 ммоль / л), сохранной функции поджелудочной железы по данным уровня панкреатической эластазы (> 200 мкг в 1 г кала), отсутствие кишечного и респираторного синдромов до 3 лет 6 мес. жизни, на фоне раннего инфицирования *S. maltophilia* и *P. aeruginosa* решено провести ОРКП и форсколиновый тест на кишечных органоидах для уточнения нарушений функции CFTR-канала.

При обследовании методом ОРКП показаны следующие результаты:

- плотность тока короткого замыкания (Δ ISC) в ответ на введение амилорида (стимуляция натриевых каналов) составила $-13,67 \pm 4,56 \mu\text{A} / \text{cm}^2$;
- изменение Δ ISC в ответ на введение форсколина (стимуляция хлорных каналов) составило $25,0 \pm 3,37 \mu\text{A} / \text{cm}^2$, что соответствовало сниженной функции хлорного канала. В ответ на введение карбахола Δ ISC изменилась в отрицательную сторону и составила $22,00 \pm 1,97 \mu\text{A} / \text{cm}^2$, в ответ на введение гистамина Δ ISC также изменилась в отрицательную сторону, что отражает вход ионов калия в клетки, при этом плотность тока составила $15,67 \pm 2,41 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2
Показатели плотности тока короткого замыкания при введении стимуляторов у пациента с вариантом генотипа G509D

Table 2
Indicators of short-circuit current density after addition of stimulants in a patient with G509D genotype

Δ ISC, $\mu\text{A} / \text{cm}^2$	Амилорид	Форсколин	Генистеин	Карбахол	DIDS	Гистамин
Биоптат:						
• 1	-19	24,5	0	21,5	0	14,5
• 2	-6,5	30	0	25	0	13
• 3	-15,5	20,5	0	19,5	0	19,5
M $\pm$ m	-13,67 $\pm$ 4,56	25,00 $\pm$ 3,37	0	22,00 $\pm$ 1,97	0	15,67 $\pm$ 2,41
F508del/F508del	-18,39 $\pm$ 5,62	3,06 $\pm$ 0,89	1,83 $\pm$ 0,35	-	1,83 $\pm$ 0,35	21,50 $\pm$ 5,46
Здоровые пациенты	-8,98 $\pm$ 3,42	25,78 $\pm$ 4,41	2,00 $\pm$ 0,29	117,44 $\pm$ 4,32	1,80 $\pm$ 0,26	101,68 $\pm$ 10,99

Примечание: Δ ISC (decrease in short circuit current) – снижение плотности тока короткого замыкания; DIDS (4,4'-diisothiocyanato stilbene-2,2'-disulfonic acid) – 4,4'-диизотиоцианатостильбен-2,2'-дисульфоновая кислота

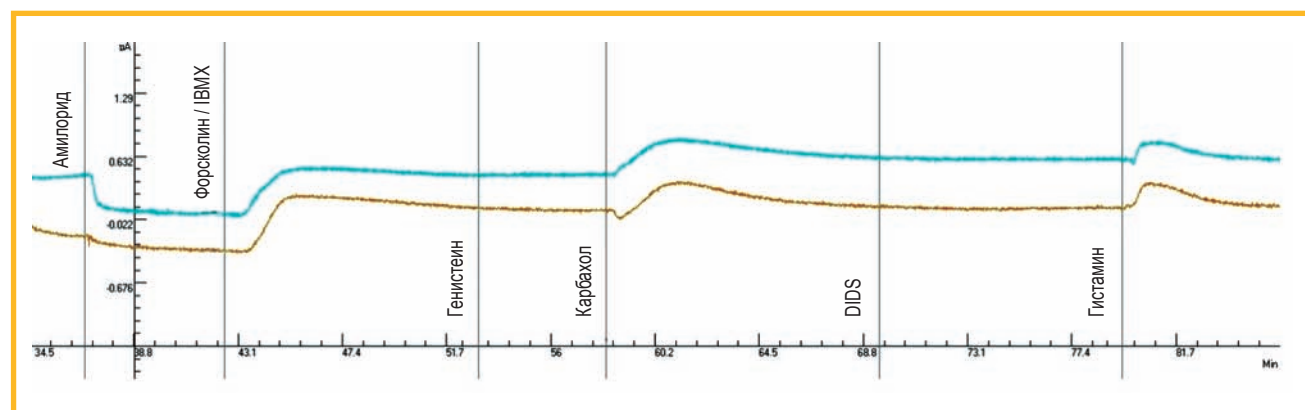


Рис. 2. Метод определения разности кишечных потенциалов. Пациент с генотипом F508del/G509D

Примечание: DIDS (4,4'-diisothiocyanato stilbene-2,2'-disulfonic acid) – 4,4'-диизотиоцианатостильбен-2,2'-дисульфоновая кислота; при введении амилорида получен ответ, при добавлении форсколина / IBMX ответ сниженный, а на добавление гистамина и карбахола наблюдалось изменение тока короткого замыкания в отрицательную сторону.

Figure 2. Intestinal current measurement. Patient with F508del/G509D genotype

Note: The test showed a response to amiloride, a reduced response to forskolin/IBMX, and a negative change in the short circuit current with the addition of histamine and carbachol.

Результаты теста свидетельствуют о сниженной функции канала CFTR и подтверждают патогенное значение данной мутации и диагноз МВ.

При анализе данных (табл. 2) показано, что у пациента с вариантом G509D ответ на амилорид ниже, чем в группе F508del/F508del, но выше, чем в группе контроля. Ответ на форсколин у пациента аналогичен таковому у лиц контрольной группы и выше, чем в группе F508del/F508del, однако при добавлении гистамина ответ у пациента с вариантом G509D ниже, чем в других группах (F508del/F508del и группа контроля) и ответ был в отрицательную сторону, что отражает вход ионов калия в клетки как при МВ.

Таким образом, в данном случае можно предположить, что генетический вариант G509D относится к мутациям IV–VI класса, клиническая картина соответствует проявлениям «мягких» мутаций в данном возрасте.

Дополнительно из ректальных биоптатов пациентов с генотипами F508del/c.1584+18672A>G и F508del/G509D получены стабильные культуры кишечных органоидов. Проведено сравнение морфологии этих культур с контрольными культурами от пациента с ге-

нотипом F508del/F508del и здорового добровольца. Органоиды с рабочим каналом CFTR имеют сферическую форму, тонкие стенки и люмен (внутреннюю полость) большого размера по отношению к общему размеру органоида (рис. 3; wt/wt-органойды). Исследуемые культуры органоидов, как и контрольная культура от пациента с МВ с 2 мутациями F508del, характеризовались неправильной формой и меньшим размером внутренней полости по сравнению с образцами от здоровых доноров, данные морфологические признаки указывают на нарушение функциональной активности белка CFTR (см. рис. 3).

При помощи форсколинового теста исследованы остаточная функция канала CFTR и влияние CFTR-модуляторов (корректора VX-809 и потенциатора VX-770) на восстановление функции белка CFTR при генетических вариантах c.1584+18672A>G и G509D. При воздействии форсколина (0,8 и 5 мкМ) обе исследуемые культуры органоидов отвечают набуханием (рис. 4, 5), ответ является концентрационно-зависимым (см. рис. 5). Следует заметить, что мутация F508del, которая находится в компаунде с исследуемыми вариантами, является «тяжелой» и приводит

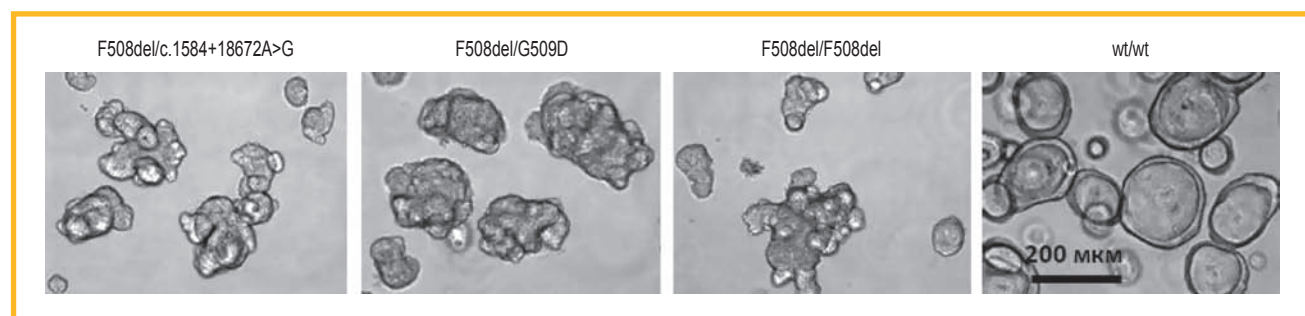


Рис. 3. Морфология культур кишечных органоидов от пациентов с редкими генетическими вариантами c.1584+18672A>G и G509D. Органоиды, полученные от здорового добровольца (wt/wt) и пациента с генотипом F508del/F508del, являются контрольными
Figure 3. Morphology of intestinal organoid cultures from the patients with the rare genetic variants c.1584+18672A>G and G509D. The organoids from a healthy volunteer (wt/wt) and a patient with the F508del/F508del genotype were used as controls

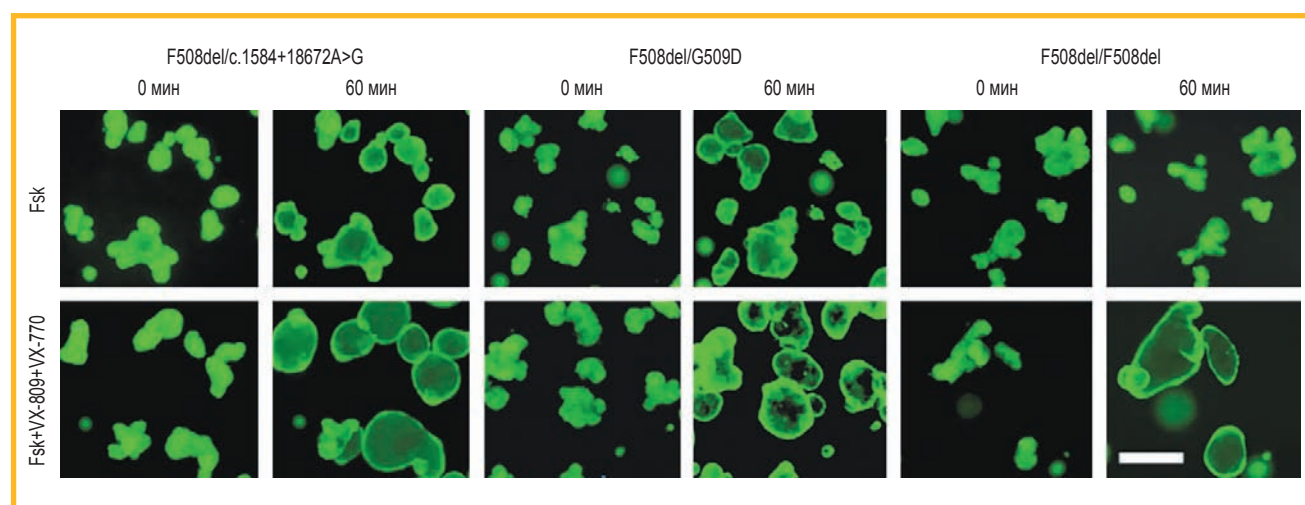


Рис. 4. Характерные изображения кишечных органоидов у пациентов с генотипами F508del/c.1584+18672A>G и F508del/G509D до воздействия форсколина (5 мкМ) и таргетных препаратов (оба – 3 мкМ) и после завершения обработки. Окраска – кальцеином (0,84 мкМ, 1 ч), объектив $\times 5$, масштабная шкала – 200 мкм
Figure 4. Typical images of intestinal organoids from patients with F508del/c.1584+18672A>G and F508del/G509D genetic variants before and after treatment with forskolin (5 μ M) and targeted drugs (both 3 μ M). Staining – Calcein (0.84 μ M, 1 h), objective $\times 5$, scale – 200 μ m

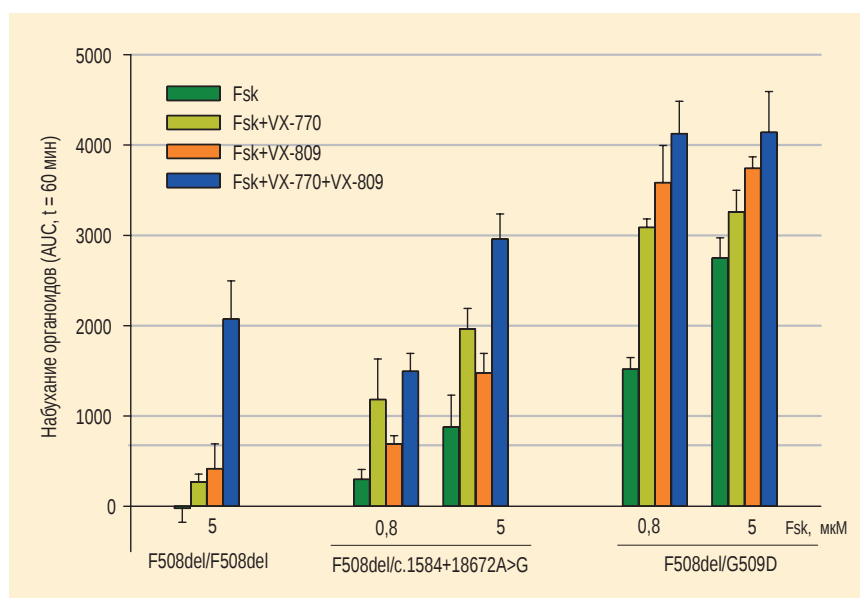


Рис. 5. Результаты количественной оценки набухания органоидов при действии форсколина и CFTR-модуляторов у пациентов с генетическими вариантами с.1584+18672A>G и G509D. Рабочие концентрации — 3 мкМ VX-770 и 3 мкМ VX-809

Примечание: AUC (area under the curve) — площадь под кривой зависимости объема органоидов от времени.

Figure 5. Results of quantitative assessment of organoid swelling upon treatment with forskolin and CFTR modulators for patients with c.1584+18672A>G and G509D genetic variants. The working concentrations were 3 μM for VX-770 and for 3 μM VX-809

Note: AUC — the area under the curve of the dependence of the volume of intestinal organoids on time.

к практически полной утрате рабочего белка CFTR в гомозиготном состоянии [8, 11], F508del/F508del-органойды не отвечают на стимуляцию форсколином (см. рис. 4, 5), поэтому наблюдаемое набухание органоидов обусловлено остаточной активностью CFTR, сохраняемой при вариантах с.1584+18672A>G и G509D. При количественном анализе ответов на стимуляцию форсколином показана более высокая сохраняемая функция CFTR при генетическом варианте G509D (см. рис. 5).

CFTR-модуляторы усиливают форсколин-индуцированное набухание F508del/c.1584+18672A>G и F508del/G509D органоидов. Для генотипа F508del/c.1584+18672A>G больший эффект обнаружен у потенциатора VX-770, а для генотипа F508del/G509D — у корректора VX-809. Максимальное набухание органоидов наблюдается при комбинированном применении таргетных препаратов — в 5 раз по сравнению с действием только Fsk (0,8 мкМ) для генотипа F508del/c.1584+18672A>G и в 2,7 раза — по сравнению с действием только Fsk (0,8 мкМ) для генотипа F508del/G509D.

Обсуждение

МВ является редким жизнеугрожающим наследственным заболеванием, при котором существенно сокращается продолжительность жизни пациентов, в первую очередь — за счет поражения дыхательного тракта [4]. В настоящее время, по данным регистра пациентов с МВ, в России > 75 % пациентов составляют дети, не достигшие возраста 18 лет [13]. Возраст дебюта респираторных симптомов может определяться тяжестью генотипа и значительно различается при адекватной терапии МВ. Проведено обследование детей ($n = 2$) с минимальными клиническими проявлениями заболевания и редкими генетическими вариантами.

По данным клинического наблюдения № 2 продемонстрировано отсутствие респираторных проявлений

у ребенка 12 лет с «мягким» генетическим вариантом гена *CFTR*. Применение метода секвенирования гена *CFTR* привело к выявлению генетического варианта с.1584+18672A>G в интроне, клиническая значимость которого неизвестна. Установленный диагноз МВ дает возможность организовать плановое динамическое наблюдение за пациентом без клинических проявлений для своевременной организации профилактики и терапии проявлений заболевания, в первую очередь, со стороны дыхательного тракта. При применении методов ОРКП и кишечных органоидов диагноз подтвердился, что позволило правильно организовать превентивные мероприятия.

По результатам клинического наблюдения мальчика 3 лет продемонстрировано, что, несмотря на возраст и отсутствие клинических проявлений, отмечена ранняя обсемененность дыхательного тракта патогенной флорой, при которой потребовалась антибактериальная терапия. Представляет интерес выявленный комплексный аллель у ребенка, который оказывает влияние на функцию канала CFTR.

Оба варианта гена *CFTR* (с.1584+18672A>G и G509D) являются патогенными, но при этом сопряжены с сохранением высокой остаточной функциональной активности канала CFTR, особенно вариант G509D, что подтвердилось по результатам ОРКП и форсколинового теста на кишечных органоидах. Также по данным исследования продемонстрирована перспективность обоих методов при определении клинической значимости генетических вариантов гена *CFTR* и оценке функционирования хлорного канала (CFTR-канала) у больных МВ. Метод ОРКП вошел в Национальный консенсус и клинические рекомендации при МВ (2020) [1, 4] для использования в сложных диагностических случаях [6, 14].

По данным исследования с помощью метода кишечных органоидов показано, что количество функционального белка на апикальной мембране кишечного эпителия увеличивается при действии как потенциатора, так и корректора. Наибольший эффект

наблюдается при совместном применении VX-770 и VX-809. Пациентам с генетическими вариантами с.1584+18672A>G и G509D в случае необходимости может быть рекомендована терапия как препаратами, содержащими только потенциатор, особенно у 2-го пациента, так и препаратами, в составе которых сочетаются и потенциатор (VX-770, ивакафтор), и корректор (VX-809, лумакафтор). Существует мнение, что применение CFTR-модуляторов может предотвращать формирование структурных нарушений легких и снижение их функции при МВ. В настоящее время доказано, что при использовании таргетных препаратов улучшается функция легких [15, 16].

Таким образом, для подбора таргетной терапии у больных МВ при редких мутациях продемонстрирована перспективность форсколинового теста на кишечных органоидах.

Заключение

Функциональный тест ОРКП и форсколиновый тест на кишечных органоидах являются чувствительными методами определения остаточной функциональной активности канала CFTR и позволяют уточнять диагноз в сложных случаях. Изученные генетические варианты с.1584+18672A>G и G509D-E217G относятся к мутациям IV–VI класса, клиническая картина соответствует проявлениям «мягких» мутаций. Пациенты продолжают наблюдаться в российских центрах МВ.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2018.
2. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
3. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/APA.15155.
4. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/372>
5. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax.* 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/THX.2009.125088.
6. Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И., Куцев С.И. Определение референтных значений для метода определения разности кишечных потенциалов в Российской Федерации. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020; 15 (2): 162–165. DOI: 10.14300/MNNC.2020.15039.
7. Dekkers J.F., van der Ent C.K., Beekman J.M. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis.* 2013; 1 (1): e27112. DOI: 10.4161/rdis.27112.

8. Dekkers J.F., Berkens G., Kruisselbrink E. et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8 (344): 344ra84. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad8278.
9. Boj S.F., Vonk A.M., Statia M. et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J. Vis. Exp.* 2017; (120): e55159. DOI: 10.3791/55159.
10. Vonk A.M., van Mourik P., Ramalho A.S. et al. Protocol for application, standardization and validation of the forskolin-induced swelling assay in cystic fibrosis human colon organoids. *STAR Protoc.* 2020; 1 (1): 100019. DOI: 10.1016/J.XPRO.2020.100019.
11. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова А.С. и др. Опыт применения методов оценки функциональности анионного канала CFTR у пациентов с установленным и предполагаемым диагнозом муковисцидоза. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019; (2): 60–69. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-60-69.
12. Costantino L., Rusconi D., Soldà G. et al. Fine characterization of the recurrent c.1584+18672A>G deep-intronic mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013; 48 (5): 619–625. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0371OC.
13. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/register/web_block_Registre_2018.pdf
14. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Петрова Н.В. и др. Клинико-генетическая характеристика больных муковисцидозом и функциональная оценка работы хлорного канала с впервые описанным патогенным вариантом D579Y (с.1735G>T). *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020; 15 (2): 166–169. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15040.
15. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.
16. Stanojevic S., Davis S.D., Retsch-Bogart G. et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1216–1225. DOI: 10.1164/rccm.201610-2158OC.

Поступила: 01.02.21

Принята к печати: 25.02.21

References

1. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2018 (in Russian).
2. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.

3. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/APA.15155.
4. [Cystic fibrosis: clinical guidelines. 2020]. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/372> (in Russian).
5. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax.* 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/THX.2009.125088.
6. Melyanovskaya Yu.L., Kondratyeva E.I., Kutsev S.I. [Determination of reference values for the method of intestinal current measurement in the Russian Federation]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; 15 (2): 162–165. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15039 (in Russian).
7. Dekkers J.F., van der Ent C.K., Beekman J.M. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis.* 2013; 1 (1): e27112. DOI: 10.4161/rdis.27112.
8. Dekkers J.F., Berkers G., Kruisselbrink E. et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8 (344): 344ra84. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad8278.
9. Boj S.F., Vonk A.M., Statia M. et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J. Vis. Exp.* 2017; (120): e55159. DOI: 10.3791/55159.
10. Vonk A.M., van Mourik P., Ramalho A.S. et al. Protocol for application, standardization and validation of the forskolin-induced swelling assay in cystic fibrosis human colon organoids. *STAR Protoc.* 2020; 1 (1): 100019. DOI: 10.1016/J.XPRO.2020.100019.
11. Kondratyeva E.I., Melyanovskaya Yu.L., Efremova A.S. et al. [Experience of evaluating functionality of anionic CFTR channel methods application in patients with cystic fibrosis diagnosed and supposed]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2019; (2): 60–69. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-60-69 (in Russian).
12. Costantino L., Rusconi D., Soldà G. et al. Fine characterization of the recurrent c.1584+18672A>G deep-intronic mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013; 48 (5): 619–625. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0371OC.
13. Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Russian Federation cystic fibrosis patients Registry. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf (in Russian).
14. Kondratyeva E.I., Melyanovskaya Yu.L., Petrova N.V. et al. [Clinical and genetic characteristics of cystic fibrosis patients and a functional assessment of the work of the chloride channel with the first described pathogenic variant D579Y (c.1735G>T)]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; 15 (2): 166–169. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15040 (in Russian).
15. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.
16. Stanojevic S., Davis S.D., Retsch-Bogart G. et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1216–1225. DOI: 10.1164/rccm.201610-2158OC.

Received: February 01, 2021

Accepted for publication: February 25, 2021

Информация об авторах / Author Information

Ефремова Анна Сергеевна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: anna.efremova.83@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Анна С. Ефремова, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: anna.efremova.83@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Мельяновская Юлия Леонидовна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Melyanovskaya, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Булатенко Наталья Вадимовна — младший научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: bnv695@gmail.com

Natalya V. Bulatenko, Junior Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: bnv695@gmail.com

Одинаева Нисо Джумаевна — д. м. н., профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Детский клинический многопрофильный центр Московской области»; тел.: (499) 237-02-23; e-mail: info@mokdcd.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

Niso D. Odinaeva, Doctor of Medicine, Professor, Chief Physician, Moscow Region Children's Clinical Multidisciplinary Center; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: info@mokdcd.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

Орлов Александр Владимирович — к. м. н., заведующий 3-м инфекционным отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»; тел.: (812) 295-69-98; e-mail: orlovcf@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Aleksandr V. Orlov, Candidate of Medicine, Head of the 3rd Infectious Disease Department, St. Olga's Children's City Hospital, Saint-Petersburg Healthcare Institution; tel.: (812) 295-69-98; e-mail: orlovcf@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Пашкевич Александр Анатольевич — врач-пульмонолог, педиатр 3-го инфекционного отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»; тел.: (812) 295-69-98; e-mail: pulmonology3@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5151-586X>)

Aleksandr A. Pashkevich, pulmonologist, pediatrician, 3rd Infectious Disease Department, St. Olga's Children's City Hospital, Saint-Petersburg Healthcare Institution; tel.: (812) 295-69-98; e-mail: HYPERLINK "mailto:pulmonology3@hotmail.com" pulmonology3@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5151-586X>)

Адян Тагуи Аветиковна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», доцент кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: (499) 324-87-72; e-mail: tagui.adyan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>)

Tagui A. Adyan, Candidate of Medicine, DNA Diagnostics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; Assistant Professor, Department of General and Medical Genetics, Faculty of Medicine and Biology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 324-87-72; e-mail: tagui.adyan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр

имени академика Н.П.Бочкова», руководитель центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Детский клинический многопрофильный центр Московской области»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics", Head of Cystic Fibrosis Center, Moscow Region Children's Clinical Multidisciplinary Center; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Ефремова А.С. — дизайн исследований на кишечных органоидах, интерпретация результатов, подготовка рисунков, написание раздела «Обсуждение» (15 %)

Мельяновская Ю.Л. — проведение теста определения кишечных потенциалов, предоставление материала для теста на органоидах, интерпретация результатов, подготовка рисунков и написание раздела «Обсуждение» (15 %)

Булатенко Н.В. — проведение форсколинового теста на кишечных органоидах, интерпретация результатов, подготовка рисунков, написание раздела «Обсуждение» (15 %)

Одинаева Н.Д. — редактирование текста рукописи, написание раздела «Обсуждение» (8 %)

Орлов А.В. — представление историй болезни, написание раздела «Обсуждение» (7 %)

Пашкевич А.А. — представление историй болезни, обсуждение (10 %)

Адян Т.А. — генетические исследования, обсуждение (15 %)

Кондратьева Е.И. — идея, научное руководство, дизайн, консультирование детей, представление историй болезни, написание текста рукописи, обсуждение, редактирование текста рукописи (15 %)

Authors Contribution

Efremova A.S. — design of studies on intestinal organelles, interpretation of results, preparation of drawings, writing of the "Discussion" section (15%)

Melyanovskaya Yu.L. — conducting a test for determining intestinal potentials, providing material for the test on organelles, interpreting the results, preparing drawings and writing the "Discussion" section (15%)

Bulatenko N.V. — carrying out the forskolin-induced swelling assay on intestinal organelles, interpreting the results, preparing drawings, writing the "Discussion" section (15%)

Odinaeva N.D. — editing the text of the manuscript, writing the "Discussion" section (8%)

Orlov A.V. — presentation of case histories, writing the "Discussion" section (7%)

Pashkevich A.A. — presentation of case histories, discussion (10%)

Adyan T.A. — genetic research, discussion (15%)

Kondratyeva E.I. — idea, scientific leadership, design, counseling children, presentation of case histories, writing the text of the manuscript, discussion, editing the text of the manuscript (15%)

Анализ случаев COVID-19 у взрослых больных муковисцидозом в Санкт-Петербурге и Ленинградской области

В.Р.Махмутова¹ ✉, Т.Е.Гембицкая², А.Г.Черменский², О.Н.Титова²

¹ Центр интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, 5

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Резюме

11.03.20 Всемирной организацией здравоохранения объявлена пандемия коронавирусной инфекции (КИ) – COVID-19. Европейским обществом по муковисцидозу (МВ) (*European Cystic Fibrosis Society* – ECFS) разработана программа наблюдения ECFS-COVID-19 для сбора информации об особенностях течения COVID-19 у больных МВ. К исследованию ECFS присоединились и российские центры МВ. Сбор информации ECFS осуществлялся только через национальные регистры. Национальный регистр больных МВ Российской Федерации существует с 2011 г., его данные входят в Европейский регистр. **Целью** исследования явился анализ распространенности и течения COVID-19 у взрослых пациентов с МВ в Санкт-Петербурге и Ленинградской области (ЛО). **Материалы и методы.** Проанализированы данные взрослых больных МВ ($n = 10$: 4 женщины, 6 мужчин; возраст – 21–43 года) проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, в период с 11.03.20 по 24.12.20 перенесших COVID-19. На начало исследования в Санкт-Петербурге и Ленинградской области проживали 56 взрослых больных МВ. Все пациенты находились на дистанционном (по телефону) наблюдении, при выявлении симптомов острой респираторной вирусной инфекции и обострении заболевания проводилось исследование назофарингеального мазка на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции, дистанционно назначалась терапия, при наличии показаний – стационарное лечение. **Результаты.** С полисегментарной пневмонией госпитализированы 2 больных (1 мужчина 32 лет и 1 женщина 31 года) с МВ смешанной формы тяжелого течения, остальные 8 пациентов лечились амбулаторно. Только у 1 амбулаторного больного 43 лет отмечены выраженные клинические проявления COVID-19, состояние расценено как средней степени тяжести, остальные амбулаторные больные перенесли болезнь по типу острого респираторного заболевания легкой степени. У всех пациентов проведено лечение с положительной динамикой. За период наблюдения умерли 3 больных МВ (2 мужчин, 1 женщина), причиной смерти явилось прогрессирование дыхательной недостаточности, при этом рентгенологических и неоднократных лабораторных данных, подтверждающих новую КИ, не получено. На 24.12.20 живы 53 взрослых больных МВ. **Заключение.** Заболеваемость COVID-19 среди взрослых больных МВ, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, составила 17,85 % – меньше, чем в общей популяции. В редких случаях болезнь протекала в тяжелой форме. Отмечается также эффективность лечения в амбулаторных условиях и отсутствие смертельных исходов от COVID-19.

Ключевые слова: муковисцидоз, COVID-19, заболеваемость, пневмония, антибактериальная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Титова О.Н. Анализ случаев COVID-19 у взрослых больных муковисцидозом в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 189–196. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-189-196

Analysis of COVID-19 cases in adult cystic fibrosis patients in Saint-Petersburg and the Leningrad region

Viktoriya R. Makhmutova¹ ✉, Tat'yana E. Gembitskaya², Aleksey G. Chermenskiy², Ol'ga Nikolaevna Titova²

¹ Saint-Petersburg City Multidisciplinary Hospital No.2, Intensive Pulmonology and Thoracic Surgery Center: Uchebnyy per. 5, Saint-Petersburg, 194354, Russia

² Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Rentgena 12, Saint-Petersburg, 197022, Russia

Abstract

March 11, 2020 WHO has declared the COVID-19 coronavirus pandemic. The European Society for Cystic Fibrosis (ECFS) has developed the ECFS-COVID-19 surveillance program to collect information on the characteristics of COVID-19 in patients with cystic fibrosis (CF). CF centers in the Russian Federation also joined the ECFS study. The ECFS collected information only through national Registers. In our country, the national register of CF patients has existed since 2011, its data is included in the European Register. To analyze the prevalence and course of COVID-19 in adult CF patients in Saint-Petersburg and the Leningrad region. **Methods.** From 11.03.20 to 24.12.20, 10 cases of adult CF patients (4 women, 6 men) with COVID-19 were analyzed in Saint-Petersburg and the Leningrad region. At the beginning of the study, 56 adult CF patients lived in Saint-Petersburg and Leningrad Region. All patients were monitored remotely by telephone, in case of ARVI symptoms, disease exacerbation, a PCR smear was performed on SARS-CoV-2, therapy was prescribed remotely, and inpatient treatment was prescribed if indicated. **Results.** COVID-19 was diagnosed in 10 adult CF patients aged 21 to 43 years. Two patients (32-year-old male and 31-year-old female with severe mixed cystic fibrosis form) were hospitalized with polysegmental pneumonia. 8 people were treated on an outpatient basis. Only 1 outpatient patient aged 43 years had pronounced

clinical manifestations of COVID-19, the condition was regarded as moderate, the remaining outpatient patients suffered from a mild ARI disease. All patients were treated with positive dynamics. During the period of this follow-up, 3 CF patients (2 men, 1 woman) died, the death cause was the respiratory failure progression. Clinical and radiological, repeated laboratory data for COVID-19 were not obtained. At the point of December 24, 2020 53 adult CF patients are alive. **Conclusion.** According to our data, the incidence of COVID-19 among adult CF patients in Saint-Petersburg and the Leningrad Region was 17.85%, which is a lower indicator than in the general population. The disease was rarely severe, and effective treatment was noted in outpatient settings. There were no deaths from COVID-19.

Key words: cystic fibrosis, COVID-19, morbidity, pneumonia, antibiotic therapy.

Conflict of interest. The authors did not declare any conflicts of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

For citation: Makhmutova V.R., Gembitskaya T.E., Chermenskiy A.G., Titova O.N. Analysis of COVID-19 cases in adult cystic fibrosis patients in Saint-Petersburg and the Leningrad region. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 189–196 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-189-196

Крупнейший по численности населения Северо-Западный федеральный округ составляет 9,8 % всего населения Российской Федерации, из которых около 83 % проживают в городах, около половины живут в Ленинградской области и Санкт-Петербурге. Пациенты с муковисцидозом (МВ) старше 18 лет, проживающие в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, наблюдаются в 2 центрах МВ Санкт-Петербурга.

С конца февраля 2020 г. в Санкт-Петербурге и Ленинградской области началась регистрация случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией (КИ) COVID-19 у населения. Одновременно в самые короткие сроки внедрена новая система оказания амбулаторной и стационарной помощи пациентам с новой КИ. Многие стационары были перепрофилированы в инфекционные для специализированной помощи больным COVID-19, это коснулось и пульмонологических отделений в составе больниц и центров МВ (Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2» и Клиника интерстициальных и орфанных заболеваний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации). В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 03.04.20 № 432 в целях обеспечения безопасности пациентов временно приостановлены плановые мероприятия — госпитализация, амбулаторные визиты и диспансеризации, а в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.20 № 198н руководством медицинских организаций рекомендовано рассмотреть возможность переноса сроков оказания плановой медицинской помощи в стационарных условиях. Для центров МВ в Санкт-Петербурге это означало прекращение стационарной помощи и диспансерного наблюдения в специализированных центрах, которые начали работать как инфекционные стационары. Медицинским и пациентским сообществами МВ Санкт-Петербурга предложены схемы работы в новых условиях, при которых учитывались минимизация очного общения больного и врача, акцент делался на телефонных консультациях и дистанционном наблюдении с использованием современных онлайн-технологий. Для пациентов работал информационный сайт, организованный Благотворительным фондом «Острова», разъяснялись риск инфициро-

вания, особенности клинического течения КИ у пациентов с МВ. Возросла актуальность применения стационар-замещающих технологий.

Первоначально предполагалось тяжелое течение COVID-19 на фоне МВ. Однако по данным дальнейших исследований установлено, что заболевание встречается среди пациентов с МВ реже, чем при других хронических болезнях легких и чаще протекает в легкой форме [1].

Поражение бронхолегочной системы при МВ характеризуется обструкцией дыхательных путей, хронической бактериальной инфекцией и воспалением. Ведущими клетками воспалительного процесса при МВ являются нейтрофилы, инфильтрация которыми дыхательных путей приводит к повреждению легочной ткани и обструктивным изменениям. Цитокиновое воспаление также характерно для больных МВ [2]. Таким образом, для МВ, как и для COVID-19, характерно нейтрофильное и цитокиновое воспаление, которыми определяется степень тяжести поражения дыхательного тракта и сосудистой системы [3].

«Цитокиновый шторм» диагностируется при быстром ухудшении функции легких в сочетании с нарастающими концентрациями С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, а также цитопенией (тромбоцитопенией и лимфопенией), коагулопатией (низкие значения числа тромбоцитов и уровня фибриногена, повышенное содержание D-димера), признаками повреждения печени (повышение активности лактатдегидрогеназы и аминотрансфераз). Для ликвидации внеклеточных «ловушек», расщепления внеклеточной ДНК, в большом количестве содержащейся в вязком бронхиальном секрете, при МВ традиционно успешно используется дорназа альфа. В настоящее время рассматривается возможность применения препарата дорназа альфа в комплексной терапии COVID-19 [4].

Целью исследования явился анализ распространенности и течения COVID-19 у взрослых пациентов с МВ в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

Материалы и методы

На начало исследования в Санкт-Петербурге и Ленинградской области проживали 56 взрослых больных МВ, с которыми в период 11.03.20 по 24.12.20 врачи регулярно связывались для своевременного выявления и лечения обострений МВ, COVID-19, мониторинга заболеваемости и лечения. КИ COVID-19 выявлена и подтверждена у 10 больных МВ (4 женщины, 6 муж-

чин; возраст — 21—43 года) по результатам исследования назофарингеального мазка на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Критериями включения в исследование являлись подтвержденный диагноз МВ, положительный результат ПЦР (выявление РНК коронавируса SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке) или иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к коронавирусу SARS-CoV-2. **Критерием исключения** явилось отсутствие комплекса клинично-лабораторных данных, подтверждающих наличие COVID-19.

У 2 из 10 больных МВ с выявленной КИ заболевание осложнилось внебольничной двусторонней пнев-

монией и протекало в тяжелой форме. У этих больных проведено стационарное лечение с положительным эффектом. В легкой форме перенесли инфекцию 8 пациентов, которые лечились амбулаторно, но также с положительным эффектом. При оценке нутритивного статуса у 1 заболевшей пациентки с дефицитом массы тела (индекс массы тела (ИМТ) — 15,62 кг / м²) отмечено тяжелое течение COVID-19, при котором потребовалось стационарное лечение. У 2-го госпитализированного пациента ИМТ был в пределах нормы (18,56 кг / м²). Несмотря на продолжающуюся пандемию, у больных МВ при тяжелом обострении сохраняется потребность в проведении стационарных курсов лечения.

Таблица 1
Характеристика взрослых больных пациентов с муковисцидозом и COVID-19 (n = 10)
Table 1
Characteristics of adult cystic fibrosis patients with and COVID-19 (n = 10)

Характеристика	Пациенты									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Возраст, годы	43	33	32	31	35	24	32	31	21	33
Пол	Мужской	Мужской	Мужской	Женский	Женский	Мужской	Женский	Мужской	Женский	Мужской
Панкреатическая недостаточность	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ОФВ ₁ , % до заболевания	38,4	23,4	29,4	31,5	39,46	19,68	66,2	110,6	114,4	69,8
ИМТ до заболевания	19,93	18,17	18,56	15,62	18,2	16,61	18,7	27,4	22,03	20,3
Бактериологический статус легких за 12 мес.:										
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+		+	+	+		+			+
• <i>Staphylococcus aureus</i>		+							+	
• <i>Achromobacter spp.</i>	+			+		+		+		
• MRSA										
Коморбидные состояния	ГЭРБ			МЗСД				МЗСД		
Терапия МВ (> 3 мес.):										
• дорназа-альфа	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
• ингаляции 7%-ным NaCl	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
• ингаляционные АБП	+	+	+	+	+		–	+	–	+
• таблетированные АБП	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–
• ингаляционные глюкокортикостероиды	–	+	+	+	–	–	–	–	–	+
• азитромицин	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–
Проявление COVID-19:										
Пневмония	–	–	+	+	–	–	–		–	–
Острая респираторная вирусная инфекция	+	+	–	+	+	+	+	+	+	+
Абдоминальный синдром	–	+	–	–	–	+	–	–	–	–
Другое	Межреберная невралгия		Кровохарканье						Мышечная боль	
Симптомы:										
• лихорадка	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
• фарингит	+	–	+	+	–	–	–	–	–	–
• ринит	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–
• усиление кашля	+	+	+	+	–	+	–	+	+	–
• диарея	–	+	–	–	–	+	–	–	–	–
• рвота	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–
• боль в животе	–	+	+	–	–	+	–	–	–	–
• аносмия	–	–	+	+	–	–	–	+	+	+
• слабость	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Течение заболевания:										
• легкое	+	+	–	–	+	+	+	+	+	+
• тяжелое	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–

Начало. Продолжение табл. 1 см. на стр. 192

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 191

Лечение:										
• стационарное	–	–	+	+	–	–	–	–	–	
• амбулаторное	+	+	–	–	+	+	+	+	+	+
Терапия:										
• нестероидные противовоспалительные препараты	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
• АБП <i>per os</i>	Азитромицин	Азитромицин	–	Азитромицин	Азитромицин			–	Ципрофлоксацин	
• продолжительность (дни)	7	7	28	14	7	7	7	14	14	14
• внутривенная терапия	Амикацин	–	Меронем амикацин	Амикацин меронем	–	–	–	–	–	–
• гидроксихлорохин	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
• неинвазивная вентиляция легких (BIPAP, CPAP)	+	–	+	–	–	–	–	–	–	–
Объем поражения по данным компьютерной томографии, %			60	10						
Диагностика:										
• полимеразная цепная реакция (нос, зев)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
• серология (антитела)	+		+							
Исход:										
• выздоровление	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
• продолжается терапия										

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ – индекс массы тела; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; МЗСД – муковисцидоз-зависимый сахарный диабет; MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) – метициллинрезистентный *S. aureus*; АБП – антибактериальные препараты; BIPAP (Biphasic Positive Airway Pressure) – режим двухфазного положительного давления в дыхательных путях; CPAP (Constant Positive Airway Pressure) – режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением.

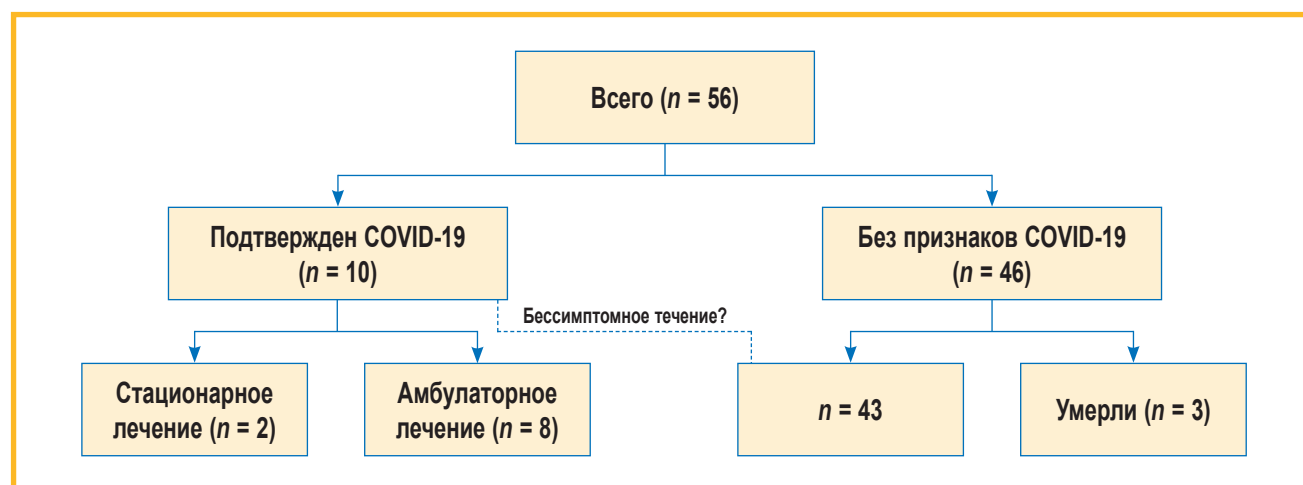


Рис. 1. Распределение пациентов по группам
Figure 1. Patients distribution by groups

За время наблюдения в связи с тяжелым обострением основного заболевания и прогрессирующей дыхательной недостаточностью умерли 3 пациента с МВ смешанной формы тяжелого течения. Клинико-рентгенологическая картина и лабораторные данные пациентов не соответствовали КИ, результаты минимум 2 тестов на SARS-CoV-2, выполненных методом ПЦР, были отрицательными, данных за COVID-19 не получено.

Согласно результатам метаанализа случаев бессимптомного течения COVID-19 у больных МВ, зафиксированных в мире ($n = 506$), большинство пациентов составили дети (33,8 %) и люди молодого возраста (30,9 %) [5]. По данным Европейского общества по му-

ковисцидозу (*European Cystic Fibrosis Society – ECFS*) на 20.01.20, бессимптомное течение КИ COVID-19 выявлено у 80 (19,4 %) пациентов с МВ. Возможно, это связано с преимущественно молодым возрастом больных. Таким образом, можно предположить, но не утверждать, что у некоторых пациентов ($n = 43$) COVID-19 мог протекать бессимптомно. Однако фактически (согласно собственным данным) распространенность новой КИ среди взрослых пациентов с МВ, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, составляет минимум 17,85 % (10 случаев из 56 пациентов).

При оценке функциональных данных обращает на себя внимание тот факт, что более чем у половины

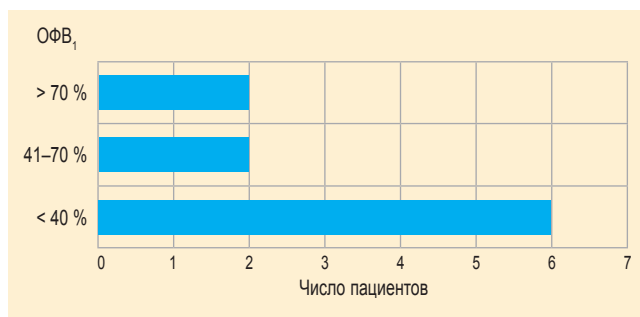


Рис. 2. Показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов до заболевания COVID-19

Figure 2. Patients forced expiratory volume in 1 sek value before the COVID-19

заболевших КИ ($n = 6$) тяжелые обструктивные нарушения отмечены до заболевания COVID-19, по 2 человека в каждой группе имели умеренное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и легкие нарушения или отсутствие обструкции.

При анализе легочной функции после перенесенной КИ COVID-19 в раннем реконвалесцентном периоде у 52,6 % пациентов отмечено снижение ОФВ₁ и соотношения показателей ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких $\leq 80 \%_{\text{исх}}$ [6]. Снижение диффузионной способности легких установлено у 56 % российских больных МВ [7]. Можно предположить, что пациенты с МВ и изначально компрометированным легочным статусом при заболевании COVID-19 составляют группу риска по ухудшению основного заболевания. В связи с обострением инфекции нижних дыхательных путей и нарастанием дыхательной недостаточности на фоне COVID-19 пациентам ($n = 2$) с тяжелыми обструктивными нарушениями потребовался курс таблетированной антибактериальной терапии.

Приводится клиническое наблюдение КИ COVID-19 у взрослой больной МВ.

Клиническое наблюдение

Пациентка К. 31 года (1989 года рождения) страдает частыми бронхитами, синуситами с рождения. В 7 лет заподозрен МВ, выявлены положительные потовые пробы, при секвенировании гена *CFTR* выявлен генотип DelF508/R75X. Установлен диагноз МВ, смешанная форма. Заболевание протекало с частыми обострениями, при которых требовалась госпитализация в стационар для проведения курса лечения 3–4 раза в год. С 2009 г. наблюдается в Центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2» с диагнозом МВ средней степени тяжести (Е84.8), смешанная форма. Генотип DelF508/R75X. Вторичный хронический обструктивный гнойный бронхит. Двусторонние бронхоэктазы. С 2009 г. микробный пейзаж представлен *Pseudomonas aeruginosa*, периодически высевалась *Achromobacter spp.* Внелегочные проявления представлены хроническим панкреатитом с явлениями внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, хроническим двусторонним полипозным синуситом.

С 2012 г. выявлен МВ-ассоциированный сахарный диабет, пациентка постоянно получает инсулинотерапию. Наибольший антибактериальный эффект удавалось достичь на фоне проведения курсов цефтазидим + амикацин / меронем + амикацин. При изучении клинической картины установлено преобладание проявлений упорного бронхообструктивного синдрома, бронхолит, в связи с этим к терапии с 2015 г. добавлены системные глюкокортикостероиды (максимальная доза — 20 мг метипреда), сингуляр с положительным эффектом (при попытке отмены в период ремиссии отмечено возобновление неконтролируемых симптомов). Ингаляционная антибактериальная терапия не проводилась по причине резкого нарастания бронхообструктивного синдрома при приеме доступных ингаляционных антибактериальных препаратов. Проводится постоянная респираторная поддержка, кислородотерапия (3 л в минуту) в ночное время.

В начале ноября 2020 г. отмечен контакт по COVID-19 на работе.

06.11.20 отмечено ухудшение самочувствия в виде рвоты, отсутствия аппетита, повышения температуры тела до субфебрильных цифр. Лечилась амбулаторно под наблюдением участкового терапевта с учетом Временных методических рекомендаций 9.0, принимала левофлоксацин. Через 1 нед. самочувствие улучшилось, однако сохранялись диспептические симптомы, субфебрилитет. 23.11.20 произошло резкое ухудшение самочувствия, появилась осиплость голоса, повысилась температура тела до фебрильных цифр, увеличилось количество отделяемой мокроты — сначала темно-зеленого, затем — розового цвета, нарастала одышка, сатурация снизилась до 80 % при дыхании комнатным воздухом. Принимала доксициклин и бисептол. 25.11.20 проведено исследование назофарингеального мазка на SARS-CoV-2 методом ПЦР, 26.11.20 получен положительный результат. На 21-й день болезни в связи с фебрильной лихорадкой, кашлем с трудноотделяемой вязкой мокротой темно-зеленого цвета, одышкой в покое, снижением сатурации кислородом при минимальной физической нагрузке, слабостью, отсутствием аппетита, anosмией 27.11.20 госпитализирована по неотложным показаниям в перепрофилированную в инфекционное отделение Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2» с диагнозом КИ, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Вирус идентифицирован, тяжелая форма заболевания (U07.1).

Объективно при поступлении: снижение сатурации кислородом до 80 % вне кислородотерапии, умеренный периферический цианоз, аускультативно — двусторонние крепитирующие хрипы над всеми полями легких, гемодинамическая стабильность, тахикардия.

Результаты лабораторных анализов при поступлении: лейкоциты — $8,3 \times 10^9$; эозинофилы — 0; лимфоциты — $2,3 \times 10^9$; нейтрофилы — $5,2 \times 10^9$; эритроциты — $5,5 \times 10^9$; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 57 мм / ч; СРБ — 79,6 г / л; глюкоза — 15,6 ммоль / л.

По данным спиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от 28.11.20 выявлено расширение бронхов всех сегментов обоих легких с формированием цилиндрических и мешотчатых бронхоэктазов. В S1, S8, S9, S10 правого легкого и S1/2, S3, S5, S8, S9, S10 левого легкого выявлены субплевральные и перибронхиальные

участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Объем поражения паренхимы составил $\leq 10\%$. Ход и проходимость трахеи, главных и долевых бронхов не нарушены. По данным КТ выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония вирусного генеза 1-й степени с многочисленными двусторонними мешотчатыми бронхоэктазами (рис. 3).

Рентгенологическая картина соответствует течению КИ на фоне МВ. При лабораторном обследовании обращало на себя внимание значительное повышение, в первую очередь, уровня СРБ (79,6 г / л) и СОЭ, что было расценено в качестве признаков текущей КИ при отсутствии признаков нейтрофильного воспаления.

В соответствии с положениями Временных методических рекомендаций 9.0 начата комплексная терапия КИ — антибактериальная (меронем 3 г в сутки, амикацин 0,5 г в сутки), профилактическая антикоагуляционная терапия, продолжен прием метипреда (таблетированная форма) 8 мг в сутки, небулайзерная терапия, инсулинотерапия, заместительная терапия панкреатической недостаточности, кислородотерапия 5 л / мин, гастропротекторы, дренажная гимнастика.

Отмечена положительная динамика — динамичный регресс интоксикационного синдрома — нормализация температуры тела, появление аппетита, уменьшение общей слабости

и проявлений дыхательной недостаточности (повышение толерантности к физической нагрузке и значений сатурации кислородом до 90 % вне кислородотерапии, уменьшение одышки и потребности в кислородотерапии), улучшение дренажа бронхолегочной системы (уменьшение объема откашливаемой мокроты, мокрота приобрела светло-зеленый цвет), регресс крепитирующих хрипов; нормализация уровня глюкозы в крови, улучшение общего самочувствия. По результатам лабораторных исследований в динамике отмечена нормализация уровня СРБ — от 79,6 (27.11.20) до $\geq 35,0$ (01.12.20) и $\geq 3,9$ (12.12.20) мг / л.

На 14-й день госпитализации (11.12.20) выполнено контрольное исследование назофарингеального мазка на SARS-CoV-2 методом ПЦР — результат отрицательный. На 18-й день госпитализации пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из стационара на амбулаторное лечение.

Обсуждение

Данный клинический случай свидетельствует о трудностях диагностики КИ у больных МВ. Симптомы КИ часто не отличаются от таковых при острой респираторной вирусной инфекции. Кроме того, для патогенеза КИ характерно временное улучшение самочувствия и последующее ухудшение состояния до 10-го дня болезни при развитии «цитокинового шторма».

Обращает на себя внимание относительно благоприятное течение КИ COVID-19 у взрослой кислородозависимой пациентки с тяжелой формой МВ, осложненного МВ-ассоциированным диабетом, получающей системную терапию глюкокортикостероидами, с хронической агрессивной микст-инфекцией (*P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*) нижних дыхательных путей, несмотря на позднюю госпитализацию на 21-й день болезни.

При наличии предрасполагающих факторов риска крайне тяжелого течения вирусных инфекций, высокий уровень СРБ при поступлении как маркера напряженности воспалительного процесса, объективный уровень вовлеченности легочной ткани при течении COVID-19 по данным спиральной КТ высокого разрешения составил $\leq 10\%$, что соответствует поражению 1-й степени. Благодаря комплексной терапии с учетом основного заболевания состояние пациентки стабилизировалось в относительно короткие сроки, что позволило в удовлетворительном состоянии выписать ее из стационара на амбулаторное лечение.

Таким образом, взрослые пациенты с МВ, несмотря на относительно благоприятную тенденцию течения COVID-19, нуждаются в своевременной диагностике новой КИ для назначения полной всесторонней терапии, а при наличии показаний — в госпитализации в стационар.

По состоянию на 10.12.21 в Российской Федерации зарегистрированы 43 пациента с МВ (25 из них — взрослые) с КИ SARS-CoV-2 (<https://mukoviscidoz.org/covid19/837-covid-19-i-mukovistsidoz-12-05-2020.html> (дата обращения: 08.01.21)).

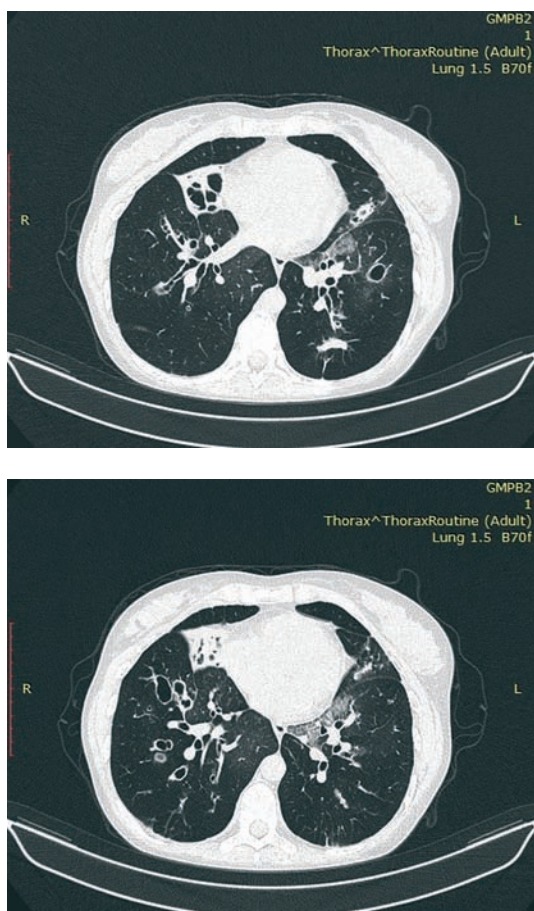


Рис. 3. Спиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки К. 31 года с муковисцидозом и COVID-19 (28.11.20)

Figure 3. Chest computed tomography scan of COVID-19 and cystic fibrosis 31 y.o. patient K. November 28, 2020

По данным *Е.И.Кондратьевой и соавт.* [8] показано, что в Российской Федерации [9] у больных МВ детей COVID-19 наблюдался чаще, чем у взрослых, что, вероятно, связано с преобладанием среди пациентов с МВ детей.

Заключение

В данном обзоре представлены 10 зарегистрированных случаев КИ COVID-19 у взрослых пациентов с МВ, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, 8 из них перенесли болезнь в легкой форме и получали лечение амбулаторно, у 2 течение COVID-19 осложнилось обострением хронического гнойного обструктивного бронхита, при котором потребовалось назначение антибактериальной терапии. Госпитализация потребовалась 2 больным МВ, у которых отмечено тяжелое течение COVID-19. После лечения наблюдалась положительная динамика, летальных исходов не отмечено.

Таким образом, отмечено, что все пациенты перенесли новую КИ COVID-19 легче, чем можно было ожидать от лиц с тяжелым хроническим инфекционным заболеванием легких, однако при этом требуется дальнейшее внимательное изучение новых данных и продолжение исследований.

Литература

- Colombo C., Burgel P.R., Gartner S. et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): e35–36. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30177-6.
- Nichols D.P., Chmielewski J.F. Inflammation and its genesis in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (Suppl. 40): S39–56. DOI: 10.1002/ppul.23242.
- Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652.
- Okur H.K., Yalcin K., Tastan C. et al. Preliminary report of in vitro and in vivo effectiveness of dornase alfa on SARS-CoV-2 infection. *New Microbes New Infect.* 2020; 37: 100756. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100756.
- Kronbichler A., Kresse D., Yoon S. et al. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 98: 180–186. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.052.
- van der Sar-van der Brugge S., Talman S., Boonman-de Winter L.J.M. et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir. Med.* 2020; 176: 106272. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106272.
- Zaytsev A.A., Savushkina O.I., Chernyak A.V. et al. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Практическая пульмонология.* 2020; (1): 78–82. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-funktsionalnaya-harakteristika-patsientov-perenesshih-novuyu-koronavirusnuyu-infektsiyu-covid-19/viewer> (in Russian).
- Kondratyeva E.I., Krasovsky S.A., Kashirskaya N.Yu. et al. COVID-19 in cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (5): 544–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-544-552 (in Russian, in English).
- Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Russian Federation cystic fibrosis patients Registry. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf (in Russian).
- Kondratyeva E.I., Krasovsky S.A., Kashirskaya N.Yu. et al. COVID-19 у больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 544–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-544-552.
- Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf.

Поступила 15.02.21

Принята к печати: 06.03.21

References

- Colombo C., Burgel P.R., Gartner S. et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): e35–36. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30177-6.
- Nichols D.P., Chmielewski J.F. Inflammation and its genesis in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (Suppl. 40): S39–56. DOI: 10.1002/ppul.23242.
- Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652.
- Okur H.K., Yalcin K., Tastan C. et al. Preliminary report of in vitro and in vivo effectiveness of dornase alfa on SARS-CoV-2 infection. *New Microbes New Infect.* 2020; 37: 100756. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100756.
- Kronbichler A., Kresse D., Yoon S. et al. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 98: 180–186. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.052.
- van der Sar-van der Brugge S., Talman S., Boonman-de Winter L.J.M. et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir. Med.* 2020; 176: 106272. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106272.
- Zaytsev A.A., Savushkina O.I., Chernyak A.V. et al. [Clinical and functional characteristics of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2020; (1): 78–82. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-funktsionalnaya-harakteristika-patsientov-perenesshih-novuyu-koronavirusnuyu-infektsiyu-covid-19/viewer> (in Russian).
- Kondratyeva E.I., Krasovsky S.A., Kashirskaya N.Yu. et al. COVID-19 in cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (5): 544–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-544-552 (in Russian, in English).
- Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Russian Federation cystic fibrosis patients Registry. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf (in Russian).

Received: February 15, 2021

Accepted for publication: March 06, 2021

Информация об авторах / Author Information

Махмутова Виктория Ринатовна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения № 2 Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (921) 306-21-12; e-mail: eladaspb@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-1204>)

Viktoriya R. Makhmutova, Pulmonologist, Pulmonology Department No.2, Saint-Petersburg City Multidisciplinary Hospital No.2, Intensive Pulmonology and Thoracic Surgery Center; tel.: (921) 306-21-12; e-mail: eladaspb@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-1204>)

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (909) 586-51-19; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

Tat'yana E. Gembitskaya, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Therapeutic Pulmonology Department, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (909) 586-51-19; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

Алексей Георгиевич Черменский — к. м. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 239-11-94; e-mail: tchermenski@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>)

Aleksey G. Chermenskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (911) 239-11-94; e-mail: tchermenski@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>)

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Ol'ga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Участие авторов

Махмутова В.Р. — разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы

Гембицкая Т.Е. — разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания

Черменский А.Г. — участие в разработке концепции, анализ и интерпретация данных

Титова О.Н. — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы

Authors Contribution

Makhmutova V.R. — development of the concept, design, analysis and interpretation of data, justification of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work

Gembitskaya T.E. — development of concept, design, analysis and interpretation of data, justification of the manuscript, validation of critical intellectual content

Chermenskiy A.G. — participation in the development of the concept, analysis and interpretation of data

Titova O.N. — review of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work

Изучение эффективности, безопасности и оценка удовлетворенности ингаляционной терапией препаратом Тобрамицин-Гобби при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом

Е.И.Кондратьева¹, А.Ю.Воронкова¹ ✉, С.В.Тришина², Н.С.Снеткова², Т.И.Сафонова³, Е.Б.Павлинова⁴, М.М.Чепурная⁵, Л.Е.Харахашьян⁵, О.И.Голубцова⁶, М.А.Скачкова⁷, Ю.А.Кондакова⁸, Е.А.Енина^{9, 10}, Э.В.Водовозова¹⁰

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- ² Медицинская академия имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 295006, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, 5 / 7
- ³ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»: 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, 77
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12
- ⁵ Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областная детская клиническая больница»: 344029, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33
- ⁶ Бюджетное учреждение Чувашской Республики «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики: 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 27
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, ул. М.Горького, пер. Дмитриевский, 6
- ⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»: 630007, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 3
- ⁹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»: 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, 3
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310

Резюме

Антибактериальная терапия (АБТ) синегнойной инфекции при муковисцидозе (МВ) остается основным фактором, определяющим функцию легких и продолжительность жизни больных. Основным патогеном, который определяет степень тяжести течения МВ, продолжительность и качество жизни пациентов, является *Pseudomonas aeruginosa*. Целью исследования явилось изучение эффективности, безопасности и оценка удовлетворенности ингаляционной терапией препаратом Тобрамицин-Гобби при синегнойной инфекции у детей с МВ. **Материалы и методы.** В неинтервенционном проспективном когортном многоцентровом исследовании принимали участие дети ($n = 35$; возраст — 6–18 лет) с установленным диагнозом МВ, наличием синегнойной инфекции (первый высев, рецидивирующая и хроническая инфекция), наблюдавшиеся в 8 российских центрах МВ. В течение 6 мес. дети получали ингаляционную терапию указанным препаратом циклами по 28 дней ингаляций / 28 дней перерыв. Контролировались показатели респираторной функции, бактериальная флора дыхательных путей с оценкой степени обсемененности, показатели массы тела и роста, применяемая АБТ по поводу респираторных эпизодов. Дети и их родители заполняли анкету пациента «Оценка удовлетворенности препаратом», при этом отмечалось самочувствие по визуальной аналоговой шкале до начала лечения и после каждого цикла приема препарата. **Результаты.** На фоне терапии в 6 (17,7 %) случаях (2 — с первичным высевом, 3 — с рецидивирующим, 1 — с хронической синегнойной инфекцией) выявлено отсутствие высева *P. aeruginosa*, уменьшение степени обсемененности, сокращение числа курсов АБТ, улучшение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. Зарегистрированы нежелательные побочные реакции ($n = 1$). **Заключение.** Показана эффективность препарата Тобрамицин-Гобби при первичном высеве, интермиттирующей и хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, его безопасность и хорошая переносимость.

Ключевые слова: муковисцидоз, тобрамицин, синегнойная инфекция, функция внешнего дыхания.

Финансирование. Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «Медицинская исследовательская компания «МИК»». Мнение авторов может не совпадать с позицией компании. Компания ООО «Медицинская исследовательская компания «МИК»» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Тришина С.В., Снеткова Н.С., Сафонова Т.И., Павлинова Е.Б., Чепурная М.М., Харахашьян Л.Е., Голубцова О.И., Скачкова М.А., Кондакова Ю.А., Енина Е.А., Водовозова Э.В. Изучение эффективности, безопасности и оценка удовлетворенности ингаляционной терапией препаратом Тобрамицин-Гобби при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 197–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-197-206

Study of efficacy, safety, and patient satisfaction with inhaled tobramycin (Tobramycin-Gobbi) in children with cystic fibrosis and pseudomonas infection

Elena I. Kondratyeva¹, Anna Yu. Voronkova¹ ✉, Svetlana V. Trishina², Natal'ya S. Snetkova², Tat'yana I. Safonova³, Elena B. Pavlinova⁴, Mariya M. Chepurnaya⁵, Larisa E. Kharakhashyan⁵, Ol'ga I. Golubtsova⁶, Margarita A. Skachkova⁷, Yuliya A. Kondakova⁸, Elena A. Enina^{9,10}, Ella V. Vodovozova¹⁰

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics": ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

² S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of Russia: Crimea Republic, bul'var Lenina, 5/7, Simferopol', 295006, Russia

³ Omsk Regional Children's Clinical Hospital: 644001, ul. Kuybysheva 77, Omsk, 644001, Russia

⁴ Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia

⁵ Rostov Regional Children's Clinical Hospital: ul. 1st Konnoy Armii 33, Rostov-on-Don, 344029, Russia

⁶ Chuvash Republican Children's Clinical Hospital, Healthcare Ministry of Chuvash Republic: ul. Fedora Gladkova 27, Chuvash Republic, Cheboksary, 428020, Russia

⁷ Orenburg State Medical University Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. M.Gor'kogo, per. Dmitrievskiy 6, Orenburg, 460000, Russia

⁸ City Children's Clinical Emergency Hospital, Healthcare Institution of Novosibirsk Region: Krasny Prospekt 3, Novosibirsk, 630007, Russia

⁹ Stavropol Regional Children's Clinical Hospital: ul. Semashko 3, Stavropol', 355029, Russia

¹⁰ Stavropol State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Mira 310, Stavropol', 355017, Russia

Abstract

Antibiotic therapy of pseudomonas infection remains the main predictor of the lung function and life expectancy of the patients with CF. *Pseudomonas aeruginosa* is the main pathogen which defines the severity of cystic fibrosis (CF), life expectancy and life quality of the patients. **Aim** of the study was to assess efficacy and safety of Tobramycin-Gobbi in CF, as well as the patients' satisfaction with the treatment. **Methods.** 35 children from 6 to 18 years with CF were enrolled in this non-interventional prospective cohort multicenter study. All children had *P. aeruginosa* in the respiratory tract (newly diagnosed, recurrent, or chronic infection). The children received inhalation treatment with Tobramycin-Gobbi in the following cycles: 28-day treatment/28-day break, for 6 months. The studied parameters included respiratory function, bacterial cultures of the respiratory tract with a bacterial count, growth and body weight, antibiotic therapy for the respiratory episodes. The children and parents filled in a questionnaire "Treatment satisfaction assessment" and assessed their state of health on the visual-analog scale before and after each treatment cycle. **Results.** *P. aeruginosa* was eradicated in 17.7% of cases (6 patients, including 2 newly diagnosed, 3 recurrent infections, and 1 chronic infection), reduced bacterial count, decreased number of courses of antibiotic therapy, improvement of FEV₁. Adverse reactions were reported by one patient. **Conclusion.** The efficacy, safety, and tolerability of Tobramicine Gobbi were confirmed in the patients with newly diagnosed, recurrent, and chronic infection caused by *P. aeruginosa*.

Key words: cystic fibrosis, tobramycin, *Pseudomonas aeruginosa* infection, respiratory function.

Funding. This publication was carried out with the support of MIK Medical Research Company LLC. The opinion of the author may not reflect the position of the company. The company Medical Research Company MIC LLC is not responsible for possible violations of copyright and other rights of third parties because of the publication and dissemination of this information.

For citation: Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Trishina S.V., Snetkova N.S., Safonova T.I., Pavlinova E.B., Chepurnaya M.M., Kharakhashyan L.E., Golubtsova O.I., Skachkova M.A., Kondakova Yu.A., Enina E.A., Vodovozova E.V. Study of efficacy, safety, and patient satisfaction with inhaled tobramycin (Tobramycin-Gobbi) in children with cystic fibrosis and pseudomonas infection. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 197–206 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-197-206

Муковисцидоз (МВ) — одно из самых частых моногенно наследуемых заболеваний — обусловлен мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР или *CFTR* — *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). МВ является универсальной экзокринопатией, при которой страдают практически все органы и системы. Генетический дефект приводит к увеличению вязкости жидкого секрета экзокринных желез. Основной причиной инвалидизации и смертности больных МВ является поражение бронхолегочной системы. Наибольшее влияние на продолжительность и качество жизни детей с МВ оказывает инфекционно-воспалительное поражение дыхательного тракта. Развитие хронической синегнойной инфекции нижних дыхательных путей

обычно сопровождается нарастанием респираторной симптоматики и прогрессивным ухудшением функции легких [1]. Антибактериальная терапия (АБТ) синегнойной инфекции при МВ остается основным фактором, определяющим функцию легких и продолжительность жизни больных. Согласно положениям зарубежных и национальных консенсусов, ведущими препаратами являются ингаляционные тобрамицины, колистиметат натрия, азтреонам [2–4] — препараты с высокой степенью доказательности эффективности и безопасности [5–8]. Благодаря увеличению числа лиц, у которых удалось провести эрадикацию *P. aeruginosa* при первичном высеве, при использовании ингаляционных тобрамицинов жизнь пациентов с МВ изменилась. У больных с хронической инфек-

цией при постоянном проведении курсов ингаляционных препаратов в течение года сократилось число курсов внутривенной АБТ, что позволило отменить их и осуществлять контроль над хроническим микробно-воспалительным процессом в дыхательном тракте [9].

Первыми препаратами тобрамицина, зарегистрированными в Российской Федерации (2008), были Тоби (300 мг / 5 мл), Брамитоб (300 мг / 4 мл). Тобрамицин-Гобби (300 мг / 5 мл) зарегистрирован Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2010 г., Тоби Подхалер — в 2012 г. (табл. 1), Колистин (международное непатентованное наименование — Колистиметат натрия) — в 2010 г., но в отличие от тобрамицина, не входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 10.12.18 № 2738-р).

Многоцентровые исследования эффективности и безопасности препаратов Брамитоб, Тоби и Тоби Подхалер проводились [10–13], однако в нашей стране данные о препарате Тобрамицин-Гобби накапливались в течение длительного времени.

В 2013 г. опубликованы данные сравнительной оценки спектра антибактериального действия лекарственных препаратов тобрамицина в виде растворов для ингаляций (60 мг / мл) — Тобрамицин-Гобби («Гобби Новаг С.А.», Аргентина) и Тоби («Кардинал Хелс Инк», США). В работе использованы 75 клинических изолятов микроорганизмов из коллекции Государственного научного центра по антибактериальным препаратам (АБП) и эталонные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 [14]. За прошедший после регистрации препарата период опубликованы наблюдательные исследования, проведенные в различных регионах страны, по результатам которых

подтвердились, в первую очередь, хорошая переносимость пациентами, а также безопасность и эффективность [15–18].

В последние годы все больше внимания уделяется удовлетворенности пациента лечением, которая, наряду с улучшением прогноза и качества жизни, является одной из главных целей деятельности врача. Для общей оценки состояния здоровья детей и коррекции комплексной терапии на основании полученных результатов актуальным, необходимым и малоизученным является исследование приверженности и удовлетворенности детей с МВ проводимой терапии. В связи с этим в 2016 г. принято решение провести наблюдательное многоцентровое проспективное когортное исследование, целью которого явилось изучение эффективности, безопасности и оценка удовлетворенности ингаляционной терапии препаратом Тобрамицин-Гобби при синегнойной инфекции у детей с МВ.

Материалы и методы

В 2017–2018 гг. в 8 российских центрах МВ (в Московской, Новосибирской, Омской, Оренбургской, Ростовской областях, Республике Крым, Ставропольском крае, Чувашской Республике) проводилось неинтервенционное проспективное когортное исследование, в котором принимали участие пациенты ($n = 35$: 21 (60 %) мальчик, 14 (40 %) девочек; возраст — 6–18 ($11,9 \pm 3,7$) лет), получавшие АБТ ингаляционным препаратом Тобрамицин-Гобби.

Критерии включения в исследование:

- возраст 6–18 лет;
- установленный диагноз МВ;
- наличие синегнойной инфекции (первый высеv, рецидивирующая, хроническая инфекция) дыхательных путей;

Таблица 1
Характеристика ингаляционных тобрамицинов, зарегистрированных в Российской Федерации
Table 1
Characteristics of inhaled tobramycin drug products that are licensed in the Russian Federation

Торговое наименование	Компания	Форма выпуска	Фармацевтическая субстанция	Дата государственной регистрации
Тоби*	Новартис Фарма АГ	Раствор для ингаляций 300 мг 60 мг / мл № 56	Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко.Лтд, Pallagi ut. 13, Debrecen, 4042, Hungary	19.05.08
Тобрамицин-Гобби**	Лаборатория Тютюр С.А.С.И.Ф.И.А.	Раствор для ингаляций 300 мг 60 мг / мл № 56	То же	01.07.10
Тоби Подхалер	Новартис Фарма АГ	Капсулы с порошком для ингаляций 28 мг № 24	– // –	16.03.12
Брамитоб	Къези Фармацевтичи С.п.А.	Раствор для ингаляций 300 мг 75 мг / мл № 56	– // –	21.05.08
Тобрамицин ПСК	Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма»	Раствор для ингаляций 300 мг 75 мг / мл № 56	Ливзон Нью Норт Ривер фармасьютикал Ко. Лтд., Renmin One Road, Qingyuan City, Guangdong Province, China	08.09.20
ТОБРАМИЦИН Дж	ООО «Джодас Экспоим» (Индия)	Раствор для ингаляций 300 мг 60 мг / мл; 75 мг / мл № 56	Ливзон Груп Фучжоу Фусин Фармасьютикал Ко. Лтд., Jiangyin Industrial Concentration Zone, Fuqing, Fujian, 350309, China	31.08.20

Примечание: * – регистрация не действует с 07.09.18; ** – взаимозаменяемый к лекарственному препарату Тоби (источник: Государственный реестр лекарственных средств <http://www.grls.rosminzdrav.ru>).

Note: *, the marketing authorization expired in 07.09.18; **, interchangeable with the drug product Toby (source: State Register of Medicines <http://www.grls.rosminzdrav.ru>).

- способность пациентов и их родителей, подписавших добровольное информированное согласие, к адекватному сотрудничеству;
- отсутствие любого другого сопутствующего заболевания или состояния, способного воспрепятствовать участию пациента в исследовании или оказать влияние на его результаты.

Исследование одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Протокол от 16.12.16 № 20). Все официальные представители пациентов подписали информированное согласие на участие в данном наблюдательном исследовании. Завершили исследование 34 пациента, т. к. у 1 больного зафиксирована нежелательная побочная реакция (НПР).

Препарат назначался согласно клиническим рекомендациям и инструкции по медицинскому применению в виде ингаляций по 300 мг 2 раза в день в течение 28 дней. Все пациенты получали базисную терапию. Наблюдение, в которое были включены 3 курса ингаляций препарата Тобрамицин-Гобби (цикл по 28 дней ингаляций / 28 дней – перерыв) продолжалось в течение 6 мес. Проведено 4 визита – 0-й визит – до приема препарата, 1-й – через 28 дней от начала приема, 2-й – в конце 2-го цикла на 84-й день исследования, 3-й – в конце 3-го цикла на 140-й день исследования с оценкой клинических показателей и заполнением дневника пациента в конце 1-го, 2-го и 3-го (28-й, 84-й и 140-й дни) курсов применения препарата.

Пациенты, включенные в исследование, были обследованы в соответствии с общей медицинской практикой, стандартами и клиническими рекомендациями – проводился физикальный осмотр, включая оценку сопутствующих заболеваний, а также все необходимые лабораторные и инструментальные анализы [19].

При проведении компьютерной спирометрии у детей старше 6 лет определялись объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, л, %_{долж.}) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л, %_{долж.}) в соответствии со стандартными рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ [20]. Для оценки нутритивного статуса детей и подростков с МВ использовался показатель индекса массы тела (ИМТ) (масса (кг) / рост (м)² по *Quetelet*). Для расчета перцентилей ИМТ, роста и массы тела применялись программы Всемирной организации здравоохранения *WHO Anthro* и *WHO Anthroplus*.

Микробиологические исследования флоры дыхательных путей проводились в бактериологической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М.Филатова Департамента здравоохранения города Москвы». Хронический высев диагностировался согласно рекомендациям [1].

Во время визитов лица старше 15 лет и / или родители больных до 15 лет заполняли анкету пациента «Оценка удовлетворенности препаратом», при помощи которой оценивались свойства мокроты

(количество в миллилитрах с указанием эквивалента объема, цвет, патологические примеси до начала и по окончании каждого цикла ингаляций) и переносимость препарата с указанием симптомов из перечня возможных (неприятный вкус, изменение голоса, раздражение горла, свистящее дыхание, одышка, затрудненное дыхание, возникновение или увеличение интенсивности кашля, чувство стеснения в груди). Оценивалась также степень выраженности симптомов, указывалась возможная связь с препаратом. Пациентам и их законным представителям предлагалось оценить самочувствие при использовании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) оценки самочувствия пациента (от 1 до 10 баллов) до и после проведенных курсов терапии [21, 22].

Для обработки данных использовались методы описательной статистики. Проверка выборок на нормальность распределения осуществлялась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Сравнение производилось с применением t-критерия Стьюдента, критерия Уилкоксона при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

У 28 (80 %) детей с МВ, «тяжелым» генотипом и панкреатической недостаточностью отмечалось преимущественно тяжелое течение заболевания. Заболевание средней степени тяжести зарегистрировано у 6 (17 %) детей, легкое – у 1 (3 %). В генотипе пациентов доминировали генетические варианты гена *CFTR* – F508del, E92K и *CFTR*dele2,3.

Первичный высев *P. aeruginosa* зарегистрирован у 4 (11,4 %) детей, интермиттирующий – у 6 (17,1 %), хроническая инфекция – у 25 (71,5 %). Медиана (*Me*) периода между первым высевом *P. aeruginosa* и включением пациента в исследование составила 30 мес. (1–176 мес.). При включении в исследование у 7 (20 %) пациентов выявлена *P. aeruginosa msc*. Высеваемость различных штаммов *P. aeruginosa* в ходе исследования снижалась (табл. 2). Отсутствие высева *P. aeruginosa* отмечалось ко 2-му визиту у 2 пациентов с рецидивирующим высевом синегнойной палочки, к 3-му визиту у – 6 (17,7 %) детей (2 – с первичным высевом, 3 – с рецидивирующим, 1 – с хронической синегнойной инфекцией). Число детей со штаммами *P. aeruginosa msc* в отделяемом или мокроте из дыхательного тракта снизилось с 7 до 3 на 2-м визите после 2-го курса терапии и до 1 пациента – на 3-м визите (после 3-го курса терапии препаратом Тобрамицин-Гобби). У 6 пациентов колонии *P. aeruginosa* перешли в фенотип плоских. Степень микробной обсемененности *P. aeruginosa* дыхательного тракта больных МВ снизилась с 10⁶ (*Me*) на 1-м визите до 10⁴ (*Me*) на 3-м визите (после 3 курсов терапии).

В ходе исследования резистентность к тобрамицину, которая исчезла после 3-го курса, выявлена у 1 пациента до начала исследования (0-й визит). Динамика высева других патогенов не изменилась. Число пациентов с высевом *Staphylococcus aureus* из дыхательного тракта при терапии препаратом Тобрамицин-Гобби, как и другой грамотрицательной флоры

Таблица 2
Высеваемость *Pseudomonas aeruginosa* и степень обсемененности на фоне терапии препаратом Тобрамицин-Гобби; n (%)

Table 2
Positive cultures and count of *Pseudomonas aeruginosa* during therapy with Tobramycin-Gobbi; n (%)

Показатель	0-й визит	1-й визит	2-й визит	3-й визит
<i>P. aeruginosa</i>	28 (80,0)	28 (80,0)	29 (85,3)	27 (79,4)
<i>P. aeruginosa</i> мис	7 (20,0)	7 (20,0)	3 (8,8)	1 (2,9)
Отсутствие высева	–	–	2 (5,9)	6 (17,7)
			$p_{0-2} = 0,11$	$p_{0-3} = 0,018^*$
Всего**	35 (100,0)	35 (100,0)	34 (100,0)	34 (100,0)
Степень обсемененности <i>P. aeruginosa</i>				
M ± SD	$10^{8,1} \pm 10^{0,4}$	$10^{8,9} \pm 10^{0,6}$	$10^{8,5} \pm 10^{0,8}$	$10^{5,7} \pm 10^{0,6}$
Me (Q1; Q3)	$10^{6,0} (10^{5,0}; 10^{6,9})$	$10^{5,7} (10^{5,0}; 10^{6,7})$	$10^{5,0} (10^{4,0}; 10^{5,7})$	$10^{4,0} (10^{3,0}; 10^{4,7})$
				$p_{2-3} = 0,005$

Примечание: * – применялся критерий Уилкоксона; ** – 1 пациент выбыл из исследования на 1-м курсе терапии в связи нежелательной побочной реакцией (кашель).

Note: *, Wilcoxon test was used; **, 1 patient dropped out of the study on the 1st course of therapy due to an adverse reaction (cough).

(*Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Sphingomonas paucimobilis*), осталось прежним. У 1 пациента выявлена колонизация *Candida albicans* после 1-го курса терапии, у 1 – грибок *C. parapsilosis* однократно, однако колонизация грибами не оказала влияния на течение заболевания.

При изучении функции легких на фоне терапии препаратом Тобрамицин-Гобби показано увеличение ОФВ₁ (%_{долж.}) ($Me = 60,3 (48,0–87,0)$ на 0-м визите) ко 2-му визиту ($Me = 69,5 (50,6–97,0)$; $p < 0,05$) (см. рисунок). В отношении ФЖЕЛ (%_{долж.}) аналогичной динамики не установлено, показатель в конце исследования не отличался от начального.

Показатели перцентиля ИМТ детей в период терапии не изменились.

Все пациенты получали препарат дорназа-альфа и 7%-ный гипертонический раствор NaCl в качестве муколитической ингаляционной терапии и подготовки к ингаляции тобрамицина. Характеристика АБТ у детей с МВ представлена в табл. 3. На фоне терапии препаратом Тобрамицин-Гобби число детей, нуждающихся во внутривенной АБТ, снизилось с 20,6 до 5,9 % после 3-го цикла терапии ($p = 0,043$), число пациентов, принимавших пероральные АБП, также снизилось с 61,8 до 32,4 % ($p = 0,023$).

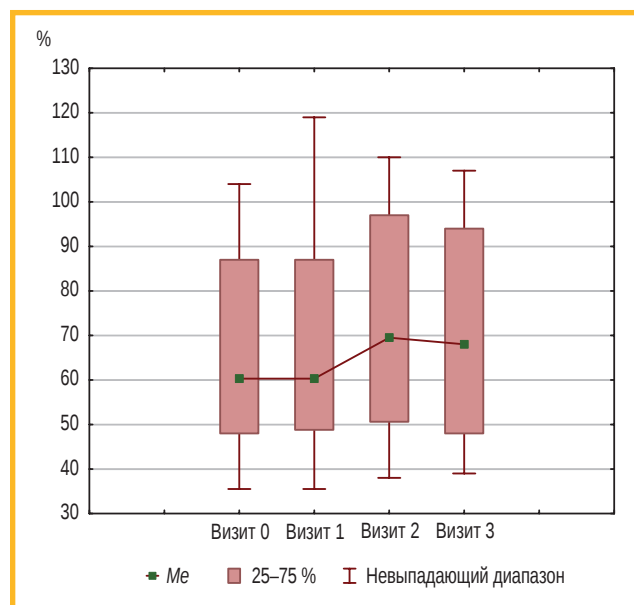


Рисунок. Динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (%_{пред.}) на фоне терапии препаратом Тобрамицин-Гобби

Примечание: $p_{0-2, 0-3} = 0,000$; $p_{1-2} = 0,009$; $p_{1-3} = 0,003$; применялся критерий Уилкоксона.

Figure. Dynamics of forced expiratory volume in 1 sek (%_{pred.}) during therapy with Tobramycin-Gobbi

Note: $p_{0-2, 0-3} = 0,000$; $p_{1-2} = 0,009$; $p_{1-3} = 0,003$; the Wilcoxon test was applied.

Таблица 3
Характеристика антибактериальной терапии; n (%)

Table 3
Characteristics of antibiotic therapy; n (%)

Антибактериальная терапия	Цикл 1	Цикл 2	Цикл 3
	1-й курс + перерыв	2-й курс + перерыв	3-й курс + перерыв
Внутривенная	7 (20,6)	3 (8,8)	2 (5,9)
		$p_{1-2} = 0,067$	$p_{1-3} = 0,043$
Пероральная	21 (61,8)	11 (32,4)	11 (32,4)
		$p_{1-2} = 0,023$	$p_{1-3} = 0,023$

Примечание: применялся критерий Уилкоксона.

Note: Wilcoxon test was used.

При оценке самочувствия пациента на фоне терапии препаратом Тобрамицин-Гобби (до и после проведенного курса ингаляций) при помощи ВАШ показано, что после 3-го курса число баллов увеличилось с $5,08 \pm 1,98$ до $7,46 \pm 1,13$ ($p < 0,05$).

По анкете «Оценка удовлетворенности препаратом» неприятный вкус препарата в легкой степени в начале исследования отмечен у 25 % детей, умеренной степени — у 2,9 %. Хорошо отнеслись к вкусовым качествам препарата 71,4 % пациентов в начале исследования, к концу исследования их число возросло до 80 %. Если в начале исследования изменение голоса разной степени выраженности наблюдалось у 11,4 %, то к концу исследования — у 5,7 % пациентов. Раздражения горла и чувства стеснения в груди не отмечено ни у одного пациента в течение исследования. Свистящие дыхание с одышкой наблюдалось у 2,9 % пациентов на фоне 1-го курса лечения и исчезло ко 2-му курсу терапии и в дальнейшем не отмечалось. Кашель регистрировался у 9 (25,7 %) пациентов при проведении 1-го курса терапии и сохранялся при легкой степени выраженности у 2 (5,7 %) пациентов во время 3-го курса ингаляций АБП ($p = 0,003$) (табл. 4).

На фоне терапии препаратом изменились характеристики мокроты. Показано, что вначале 1-го цикла терапии преобладала мокрота зеленого и серого цвета, однако к концу терапии в начале 3-го цикла преобладал желтый цвет мокроты, что указывает на снижение степени обсемененности грамтрицательной микрофлорой. Зеленый цвет отделяемого из дыхательных путей отмечался у 25 (71,43 %) пациентов на 1-м визите и у 2 (5,88 %) — после 3-го курса терапии ($p = 0,000$). Если вначале исследования серый цвет мокроты зарегистрирован у 5 (14,29 %) пациентов, то в конце — у 18 (54,94 %). Желтый цвет мокроты на фоне терапии также изменился с 4 (11,43 %) до 11 (32,35 %) случаев соответственно ($p = 0,000$). К 3-му циклу из 34 пациентов, закончивших исследование, у 2 перестала

выделяться мокрота. Отмечено достоверное уменьшение количества мокроты на фоне терапии препаратом Тобрамицин-Гобби с 15,24 (5–120) — до 1-го курса до 11,77 (5–120) мл ($p_{1-3} = 0,005$) — после 3 циклов терапии (применялся критерий Уилкоксона).

НПР зафиксирована у 1 пациента в виде осиплости голоса и кашля. Препарат был отменен. НПР расценена как несерьезная с исходом выздоровление / разрешение.

Обсуждение

На сегодняшний день МВ рассматривается как хроническое микробно-воспалительное заболевание с прогрессирующим течением, но подверженное контролю прогрессивного течения посредством, в первую очередь, антимикробной терапии [3, 5]. По результатам исследования [23] показано, что в течение 15-летнего периода наблюдения типичные штаммы с плоскими колониями *P. aeruginosa* высевались чаще, чем мукоидные морфотипы. Удельный вес *P. aeruginosa* с мукоидными колониями снизился с 23,9 % (2000–2003) до 10,8 % (2011–2015) ($p < 0,001$) [23]. У 20 % детей, принимавших участие в настоящем исследовании, выявлены также мукоидные штаммы.

При использовании ингаляционных тобрамицинов значительно повысилась эффективность терапии, как в случае первичного высева, так и при хроническом течении заболевания, улучшилась функция легких [3, 13]. При применении препарата Тобрамицин-Гобби показана его эффективность не только в плане эрадикации *P. aeruginosa* у пациентов с первичным высевом ($n = 2$), но и в отсутствие высева у пациентов с интермиттирующей инфекцией ($n = 3$) и хронической синегнойной инфекцией ($n = 1$). Показано, что на фоне современной АБТ при хронической синегнойной инфекции эрадикация возможна [24]. Показательным является исчезновение мукоидных форм в ходе

Таблица 4
Оценка удовлетворенности препаратом по показателям: неприятный вкус, изменение голоса и кашель; %
Table 4
Assessment of satisfaction with the drug by the following indicators: unpleasant taste, altered voice, and cough; %

Параметр	Степень	1-й визит	2-й визит	3-й визит
Неприятный вкус	Нет	71,4	71,4	80,0
	Легкая	25,7	28,6	20,0
	Умеренная	2,9	0	0
Изменение голоса	Нет	88,6	91,4	94,3
	Легкая	5,7	2,9	5,7
	Умеренная	2,9	5,7	0
	Сильная	2,9	0	0
Кашель	Нет	74,3	91,4	94,3
	Легкий	20,0	5,7	5,7
	Умеренный	5,7	$p_{1-2} = 0,003^*$ 2,9	$p_{1-3} = 0,003^*$ 0
	Сильный	0	0	0

Примечание: * — применялся критерий Уилкоксона.

Note: *, Wilcoxon test was used.

терапии у 6 из 7 пациентов и снижение микробной обсемененности дыхательного тракта больных. Следует отметить повышение функции легких по показателю ОФВ₁, уменьшение количества мокроты и изменение ее характера по данным анкет, заполняемых законными представителями детей. При наблюдении за пациентами в течение 6 мес. показано снижение потребности во внутривенной и пероральной АБТ, что соответствует мировой практике применения ингаляционных тобрамицинов [11, 12–14]. При оценке переносимости препарата и контроле самочувствия при его применении получены положительные отзывы пациентов и их законных представителей. Важно также, что при длительном применении препарата число неприятных ощущений снижается, что согласуется с опытом использования ингаляционных АБП у пациентов данной категории.

Заключение

По результатам наблюдательного многоцентрового проспективного когортного исследования показана эффективность препарата Тобрамицин-Гобби при первичном высеве, интермиттирующей и хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa* у детей с МВ. Безопасность препарата Тобрамицин-Гобби была положительно оценена пациентами.

Литература

- Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (1): 29–34. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8.
- Morton R., Doe S., Banya W. et al. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis – a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): S55. Available at: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(17\)30340-5/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(17)30340-5/pdf)
- Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Ratjen F., Munck A., Kho P. et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
- Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200832.
- Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
- Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
- Smith S., Rowbotham N.J., Regan K.H. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (3): CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub3.
- Pierart F. [TOBI Podhaler for treating chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients]. *Rev. Med. Liege.* 2013; 68 (9): 486–488 (in French).
- Hodson M.E., Gallagher C.G., Govan J.R.W. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (3): 658–664. DOI: 10.1183/09031936.02.00248102.
- Chuchalin A., Csiszér, E., Gyurkovics K. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob®) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pediatr. Drugs.* 2007; 9 (Suppl. 1): 21–31. DOI: 10.2165/00148581-200709001-00004.
- Konstan M.W., Flume P.A., Keppler M. et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (1): 54–61. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.10.003.
- Писарев В.В. Сравнение антибактериальной активности ингаляционных форм препаратов тобрамицина. *Антибиотики и химиотерапия.* 2013; 58 (3-4): 19–21. Доступно на: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/478/478>
- Горинова Ю.В., Симонова О. И., Лазарева А.В. и др. Опыт длительного применения ингаляций раствора тобрамицина при хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Российский педиатрический журнал.* 2015; 18, (3): 50–53. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-dlitelnogo-primeneniya-ingalyatsiy-rastvora-tobramitsina-pri-hronicheskoy-sinegnoynoy-infektsii-u-detey-s-mukovistsidozom/viewer>
- Чепурная М.М., Ягубянец Е.Т., Харахашьян Л.Е. и др. Опыт применения ингаляционного тобрамицина у детей с муковисцидозом в условиях стационара. *Практическая пульмонология.* 2017; (1): 42–44. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-ingalyatsionnogo-tobramitsina-u-detey-s-mukovistsidozom-v-usloviyah-statsionara/viewer>
- Голубцова О.И., Горинова Ю.В., Краснов М.В. и др. Опыт применения ингаляционного тобрамицина при хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом в Чувашской Республике. *Практическая пульмонология.* 2017; (3): 40–45. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-ingalyatsionnogo-tobramitsina-pri-hronicheskoy-sinegnoynoy-infektsii-u-detey-s-mukovistsidozom-v-chuvashskoy/viewer>
- Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И. и др. Клиническое значение микробиоты легких

- и опыт применения ингаляционной антибактериальной терапии у детей Омского центра муковисцидоза (серия случаев). *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 121–128. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1868.
19. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2020. Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/372_1
 20. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
 21. Huskisson E.C. Measurement of pain. *Lancet*. 1974; 304 (7889): 1127–1131. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8.
 22. Соляник Е.В. Использование психометрических визуально-аналоговых шкал в оценке степени тяжести стабильной стенокардии и эффективности антиангинальной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 7 (5): 591–595. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-psihometricheskih-vizualno-analogovyh-shkal-v-otsenke-stepeni-tyazhesti-stabilnoy-stenokardii-i-effektivnosti/viewer>
 23. Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А. и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.). *Медицинский совет*. 2016; (15): 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89.
 24. Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю. и др. Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21 (4): 340–351. DOI: 10.36488/cmac.2019.4.340-351.
- Поступила: 11.08.20
Принята к печати: 28.12.20
- ## References
1. Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (1): 29–34. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8.
 2. Morton R., Doe S., Banya W. et al. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis – a retrospective cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): S55. Available at: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(17\)30340-5/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(17)30340-5/pdf)
 3. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
 4. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
 5. Ratjen F., Munck A., Kho P. et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
 6. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-200832.
 7. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
 8. Döring G., Flume P., Heijerman H. et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 461–479. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
 9. Smith S., Rowbotham N.J., Regan K.H. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (3): CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub3.
 10. Pierart F. [TOBI Podhaler for treating chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients]. *Rev. Med. Liege*. 2013; 68 (9): 486–488 (in French).
 11. Hodson M.E., Gallagher C.G., Govan J.R.W. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (3): 658–664. DOI: 10.1183/09031936.02.00248102.
 12. Chuchalin A., Csiszér, E., Gyurkovics K. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob®) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pediatr. Drugs*. 2007; 9 (Suppl. 1): 21–31. DOI: 10.2165/00148581-200709001-00004.
 13. Konstan M.W., Flume P.A., Keppler M. et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (1): 54–61. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.10.003.
 14. Pisarev V.V. [Comparison of antibacterial activities of tobramycin inhalation solutions]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2013; 58 (3-4): 19–21. Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/478/478> (in Russian).
 15. Gorinova Yu.V., Simonova O. I., Lazareva A. V. et al. [Experience of long-term use of tobramycin solution inhalations in chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18, (3): 50–53. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-dlitelnogo-primeneniya-ingalyatsiy-rastvora-tobramitsina-pri-hronicheskoy-sinegnoynoy-infektsii-u-detey-s-mukovistsidozom/viewer> (in Russian).
 16. Chepurnaya M.M., Yagubyants E.T., Kharakhash'yan L.E. et al. [Inhaled tobramycin for hospital treatment of children with cystic fibrosis]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017; (1): 42–44. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-ingalyatsionnogo-tobramitsina-u-detey-s-mukovistsidozom-v-usloviyah-statsionara/viewer> (in Russian).

17. Golubtsova O.I., Gorinova Yu.V., Krasnov M.V. et al. [Inhaled tobramycin for the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis in the Chuvash Republic]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017; (3): 40–45. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-ingalyatsionnogo-tobramitsina-pri-hronicheskoy-sinegnoynoy-infektsii-u-detey-s-mukovistsidozom-v-chuvashskoy-viewer> (in Russian).
18. Pavlinova E.B., Mingairova A.G., Safonova T.I. et al. [Clinical significance of lung microbiota and experience of the inhaled antibacterial therapy in children of the Omsk Cystic Fibrosis Center (case series)]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018; 15 (2): 121–128. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1868 (in Russian).
19. [Cystic fibrosis: clinical guidelines. 2020]. Available at: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/372_1 (in Russian).
20. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.00551693.
21. Huskisson E.C. Measurement of pain. *Lancet*. 1974; 304 (7889): 1127–1131. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8.
22. Solyanik E.V. [Use of psychometric visual analog scales in assessing of the severity of stable angina pectoris and the effectiveness of antianginal therapy]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2011; 7 (5): 591–595. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-psihometricheskikh-vizualno-analogovykh-shkal-v-otsenke-stepeni-tyazhesti-stabilnoy-stenokardii-i-effektivnosti-viewer> (in Russian).
23. Polikarpova S.V., Kondratyeva E.I., Shabalova L.A. et al. [Microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics based on a 15-year follow-up (2000–2015 years)]. *Meditsinskiy sovet*. 2016; (15): 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89 (in Russian).
24. Shaginyan I.A., Avetisyan L.R., Chernukha M.Yu. et al. [Epidemiological significance of genome variations in *Pseudomonas aeruginosa* causing chronic lung infection in patients with cystic fibrosis]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2019; 21 (4): 340–351. DOI: 10.36488/cm.2019.4.340-351 (in Russian).

Received: August 11, 2020

Accepted for publication: December 28, 2020

Информация об авторах / Author Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Воронкова Анна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher of the Research and Clinical Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Тришина Светлана Васильевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики педиатрии Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 752-89-11; e-mail: S_tresha@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3489-2759>)

Svetlana V. Trishina, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Pediatrics, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (978) 752-89-11; e-mail: S_tresha@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3489-2759>)

Снеткова Наталья Сергеевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики педиатрии Медицинской академии имени С.И.Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 890 95-29; e-mail: Snetkov_kronos@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-5707>)

Natal'ya S. Snetkova, Candidate of Medicine, Assistant of the Department of Propedeutics of Pediatrics, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (978) 890-95-29; e-mail: Snetkov_kronos@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-5707>)

Сафонова Татьяна Ивановна — заведующая пульмонологическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 36-16-36; e-mail: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0280-0226>)

Tat'yana I. Safonova, Head of Pulmonary Department, Omsk Regional Children's Clinical Hospital; tel.: (3812) 36-16-36; e-mail: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0280-0226>)

Павлинова Елена Борисовна — д. м. н., доцент, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 36-28-35; e-mail: 123elena@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6444-1871>)

Elena B. Pavlinova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 36-28-35; e-mail: 123elena@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6444-1871>)

Чепурная Мария Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (863) 218-97-90; e-mail: chepur@rambler.ru

Mariya M. Chepurnaya, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pulmonary Department, Rostov Regional Children's Clinical Hospital; tel.: (863) 218-97-90; e-mail: chepur@rambler.ru

Харахашян Лариса Егизиевна — врач-педиатр, заведующая инфекционным отделением Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (863) 222-65-03; e-mail: lhara@inbox.ru

Larisa E. Kharakhashyan, Pediatrician, Head of the Infectious Diseases Department, Rostov Regional Children's Clinical Hospital; tel.: (863) 222-65-03; e-mail: lhara@inbox.ru

Голубцова Ольга Игоревна — к. м. н., заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Бюджетного учреждения Чувашской Республики «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; тел.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakcina2007@mail.ru

Ol'ga I. Golubtsova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology and Allergology, Chuvash Republican Children's Clinical Hospital, Healthcare Ministry of Chuvash Republic; tel.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakcina2007@mail.ru

Скачкова Маргарита Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3532) 50-06-06 (доб. 830); e-mail: skachkova.margarita@mail.ru

Margarita A. Skachkova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatrics (Advanced Course), Orenburg State Medical University Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3532) 50-06-06 (add. 830); e-mail: skachkova.margarita@mail.ru

Кондакова Юлия Александровна — врач-педиатр Городского центра муковисцидоза на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (383) 223-16-94; e-mail: yulakondakova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-845X>)

Yulia A. Kondakova, pediatrician, City center of cystic fibrosis at the base of City Children's Clinical Emergency Hospital, Healthcare Institution of Novosibirsk Region; tel.: (383) 223-16-94; e-mail: yulakondakova@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-845X>)

Енина Елена Александровна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница», доцент кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8652) 35-73-38; e-mail: enina_ea@rambler.ru

Elena A. Enina, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology, Stavropol Regional Children's Clinical Hospital, Associate Professor, Hospital Pediatrics Department, Stavropol State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8652) 35-73-38; e-mail: enina_ea@rambler.ru

Елла В. Водовозова, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics (Advanced Course), Stavropol State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8652) 35-73-38; e-mail: vodovozovaev@mail.ru

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — руководство проектом, постановка задачи, разработка дизайна статьи, отбор материала, работа с регионами по предоставлению материалов, написание статьи, подготовка окончательного варианта (13 %)

Воронкова А.Ю. — сбор материала, написание статьи, коррекция текста, внесение дополнений (10 %)

Тришина С.В. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Снеткова Н.С. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Сафонова Т.И. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Павлинова Е.Б. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Чепурная М.М. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Харакшьян Л.Е. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Голубцова О.И. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Скачкова М.А. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Кондакова Ю.А. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Енина Е.А. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Водовозова Э.В. — сбор и предоставление материала, подписание информированного согласия (7 %)

Authors contribution

Kondratyeva E.I. — project management, problem direction, article design development, data collection, operation with regions to provide materials, manuscript text writing, preparation of the final version (13%)

Voronkova A.Yu. — data collection, manuscript text writing, text correcting, additions (10%)

Trishina S.V. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Snetkova N.S. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Safonova T.I. — data collection and provision, signing informed consent (7%)

Pavlinova E.B. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Chepuray M.M. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Kharakhashyan L.E. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Golubtsova O.I. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Skachkova M.A. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Kondakova Yu.A. — data collection and provision, signing informed consent (7%)

Enina E.A. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Vodovozova E.V. — data collection and provision, signing of informed consent (7%)

Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации

Д.П.Поляков^{1,2}, Н.А.Дайхес^{1,2}, А.С.Юнусов^{1,2}, О.В.Карнеева^{1,2}, А.С.Петров^{3,4} ✉, В.Д.Шерман⁵, А.В.Черняк⁶, Ю.В.Горина⁷

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»: 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Детский клинический многопрофильный центр Московской области»: 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф.Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы: 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁷ Федеральное государственное автономное учреждение Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Резюме

Хронический риносинусит (ХРС), в т. ч. полипозный (ХПРС), является одним из проявлений муковисцидоза (МВ). Околоносовые пазухи (ОНП) рассматриваются как резервуар патогенной микрофлоры и источник нисходящего инфицирования всего респираторного тракта. Тем не менее патология ОНП обычно оценивается в отрыве от нижних дыхательных путей, как и всего спектра полиорганного поражения при МВ. **Целью** исследования явилась оценка распространенности ХПРС и его взаимной корреляции с другими характеристиками течения МВ у российских детей. **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие дети ($n = 2\,216$) от 0 до 18 лет из 81 региона Российской Федерации, состоящие в Регистре больных муковисцидозом в Российской Федерации (2018). Сравнивались показатели, полученные у больных с установленным диагнозом ХПРС ($n = 599$) и лиц без такового ($n = 1\,617$). Оценивались распространенность в зависимости от возраста, половой состав, показатели функции внешнего дыхания (ФВД), нутритивного статуса, микробиологический статус, наличие осложнений, потребность в различных видах терапии, средняя длительность стационарного лечения в течение 1 года. Обработка данных проводилась при помощи методов параметрической и непараметрической статистики. **Результаты.** Установлено, что средняя распространенность ХПРС у детей с МВ, по данным Регистра, составила 27,03 %, при этом отмечена тенденция к ее повышению с возрастом. Зафиксированы следующие достоверные различия между группами: среди детей с ХПРС чаще встречались мутация F508del в гомозиготном состоянии, интермиттирующее и хроническое инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (метициллинрезистентный, метициллинчувствительный), МВ-ассоциированный сахарный диабет с ежедневным использованием инсулина, поражение печени (как с циррозом, так и без такового), остеопороз, более частая потребность в системной антибактериальной и ингаляционной (за исключением бронходилататоров) терапии, а также относительно высокая потребность в госпитализации. Показатели ФВД (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированная жизненная емкость легких) и индекс массы тела неожиданно оказались выше у пациентов с назальным полипозом, что, вероятно, связано с ограничением состава исследуемых групп детским возрастом и отсутствием анализа показателей ФВД в возрастных группах детей и подростков. **Заключение.** Полученные результаты позволяют рассматривать ХПРС в качестве негативного предиктора течения МВ, при этом требуется внимание со стороны не только специалистов по МВ и оториноларингологов, но и их междисциплинарное взаимодействие.

Ключевые слова: муковисцидоз, кистозный фиброз, хронический риносинусит, назальный полипоз, функция внешнего дыхания, дети.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Авторы благодарят оргкомитет проекта «Регистр больных муковисцидозом РФ» и врачей региональных центров муковисцидоза за подготовку данных для регистра.

Для цитирования: Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С., Карнеева О.В., Петров А.С., Шерман В.Д., Черняк А.В., Горина Ю.В. Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 207–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-207-215

Chronic polypous rhinosinusitis and lung function in the profile of multi-organ pathology in children with cystic fibrosis in the Russian Federation

Dmitriy P. Polyakov^{1,2}, Nikolay A. Daykhes^{1,2}, Adnan S. Yunusov^{1,2}, Olga V. Karneeva^{1,2}, Aleksey S. Petrov^{3,4} ✉, Viktoriya D. Sherman⁵, Aleksandr V. Chernyak⁶, Yuliya V. Gorinova⁷

- ¹ National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Volokolamskoe shosse 30 build. 2, Moscow, 123182, Russia
- ² N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- ³ Moscow Region Children's Clinical Multidisciplinary Center: ul. Komintern 24A build.1, Mytishchi, Moscow Region, 1141007, Russia
- ⁴ N.F.Filatov Moscow State Pediatric Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Sadovaya-Kudrinskaya 15, Moscow, 123001, Russia
- ⁵ Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics": ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia
- ⁶ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia
- ⁷ National Medical Research Center for Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: Lomonosovskiy prosp. 2 build. 1, Moscow, 119296, Russia

Abstract

Chronic rhinosinusitis (CRS), including chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), is one of the manifestations of cystic fibrosis (CF). The paranasal sinuses (PNS) are considered as a reservoir of pathogenic microflora and a source of descending infection of the entire respiratory tract. Nevertheless, paranasal sinuses pathology is usually assessed in isolation from both the lower respiratory tract and the entire spectrum of multiple organ damage in CF. **Aim.** To determine the prevalence of CRSwNP and its correlation with other characteristics of CF in children in Russia. **Methods.** The study included data of 2216 children from 0 to 18 years old from 81 regions of the Russian Federation from the Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation for 2018. Children with an established diagnosis of CRSwNP ($n = 599$) were compared to those without this condition ($n = 1\,617$). The prevalence was assessed in the subgroups by age, sex, respiratory function, nutritional status, microbiological status, complications, the need for various therapies, and the average duration of inpatient treatment during the year. The statistical analysis included parametric and nonparametric tests. **Results.** According to the Registry, the average prevalence of CRSwNP among children with CF was 27.03% and tended to increase with age. Children with CRSwNP had statistically significant higher incidence of homozygous F508del mutation, more common intermittent and chronic infection with *P. aeruginosa*, *S. aureus* (MSSA and MRSA), cystic fibrosis-associated diabetes mellitus with daily use of insulin, liver damage (as with or without cirrhosis), osteoporosis, a more frequent need for systemic antibacterial and inhalation (except for bronchodilators) therapy, as well as a relatively high need for hospital stay. Unexpectedly, the respiratory function indicators (FEV₁, %, FVC, %) and body mass index turned out to be higher in the group of patients with nasal polyposis. A likely explanation is that the study included only children, and the lung function was not analyzed in the children and adolescents. **Conclusion.** The results suggest that CRSwNP is a predictor of adverse course of CF and requires attention from CF specialists and otorhinolaryngologists, as well as interdisciplinary collaborations.

Key words: cystic fibrosis, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, lung function, children.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interest.

Funding. The study had no sponsor.

Acknowledgments. The authors are grateful to the organizing committee of the project "Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation" and the physicians of the regional cystic fibrosis centers for preparing data for the register.

For citation: Polyakov D.P., Daykhes N.A., Yunusov A.S., Karneeva O.V., Petrov A.S., Sherman V.D., Chernyak A.V., Gorinova Yu.V. Chronic polypous rhinosinusitis and lung function in the profile of multi-organ pathology in children with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 207–215 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-207-215

Одним из проявлений муковисцидоза (МВ) наряду с хроническим бронхолегочным процессом, панкреатической недостаточностью, патологией гепатобилиарной и репродуктивной систем является хронический риносинусит (ХРС). По разным данным, поражение околоносовых пазух (ОНП) отмечается у 18,7–100 % больных МВ [1]. Подобный разброс показателей объясняется вариабельностью критериев постановки диагноза (опросники, рентгенологические или эндоскопические данные), а также разным возрастом включенных в исследования пациентов. Роль поражения синоназальной области при МВ сложно переоценить. В первую очередь, ОНП, по данным большинства исследований, служат источником нисходящей бактериальной (а иногда и грибковой) контаминации бронхов и легких, приводя к прогрессивной смене патогенов в сторону более агрессивных возбудителей [2, 3]. Дискутабельным остается вопрос об одномоментной или последовательной нисходящей контаминации верхних и нижних дыхательных путей.

В работе O.Cioufu et al. (2013) сравнивались генетическая однородность колоний *Pseudomonas aeruginosa* в ОНП и трансплантированных, изначально не контаминированных легких пациентов с МВ. Сходный генотип бактерий обнаружен в материале, полученном из верхнечелюстных пазух и при бронхоальвеолярном

лаваже, при этом подтвердилась гипотеза о нисходящем инфицировании, что позволяет рассматривать ОНП при МВ в качестве основного резервуара патогенной микрофлоры [3]. С другой стороны, в подтверждение данной гипотезы доказан положительный эффект хирургического и консервативного лечения ХРС на течение бронхолегочного процесса при МВ [4]. В исследовании S.Khalfoun et al. продемонстрирован положительный эффект хирургической санации ОНП по показателям объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у лиц со среднетяжелым и тяжелым бронхолегочным поражением [5]. Однако по данным 3 имеющихся на сегодняшний день систематических обзоров, посвященных эффективности риносинусохирургии при МВ, однозначный вывод о влиянии лечения ХРС на состояние легких отсутствует [6–8].

Помимо инфекционной составляющей, проявления ХРС снижают качество жизни пациентов [9]; постоянное ротовое дыхание вследствие хронической назальной обструкции оказывает прямое повреждающее действие на скомпрометированную бронхолегочную систему за счет отсутствия адекватного физиологического кондиционирования воздуха в полости носа и ОНП [10, 11], а сопровождающие ХРС обонятельные

расстройства потенциально могут оказывать влияние на пищевое поведение пациентов и тем самым усугубить имеющиеся нарушения нутритивного статуса [12].

Тем не менее внимание лечащих врачей — специалистов по МВ — традиционно сфокусировано на патологии легких и желудочно-кишечного тракта как наиболее тяжелых проявлениях МВ, а осведомленность о диагностической и лечебной тактике в отношении ХРС остается недостаточной. Одной из причин подобной ситуации является отсутствие должной степени междисциплинарного взаимодействия между специалистами по МВ (чаще всего пульмонологами) и оториноларингологами. Появляющиеся в последнее время в России и за рубежом публикации и исследовательские работы по ЛОР-патологии у пациентов с МВ ориентированы прежде всего на оториноларингологическую аудиторию и посвящены сугубо специальным ринологическим и ринохирургическим аспектам, при этом также рассматривается проблема поражения синоназальной области в отрыве от всего комплекса полиорганной патологии при МВ. Данный подход лишен цельности не только с фундаментальных научных позиций, но и с практической точки зрения. Так, например, при подготовке к ринохирургическому лечению, выполняемому в детском возрасте только под общим обезболиванием, врачу-анестезиологу необходимо учесть весь комплекс соматической патологии, включая функции легких и печени. При анализе баз данных отечественных и зарубежных изданий не обнаружено ни одной работы, посвященной комплексной оценке ХРС в составе полного спектра легочных и внелегочных проявлений МВ.

С внедрением в 2006 г. массового скрининга новорожденных и созданием национального Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации появилась возможность многофакторного корреляционного анализа большого числа характеристик, оказывающих влияние на течение и прогнозы при МВ. В связи с этим на основании данных Регистра больных МВ в РФ (2018) выполнено ретроспективное исследование, целью которого явилась оценка распространенности ХРС и его взаимной корреляции с другими характеристиками течения МВ у российских детей.

Материалы и методы

Использованы данные Регистра больных МВ в РФ (2018), формат которого соответствует европейскому [13]. Проект Регистра больных МВ в РФ 20.12.12 одобрен Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова». Всеми пациентами с МВ и / или их представителями подписано добровольное информированное согласие.

В исследовании принимали участие 2 216 детей из 2 366 состоящих в Регистре больных МВ в РФ (2018) от 0 до 18 лет, проживающих в 81 регионе Российской Федерации. Диагноз установлен на основании рекомендаций национального консенсуса и клинических

рекомендаций [14]. Сравнение параметров производилось между группой детей ($n = 599$) с установленным диагнозом полипозный ХРС (ХПРС) и лиц ($n = 1\,617$) без такового. При анализе не учитывались данные о больных МВ, состоящих в Регистре больных МВ в РФ ($n = 150$), у которых отсутствовали сведения о наличии у них ХПРС.

Сравнение проводилось по следующим параметрам:

- пол;
- возраст;
- генетические характеристики (распространенность «мягких» генотипов и гомозигот по F508del);
- микробиологический статус (интермиттирующее или персистирующее выделение *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (в т. ч. метициллинрезистентный (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) — MRSA, *Burkholderia cepacia complex*, *Haemophilus influenzae*, нетуберкулезная микобактерия, *Sternotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, неферментирующая грамотрицательная флора);
- распространенность осложнений (меконияльный илеус, аллергический бронхолегочный аспергиллез, синдром дистальной интестинальной обструкции, синдром псевдо-Барттера, сахарный диабет с ежедневным применением инсулина, поражение печени (в т. ч. цирроз), остеопороз);
- потребность и средняя длительность пребывания в стационаре, а также влияние на показатели бронхолегочного поражения (ОФВ₁, ФЖЕЛ) и нутритивный статус (показатель индекса массы тела — ИМТ).

Помимо этого, сравнивались используемые терапевтические опции (системные антибактериальные препараты (АБП), ингаляционная терапия) как косвенная характеристика тяжести бронхолегочного поражения [15]. Принято решение не включать в анализ такие данные, как возраст установления диагноза, организационные особенности молекулярно-генетической диагностики и ряд других параметров, не характерных для клинического течения самого заболевания.

Состояние функции легких анализировались по показателям ФЖЕЛ и ОФВ₁ (л), однако для здоровых людей того же возраста, пола, роста, расы оценка проводилась в процентах от должной величины. Использованы нормальные показатели для данной популяции — должные величины по *G. Polgar et al.* (1971) для детей [16] и рабочей группы Европейского сообщества стали и угля (*European Coal and Steel Community* — ECCS, 1993) — для взрослых [17]. Нутритивный статус больных рассчитывался на основании данных массы тела, роста и возраста и оценивался с помощью ИМТ (масса (кг) / рост (м)²) [18]. Расчет перцентилей ИМТ проводился при помощи программ Всемирной организации здравоохранения (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/> / <http://www.who.int/growthref/tools/en/>).

Генетические исследования гена *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* — трансмембранный регуляторный белок МВ) проводились путем определения аллельной частоты всех обнаруженных мута-

ций, идентификации степени тяжести генотипа (для «тяжелого» генотипа обязательным являлось наличие мутации I–III класса, для «мягкого» – хотя бы 1 мутации IV–VI класса) [18].

Материалом исследования являлась ДНК больных МВ. Использовался метод выделения тотальной ДНК из цельной крови пациентов стандартным методом фенолхлороформной экстракции; метод генотипирования полиморфных вариантов генов с помощью полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. ДНК-диагностика проводилась согласно алгоритму консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе» [19].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica v. 10* (*StatSoft, Inc.*, США).

В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). Число пациентов (n) и частота встречаемости (%) использовались для категориальных переменных. При сравнении средних значений или Me применялись t -критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средняя распространенность ХПРС среди детей с МВ, по данным Регистра (2018) составила 27,03 % и имеет закономерную тенденцию к росту с возрастом – от 0 % у детей в возрасте 1 года до 45,33 % – в возрасте 16 лет.

Динамика распространенности ХПРС в зависимости от возраста представлена на рисунке. Различий между группами по половому составу не зафиксировано.

Оцениваемые параметры большей частью достоверно коррелировали с развитием ХПРС (см. таблицу). Несмотря на отсутствие достоверной разницы между распространенностью «мягких» и «тяжелых» генотипов в сравниваемых группах, наиболее распространенная мутация F508del в гомозиготном состоянии (относящаяся ко II – «тяжелому» классу) чаще встречалась у больных ХПРС ($p = 0,037$).

При сравнении показателей функции внешнего дыхания (ФВД) получены следующие результаты: средняя ФЖЕЛ у детей с назальным полипозом составила $90,81 \pm 19,85$ %, у детей без полипоза – $85,77 \pm 20,07$ % ($p = 0,004$); ОФВ₁ – $87,89 \pm 21,92$ и $83,02 \pm 22,52$ % соответственно ($p = 0,0046$), при этом сравнение объемных показателей (мл) представлялось нецелесообразным в связи с разнородной по антропометрическим характеристикам группой детей 6–18 лет, у которых проводилась спирометрия.

Достоверно различался и микробиологический статус пациентов, основанный на выделении патогенной микрофлоры из нижних дыхательных путей. Так, у детей с верифицированным ХПРС чаще отмечалось хроническое и интермиттирующее инфицирование *P. aeruginosa* ($p < 0,01$; $p = 0,023$ соответственно), *S. aureus* ($p < 0,01$), включая MRSA ($p = 0,01$), при этом частота выделения *B. cepacia complex*, нетуберкулезной микобактерии, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans* и неферментирующей грамотрицательной флоры у детей с ХПРС также превышала таковую у пациентов без назального полипоза, однако различия оказались недостоверными ($p = 0,51$; $p = 0,51$; $p = 0,27$; $p = 0,07$; $p = 0,79$ соответственно). Среди осложнений МВ со стороны других органов и систем в группе пациентов с ХПРС достоверно чаще встречались сахарный диабет с потребно-

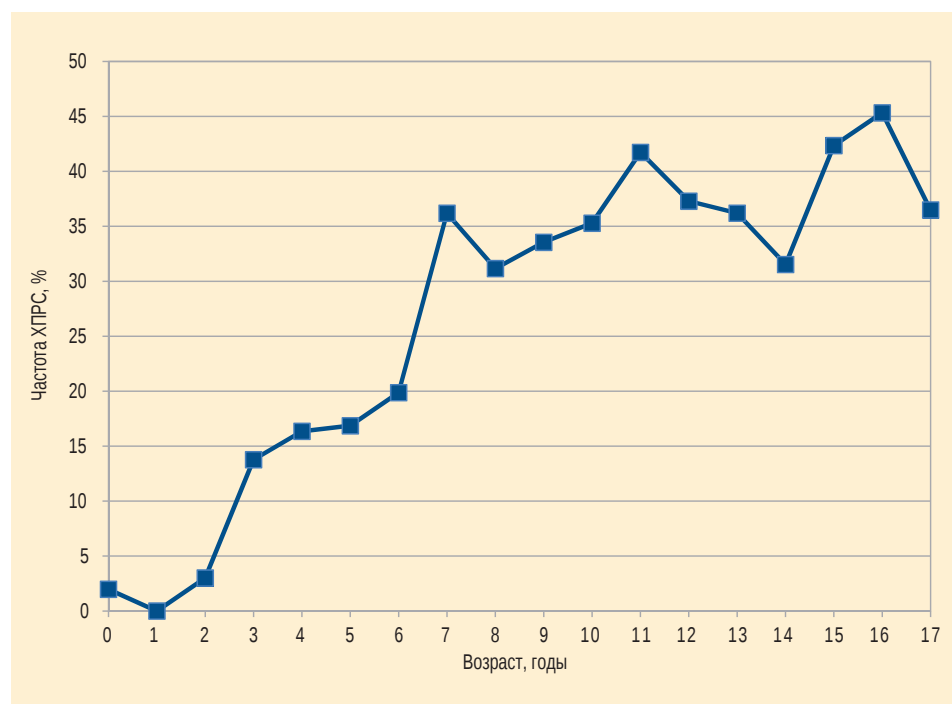


Рисунок. Динамика распространенности хронического полипозного риносинусита у детей с муковисцидозом в зависимости от возраста
Примечание: ХПРС – хронический полипозный риносинусит.
Figure. Prevalence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in children with cystic fibrosis depending on the age

стью в ежедневном применении инсулина ($p < 0,01$), поражения печени ($p < 0,01$) как с формированием цирроза с портальной гипертензией и гиперспленизмом ($p < 0,01$), так и без такового ($p < 0,01$), остеопороз ($p < 0,01$). При этом в отношении таких проявлений МВ, как мекониевый илеус, аллергический бронхолегочный аспергиллез и синдром дистальной кишечной обструкции подобных различий между группами не зафиксировано. Напротив, синдром потери солей (псевдо-Барттер) значительно чаще регистрировался у пациентов без полипозной трансформации ОНП ($p < 0,01$). В схеме лечения пациентов с ХПРС значимо чаще использовались длительные (> 3 мес.) курсы внутривенной антибактериальной терапии (АБТ) ($p < 0,01$) и пероральных макролидов ($p = 0,02$), а также все виды ингаляционной терапии (гипертонический солевой раствор ($p < 0,01$), ингаляционные АБП ($p < 0,01$), дорназа альфа ($p < 0,01$), ингаляционные глюкокортикостероиды ($p < 0,01$)) за исключением бронходилататоров, которые назначались с равной частотой в обеих группах (44,01 и 45,63 % соответственно). Также не отмечено различий в потребности в дотации кислорода между группами пациентов с ХПРС (1,68 %) и без такового (1,36 %) ($p = 0,59$). Относительно большая лечебная нагрузка на группу детей с ХПРС нашла свое отражение в общей длительности госпитализации — $31,46 \pm 13,01$ дня vs $23,01 \pm 13,02$ дня у детей без ХПРС ($p < 0,01$).

Средний ИМТ в группе детей с ХПРС и без такового составил $16,18 \pm 2,32$ и $15,85 \pm 3,80$ соответственно ($p < 0,01$). Таким образом, показатели ФВД и нутритивного статуса неожиданно оказались лучше у детей с ХПРС на фоне МВ.

Обсуждение

Полипозный риносинусит у российских детей с МВ, по данным Регистра (2018), встречается с частотой 27 % и имеет тенденцию к экспоненциальному росту в дошкольном и младшем школьном возрасте, достигая распространенности 45 % в 16–18 лет, что согласуется с данными ряда зарубежных исследований. Аналогичные результаты получены *S.Schraven et al.* в сопоставимых возрастных группах в Германии [13], однако иногда ХПРС в силу определенной подмены понятий отождествляется с ХРС. Учитывая, что распространенность последнего на фоне МВ с самого раннего детства стремится к 100 %, можно думать о некоторой общей гиподиагностике патологии ОНП при МВ.

При этом ХПРС, согласно полученным данным, рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор в отношении течения бронхолегочного поражения по нескольким причинам. Во-первых, встречаемость наиболее частого генетического варианта гена *CFTR* F508del в гомозиготном состоянии, отно-

Таблица

Результаты сравнения показателей (по которым выявлена достоверная корреляция) у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом и без такового

Table

Comparison of groups of children with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and without one (only the indicators with a significant correlation)

Показатель	Дети с ХПРС	Дети без ХПРС	p-value
	n = 599	n = 1 617	
Генотип F508del/F508del	197 (34,08)	464 (30,45)	0,03685
<i>P. aeruginosa</i> , хроническое инфицирование	203 (34,18)	364 (22,89)	0,00000
<i>P. aeruginosa</i> , интермиттирующее течение	116 (20,14)	250 (15,97)	0,02322
Инфицирование <i>S. aureus</i>	406 (68,47)	905 (56,78)	0,00000
Инфицирование MRSA	31 (5,28)	47 (2,97)	0,01007
Синдром псевдо-Барттера	6 (1,01)	78 (4,84)	0,00003
Сахарный диабет с ежедневным применением инсулина	19 (3,19)	13 (0,8)	0,00003
Поражение печени	171 (28,64)	259 (16,05)	0,00000
Цирроз печени с портальной гипертензией и гиперспленизмом	54 (9,05)	87 (5,39)	0,00178
Поражение печени без цирроза	117 (19,6)	172 (10,66)	0,00000
Остеопороз	23 (5,32)	25 (2,21)	0,00137
Внутривенные АБП > 3 мес.	232 (39,26)	455 (28,21)	0,00000
Макролиды внутрь > 3 мес.	203 (34,29)	464 (29,05)	0,01806
Ингаляции гипертонического раствора > 3 мес.	486 (81,96)	1 107 (69,01)	0,00000
Ингаляционные АБП > 3 мес.	332 (55,89)	618 (38,36)	0,00000
Дорназа-альфа	595 (99,5)	1 570 (97,27)	0,00126
иГКС > 3 мес.	97 (16,22)	167 (10,35)	0,00015

Примечание: MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллинрезистентный *S. aureus*; ХПРС – хронический полипозный риносинусит; АБП – антибактериальные препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

сящегося к «тяжелым» мутациям [18], среди пациентов детского возраста с назальным полипозом выше. Во-вторых, микробиологический статус дыхательного тракта пациентов с ХПРС представляется достоверно худшим за счет более частого инфицирования основными бактериальными патогенами, которыми обусловлено прогрессирование бронхолегочного процесса при МВ, — *P. aeruginosa*, *S. aureus* (как метициллинчувствительными (*methicillin-sensitive* — MSSA), так и MRSA). В-третьих, продемонстрированная достоверно большая потребность в системной АБТ опять же свидетельствует о более тяжелом поражении нижних отделов респираторного тракта у пациентов с ХПРС и соотносится с более высокой средней длительностью пребывания в стационаре у больных этой группы. С одной стороны, в каждом конкретном случае объем терапии не всегда коррелирует с тяжестью поражения, а иногда является отражением региональных особенностей лекарственного обеспечения и других субъективных факторов. С другой стороны, результаты, полученные на подобной выборке, представляются крайне репрезентативными. Таким образом, согласно описанным закономерностям, еще раз подтверждается связь инфекционно-воспалительного процесса в верхних и нижних отделах дыхательных путей, что по-прежнему позволяет рассматривать ОНП как резервуар патогенной флоры и источник нисходящей контаминации.

Относительная сохранность показателей ФВД у пациентов с ХПРС, на первый взгляд, вступает в противоречие с описанными закономерностями. Вероятно, это связано с ограничением рассматриваемой когорты пациентов детским возрастом, при котором требуется анализ в возрастном континууме, т. е. формирование клинически значимой прогрессирующей дыхательной недостаточности требует определенного времени и может наблюдаться у значимой части пациентов старше 18 лет. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что дети с ХПРС получают более интенсивную ингаляционную терапию в виде муколитических препаратов (дорназа альфа), глюкокортикостероидов и ингаляционных АБП. Недостатком исследования является отсутствие анализа ФВД в группах больных детского и подросткового возраста при ХРС и без такового, что, возможно, явилось бы подтверждением сказанного.

Отсутствие негативного влияния ХПРС на нутритивный статус может иметь сходные объяснения. Помимо этого, согласно последним данным о влиянии системной АБТ на риск увеличения ИМТ, может обсуждаться и подобный механизм, т. к. у пациентов с назальным полипозом отмечена достоверно более высокая лекарственная нагрузка АБП.

Преобладание таких осложнений МВ, как поражение печени, остеопороз, МВ-ассоциированный сахарный диабет у детей с ХПРС вряд ли можно патогенетически объяснить аналогичным образом. Однако свой вклад в развитие этих осложнений явно вносит преобладание гомозигот по варианту F508del. Тем не менее при этом подтверждается возможность рассмотрения назального полипоза в качестве предиктора более тяжелого течения МВ в целом.

Заключение

Таким образом, по данным настоящего анализа установлено, что ХПРС у детей с МВ сопряжен с относительно худшим прогнозом течения бронхолегочного поражения с учетом микрофлоры дыхательного тракта и вызванных ею обострений, при которых требуются постоянная АБТ и госпитализации, и большим числом внелегочных осложнений МВ. Этот факт должен учитываться как лечащими врачами — специалистами по МВ, так и врачами-оториноларингологами, включенными в процесс динамического наблюдения данных пациентов. Усиление междисциплинарного взаимодействия данных врачебных специальностей, включение в штат центров МВ врачей-оториноларингологов, своевременная маршрутизация пациентов в специализированные оториноларингологические стационары II–III уровня для хирургического лечения остаются важной, однако пока не решенной задачей.

Для установления распространенности и влияния на течение МВ не только ХПРС, но и ХРС в целом, требуются дальнейшие исследования.

Литература

1. Schraven S.P., Wehrmann M., Wagner W. et al. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (3): 181–186. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.01.003.
2. Hansen S.K., Rau M.H., Johansen H.K. et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *ISME J.* 2012; 6 (1): 31–45. DOI: 10.1038/ismej.2011.83.
3. Ciofu O., Johansen H.K., Aanaes K. et al. *P. aeruginosa* in the paranasal sinuses and transplanted lungs have a similar adaptive mutations as isolates from chronically infected CF lungs. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 729–736. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.02.004.
4. Aanaes K., Johansen H.K., Skov M. et al. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients — can chronic lung infections be postponed? *Rhinology.* 2013; 51 (3): 222–230.
5. Khalfoun S., Tumin D., Ghossein M. et al. Improved Lung function after sinus surgery in cystic fibrosis patients with moderate obstruction. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018; 158 (2): 381–385. DOI: 10.1177/0194599817739284.
6. Macdonald K.I., Gipsman A., Magit A. et al. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of pulmonary function. *Rhinology.* 2012; 50 (4): 360–369. DOI: 10.4193/Rhin11.271.
7. Liang J., Higgins T.S., Ishman S.L. et al. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2013; 3 (10): 814–822. DOI: 10.1002/alr.21190.
8. Vlastarakos P.V., Fetta M., Segas J.V. et al. Functional endoscopic sinus surgery improves sinus-re-

lated symptoms and quality of life in children with chronic rhinosinusitis: a systematic analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2013; 52 (12): 1091–1097. DOI: 10.1177/0009922813506489.

9. Xie D.X., Wu J., Kelly K. et al. Evaluating the sinus and Nasal Quality of Life Survey in the pediatric cystic fibrosis patient population. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2017; 102: 133–137. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.09.014.
10. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Белафина П.И. Хронический риносинусит у детей с муковисцидозом: современные тенденции диагностики и лечения. *Российская ринология*. 2018; 26 (4): 17–25. DOI: 10.17116/rosrino20182604117.
11. Ушакова С.Г., Белафина П.И., Симонова О.И., Карнеева О.В. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 9 (5): 72–79. Доступно на: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/952>
12. Gysin C., Althman G.A., Papsin B.C. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 30 (6): 481–489. DOI: 10.1002/1099-0496(200012)30:6<481::aid-ppul8>3.0.co;2-n.
13. ECFS. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro> [Accessed: 20.01.2021].
14. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/klinrec_cistys_fibrosys.pdf
15. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Бобровнический и др. Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Московском регионе и Республике Беларусь. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306.
16. Polgar G., Promadhat V. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971.
17. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 16 (Suppl.): 5–40.
18. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00032-2.
19. Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика*. 2016; 15 (11): 29–45. Доступно на: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188/165#>

References

1. Schraven S.P., Wehrmann M., Wagner W. et al. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (3): 181–186. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.01.003.
2. Hansen S.K., Rau M.H., Johansen H.K. et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *ISME J.* 2012; 6 (1): 31–45. DOI: 10.1038/ismej.2011.83.
3. Ciofu O., Johansen H.K., Aanaes K. et al. *P. aeruginosa* in the paranasal sinuses and transplanted lungs have a similar adaptive mutations as isolates from chronically infected CF lungs. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 729–736. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.02.004.
4. Aanaes K., Johansen H.K., Skov M. et al. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients – can chronic lung infections be postponed? *Rhinology*. 2013; 51 (3): 222–230.
5. Khalfoun S., Tumin D., Ghossein M. et al. Improved Lung function after sinus surgery in cystic fibrosis patients with moderate obstruction. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018; 158 (2): 381–385. DOI: 10.1177/0194599817739284.
6. Macdonald K.I., Gipsman A., Magit A. et al. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of pulmonary function. *Rhinology*. 2012; 50 (4): 360–369. DOI: 10.4193/Rhin11.271.
7. Liang J., Higgins T.S., Ishman S.L. et al. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2013; 3 (10): 814–822. DOI: 10.1002/alr.21190.
8. Vlastarakos P.V., Fetta M., Segas J.V. et al. Functional endoscopic sinus surgery improves sinus-related symptoms and quality of life in children with chronic rhinosinusitis: a systematic analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2013; 52 (12): 1091–1097. DOI: 10.1177/0009922813506489.
9. Xie D.X., Wu J., Kelly K. et al. Evaluating the sinus and Nasal Quality of Life Survey in the pediatric cystic fibrosis patient population. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2017; 102: 133–137. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.09.014.
10. Polyakov D.P., Karneeva O.V., Belavina P.I. [Chronic rhinosinusitis in the children presenting with mucoviscidosis: the current trends in diagnostics and treatment]. *Rossiyskaya rinologiya*. 2018; 26 (4): 17–25. DOI: 10.17116/rosrino20182604117 (in Russian).
11. Ushakova S.G., Belavina P.I., Simonova O.I., Karneeva O.V. [New method of conservative treatment of chronic rhinosinusitis in children with cystic fibrosis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2010; 9 (5): 72–79. Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/952> (in Russian).
12. Gysin C., Althman G.A., Papsin B.C. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 30 (6): 481–489. DOI: 10.1002/1099-0496(200012)30:6<481::aid-ppul8>3.0.co;2-n.

Поступила: 01.02.21

Принята к печати: 25.02.21

13. ECFS. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro> [Accessed: 20.01.2021].
14. [Cystic fibrosis: clinical guidelines. 2020]. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/klinrec_cistys_fibrosys.pdf (in Russian).
15. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Bobrovnichiy V.I. et al. [Clinical, molecular, and microbiological characteristics of cystic fibrosis patients at Moscow region and Belarus' Republic]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306 (in Russian).
16. Polgar G., Promadhat V. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971.
17. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 16 (Suppl.): 5–40.
18. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00032-2.
19. Petrova N.V., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A. et al. [National Consensus Project “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment” Section “Genetics of Cystic Fibrosis. Molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis”]. *Medicinskaya genetika*. 2016; 15 (11): 29–45. Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188/165#> (in Russian).

Received: February 01, 2021

Accepted for publication: February 25, 2021

Информация об авторах / Author Information

Поляков Дмитрий Петрович — к. м. н., заведующий детским оториноларингологическим отделением, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», доцент кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 779-16-71, e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)
Dmitriy P. Polyakov, Candidate of Medicine, Head of the Pediatric Otorhinolaryngology Department, Leading Researcher, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 779-16-71; e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)

Дайхес Николай Аркадьевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», заведующий кафедрой оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный оториноларинголог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 968-69-12; e-mail: glavotolar2017@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5636-5082>)
Nikolay A. Daykhes, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Chief supernumerary otorhinolaryngologist Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 968-69-12; e-mail: glavotolar2017@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5636-5082>)

Юнусов Аднан Султанович — д. м. н., профессор, заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 968-69-12; e-mail: doctoradnan@mail.ru (SPIN-код: 7938-1914, Author ID: 579562, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>)
Adnan S. Yunusov, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian

National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 968-69-12; e-mail: doctoradnan@mail.ru (SPIN-код: 7938-1914, Author ID: 579562, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>)

Карнеева Ольга Витальевна — д. м. н., заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 968-69-12; e-mail: naukaotdel@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5721-1699>)
Ol'ga V. Karneeva, Doctor of Medicine, Deputy Director, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Professor, Otorhinolaryngology Department, Faculty of Continuing Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 968-69-12; e-mail: naukaotdel@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5721-1699>)

Петров Алексей Сергеевич — врач-оториноларинголог, консультант отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Детский клинический многопрофильный центр Московской области», врач экстренной оториноларингологической помощи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф.Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (962) 993-67-25; e-mail: ENTpetrov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8907-1910>)
Aleksey S. Petrov, Otorhinolaryngologist, Consultant, Cystic Fibrosis Department, Moscow Region Children's Clinical Multidisciplinary Center, Otorhinolaryngological Emergency Doctor, N.F.Filatov Moscow State Pediatric Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (962) 993-67-25; e-mail: ENTpetrov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8907-1910>)

Петров Алексей Сергеевич — врач-оториноларинголог, консультант отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Детский клинический многопрофильный центр Московской области», врач экстренной оториноларингологической помощи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф.Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (962) 993-67-25; e-mail: ENTpetrov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8907-1910>)

Aleksey S. Petrov, Otorhinolaryngologist, Consultant, Cystic Fibrosis Department, Moscow Region Children's Clinical Multidisciplinary Center, Otorhinolaryngological Emergency Doctor, N.F.Filatov Moscow State Pediatric Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (962) 993-67-25; e-mail: ENTpetrov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8907-1910>)

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)
Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Associate Professor, Genetics Department of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Associate Professor, Genetics Department of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440, Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN: 9328-6440, Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Горина Юлиа Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней у детей Федерального

государственного автономного учреждения Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»; тел.: (499) 134-24-21; e-mail: ygorinova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3881-3483>)

Yuliya V. Gorinova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Rare and Hereditary Diseases in Children, National Medical Research Center for Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-24-21; e-mail: ygorinova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3881-3483>)

Участие авторов

Поляков Д.П. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, редактирование текста рукописи, дизайн исследования, отбор пациентов, выполнение всех хирургических вмешательств, катamnестическое наблюдение

Дайхес Н.А. — редактирование текста рукописи, научное руководство

Юнусов А.С. — редактирование текста рукописи, научное руководство

Карнеева О.В. — редактирование текста рукописи, научное руководство

Петров А.С. — обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, отбор пациентов, предоперационная подготовка, катamnестическое наблюдение

Шерман В.Д. — редактирование текста рукописи, отбор пациентов, предоперационная подготовка, катamnестическое наблюдение

Черняк А.В. — статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи

Горина Ю.В. — обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, отбор пациентов

Authors Contribution

Polyakov D.P. — writing the text of the manuscript, reviewing publications on the topic of the article, collecting data, the manuscript text editing, study design, patient selection, performing all surgical procedures, follow-up

Daykhes N.A. — the manuscript text editing, scientific guidance

Yunusov A.S. — the manuscript text editing, scientific guidance

Karneeva O.V. — the manuscript text editing, scientific guidance

Petrov A.S. — review of publications on the topic of the article, data collection, patient selection, preoperative preparation, follow-up

Sherman V.D. — the manuscript text editing, selection of patients, preoperative preparation, follow-up

Chernyak A.V. — statistical analysis, review of publications on the topic of the article

Gorinova Yu.V. — review of publications on the topic of the article, data collection, patient selection

Влияние двойной бронходилатационной терапии на клинический контроль над хронической обструктивной болезнью легких в реальной клинической практике

Н.В.Трушенко^{1,2} ✉, С.Н.Авдеев^{1,2}, Г.С.Нуралиева^{1,2}, З.Р.Айсанов³, О.А.Суворова¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

В настоящее время остается актуальной проблема достижения клинического контроля у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Таким образом, большой интерес представляют результаты крупного многоцентрового исследования, проведенного в странах восточной Европы, включая Российскую Федерацию, посвященного изучению клинической эффективности двойной бронходилатационной терапии в условиях реальной клинической практики. **Целью** работы явилась оценка изменений клинического контроля у пациентов с ХОБЛ, получающих лечение комбинацией длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) (тиотропия бромид / олодатерол 5 / 5 мкг в ингаляторе Респимат®) в реальной клинической практике. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с ХОБЛ ($n = 1\,476$), проживающие в Российской Федерации, старше 40 лет, которым назначен препарат тiotропия бромид / олодатерол 5 / 5 мкг в ингаляторе Респимат® в соответствии с действующими российскими и зарубежными клиническими рекомендациями. Период наблюдения составил 6 нед. Оценивался клинический контроль над ХОБЛ по Клиническому опроснику по хронической обструктивной болезни легких (*Clinical COPD Questionnaire* – CCQ), общего состояния пациента, выраженности одышки по Модифицированной шкале одышки, частоты использования короткодействующих бронходилататоров для купирования симптомов. Критерием терапевтического успеха явилось уменьшение суммы баллов по шкале CCQ на минимально клинически значимую величину – 0,4 балла. **Результаты.** На фоне терапии тiotропия бромидом / олодатеролом 5 / 5 мкг у 89,84 % пациентов удалось достичь терапевтического успеха, т. е. число баллов по CCQ уменьшилось более чем на 0,4 (95%-ный доверительный интервал – 88,2–91,3 %; $p < 0,0001$). В среднем общая оценка по CCQ уменьшилась между 1-м и 2-м визитами на $1,31 \pm 0,97$ балла, выраженность симптомов – на $1,39 \pm 1,03$ балла, функциональное состояние – на $1,2 \pm 1,1$ балла, психическое состояние – на $1,38 \pm 1,31$ балла. Достижение клинического контроля не зависело от сопутствующей патологии, тяжести заболевания, возраста пациентов и ранее используемой терапии. **Заключение.** Согласно полученным результатам на широкой выборке пациентов из реальной практики подтверждена высокая клиническая эффективность тiotропия бромида / олодатерола 5 / 5 мкг при достижении клинического контроля над ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), клинический контроль над ХОБЛ, бронходилататоры, Клинический опросник по хронической обструктивной болезни легких, тiotропия бромид / олодатерол.

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Для цитирования: Трушенко Н.В., Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Айсанов З.Р., Суворова О.А. Влияние двойной бронходилатационной терапии на клинический контроль над хронической обструктивной болезнью легких в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 216–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-216-224

The effect of dual bronchodilatory therapy on the clinical control of chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice

Natal'ya V. Trushenko^{1,2} ✉, Sergey N. Avdeev^{1,2}, Galiya S. Nuralieva^{1,2}, Zaurbek R. Aisanov³, Olga A. Suvorova¹

¹ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Today, achieving clinical control in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains relevant. Thus, the results of a large multicenter study of clinical efficacy of dual bronchodilatory therapy in real practice conducted in Eastern Europe, including the Russian Federation, are of great interest. **Aim.** Assessment of changes in the clinical control in patients with COPD receiving treatment with LABA/LAMA combination (tiotropium/olodaterol 5/5 μg via the Respimat® inhaler) in real clinical practice. **Methods.** The study included patients ($n = 1\,476$)

with COPD older than 40 years who were prescribed tiotropium/olodaterol 5/5 µg via the Respimat® inhaler according to the current Russian and foreign clinical guidelines. The observation period was 6 weeks. The clinical control of COPD was assessed by the CCQ questionnaire, the patient's general condition, the severity of dyspnea according to the mMRC scale, the incidence of using short-acting bronchodilators to relieve symptoms. The criterion for therapeutic success was a 0.4 point decrease in the CCQ score, the minimal clinically important difference. **Results.** The treatment with tiotropium/olodaterol 5/5 µg was successful, i.e., led to a decrease in the number of CCQ points by more than 0.4 points, in 89.84% of patients (95% CI 88.2 – 91.3 %; $p < 0.0001$). On average, the overall CCQ score between the first and second visit decreased by 1.31 ± 0.97 points, the severity of symptoms – by 1.39 ± 1.03 points, the functional state – by 1.2 ± 1.1 points, the mental condition – by 1.38 ± 1.31 CCQ points. Achievement of clinical control did not depend on comorbid pathology, disease severity, patient age, and the previous therapy. **Conclusion.** The results obtained on a wide sample of patients from real practice confirmed the high clinical efficacy of tiotropium/olodaterol 5/5 µg in achieving clinical control of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), clinical control of COPD, bronchodilators, Clinical COPD Questionnaire, tiotropium/olodaterol.

Funding. This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC. The company is not responsible for the content of this article. The opinions of the author and the editorial could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC.

For citation: Trushenko N.V., Avdeev S.N., Nuralieva G.S., Aisanov Z.R., Suvorova O.A. The effect of dual bronchodilatory therapy on the clinical control of chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 216–224 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-216-224

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) по своим клиническим характеристикам, степени тяжести и ответу на лечение характеризуется значительной гетерогенностью с учетом индивидуальных особенностей пациентов при выборе терапии [1]. Необходимость персонализированного подхода способствовала внедрению в клиническую практику понятия «контроль над ХОБЛ», во многом схожего с понятием контроля над бронхиальной астмой (БА).

Клинический контроль над ХОБЛ определяется на текущий момент и оценивается по 2 основным критериям:

- выраженность симптомов;
- частота и тяжесть обострений заболевания.

Концепция контроля над ХОБЛ подразумевает достижение в первую очередь стабильности заболевания в результате лечения, когда симптомы заболевания не ограничивают (или ограничивают минимально) повседневную активность больного в сочетании с отсутствием или развитием ≤ 1 нетяжелого обострения в течение 12 мес. Контроль над ХОБЛ, в отличие от контроля над БА, не предполагает полного отсутствия симптомов у пациента. В случаях стабильного течения ХОБЛ с наименьшей выраженностью симптомов при отсутствии обострений в течение 1 года можно считать, что контроль над заболеванием достигнут [2].

Для оценки контроля над ХОБЛ требуется комплексная оценка текущего клинического статуса больного при помощи специально разработанных для больных ХОБЛ опросников – теста для оценки ХОБЛ (*COPD Assessment Test* – CAT) и Клинического опросника по хронической обструктивной болезни легких (*Clinical COPD Questionnaire* – CCQ) [3]. В руководстве «Глобальная инициатива диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD) подчеркивается, что оценка клинического статуса больного ХОБЛ не должна ограничиваться лишь оценкой интенсивности одышки, поэтому предпочтение следует отдавать таким опросникам, как CAT и CCQ [1]. С этих позиций оценивать эффективность терапии также предпочтительнее при использовании понятия «контроль над клиническими симптомами» и соответствующих опросников.

В настоящее время комбинированные бронходилататоры длительного действия – длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) являются основными препаратами для базисной терапии ХОБЛ [1]. Во многих исследованиях доказано, что при использовании длительно действующих бронходилататоров отмечается долгосрочный положительный эффект на функцию легких, уменьшается гиперинфляция легких и одышка, улучшается качество жизни, снижается частота обострений, а также повышается толерантность к физической нагрузке [4–6]. При этом комбинация ДДБА / ДДАХП оказывает более выраженное влияние на симптомы ХОБЛ, показатели легочной функции и качество жизни пациентов по сравнению с использованием только ДДБА или ДДАХП [5–8].

Учитывая крайнюю актуальность проблемы эффективной терапии ХОБЛ в условиях реальной практики, большой интерес представляют результаты крупного многоцентрового исследования, проведенного в странах восточной Европы, включая Российскую Федерацию. Целью настоящего исследования явилась оценка изменений клинического контроля у пациентов с ХОБЛ, получающих лечение ДДБА / ДДАХП (тиотропия бромид / олодатерол 5 / 5 мкг в ингаляторе Респимат®) в обычной клинической практике.

Материалы и методы

Исследование проводилось в Российской Федерации на базе 52 стационаров и 77 поликлиник.

В исследование включены пациенты ($n = 1\,476$) с ХОБЛ старше 40 лет, которым была показана комбинированная терапия 2 длительно действующими бронходилататорами (ДДАХП + ДДБА), в соответствии с действующими российскими и зарубежными клиническими рекомендациями (группы В, D по классификации GOLD). Основными критериями исключения являлись противопоказания для назначения ДДБА / ДДАХП, а также прием ДДБА / ДДАХП (в виде отдельных препаратов и комбинации фиксированных доз) в последние 6 нед. перед включением в исследование.

Пациентам назначен препарат тиотропия бромид / олодатерол в ингаляторе Респимат® 2,5 / 2,5 мкг по 2 ингаляции 1 раз в сутки.

Оценка клинического контроля проводилась с использованием опросника CCQ (табл. 1), разработанного специально для больных ХОБЛ и предназначенного для оценки клинического контроля над данным заболеванием. Он состоит из 10 вопросов, охватывающих 3 раздела — «Симптомы» (4 вопроса (№ 1, 2, 5, 6)); «Функциональный статус» (4 вопроса (№ 7–10)) и «Психический статус» (2 вопроса (№ 3, 4)). Каждый из 10 вопросов CCQ оценивается пациентом по 7-балльной шкале от 0 до 6. Сумма баллов, разделенная на 10, дает значение количества баллов CCQ, при помощи которого измеряются состояние здоровья и функциональный статус. Оценка раздела «Функциональное состояние» представляет собой вычисление суммы 4 вопросов (№ 7–10), разделенной на 4, оценка раздела «Симптомы» представляет собой вычисление суммы 4 вопросов (№ 1, 2, 5, 6), разделенной на 4, а оценка раздела «Психическое состояние» представ-

ляет собой вычисление суммы 2 вопросов (№ 3, 4), разделенной на 2.

Большее число баллов CCQ указывает на более выраженную клиническую симптоматику и худшее качество жизни пациентов. Для тяжелых пациентов с ХОБЛ ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$ или индекса BODE (при расчете которого суммируются данные спирометрии, выраженности одышки, 6-минутного шагового теста, показатель индекса массы тела) > 5) одним из критериев контроля над клиническими симптомами может служить оценка по CCQ < 2 баллов [3]. Критерием терапевтического успеха в рамках данного исследования явилось уменьшение количества баллов CCQ на 0,4 пункта между исходным значением и приблизительно через 6 нед. лечения, поскольку это значение установлено для опросника CCQ как минимально клинически значимое различие [9].

В ходе исследования фиксировались также общее состояние пациента на основании общей оценки врачом (8-балльная ранговая шкала от 1 (очень плохо) до 8 (отлично)), оценивались одышка по модифици-

Таблица 1
Клинический опросник по хронической обструктивной болезни легких
Table 1
Clinical COPD Questionnaire

Пожалуйста, обведите кружочком цифру, соответствующую ответу, который наилучшим образом описывает Ваше физическое и эмоциональное самочувствие за последние 7 дней (отметьте только один ответ для каждого вопроса)							
В среднем как часто за последние 7 дней Вы испытывали:	Совсем не испытывал(а)	Редко	Время от времени	Иногда	Часто	Очень часто	Почти постоянно
1. Одышку, находясь в состоянии покоя?	0	1	2	3	4	5	6
2. Одышку при физической нагрузке?	0	1	2	3	4	5	6
3. Беспокойство, что Вы можете простудиться или что у Вас станет хуже с дыханием?	0	1	2	3	4	5	6
4. Подавленное настроение из-за проблем с дыханием?	0	1	2	3	4	5	6
В целом как часто за последние 7 дней:							
5. Вы кашляли?	0	1	2	3	4	5	6
6. У Вас выделялась мокрота?	0	1	2	3	4	5	6
В среднем за последние 7 дней насколько Вы были ограничены в следующих видах деятельности из-за проблем с дыханием:	Совсем не ограничен(-а)	Совсем немного ограничен(-а)	Немного ограничен(-а)	Умеренно ограничен(-а)	Очень ограничен(-а)	Крайне ограничен(-а)	Совершенно ограничен(-а) или не был(-а) способен(-на) это делать
7. Тяжелые физические нагрузки (например, подниматься по лестнице, спешить, заниматься спортом)?	0	1	2	3	4	5	6
8. Умеренные физические нагрузки (например, ходить, выполнять работу по дому, переносить вещи)?	0	1	2	3	4	5	6
9. Повседневные занятия дома (например, одеваться, умываться)?	0	1	2	3	4	5	6
10. Общение с людьми (например, беседа, пребывание с детьми, посещение друзей / родственников)?	0	1	2	3	4	5	6

рованной шкале одышки (*Modified Medical Research Council* – mMRC), частота использования короткодействующих бронходилататоров (КДБД) для купирования симптомов, удовлетворенность пациента препаратом (7-балльная ранговая шкала).

Результаты

Общая характеристика пациентов

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Важной особенностью обследуемых больных является широкое распространение коморбидной патологии – 63,8 %. При этом распространенность сопутствующих заболеваний была следующей: кардиоваскулярные заболевания – 45,5 %; метаболические / эндокринные нарушения – 9,2 %; заболевания желудочно-кишечного тракта / гепатобилиарной системы – 12,7 %.

Таблица 2

Основные характеристики пациентов, вошедших в исследование на территории Российской Федерации

Table 2

Main characteristics of patients included in the study in the Russian Federation

Параметр	Значение (частоты или среднее $\pm$ SD)
Возраст, годы	64 $\pm$ 9
Пол:	
• мужской	83,5
• женский	16,5
Продолжительность заболевания, годы	5,2 $\pm$ 5,8
Стаж курения, пачко-лет	37,9 $\pm$ 19,2
Статус курения, %:	
• курят в настоящее время	55,4
• экс-курильщики	36,4
• некурящие	8,23
Степень тяжести по ОФВ ₁ , %:	
≥ 50	47,64
< 50	51,56
Группа по GOLD, %:	
B	31,5
C	7,4
D	61,1
Число обострений за последние 12 мес.	1,7 $\pm$ 1,22
Сопутствующие заболевания, %:	
• сердечно-сосудистой системы	45,5
• желудочно-кишечного тракта	12,7
• метаболические / эндокринные нарушения	9,22
• другие респираторные болезни	6,4
• мочевыделительной системы	4,1
• неврологические	2,9

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких.

Несмотря на длительный стаж заболевания, существенные клинические проявления, включая наличие обострений за прошедший год, большинство пациентов – 1 135 (76,9 %) – не получали базисную терапию по поводу ХОБЛ за 6 нед. до включения в исследование. В качестве базисной терапии до переключения на тиотропия бромид / олодатерола 17,9 % пациентов получали монотерапию ДДБА (24,6 %) или ДДАХП (72,7 %), существенно меньшее число больных принимали комбинацию ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и ДДБА (5,2 %).

Клиническая эффективность

Согласно полученным результатам, у 89,84 % пациентов (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 88,2–91,3 %; $p < 0,0001$) на фоне терапии тиотропия бромидом / олодатеролом удалось достичь терапевтического успеха, т. е. снижения оценки по CCQ на 0,4 балла. В среднем общая оценка по CCQ уменьшилась между 1-м и 2-м визитами на $1,31 \pm 0,97$ балла, выраженность симптомов – на $1,39 \pm 1,03$ балла, функциональное состояние – на $1,2 \pm 1,1$ балла, психическое состояние – на $1,38 \pm 1,31$ балла (рис. 1).

Помимо динамики симптомов, при оценке с помощью различных опросников в качестве клинического маркера эффективности базисной терапии ХОБЛ может выступать потребность в КДБД. В рамках данного исследования выявлено существенное уменьшение потребности в использовании КДБД на фоне проводимой терапии – с $2,74 \pm 2,74$ до $0,73 \pm 1,23$ ингаляций в день, или на 73 %.

Обращает на себя внимание высокая эффективность тиотропия бромид / олодатерола независимо от предшествующей терапии ХОБЛ. Так, терапевтический успех достигнут у 90,9 % пациентов (95%-ный ДИ – 89,1–92,6), не получавших до этого какой-либо терапии по поводу ХОБЛ, и 85,6 % больных (95%-ный ДИ – 80,7–89,7), получавших монотерапию ДДБА или ДДАХП, а среди лиц, ранее принимавших и ГКС /

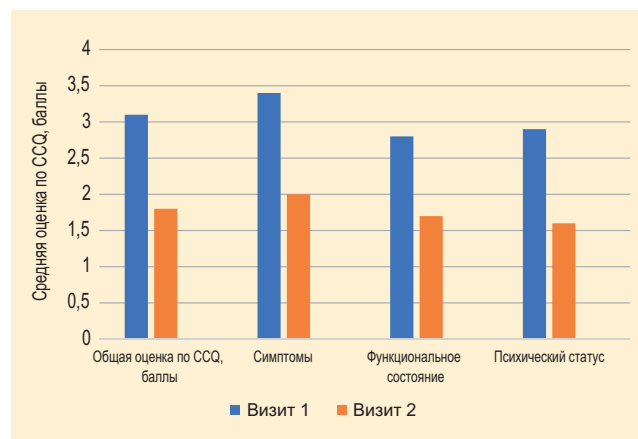


Рис. 1. Динамика снижения баллов по Клиническому опроснику по хронической обструктивной болезни легких (CCQ) к 6-й неделе терапии

Примечание: CCQ (*Clinical COPD Questionnaire*) – Клинический опросник по хронической обструктивной болезни легких.

Figure 1. The decline in Clinical COPD Questionnaire points by week 6

ДДБА, — в 92,0 % случаев (95%-ный ДИ — 83,4–97,0) (рис. 2). Независимо от исходной терапии, выявлено значимое уменьшение потребности в КДБД — с $2,6 \pm 2,9$ до $0,6 \pm 1,1$ ингаляции в сутки в группе больных, исходно не получавших базисную терапию по поводу ХОБЛ, и с $2,9 \pm 2,3$ до $1,1 \pm 1,5$ ингаляции — у получавших монотерапию ДДБА или ДДАХП, с $3,4 \pm 2,3$ до $1,4 \pm 1,7$ ингаляции — у получавших иГКС / ДДБА.

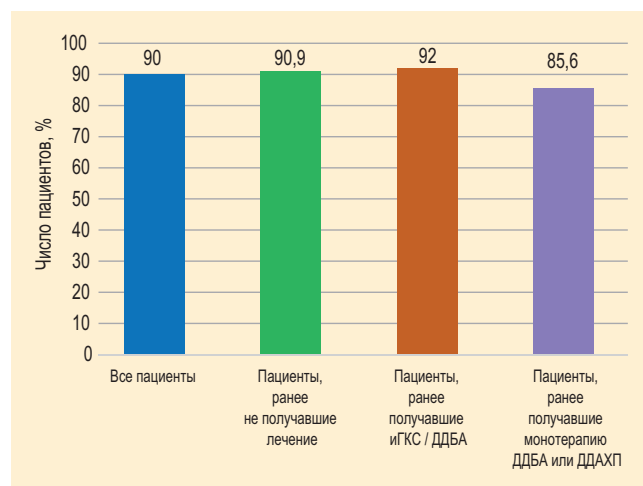


Рис. 2. Относительная доля пациентов, достигших терапевтического успеха к 6-й неделе терапии

Примечание: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП — длительно действующие антихолинергические препараты.

Figure 2. Percentage of patients with therapeutic success by week 6

При назначении комбинации тиотропия бромид / олодатерола эффективно улучшался клинический контроль над ХОБЛ вне зависимости от степени тяжести ХОБЛ. При ХОБЛ легкой и средней степени тяжести значимое снижение оценки по ССQ зафиксировано в 90,8 % случаев (95%-ный ДИ — 88,5 – 92,9), а при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания — в 89,1 % случаев (95%-ный ДИ — 86,6 – 91,2). В отношении снижения потребности в КДБД больные ХОБЛ различной степени тяжести также не различались, не выявлено различий и по основным исследуемым точкам при разделении исследуемой выборки пациентов с ХОБЛ на группы по классификации В, С, D (GOLD), а также по возрасту (старше или моложе 65 лет).

Профиль безопасности

Согласно результатам клинических исследований, использование комбинации тиотропия бромид / олодатерола у пациентов с ХОБЛ характеризуется хорошим профилем безопасности [6, 10–13], что подтверждено и результатами настоящего исследования — нежелательные явления (НЯ) зафиксированы у 38 (2,52 %) больных, в 3 (0,2 %) случаях НЯ были связаны с приемом препарата и лишь в 1 (0,07 %) случае при НЯ, связанных с приемом препарата, потребовалась его отмена. В качестве побочных действий указаны снижение четкости зрения, повышение артериального давления, дисфония, кожный зуд.

Обсуждение

В последней версии GOLD (2020) предложен новый алгоритм непрерывной оценки контроля над заболеванием и ряда факторов, оказывающих влияние на его достижение, — симптомов, частоты обострений, коморбидности, курения, техники ингаляций и т. п. [1], по сути очень схожий с подходом к лечению больных БА. При терапевтическом подходе, основанном на понятии контроля, акцент делается на мониторингировании симптомов, ранней диагностике обострений, учете рисков развития обострений в будущем, что позволяет сделать лечение больных ХОБЛ персонализированным [3, 14, 15].

Опросники для оценки контроля над заболеванием широко используются у пациентов с БА, причем не только в клинических исследованиях, но и в рутинной практике. Схожие по структуре опросники, также подходящие для использования в рутинной практике, разработаны и для пациентов с ХОБЛ. К ним относятся CAT и CCQ, рекомендуемые руководством GOLD для оценки клинического статуса больных ХОБЛ [1].

В качестве основного критерия эффективности тиотропия бромид / олодатерола для настоящего исследования выбрана оценка по ССQ.

Оценка по ССQ коррелирует с результатами по опросникам госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ), SF-36, mMRC и CAT. Подтверждена также связь между результатами по ССQ и снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду [16]. По данным ряда исследований подтверждено, что ССQ является надежным инструментом для оценки динамики клинического статуса у больных ХОБЛ на фоне проводимой терапии и легочной реабилитации [16, 17]. При еженедельной оценке с помощью ССQ обострения заболевания выявляются на раннем этапе [18]. Другой важной особенностью опросника ССQ является возможность его использования в качестве предиктора клинических исходов (смертность, обострения и терапевтическая неудача) при ХОБЛ [19].

ССQ прост в использовании, его заполнение занимает < 2 мин. *I.G. Tsiligianni et al.* показано, что при прямом сравнении опросников CAT и ССQ > 60 % пациентов с ХОБЛ предпочитали последний, поскольку он был более понятен и прост в заполнении и, по мнению больных, лучше отражает изменение их состояния здоровья [20]. *T. Ringbaek et al.* показано, что только в 36 % случаев потребовалась помощь медицинского персонала при заполнении опросника ССQ, что существенно меньше по сравнению с использованием CAT и SGRQ [21].

Согласно полученным результатам, на большой выборке российских пациентов с ХОБЛ подтверждена высокая клиническая эффективность препарата тиотропия бромид / олодатерола при достижении клинического контроля — почти у 90 % больных значительно улучшился клинический статус по ССQ. При этом эффект наблюдался у большинства лиц, как не получавших, так и тех, кто получал терапию ДДАХП, ДДБА или иГКС / ДДБА.

Особенность опросника CCQ заключается в том, что с его помощью, помимо респираторных симптомов, оценивается также влияние болезни на физическую активность и эмоциональный статус больных. Важно подчеркнуть, что терапевтический успех при использовании препарата тиотропия бромид / олодатерол у больных ХОБЛ достигнут в отношении не только клинической симптоматики, но и эмоционального и функционального статуса (толерантность к физической нагрузке).

Пациенты, принимавшие участие в исследовании, являются типичными для популяции российских больных ХОБЛ — это лица пожилого возраста с большим стажем курения, в большинстве случаев классифицированные в группу D по GOLD, с многочисленными коморбидными заболеваниями. Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой сопутствующей патологией у пациентов с ХОБЛ, риск их развития у больных данной категории в 2–3 раза выше, чем в популяции с поправкой на возраст и курение [22].

Следует подчеркнуть высокую эффективность препарата у лиц, различающихся по степени тяжести заболевания, частоте обострений, возрасту и наличию коморбидной патологии. При подробном анализе данных пациентов соответствующих категорий достоверных различий по основным клиническим характеристикам (общей оценки врачом, оценки по CCQ, потребности в КДБД) не выявлено.

Преимущества ДДБА / ДДАХП по сравнению с монотерапией бронходилататорами или терапией иГКС / ДДБА продемонстрированы в ряде работ [23, 24]. В настоящем исследовании на большой выборке пациентов из рутинной практики подтвердилось достоверное улучшение контроля над клиническими симптомами после перехода с проводимой ранее терапии ДДБА, ДДАХП или ДДБА / иГКС на терапию тиотропия бромидом / олодатеролом.

По результатам клинических исследований, в которых использовалась комбинация препарата тиотропия бромид / олодатерола, у пациентов с ХОБЛ продемонстрировано статистически значимое уменьшение симптомов, улучшение показателей функции легких, качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, и увеличение толерантности к физической нагрузке [10–13]. Однако данные реальной практики в отношении эффектов комбинированной терапии тиотропия бромидом / олодатеролом у пациентов с ХОБЛ довольно ограничены [25, 26].

Полученные результаты согласуются с таковыми крупного исследования OTIVASTO ($n = 7\,218$), проведенного также среди больных ХОБЛ в реальной практике в странах восточной Европы. В рамках данной работы терапевтический успех, оцениваемый по значимому улучшению физической активности (вопросник PF-10), на фоне терапии тиотропия бромидом / олодатеролом достигнут у 67,8 % больных ХОБЛ (95%-ный ДИ — 66,7–68,8) [26].

Свободно перенести полученные результаты в рутинную практику возможно благодаря широкому охвату группы пациентов с ХОБЛ, принявших учас-

тие в настоящем исследовании и в исследовании OTIVASTO, с которыми врачи ежедневно сталкиваются в поликлиниках и стационарах.

Заключение

При назначении комбинации тиотропия бромид / олодатерол эффективно улучшался клинический контроль над ХОБЛ вне зависимости от степени тяжести, предшествующей терапии ДДАХП, ДДБА или иГКС / ДДБА.

При переводе пациентов на терапию комбинацией тиотропия бромида / олодатерола существенно снизилась потребность в препаратах скорой помощи.

В рамках исследования продемонстрирован благоприятный профиль безопасности комбинации тиотропия бромида / олодатерола.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2020 Report). Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
2. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (1): 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000489.
3. Soler-Cataluña J.J., Alcázar-Navarrete B., Miravittles M. The concept of control in COPD: a new proposal for optimising therapy. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 1072–1075. DOI: 10.1183/09031936.00064414.
4. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 76–85. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136.
5. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Возможности фиксированной комбинации индакатерола / гликопиррония при терапии хронической обструктивной болезни легких: обзор современных данных. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 224–233. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-224-233.
6. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Двойная бронходилатация — новая парадигма длительной терапии хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2015; (3): 24–32. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/dvoynaya-bronhodilatatsiya-novaya-paradigma-dlitelnoy-terapii-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih/viewer>
7. van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (1): 101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.

8. Deas S.D., Huprikar N. Dual bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease: evidence for the efficacy and safety of fixed dose combination treatments in the setting of recent guideline updates. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (2): 130–137. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000450.
9. Smid D.E., Franssen F.M., Houben-Wilke S. et al. Responsiveness and MCID estimates for CAT, CCQ, and HADS in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation: a prospective analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017; 18 (1): 53–58. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.08.002.
10. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
11. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109 (10): 1312–1319. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
12. Maltais F., Aumann J.L., Kirsten A.M. et al. Dual bronchodilation with tiotropium/olodaterol further reduces activity-related breathlessness versus tiotropium alone in COPD. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1802049. DOI: 10.1183/13993003.02049-2018.
13. Troosters T., Bourbeau J., Maltais F. et al. Enhancing exercise tolerance and physical activity in COPD with combined pharmacological and non-pharmacological interventions: PHYSACTO randomised, placebo-controlled study design. *BMJ Open.* 2016; 6 (4): e010106. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010106.
14. Miravittles M., Sliwinski P., Rhee C.K. et al. Predictive value of control of COPD for risk of exacerbations: An international, prospective study. *Respirology.* 2020; 25 (11): 1136–1143. DOI: 10.1111/resp.13811.
15. Soler X. Evaluation of changes in control status in COPD: An opportunity for early intervention. *Chest.* 2020; 157 (5): 1064–1066. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.017.
16. van der Molen T., Willemse B.W.M., Schokker S. et al. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual. Life Outcomes.* 2003; 1: 13. DOI: 10.1186/1477-7525-1-13.
17. Kon S.S.C., Dilaver D., Mittal M. et al. The Clinical COPD Questionnaire: response to pulmonary rehabilitation and minimal clinically important difference. *Thorax.* 2014; 69 (9): 793–798. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2013-204119.
18. Trappenburg J.C.A., Touwen I., de Weert-van Oene G.H. et al. Detecting exacerbations using the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual. Life Outcomes.* 2010; 8: 102. DOI: 10.1186/1477-7525-8-102.
19. Zhou Z., Zhou A., Zhao Y., Chen P. Evaluating the Clinical COPD Questionnaire: A systematic review. *Respirology.* 2017; 22 (2): 251–262. DOI: 10.1111/resp.12970.
20. Tsiligianni I.G., van der Molen T., Moraitaki D. et al. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). *BMC Pulm. Med.* 2012; 12: 20. DOI: 10.1186/1471-2466-12-20.
21. Ringbaek T., Martinez G., Lange P. A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation. *COPD.* 2012; 9 (1): 12–15. DOI: 10.3109/15412555.2011.630248.
22. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. и др. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2019; 29 (1): 35–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42.
23. Frith P.A., Ashmawi S., Krishnamurthy S. et al. Efficacy and safety of the direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in non-frequently exacerbating COPD patients: The FLASH randomized controlled trial. *Respirology.* 2018; 23 (12): 1152–1159. DOI: 10.1111/resp.13374.
24. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
25. Tashkin D.P., Amin A.N., Kerwin E.M. Comparing randomized controlled trials and real-world studies in chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 1225–1243. DOI: 10.2147/COPD.S244942.
26. Valipour A., Tamm M., Kociánová J. et al. Improvement in self-reported physical functioning with tiotropium/olodaterol in Central and Eastern European COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; (14): 2343–2354. DOI: 10.2147/COPD.S204388.

Поступила: 19.12.20

Принята к печати: 03.02.21

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2020 Report). Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
2. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [The concept of chronic obstructive pulmonary disease control as a decision-making tool and optimization of basic therapy in real clinical practice]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020; 92 (1): 89–95. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000489 (in Russian).
3. Soler-Cataluña J.J., Alcázar-Navarrete B., Miravittles M. The concept of control in COPD: a new proposal for optimising therapy. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 1072–1075. DOI: 10.1183/09031936.00064414.
4. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [New possibilities of dual bronchodilatory therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019; 91 (3): 76–85. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136 (in Russian).
5. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [Effects of fixed combination of indacaterol/glycopyrronium in chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019; 91 (3): 76–85. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136 (in Russian).

- tive pulmonary disease: state-of-the art review]. *Pulmonologiya*. 2018; 28 (2): 224–233. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-224-233 (in Russian).
6. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [Double bronchodilation – a new paradigm for long-term therapy of chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015; (3): 24–32. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dvoynaya-bronhodilatatsiya-novaya-paradigma-dlitelnoy-terapii-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih/viewer> (in Russian).
 7. van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (1): 101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.
 8. Deas S.D., Huprikar N. Dual bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease: evidence for the efficacy and safety of fixed dose combination treatments in the setting of recent guideline updates. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (2): 130–137. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000450.
 9. Smid D.E., Franssen F.M., Houben-Wilke S. et al. Responsiveness and MCID estimates for CAT, CCQ, and HADS in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation: a prospective analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017; 18 (1): 53–58. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.08.002.
 10. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
 11. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109 (10): 1312–1319. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
 12. Maltais F., Aumann J.L., Kirsten A.M. et al. Dual bronchodilation with tiotropium/olodaterol further reduces activity-related breathlessness versus tiotropium alone in COPD. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1802049. DOI: 10.1183/13993003.02049-2018.
 13. Troosters T., Bourbeau J., Maltais F. et al. Enhancing exercise tolerance and physical activity in COPD with combined pharmacological and non-pharmacological interventions: PHYSACTO randomised, placebo-controlled study design. *BMJ Open*. 2016; 6 (4): e010106. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010106.
 14. Miravittles M., Sliwinski P., Rhee C.K. et al. Predictive value of control of COPD for risk of exacerbations: An international, prospective study. *Respirology*. 2020; 25 (11): 1136–1143. DOI: 10.1111/resp.13811.
 15. Soler X. Evaluation of changes in control status in COPD: An opportunity for early intervention. *Chest*. 2020; 157 (5): 1064–1066. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.017.
 16. van der Molen T., Willemse B.W.M., Schokker S. et al. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual. Life Outcomes*. 2003; 1: 13. DOI: 10.1186/1477-7525-1-13.
 17. Kon S.S.C., Dilaver D., Mittal M. et al. The Clinical COPD Questionnaire: response to pulmonary rehabilitation and minimal clinically important difference. *Thorax*. 2014; 69 (9): 793–798. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2013-204119.
 18. Trappenburg J.C.A., Touwen I., de Weert-van Oene G.H. et al. Detecting exacerbations using the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual. Life Outcomes*. 2010; 8: 102. DOI: 10.1186/1477-7525-8-102.
 19. Zhou Z., Zhou A., Zhao Y., Chen P. Evaluating the Clinical COPD Questionnaire: A systematic review. *Respirology*. 2017; 22 (2): 251–262. DOI: 10.1111/resp.12970.
 20. Tsiligianni I.G., van der Molen T., Moraitaki D. et al. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). *BMC Pulm. Med.* 2012; 12: 20. DOI: 10.1186/1471-2466-12-20.
 21. Ringbaek T., Martinez G., Lange P. A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation. *COPD*. 2012; 9 (1): 12–15. DOI: 10.3109/15412555.2011.630248.
 22. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Neklyudova G.V. et al. [An impact of cardiovascular comorbidity on course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (1): 35–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42 (in Russian).
 23. Frith P.A., Ashmawi S., Krishnamurthy S. et al. Efficacy and safety of the direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in non-frequently exacerbating COPD patients: The FLASH randomized controlled trial. *Respirology*. 2018; 23 (12): 1152–1159. DOI: 10.1111/resp.13374.
 24. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
 25. Tashkin D.P., Amin A.N., Kerwin E.M. Comparing randomized controlled trials and real-world studies in chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 1225–1243. DOI: 10.2147/COPD.S244942.
 26. Valipour A., Tamm M., Kociánová J. et al. Improvement in self-reported physical functioning with tiotropium/olodaterol in Central and Eastern European COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; (14): 2343–2354. DOI: 10.2147/COPD.S204388.

Received: December 19, 2020

Accepted for publication: February 03, 2021

Информация об авторах / Author Information

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Нуралиева Галия Сериковна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии института клинической медицины Федерального государственного

автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: galia32@yandex.kz

Galiya S. Nuralieva — Candidate of Medicine; Associate Professor, Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: galia32@yandex.kz

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Суворова Ольга Александровна — студентка VI курса Международной школы «Медицина будущего» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: olga.a.suvorova@mail.ru

Olga Alexandrovna Suvorova — 6th year student of the International School "Medicine of the Future", I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: olga.a.suvorova@mail.ru

Участие авторов

Трушенко Н.В. — написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (30 %)

Авдеев С.Н. — написание текста, обсуждение и редактирование рукописи (30 %)

Нуралиева Г.С. — написание текста рукописи (15 %)

Айсанов З.Р. — обсуждение и редактирование рукописи (15 %)

Суворова О.А. — перевод и редактирование текста рукописи, оформление списка литературы (10 %)

Authors contribution

Trushenko N.V. — manuscript text writing, discussion and manuscript editing (30%)

Avdeev S.N. — manuscript text writing, discussion and manuscript editing (30%)

Nuralieva G.S. — manuscript text writing (15%)

Aisanov Z.R. — discussion and manuscript editing (15%)

Suvorova O.A. — translation and manuscript editing, references formalization (10%)

Спиолто® Респимат® показан пациентам с ХОБЛ для:⁵

- уменьшения одышки
- улучшения качества жизни
- улучшения переносимости физических нагрузок

Большому количеству
пациентов, чем вы думаете,
требуется

Вдох, который дается легко^{1,2}



СПИОЛТО®
РЕСПИМАТ®
ТИОТРОПИЙ & ОЛОДАТЕРОЛ

Респимат® создает облачко, которое просто вдохнуть³⁻⁵

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

1. Loh CH et al. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(8):1305-1311. 2. Sharma Chronic Obstr Pulm Dis. 2017;4(3):217-224. 3. Ciciliani AM et al // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 May 26;12:1565-1577. 4. Kimberl vis et al // Health Qual Life Outcomes. 2017;15: 201. 5. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Спиолто® Респимат®.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Спиолто® Респимат®. Регистрационный номер: ЛП-003164. Торговое название: Спиолто® Респимат®. Международное непатентованное или группировочное наименование: олодатерол + тиотропия бромид. Лекарственная форма: раствор для ингаляций дозированных. Состав: Одна ингаляционная доза содержит: активное вещество: олодатерол — 0,0025 мг (соответственно олодатерола гидрохлорид 0,002736 мг) и тиотропий 0,0025 мг (соответственно тиотропия бромида моногидрат 0,003124 мг). Фармакотерапевтическая группа: Бронхолитическое средство комбинированное (β₂-адреномиметик длительного действия + м-холиноблокатор). Показания: Препарат Спиолто® Респимат®, принимаемый один раз в сутки, показан для длительной поддерживающей терапии пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим бронхитом, эмфиземой легких, для уменьшения обструкции дыхательных путей и сопутствующей одышки; уменьшения частоты обострений; улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни. Противопоказания: Препарат Спиолто® Респимат® противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к олодатеролу, тиотропию бромиду или к любому компоненту препарата. Препарат Спиолто® Респимат® противопоказан пациентам у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к атропину или его производным, например ипратропию и окситропию. Препарат Спиолто® Респимат® не рекомендуется к применению у детей до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности). С осторожностью: Закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. Беременность и кормление грудью: Препарат Спиолто® Респимат® не должен применяться у беременных и у кормящих грудью женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода или ребенка. На период применения препарата необходимо прекратить кормление грудью ребенка. Способ применения и дозы: Рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляции спрея из ингалятора Респимат® (5 мкг/терапевтическая доза тиотропия бромида и 5 мкг/терапевтическая доза олодатерола) один раз в день, в одно и то же время суток (см. «Инструкции по применению»). Побочное действие: Следует принимать во внимание возможность возникновения нежелательных эффектов, характерных для всего класса β-адреномиметиков, таких как: аритмия, ишемия миокарда, стенокардия, гипотензия, тремор, головная боль, нервозность, тошнота, мышечные спазмы, усталость, недомогание, гипергликемия, гипергликемия и метаболический ацидоз. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения: При температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
На правах рекламы.

ООО «Берингер Ингельхайм» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Тел. +7 (495) 544 50 44, факс +7 (495) 544 56 20. www.boehringer-ingenheim.ru

Boehringer
Ingelheim

Таргетная терапия при муковисцидозе

С.И.Куцев , В.Л.Ижевская, Е.И.Кондратьева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Резюме

Базисная терапия муковисцидоза (МВ) направлена в настоящее время на замедление патологических процессов, связанных со снижением активности белка CFTR (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости) в желудочно-кишечном тракте и респираторной системе. Панкреатическая недостаточность хорошо компенсируется заместительной терапией микросферическими ферментами, потреблением высококалорийной, богатой белками и жирами диеты. Постоянное лечение болезни легких, обусловленной МВ, нацелено на улучшение клиренса бронхиального дерева, подавление хронической бактериальной инфекции и местного хронического воспаления. Однако до 2012 г. терапия, исправляющая дефект гена или его продукта, не разработаны. **Целью** обзора явился анализ данных литературы по применению модуляторов CFTR по их эффективности и безопасности, а также перспективы создания новых модуляторов для терапии МВ. **Материалы и методы.** Использованы данные литературы (45 статей) по применению CFTR-модуляторов, а также данные международных сайтов. **Результаты.** Со времени открытия в 1989 г. гена *CFTR* описано > 2 000 мутаций или вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (генетические варианты), препятствующие синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушающие его функцию в качестве канала анионов хлора. Хотя в настоящее время полная замена мутантного гена нормальной копией невозможна, идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной. Возможность терапевтических мероприятий определяется классом мутации. В клинической практике фармакологическое моделирование ионного транспорта возможно в настоящее время только с использованием модуляторов CFTR — корректоров и потенциаторов. **Вывод.** В обзоре приводятся определение этих групп препаратов и описание 4 зарегистрированных CFTR-модуляторов, включающих молекулы ивакфтор, лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор. Приведены данные о перспективных разработках модуляторов следующего поколения и перспективы персонализированного подбора препаратов с использованием технологии кишечных органоидов.

Ключевые слова: муковисцидоз, ген *CFTR*, белок CFTR, CFTR-модуляторы, потенциаторы, корректоры.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Не указано.

Для цитирования: Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236

Targeted therapy for cystic fibrosis

Sergey I. Kutsev , Vera L. Izhevskaya, Elena I. Kondratyeva

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”: ul. Moskvorech’e 1, Moscow, 115478, Russia

Abstract

The basic therapy of cystic fibrosis is currently aimed at slowing down the pathological processes associated with a decrease in the CFTR protein activity (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) in the gastrointestinal tract and the respiratory system. The pancreatic insufficiency is well compensated by replacement therapy with microsphere enzyme preparations and a high-calorie diet rich in proteins and fat. Chronic treatment of cystic fibrosis-related lung disease aims to improve the clearance of the bronchial tree, suppressing chronic bacterial infection and local chronic inflammation. However, no therapy was available to correct the defect in the gene or its product until 2012. **The aim** was to analyze literature on CFTR modulators, including their efficacy and safety, and assess the potential for developing new modulators to treat cystic fibrosis. **Materials.** The review included literature data (45 publications) on the use of CFTR modulators and international websites’ data. **Results.** Since the discovery of the *CFTR* gene in 1989, more than 2000 mutations or variants of the *CFTR* gene (hereinafter referred to as genetic variants) have been described. They interfere with the synthesis of the CFTR protein, its transport to the apical membrane of the cell, or disrupt its function as a channel for chloride anions. Although it is currently not possible to completely replace the mutant gene with a normal copy, small molecules have been identified that can modify the mutant CFTR protein and amend its function. The potential therapeutic measures are determined by class of the mutation. In clinical practice, pharmacological modeling of ion transport is currently possible only with the use of CFTR modulators: correctors and potentiators. The review defines these groups of drugs and describes 4 licensed CFTR modulators, including molecules of ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor. The data on the promising emerging next generation modulators and the prospects for the personalized selection of drugs using the assays on intestinal organoids are presented.

Key words: cystic fibrosis, *CFTR* gene, CFTR protein, CFTR modulators, potentiators, correctors.

Conflict of interest. The authors did not declare any conflicts of interest.

Funding. Not indicated.

For citation: Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 226–236 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236

Продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом (МВ) значительно увеличилась в последние годы благодаря достижениям в создании новых технологий

терапии хронической болезни легких микробно-воспалительного характера, цирроза и других осложнений и проявлений МВ. Из фатальных болезней МВ

перешел в разряд хронических, однако медиана продолжительности жизни пациентов в развитых странах колеблется от 20 до 40 лет и более [1].

В настоящее время базисная терапия МВ направлена на замедление патологических процессов, связанных со снижением активности белка CFTR (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости) в желудочно-кишечном тракте и респираторной системе. Панкреатическая недостаточность хорошо компенсируется заместительной терапией микросферическими ферментами, высококалорийной, богатой белками и жирами диетой. Постоянное лечение болезни легких, обусловленной МВ, нацелено на улучшение клиренса бронхиального дерева, подавление хронической бактериальной инфекции и местного хронического воспаления.

Со времени открытия в 1989 г. гена *CFTR* описано > 2 000 мутаций или вариантов нуклеотидной последовательности (генетические варианты). По состоянию на 31.07.20 на веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cfr2.org>) представлено 360 патогенных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. Они препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. Продукт гена *CFTR* относится к суперсемейству аденозинтрифосфат-связывающих кассетных протеинов (ABC – *ATP-binding cassette*), является трансмембранным белком, который располагается на поверхности большинства эпителиальных клеток и функционирует как циклический аденозинмонофосфат-зависимый хлорный канал [2–5].

В зависимости от влияния на функцию белка CFTR все варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* подразделяются на 7 основных классов (рис. 1) [6, 7]. Известно, что один и тот же генетиче-

ский вариант может вызвать несколько видов нарушения структуры или функции белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определен класс.

ДНК-диагностика (определение класса и вида мутации гена *CFTR*) позволяет прогнозировать развитие панкреатической недостаточности, что важно при решении вопроса о заместительной терапии панкреатическими ферментами. Кроме того, ДНК-диагностика частых мутаций и секвенирование гена для поиска редких мутаций обеспечивают выбор таргетной терапии.

Интенсивные исследования гена *CFTR*, его продукта и функции способствовали новым подходам к терапии МВ [8–10], а благодаря развитию современной медицинской науки в целом за последнее десятилетие раскрыты новые возможности персонализированного подхода в терапии больных МВ (см. таблицу). Самым значимым результатом развития фармакотерапии МВ является современная стратегия терапии, направленная на восстановление структуры и функции белка CFTR.

Целью обзора явились анализ данных литературы по эффективности и безопасности применения модуляторов CFTR и определение перспектив создания новых модуляторов для терапии МВ.

Материалы и методы

Использовались данные литературы (45 статей) по применению CFTR-модуляторов, а также данные следующих сайтов: <https://investors.vrtx.com>, <https://www.kalydeco.com/>, <https://www.symdekohep.com/trials>, <https://cysticfibrosisnewstoday.com/cystic-fibrosis-therapy-tracker>, <https://www.hitcf.org>, <https://www.trikafta.com/study-information>, <https://news.vrtx.com/press-release/vertex-announces-fda-approvals-trikafta-elexacaftor-elexacaftorivacaftor-and-ivacaftor>.

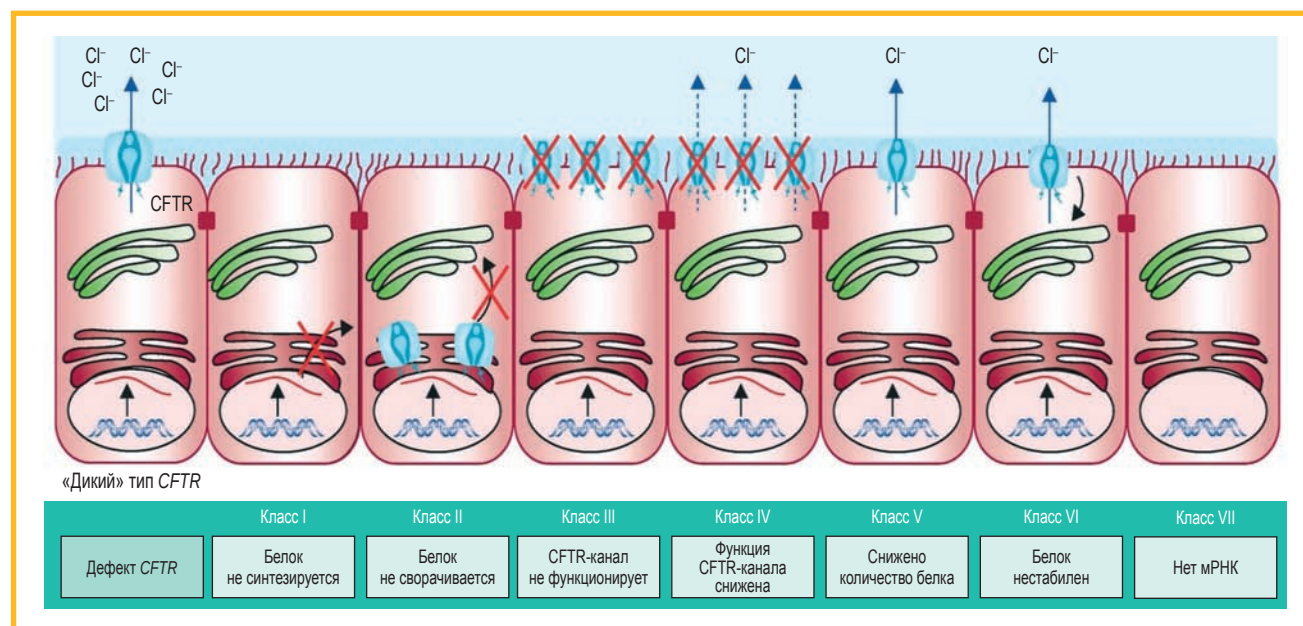


Рис. 1. Распределение генетических вариантов *CFTR* по классам [6, 7]
Figure 1. Distribution of *CFTR* genetic variants by class [6, 7]

Результаты

CFTR-модуляторы

Хотя в настоящее время полная замена мутантного гена нормальной копией невозможна, идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной. Поиск молекул, способных стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного белка CFTR представляется более перспективным. Возможность терапевтических мероприятий определяется классом мутации и в настоящее время является актуальной темой для обсуждения [11–13].

Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, называются CFTR-модуляторами. Оценка эффективности CFTR-модуляторов основана на определении способности молекул увеличивать количество белка CFTR на поверхности эпителиальной клетки и / или усилить его функцию.

Направления поиска модуляторов CFTR включают разработку препаратов для коррекции проявлений мутаций I, II класса и наиболее часто встречающегося генетического варианта F508del (по новой номенклатуре – c.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del), препаратов для «мягких» мутаций и модуляторов, работающих при мутациях всех классов.

Фармакологические модуляторы мутантного белка CFTR идентифицируются путем высокопроизводительного скрининга крупных библиотек химических веществ. Используются силиконовая стыковка виртуальных соединений на моделях белка CFTR или соединения, которые влияют на весь протеом. Тестируются десятки тысяч молекул, из которых отбираются еди-

ничные для доклинических исследований. Среди модификаторов различают потенциаторы, корректоры, амплификаторы (усилители), стабилизаторы (рис. 2).

В клинической практике фармакологическое модулирование ионного транспорта возможно в настоящее время только с использованием модуляторов CFTR – корректоров и потенциаторов (см. таблицу) [9, 10, 15].

Корректоры – лекарственные вещества, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное положение на апикальной мембране (при мутациях II класса) – 4-фенилбутират / генистин, аналог силденафила-КМ11060, куркумин, VX-809, VX-661.

Мишенью для потенциаторов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III–IV классов). К потенциаторам относятся генистин (VX-770).

Вещества, способствующие «прочтыванию» стоп-кодонов в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной термации синтеза молекулы белка, планируется использовать для лечения пациентов с нонсенс-мутациями (мутации I класса).

Созданы новые классы модуляторов. Амплификаторы (усилители) восстанавливают процесс трансляции при образовании белка во время прохождения рибосомы по мРНК (увеличение количества белка CFTR). Исследования находятся на II стадии.

Стабилизаторы улучшают стабильность белка CFTR, снижают его деградацию.

Амплификаторы и стабилизаторы не используются в клинической практике и находятся на разных стадиях разработки (см. таблицу).

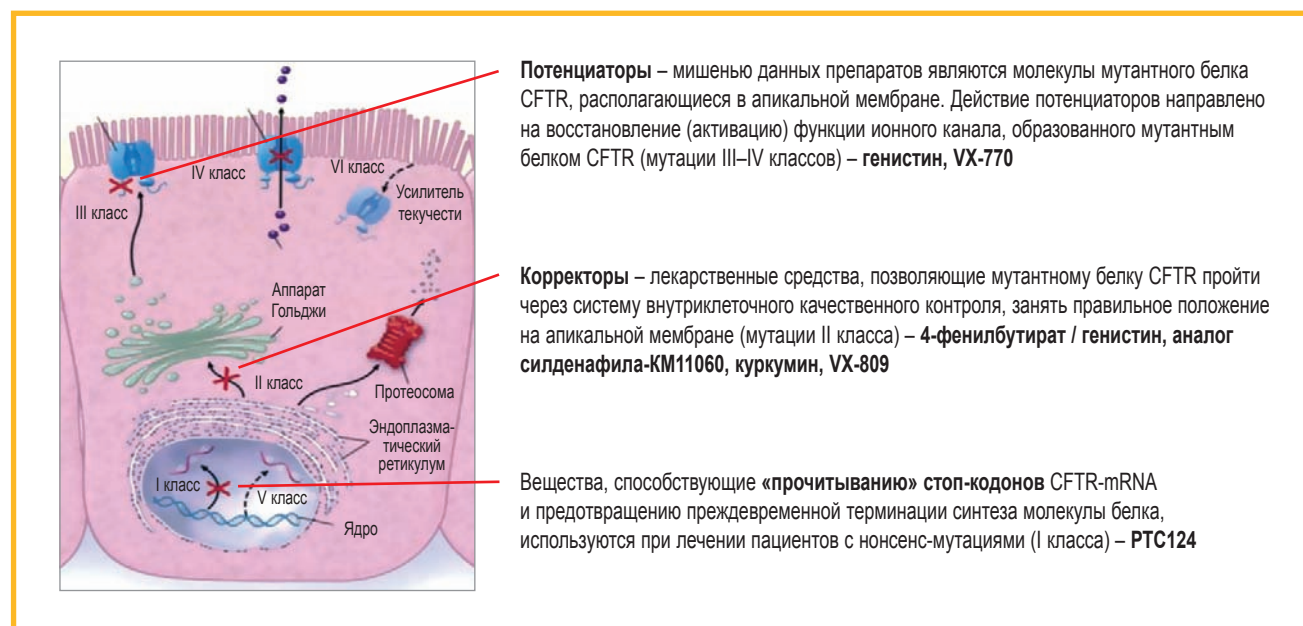


Рис. 2. CFTR-модуляторы [14]
Figure 2. CFTR modulators [14]

Таблица

Классы мутаций в гене CFTR и мишени для разработки лекарственных препаратов

Table

Classes of mutations in the CFTR gene and targets for drug development

Класс	I	II	III	IV	V	VI	VII
Нарушение в молекуле белка CFTR*	Нарушение синтеза протеина	Нарушение процессинга или транспорта	Нарушение регуляции	Снижение проводимости	Снижение уровня нормальных молекул белка или РНК	Снижение стабильности протеина	Нет мРНК
Мутации гена CFTR*	G542X W1282X R553X 621 +1C>T 2143delT 1677delTA	F508del N1303K I507del S549I S549R	G551D G1244E S1255P	R334W R347P R117H	3849 +10kbC>T A455E IVS8(5T) 1811+1,6kbA>G	S1455X	CFTRdele2,3(21kb) протаяженные перестройки гена CFTR
Клинические проявления	Тяжелое течение с рождения, полиорганность поражения			Поздняя манифестация, сохранена функция каналов поджелудочной железы			Тяжелое течение с рождения, полиорганность поражения
Мишень для лекарственной терапии	Синтез белка	Мутация F508del Синтез белка Продвижение белка по хлорному каналу	Мутации в нуклеотид-связанных доменах. Восстановление ионной проводимости хлорного канала и увеличение времени открытия каналов и ионного потока	Миссенс-мутации, располагающиеся в мембран-связанных доменах и регуляторном домене CFTR белка. Восстановление ионной проводимости хлорного канала и увеличение времени открытия каналов и ионного потока	Увеличение количества нормального транскрипта, или повышение уровня функционального белка, или уровня транспорта молекул белка CFTR. Возможно применение амплификаторов	Восстановление синтеза С-концевых аминокислотных остатков. Возможно применение стабилизаторов	Синтез белка
Молекулы и препараты	Терапия не разработана Вещества, способствующие «прочитыванию» стоп-кодонов в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка. Генная терапия Гентамицин PTC124 (Аталурен) – III фаза (прекращены) Средства доставки гена (4DMT, 4D-710) Терапия с помощью РНК-технологий М-РНК, кодирующая образование CFTR в легких I-II фазы препарата MRT5005 2 исследования на доклинической стадии https://www.cff.org/Trials/pipeline	Корректоры + потенциаторы В клинической практике: Оркамби (VX-770 и VX-809) Симдеко (VX-770 VX-661) Триакта (элексакафтор (VX-445) / ивакафтор / ivacaftor / тезакафтор / tezacaftor) Идут исследования: VX-121/VX-661 (тезакафтор)/ VX-561 (потенциатор) – II фаза PTI-428(амплификатор) + PTI-801(корректор) + PTI-808 (потенциатор), II фаза ABBV-2222 (корректор), II фаза ABBV-3067 (потенциатор)/ABBV-2222 (корректор), II фаза Метод CRISPR/Cas9 для коррекции F508 del (экспериментальные работы)	Потенциатор VX-770, в клинической практике VX-561, или дейтерированный ивакафтор – II фаза ABBV-3067 (потенциатор) II фаза	Потенциаторы хлорных каналов и белки, образующие альтернативные каналы	Исследования не опубликованы	Исследования не опубликованы	Терапия не разработана. Вещества, способствующие «прочитыванию» стоп-кодонов в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка Генная терапия Гентамицин PTC124 (Аталурен) – III фаза (прекращены) Средства доставки гена (4DMT, 4D-710) Терапия с помощью РНК-технологий М-РНК, кодирующая образование CFTR в легких I-II фазы препарата MRT5005 2 исследования на доклинической стадии https://www.cff.org/Trials/pipeline

Начало. Продолжение таблицы см. на стр. 230

Окончание таблицы. Начало см. на стр. 229

Воздействие на общие механизмы нарушений мукоцилиарного клиренса:	+	+	+	+	+	+	+
• дорназа альфа							
• маннитол							
• гипертонический раствор							
Разработка альтернативных путей для трансмембранного транспорта анионов, включая искусственные носители анионов (анионофоры)	+	+	+	+	+	+	+
Увеличение количества белка CFTR (для всех классов)	+	+	+	+	+	+	+
Амплификаторы							

Примечание: * – на основе данных литературы (Welsh M.J., Smith A.E., 1993; Kerem B.S., Kerem E., 1996; Castellani C. et al., 2008; Zielenski J., 2000; Witt H., 2003; Rowntree R.K., Harris A., 2003; Mishra A. et al., 2005).

Note: * – based on literature data (Welsh M.J., Smith A.E., 1993; Kerem B.S., Kerem E., 1996; Castellani C. et al., 2008; Zielenski J., 2000; Witt H., 2003; Rowntree R.K., Harris A., 2003; Mishra A. et al., 2005).

Модуляторы CFTR I поколения

Первый одобренный к применению потенциатор ивакафтор – Калидеко – разработан американской биотехнологической компании Вертекс (*Vertex Pharmaceuticals*) и одобрен FDA (2012). Он показан пациентам с мутацией G551D, приводящей к ограничению способности открытия CFTR-канала. Количество белка у пациентов с этой мутацией достаточно, но работа канала нарушена. Ивакафтор потенцирует работу канала увеличением его способности к открытию [16]. По данным клинических исследований с участием пациентов хотя бы с 1 мутацией G551D продемонстрировано снижение уровня хлоридов пота в среднем со 100 до 51 ммоль / л [17]. Отмечено существенное клиническое улучшение, сопровождающееся увеличением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 10,6 %^{долж.}, снижением риска легочных обострений на 55 %, прибавкой массы тела и улучшением качества жизни [17]. Сходные результаты достигнуты в педиатрической группе, в результате ивакафтор одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration – FDA*) для пациентов в возрасте не моложе 6 мес., при этом разработаны детские формы препарата (гранулы) (<https://www.kalydeco.com/>).

По результатам 24-недельного открытого исследования III фазы с участием детей ($n = 11$) с MB с одной из 10 мутаций в гене *CFTR* (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D или R117H) в возрасте от 6 мес., но не старше 12 мес., продемонстрирован профиль безопасности, сходный с таковым, полученным по данным предыдущих исследований III фазы для детей старшего возраста и взрослых. Средний исходный уровень хлорида пота у детей в этой группе ($n = 11$) составил 101,5 ммоль / л,

после 24 нед. лечения ивакафтором средний уровень снижения хлоридов пота составил 43,1 ммоль / л ($n = 6$) (данные от 03.01.19; <https://investors.vrtx.com>).

Согласно инструкции, взрослым и детям с 6 лет рекомендована 1 таблетка 150 мг 2 раза в день, детям с 6 мес. до 6 лет – гранулы. В настоящее время список мутаций в гене *CFTR*, при которых получен ответ на введение препарата ивакафтор, расширен до 97. Препарат показан пациентам, если у них обнаруживается минимум 1 мутация гена трансмембранного регулятора MB (*CFTR*), которая реагирует на ивакафтор на основании клинических данных и / или данных анализа *in vitro*. Но ивакафтор неэффективен у больных, гомозиготных по самой частой мутации гена *CFTR* – F508del [18]. Впрочем это не явилось неожиданностью, т. к. мутация F508del нарушает процессинг белка, существенно снижая его количество на поверхности эпителиальных клеток. При условии увеличения доставки белка CFTR на поверхность клетки ивакафтор смог бы повысить его активность. Агентами, позволяющими корректировать дефект процессинга CFTR, вызванный мутацией F508del, стали молекулы VX-809 (лумакафтор) и VX-661 (тезакафтор) [19, 20].

Логика комбинации этих молекул с ивакафтором понятна: белок CFTR перемещается к апикальной поверхности эпителиальной клетки и затем активируется потенциатором. В настоящее время комбинация корректоров I поколения VX-809 и VX-661 с ивакафтором показала свою эффективность у больных с мутацией F508del [21, 22].

Вторым CFTR-модулятором и первым модулятором для пациентов-гомозигот по мутации F508del в гене *CFTR* стал препарат Оркамби (VX-809 лумакафтор и VX-770 ивакафтор) [19]. В состав препарата (таблетки) входят лумакафтор 100 или 200 мг и ивакафтор 125 мг, принимается по 2 таблетки 2 раза в день с ин-

тервалом 12 ч. Препарат Оркамби разработан компанией *Vertex Pharmaceuticals* и одобрен FDA в июне 2015 г. Лекарственное средство предназначено для лечения пациентов старше 2 лет. Для детей 2–5 лет используются гранулы. Препарат оказывает двойное действие — при приеме лумакафтора улучшается конформационная стабильность F508del-CFTR, в результате улучшаются процессинг и миграция зрелого белка к поверхности клеток, а ивакафтор является активатором CFTR-канала, который облегчает транспорт ионов хлора за счет улучшения способности белка CFTR к открытию каналов (или формированию ворот) на клеточной поверхности (см. рис. 2 и таблицу).

Однако по результатам клинических испытаний показана скромная эффективность комбинации лумакафтор / ивакафтор для улучшения функции легких и т. п. у пациентов, гомозиготных по наиболее распространенному в мире генетическому варианту F508del [23, 24]. Несмотря на то, что лумакафтор / ивакафтор одобрен FDA (США, 2015), его реальная клиническая эффективность все еще изучается.

По данным обсервационного исследования PROSPECT, проведенного после разрешения для использования препарата в США, значительных изменений функции легких по результатам спирометрии при терапии лумакафтором / ивакафтором не показано. В рамках исследования PROSPECT методом вымывания азота кислородом дополнительно оценивался индекс легочного клиренса (LCI) [25].

Как и во всем исследовании PROSPECT, в этой экспериментальной подгруппе ($n = 49$) не отмечено значительных абсолютных или относительных изменений показателя $ОФВ_1$. Однако LCI снизился (улучшился) на 0,81 единицы, или 5,3 % (95%-ный ДИ – 9,7–0,9 %) за 1 мес., 0,77 единицы, или 5,9 % – за 3 мес., 0,67 единицы, или 5,9 % – за 6 мес. и 0,55 единицы, или 4,3 % – за 12 мес. Отмечено, что LCI является наиболее чувствительным показателем функции легких у пациентов с МВ с нормальными значениями спирометрии [26].

Ответ на терапию лумакафтором / ивакафтором продемонстрирован по данным педиатрического исследования III фазы. LCI у детей в возрасте 6–11 лет превышал 1 единицу через 6 мес. по данным клинического исследования III фазы для лумакафтора / ивакафтора [27]. Однако это исследование проведено на выборке небольшого размера, а группа в основном состояла из детей с сохранной функцией легких.

Влияние лумакафтора / ивакафтора на функцию легких в зависимости от ее исходного состояния показано в исследовании [28].

У пациентов, гомозиготных по генетическому варианту F508del, продемонстрирован эффект от терапии лумакафтором / ивакафтором при всех исходных уровнях функции легких, но характеристики и величина ответа различаются в зависимости от исходного уровня $ОФВ_1$. Значительное увеличение $ОФВ_1$ происходило в группе с исходным уровнем 40–90 % (+2,9 %; $p < 0,001$). В группе больных с нормальной функцией легких по показателю $ОФВ_1 \geq 90$ % изменений не отмечено. Частота отмены лечения (28,9 %)

была выше в группе с $ОФВ_1 < 40$ % по сравнению с больными с $ОФВ_1 40–90$ % (16,4 %) или при $ОФВ_1 \geq 90$ % (17,5 %).

По сравнению с годом до начала лечения количество дней внутривенного введения антибактериальных препаратов сокращено во всех подгруппах, хотя у 72 % пациентов с $ОФВ_1 < 40$ % наблюдалось по крайней мере 1 обострение в год.

Препарат Оркамби (международное непатентованное или группировочное наименование — ивакафтор + лумакафтор) является первым CFTR-модулятором, зарегистрированным в РФ в декабре 2020 г. (регистрационный номер ЛП-006652).

3-й модулятор CFTR 1-го поколения Симдеко (Тезакафтор (VX-661) / ивакафтор + ивакафтор) показал более высокую эффективность и безопасность в клинической практике [29].

Препарат Симдеко (*Symdeko*, таблетки по 100 мг тезакафтора и 150 мг ивакафтора) показан пациентам старше 6 лет со следующими мутациями:

- гомозиготы F508del/F508del;
- гетерозиготы F508del / другая мутация (26 генетических вариантов).

В Европе препарат называется Симкеви (*Symkevi*). Показана большая эффективность нового корректора CFTR тезакафтор (VX-661) по сравнению с лумакафтором (VX 809). В 1-м исследовании III фазы EVOLVE продолжительностью 24 нед. принимали участие пациенты-гомозиготы по F508del варианту. Увеличение $ОФВ_1$ составило 4,0 % по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). В исследовании EXPAND продолжительностью 8 нед. принимали участие пациенты с мутацией F508del и другой мутацией с остаточной функцией CFTR (<https://www.symdekohep.com/trials>). Таким образом, таргетная терапия в виде модуляторов II поколения разработана для категории больных, гомозиготных по мутации F508del [21, 30].

В Кохрановском обзоре CFTR-модуляторов I поколения [31] проанализированы 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ($n = 2\,215$) продолжительностью до 24 нед. Дополнительные данные по безопасности комбинации модуляторов лумакафтор / ивакафтор из 2 проанализированных исследований включали наблюдение больных ($n = 1\,029$) в течение 96 нед. Оценивалась монотерапия лумакафтором в 7 РКИ ($n = 317$) и комбинированная терапия (лумакафтор / ивакафтор или тезакафтор / ивакафтор) в 6 РКИ ($n = 1\,898$) по сравнению с плацебо. В 12 РКИ включены индивидуумы, гомозиготные по F508del, в 1 исследование — с 1 генетическим вариантом F508del и 2-й мутацией с остаточной функцией.

Сделаны следующие выводы:

- комбинированная терапия (лумакафтор / ивакафтор и тезакафтор / ивакафтор) приводит к одинаковым небольшим улучшениям клинических результатов при МВ (доказательства среднего качества) в виде улучшения качества жизни, повышения дыхательной функции и снижения частоты обострений болезни легких;
- комбинация лумакафтор / ивакафтор ассоциируется с нежелательными побочными реакциями

ми (НПР) в виде увеличения кратковременных респираторных симптомов и повышения артериального давления (доказательства высокого качества). Эти неблагоприятные эффекты не зарегистрированы для тезакафтора / ивакафтора в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы. Показан лучший профиль безопасности тезакафтора / ивакафтора, однако данные по детям моложе 12 лет отсутствуют. Тезакафтор / ивакафтор применяется при МВ в случае прекращения приема лумакафтора / ивакафтора из-за респираторных побочных эффектов [32];

- среди НПР, наблюдаемых в группе пациентов, принимавших тезакафтор / ивакафтор, большинство считалось не связанными с лечением, ни одна из них не была серьезной или приводила к прерыванию или прекращению лечения. Профиль респираторной безопасности тезакафтора / ивакафтора, наблюдаемый в группе пациентов с МВ с переносимостью лумакафтора / ивакафтора, согласуется с таковым, наблюдавшимся в предыдущих клинических исследованиях тезакафтора / ивакафтора у пациентов, гомозиготных по генетическому варианту F508del.

В одном из последних исследований оценивалась эффективность, безопасность, переносимость и фармакокинетика комбинации тезакафтора / ивакафтора у лиц старше 12 лет, гетерозиготных по мутации F508del в компаунде с мутацией, при которой не продуцируется белок CFTR или белок не реагирует на тезакафтор / ивакафтор *in vitro* [33]. При этом при терапии тезакафтором / ивакафтором наиболее клинически значимой положительной динамики у участников с данными генотипами не показано, но в целом отмечены безопасность и хорошая переносимость, что соответствовало профилю безопасности, установленному ранее.

Модуляторы CFTR II поколения

Препараты I поколения могут помочь людям с 2 мутациями F508del, или около 50 % больных МВ. Поскольку почти 90 % больных МВ имеют 1 или 2 мутации F508del, модуляторы следующего поколения могут использоваться значительно большим числом пациентов с МВ. Первым модулятором II поколения стала тройная комбинация модуляторов – Трикафта (Trikafta) (элексакафтор(VX-445)/елексакафтор/ивакафтор/ивакафтор/тезакафтор/тезакафтор) для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с мутациями, встречающимися в 90 % случаев. При появлении нового корректора элексакафтора (VX-445) значительно повысилась эффективность терапии и улучшился профиль безопасности [34].

По результатам исследования III фазы (<https://www.trikafta.com/study-information>) показано увеличение ОФВ₁ на 13,8 % от исходного уровня на 4-й неделе терапии при генотипе F508del/1 мутация с минимальной функциональной активностью CFTR-канала по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). При этом через 24 нед. число обострений со стороны легких умень-

шилось на 63 % в группе пациентов, принимающих препарат Трикафта по сравнению с группой плацебо. Через 4 нед. зарегистрировано значительное (на 41,2 ммоль / л) снижение уровня хлоридов пота по сравнению с плацебо и на протяжении всего исследования уровень оставался сниженным; через 24 нед. снижение составило в среднем 41,8 ммоль / л по сравнению с плацебо. Отмечено значительное увеличение индекса массы тела (ИМТ) в среднем на 1 кг / м².

При применении комбинации элексакафтор / ивакафтор / тезакафтор лицами с генотипом F508del/F508del, ранее получавшими тезакафтор и ивакафтор, также продемонстрировано увеличение ОФВ₁ на 10,0 % от исходного уровня на 4-й неделе по сравнению с контрольной группой плацебо ($p < 0,0001$). При этом профиль безопасности тройной комбинации с VX-445 содержал значительно меньше НПР, особенно со стороны дыхательного тракта.

Внелегочные эффекты модуляторов CFTR

Внелегочные эффекты модуляторов CFTR привлекают внимание исследователей в связи с полиорганностью поражения при МВ. Обсуждаются внелегочные эффекты ивакафтора на уровень эластазы-1 у больных с генотипом G551D/F508del и исчезновение хронической панкреатической недостаточности в единичных клинических случаях [35, 36].

До применения модуляторной терапии экзокринная недостаточность поджелудочной железы при МВ считалась необратимой. Улучшение экзокринной функции поджелудочной железы при терапии ивакафтором зарегистрировано в открытых исследованиях у пациентов в возрасте 1–5 лет [37]. Механизм терапии ивакафтором экзокринной функции поджелудочной железы неясен. Хотя влияние ивакафтора на функцию поджелудочной железы может быть более значительным у детей младшего возраста, накапливаются доказательства того, что у детей старшего возраста возможно восстановление функции при длительной терапии.

Изучение влияния лечения лумакафтором / ивакафтором на нарушения углеводного обмена в виде нарушения теста толерантности к глюкозе у пациентов ($n = 40$), гомозиготных по мутации F508del, проведено в течение 1 года [38]. По результатам исследования отмечена переносимость глюкозы у 78 % пациентов, диабет в начале исследования – у 22 %. После терапии в течение 1 года у 50 % пациентов установлена нормальная толерантность к глюкозе, у 40 % – переносимость глюкозы, у 10 % – диабет ($p < 0,001$). Однако для всесторонней оценки модуляторов трансмембранного регулятора проводимости необходимы более масштабные исследования.

В систематическом обзоре литературы изучены антропометрические показатели (рост, масса тела и ИМТ, кг / м²) при терапии CFTR-модуляторами [39]. Проведен поиск РКИ, посвященных изучению влияния модуляции CFTR на антропометрические параметры и параметры состава тела, опубликованных в рецензируемых журналах с января

2002 г. по май 2018 г. по базам данных *Medline (Ovid)*, *Embase* и *CINAHL (EBSCO)*. Значительное увеличение массы тела при терапии ивакафтором отмечено у детей и взрослых по крайней мере с 1 копией мутации G551D. У взрослых с по крайней мере 1 копией генетического варианта R117H влияние ивакафтора на ИМТ было незначительным. Эффекты на ИМТ различались у взрослых с мутациями II класса, принимающих ивакафтор с лумакафтором. Не отмечено значительного изменения ИМТ у детей, гомозиготных по F508del, которые принимали ивакафтор с тезакафтором. Комбинация элексакафтор / ивакафтор / тезакафтор повышала ИМТ и массу тела у лиц в возрасте 12 лет и старше, гетеро- или гомозиготными по мутации F508del. Сделан вывод о том, что влияние модуляции терапии CFTR на антропометрические параметры зависит от мутации и типа используемой терапии. Для того чтобы понять долгосрочное клиническое влияние этих препаратов на статус питания, включая состав тела и роль рациона, необходимы дополнительные исследования.

Положительное влияние лумакафтора / ивакафтора на ИМТ отмечено во всех группах пациентов, независимо от исходного состояния функции легких [39].

Новые разработки модуляторов II поколения

Исследования в области этиопатогенетической фармакотерапии МВ продолжаются (<http://investors.vrtx.com>; <https://cysticfibrosisnewstoday.com/cystic-fibrosis-therapy-tracker/>). Перспективными считаются комбинированные препараты — только потенциаторы, потенциатор + корректор, потенциатор + 2 корректора, потенциатор + корректор + усилитель, потенциатор + корректор + усилитель + стабилизатор.

В настоящее время II фазу клинических исследований проходят 6 препаратов (см. таблицу). Представляет интерес разработка фирмы *Vertex Pharmaceuticals* — VX-561 как измененная форма потенциатора ивакафтора (*Kalydeco*). VX-561, или дейтерированный ивакафтор, может быть более стабильным в организме, чем обычный ивакафтор, что позволит принимать его 1 раз в день. Исследования новых молекул фирмы *Vertex Pharmaceuticals*, таких как VX-121, которая является корректором CFTR, продолжаются. Проводится исследование комбинированной терапии VX-121 в сочетании с другим корректором CFTR — тезакафтором и потенциатором CFTR VX-561.

Разработки компании *Proteostasis Therapeutics* также находятся на II фазе клинических исследований. Это исследование новой комбинированной терапии, объединяющей три модулятора CFTR — PTI-428 + PTI-801 + PTI-808. PTI-801 — это корректор, PTI-808 является потенциатором, и как только белок CFTR достигает поверхности клетки, он облегчает открытие хлорного канала, позволяя хлориду и натрию (соли) проникать в клетку и выходить из нее. Представляет интерес новый тип модулятора, называемый усилителем, — PTI-428. Усилители (амплификаторы) увеличивают количество белка CFTR в клетке, что дает

больше возможностей для работы корректора и потенциатора [40].

Новый тип потенциатора — ABBV-3067 — также разработан компанией *Abbvie*. Исследование II фазы корректора ABBV-2222 (ранее — GLPG2222) завершены ранее планируемого срока. В исследовании II фазы, которое продолжается в настоящее время, планируется оценить эффективность и безопасность ABBV-3067 в сочетании с корректором CFTR ABBV-2222 [41].

Персонализированная терапия пациентов с муковисцидозом и редкими генетическими вариантами гена CFTR

Благодаря современным методам молекулярной диагностики МВ выявляется большое число ранее неизвестных и редких мутаций. Пациенты с чрезвычайно редкими мутациями гена *CFTR* никогда не смогут получить доступ к таргетному лечению. В связи с этим Европейским сообществом создана медицинская информационная технология лечения МВ. В ее основе лежит следующий подход: стволовые клетки из кишечника пациентов будут выращены в «мини-кишке» (органоидах) с помощью технологии *Hubrecht Organoid Technology*. Органоиды будут использоваться для подбора препаратов пациентам с МВ в лабораториях Нидерландов (Утрехт), Бельгии (Левен) и Португалии (Лиссабон) [42–45].

Целью данной технологии является разработка персонализированных методов лечения пациентов с необычными генетическими мутациями в Европе (<https://www.hitcf.org/>). Этот проект получил финансирование от исследовательской и инновационной программы *Horizon 2020* Европейского Союза. Как только концепция будет доказана, методология может распространяться на всех пациентов с МВ и другими редкими генетическими заболеваниями, так что НТ-СФ будет влиять на все орфанные болезни.

Основная задача персонализированной терапии при МВ состоит в том, чтобы адаптировать схемы лечения для людей в зависимости от того, насколько хорошо они реагируют на лекарства в лабораторных условиях. Клиническое испытание должно продемонстрировать, что ответ *ex vivo* является прогностическим фактором клинической эффективности известных или вновь разработанных модуляторов у людей с МВ.

Новые химические молекулы-кандидаты для лечения МВ будут проверены на этих органоидах, чтобы оценить их эффективность у пациентов с редкими мутациями. На основании эффектов на органоидах отобранным пациентам будет предложено участвовать в клинических испытаниях лекарственных средств (организованных в одном из 43 центров по лечению муковисцидоза сети клинических испытаний ECFS при содействии *Julius Clinical*) для оценки реального клинического эффекта этих соединений.

С апреля 2018 до марта 2020 г. ректальные биоптаты планировалось собрать у 502 пациентов с МВ и отправить в Утрехт. Органоиды будут тестироваться в 4 лабораториях — HUB (Левен, Бельгия), Утрехта (Нидерланды) и Лиссабон (Португалия). Исходя

из генотипа донора, соединения фирм-разработчиков CFTR-модуляторов тестируются на органоидах в 2020–2021 гг. Исследования с молекулами *Proteostasis Therapeutics, Inc.* (PTI) завершены летом 2020 г., а *Eloxx Pharmaceuticals* — зимой 2020 и 2021 гг. Клинические испытания кандидатов в лекарства начались осенью 2020 г. Двойной слепой плацебо-контролируемый протокол в настоящее время находится на рассмотрении.

НТ-СФ стремится обеспечить доступ к лекарственным средствам для каждой группы больных с редкими мутациями. В целом эта программа направлена на то, чтобы проложить путь для регуляторных разрешений, чтобы пациенты с редкими мутациями могли также получить доступ к CFTR-модуляторам.

В результате работы программы уже были изменены инструкции к препаратам. При регистрации все модуляторы в показаниях к назначению имели один или ограниченное число генетических вариантов. В настоящее время применение препарата Трикафта одобрено для 177 дополнительных мутаций (ранее — для людей с хотя бы 1 мутацией F508del), Симдеко одобрен для 154 мутаций; Калидеко — для 97 мутаций (<https://news.vrtx.com/press-release/vertex-announces-fda-approvals-trikafta-elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor>)

Особенности разработки таргетной терапии для генетических вариантов I класса

Тип мутаций, называемых нонсенс-мутациями (образование преждевременного кодона терминации в результате замены азотистого основания ДНК) также приводит к сокращению количества CFTR-белка на поверхности клеточной мембраны. Для пациентов с нонсенс-мутациями (мутации I класса) требуются вещества, способствующие «прочитыванию» стоп-кодонов в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка (см. таблицу). Среди больных МВ нонсенс-мутации встречаются в 10 % случаев [15]. Аминогликозидные антибактериальные препараты были первыми, которые продемонстрировали *in vitro* восстановление продукции белка CFTR. Показано достоверное улучшение базальной разности потенциалов и секреции хлоридов в сравнении с группой плацебо при назальной инстиляции гентамицина [46]. Однако этот результат был строго специфичен у больных с мутациями I класса.

Первым кандидатом для терапии пациентов с мутациями I класса явилась молекула РТС124 (Аталурен), способствующая считыванию преждевременных стоп-кодонов в CFTR РНК [19–21], однако в III фазе клинических исследований ранее полученные результаты не подтвердились.

Для самой сложной группы пациентов с мутациями I класса продолжаются 2 исследования на доклинической стадии (<https://www.cff.org/Trials/pipeline>) и 1 — на II фазе клинических испытаний. Компанией *Eloxx Pharmaceuticals* разработано соединение ELX-02, предназначенное для восстановления функции CFTR у людей с МВ с нонсенс-мутациями (также известные как х- или стоп-мутации) в гене *CFTR*, которые

приводят к преждевременной остановке продукции белка CFTR. ELX-02 предназначен для того чтобы клетки эпителия дыхательного тракта могли перекрывать сигналы преждевременной остановки трансляции и вырабатывать полнофункциональный белок CFTR. Соединение предназначено для лиц с МВ, у которых есть хотя бы 1 копия мутации G542X.

Заключение

Понимание молекулярного механизма развития МВ при различных генетических вариантах гена *CFTR* позволяет на сегодня достичь определенных результатов в реализации технологий, способствующих восстановлению функции дефектного белка CFTR не только в эксперименте, но и в клинической практике.

Хотя в настоящее время полная замена мутантного гена нормальной копией невозможна, идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной. Возможность терапевтических мероприятий определяется классом мутации. В клинической практике фармакологическое моделирование ионного транспорта возможно в настоящее время только с использованием модуляторов CFTR — корректоров и потенциаторов. Бурное развитие современных терапевтических стратегий вселяет надежды на возможность дальнейшего улучшения клинического статуса и выживаемости пациентов с МВ.

Литература / References

1. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390. / Kashirskaya N.Yu., Krasovsky S.A., Chernyak A.V. et al. [Trends in life expectancy of cystic fibrosis patients in moscow and their connection with the treatment received: retrospective analysis for 1993–2013]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390 (in Russian).
2. Jentsch T.J., Maritzen T., Zdebek A.A. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (8): 2039–2046. DOI: 10.1172/JCI25470.
3. Kogan I., Ramjeesingh M., Li C. et al. CFTR directly mediates nucleotide-regulated glutathione flux. *EMBO J.* 2003; 22 (9): 1981–1989. DOI: 10.1093/emboj/cdg194.
4. Ивашенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб: Интермедика; 2002. / Ivashchenko T.E., Baranov V.S. B. [Biochemical and molecular genetic foundations of the pathogenesis of cystic fibrosis]. St. Petersburg: Intermedika; 2002 (in Russian).
5. Гуськова А.А., Скоблов М.Ю., Баранова А.В. Жизнь и смерть белка CFTR. *Медицинская генети-*

- ка. 2007; 6 (2): 3–9. / Gus'kova A.A., Skoblov M.Yu., Baranova A.V. [The life and death of the CFTR protein]. *Meditsinskaya genetika*. 2007; 6 (2): 3–9 (in Russian).
6. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155.
 7. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275.
 8. Flume P.A., Van Devanter D.R. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC Med.* 2012 10, 88. DOI: 10.1186/1741-7015-10-88.
 9. Kerem E. Mutation specific therapy in CF. *Paediatr. Respir. Rev.* 2006; 7 (Suppl. 1): 166–169. DOI: 10.1016/j.prrv.2006.04.213.
 10. Proesmans M., Vermeulen F., De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur. J. Pediatr.* 2008; 167 (8): 839–849. DOI: 10.1007/s00431-008-0693-2.
 11. Amaral M.D. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. *J. Internal. Med.* 2015; 277 (2): 155–166. DOI: 10.1111/joim.12314.
 12. Mall M.A., Mayer-Hamblett N., Rowe S.M. Cystic fibrosis: Emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (10): 1193–1208. DOI: 10.1164/rccm.201910-1943SO.
 13. Fajac I., Wainwright C.E. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. *Press. Med.* 2017; 46 (6, Pt 2): e165–175. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.01.024.
 14. Rowe S.M., Miller S., Sorscher E.J. Cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (19): 1992–2001. DOI: 10.1056/NEJMra043184.
 15. Kuk K., Taylor-Cousar J.L. Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015; 9 (6): 313–326. DOI: 10.1177/1753465815601934.
 16. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuys P.D.J. et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (44): 18825–18830. DOI: 10.1073/pnas.0904709106.
 17. Ramsey B.W., Davies J., McElvaney N.G. et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (18): 1663–1672. DOI: 10.1056/NEJMoa1105185.
 18. Flume P.A., Liou T.G., Borowitz D.S. et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest.* 2012; 142 (3): 718–724. DOI: 10.1378/chest.11-2672.
 19. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuys P.D.J. et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (46): 18843–18848. DOI: 10.1073/pnas.1105787108.
 20. Cain C. Cystic fibrosis two-step. *SciBX.* 2012; 5: 192. DOI: 10.1038/scibx.2012.192.
 21. ClinicalTrials.gov. Study of VX-809 alone and in combination with VX-770 in cystic fibrosis (CF) patients homozygous or heterozygous for the F508del-CFTR mutation. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225211?term=ivacaftor&intr=ivacaftor&rank=4>
 22. ClinicalTrials.gov. Study of VX-661 alone and in combination with ivacaftor in subjects homozygous or heterozygous to the f508del-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) Mutation. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01531673?term=ivacaftor&intr=ivacaftor&rank=2>
 23. Boyle M.P., Bell S.C., Konstan M.W. et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 527–538. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70132-8.
 24. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
 25. Shaw M., Khan U., Clancy J.P. et al. Changes in LCI in F508del/F508del patients treated with lumacaftor/ivacaftor: Results from the prospect study. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (6): 931–933. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.05.010.
 26. Stanojevic S., Davis S.D., Retsch-Bogart G. et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1216–1225. DOI: 10.1164/rccm.201610-2158OC.
 27. Ratjen F., Hug C., Marigowda G. et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (7): 557–567. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30215-1.
 28. Burgel P.R., Durieu I., Chiron R. et al. Clinical response to lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *J. Cyst. Fibros.* [Preprint. Posted 2020, Jun. 23]. S1569-1993(20)30752-9. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.06.012.
 29. Taylor-Cousar J.L., Munck A., McKone E.F. et al. Tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (21): 2013–2023. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846.
 30. Clancy J.P., Cotton C.U., Donaldson S.H. et al. CFTR modulator therotyping: Current status, gaps and future directions. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (1): 22–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.05.004.
 31. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* Intervention Version published: 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.
 32. Schwarz C., Sutharsan S., Epaud R. et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J. Cyst. Fibros.* [Preprint. Posted 2020, Jun. 23]. S1569-1993(20)30730-X. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.06.001.
 33. Munck A., Kerem E., Ellemunter H. et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for

- minimal function CFTR mutations. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (6): 962–968. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.04.015.
34. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
 35. Mainz J.G., Arnold C., Hentschel J., Tabori H. Effects of ivacaftor in three pediatric siblings with cystic fibrosis carrying the mutations G551D and F508del. *Arch. Bronconeumol.* 2018; 54 (4): 232–234. DOI: 10.1016/j.arbr.2017.09.013.
 36. Megalaa R., Gopalareddy V., Champion E., Goral-ski J.L. Time for a gut check: Pancreatic sufficiency resulting from CFTR modulator use. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54 (8): e16–18. DOI: 10.1002/ppul.24353.
 37. Nichols A.L., Davies J.C., Jones D., Carr S.B. Restoration of exocrine pancreatic function in older children with cystic fibrosis on ivacaftor. *Paediatr. Respir. Rev.* 2020; 35: 99–102. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.04.003.
 38. Misgault B., Chatron E., Reynaud Q. et al. Effect of one-year lumacaftor–ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (5): 712–716. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.03.002.
 39. Bailey J., Rozga M., McDonald C.M. et al. Effect of CFTR modulators on anthropometric parameters in individuals with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review. *J. Acad. Nutr. Diet.* [Preprint. Posted 2020, Jun. 09]. S2212-2672(20)30301-4. DOI: 10.1016/j.jand.2020.03.014.
 40. Giuliano K.A., Wachi S., Drew L. et al. Use of a high-throughput phenotypic screening strategy to identify amplifiers, a novel pharmacological class of small molecules that exhibit functional synergy with potentiators and correctors. *SLAS Discov.* 2018; 23 (2): 111–121. DOI: 10.1177/2472555217729790.
 41. Li H., Valkenier H., Thorne A.G. et al. Anion carriers as potential treatments for cystic fibrosis: transport in cystic fibrosis cells, and additivity to channel-targeting drugs. *Chemical Sci.* 2019; 10 (42): 9663–9672. DOI: 10.1039/C9SC04242C.
 42. Dekkers J.F., Wiegerinck C.L., de Jonge H.R. et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat. Med.* 2013; 19 (7): 939–945. DOI: 10.1038/nm.3201.
 43. Beekman J.M. Individualized medicine using intestinal responses to CFTR potentiators and correctors. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (Suppl. 44): S23–34. DOI: 10.1002/ppul.23553.
 44. Dekkers J.F., van der Ent C.K., Beekman J.M. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis.* 2013; 1 (1): e27112. DOI: 10.4161/rdis.27112.
 45. Boj S.F., Vonk A.M., Statia M. et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: An in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J. Vis. Exp.* 2017; (120): 55159. DOI: 10.3791/55159.
 46. Wilschanski M., Yahav Y., Yaakov Y. et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (15): 1433–1441. DOI: 10.1056/NEJMoa022170.

Поступила: 29.01.21

Принята к печати: 17.02.21

Received: January 29, 2021

Accepted for publication: February 17, 2021

Информация об авторах / Author Information

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Ижевская Вера Леонидовна — д. м. н., заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-15-34; e-mail: izhevskaya@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7246-5144>)

Vera L. Izhevskaya, Doctor of Medicine, Deputy Director for Science, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (495) 324-15-34; e-mail: izhevskaya@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7246-5144>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Куцев С.И. — научное руководство, редактирование текста рукописи
Ижевская В.Л. — научное руководство, обсуждение, редактирование текста рукописи
Кондратьева Е.И. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, обсуждение

Authors Contribution

Sergey I. Kutsev — scientific guidance, text manuscript editing
Vera L. Izhevskaya — scientific guidance, discussion, text manuscript editing
Elena I. Kondratyeva — writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, discussion

XV Национальный конгресс

«Инновационные методы диагностики и терапии муковисцидоза. Прорыв в будущее» с международным участием, посвященный памяти профессора Н.И.Капранова (при информационной поддержке журнала «Пульмонология» и Благотворительного фонда «Острова»)

20–21 мая 2021 г. в Суздале при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Общероссийской общественной организации «Российское общество медицинских генетиков», ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова» пройдет XV Национальный конгресс «Инновационные методы диагностики и терапии муковисцидоза. Прорыв в будущее», посвященный памяти профессора Н.И.Капранова.

В НАУЧНУЮ ПРОГРАММУ КОНГРЕССА ВКЛЮЧЕНЫ СЛЕДУЮЩИЕ ВОПРОСЫ:

- Неонатальный скрининг. Первый опыт нового алгоритма в Российской Федерации. Эффективность и проблемы. Международный опыт.
- Национальный регистр РФ. Новые возможности и оценка эффективности.
- Организация работы центров муковисцидоза. Обмен опытом между российскими центрами. Опыт работы центров муковисцидоза в Европе и США. Работа центров муковисцидоза в эпоху коронавирусной пандемии.
- Современные подходы к диагностике муковисцидоза. Методы определения функции CFTR-канала в клинической практике. Кишечные органоиды: первые результаты и перспективы.
- Генетика муковисцидоза. Российские мутации: какие они? Незнанные интроны, или что ждать от их исследования в гене *CFTR*.
- CFTR-ассоциированные заболевания и носители мутаций гена *CFTR*. Что нового?
- CFTR-модуляторы в терапии муковисцидоза. Первые результаты в РФ и международный опыт. Новые эффекты и неожиданные проблемы.
- Функция легких при муковисцидозе. Роль муколитической и антибактериальной терапии. Российский биоаналог препарата дорназа альфа в клинической практике.
- Микробный процесс при муковисцидозе. Поговорим об эрадикации *Pseudomonas aeruginosa*. Фармакокинетика и фармакогенетика антибактериальных препаратов. Нетуберкулезный микобактериоз при муковисцидозе. Взгляд пульмонолога, фтизиатра и микробиолога.
- Аспергиллез и муковисцидоз. Аллергический бронхолегочный аспергиллез: российский и международный опыт. Хронический аспергиллез: что мы знаем?
- Коронавирусная инфекция при муковисцидозе. Клинические случаи.
- Муковисцидоз у взрослых.
- Осложнения муковисцидоза. Диагностика и терапия.
- Трансплантация при муковисцидозе. Вопросы маршрутизации. Состояние здоровья пациентов после трансплантации легких и печени.
- Как поддержать оптимальный нутритивный статус пациентов с муковисцидозом. Витамины. Пробиотики.
- Вопросы психологии на этапах от постановки диагноза до взрослой жизни.

ПРЕДСЕДАТЕЛИ:

С.И.Куцев — член-корр. РАН, зав. кафедрой молекулярной и клеточной генетики медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, главный генетик Минздрава России, директор ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» (Москва, Россия)

В.Л.Ижевская — д. м. н., зам. директора по научной работе ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова», председатель общества медицинских генетиков (Москва, Россия)

Е.И.Кондратьева — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова», эксперт комитета по диагностике Европейского общества по муковисцидозу (Москва, Россия)

В состав **ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА** вошли высококвалифицированные специалисты по муковисцидозу и другим смежным областям — **Е.Л.Амелина, Л.П.Назаренко, Н.Ю.Каширская, Т.Е.Гембицкая, В.Д.Шерман, Д.Г.Солдатов, М.Ю.Чернуха, О.В.Кондратенко, С.А.Красовский, О.Н.Пылаева, Л.А.Желенина, Н.В.Петрова, А.В.Орлов.**

В конгрессе примут участие специалисты, оказывающие помощь больным муковисцидозом, — врачи-педиатры, терапевты, пульмонологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, генетики, диетологи, клинические фармакологи, микробиологи, физиотерапевты (кинезитерапевты), научные сотрудники из разных регионов России.

Заявка по учебному мероприятию в рамках конгресса будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования установленным требованиям Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

Рабочие языки мероприятия: русский, английский.

КОНТАКТЫ:

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова»

Адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, 1; Тел.: (495) 111-85-80; (495) 587-33-66; факс: (495) 324-07-02

Кондратьева Елена Ивановна — руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова»; тел: (495) 587-33-66 (администрация отделения муковисцидоза); e-mail: 84955873366@mail.ru

Шерман Виктория Давидовна — секретарь оргкомитета; тел.: (495) 587-33-66 (администрация отделения муковисцидоза); e-mail: tovika@yandex.ru

Сайт конгресса: www.cysticfibrosis.ru

Технический организатор: ООО «КСТ Интерфорум», 117485, Москва, ул. Обручева, 30 / 1, стр. 2

Директор по развитию — **Екатерина Коршунова**; тел.: (495) 419-08-68 (доб. 796); (903) 145-88-36; e-mail: e.korshunova@kstinterforum.ru

Стоимость терапии пациентов с муковисцидозом в разных возрастных группах с учетом инфекции дыхательного тракта и осложнений

Е.Г.Фурман¹, В.В.Шадрина¹ ✉, Т.Ю.Максимычева², В.Д.Шерман², Е.И.Кондратьева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614000, Россия, Пермь, ул. Петровпавловская, 26;

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

Резюме

Несмотря на невысокую распространенность муковисцидоза (МВ), затраты на терапию этого заболевания составляют значительную долю в системе здравоохранения. **Целью** исследования явилась экономическая оценка совокупных затрат на лекарственные препараты в год для детей с МВ в зависимости от возраста и течения заболевания. **Материалы и методы.** Для проведения фармакоэкономического анализа сформированы группы гипотетических пациентов по особенностям течения МВ с учетом необходимого объема базисной терапии МВ, потребности в антибактериальной терапии, осложнений. **Результаты.** Затраты на базисное лечение пациентов с МВ на моделях гипотетических пациентов в разном возрасте при разном течении заболевания могут сильно различаться. Значительно увеличивается стоимость терапии МВ с возрастом и при инфицировании дыхательных путей пациента *Pseudomonas aeruginosa*, в особенности с переходом ее в хроническую форму, при полипозном синусите и развитии недостаточности нутритивного статуса. **Заключение.** Следует регулярно проводить не только динамическое наблюдение пациентов с контролем микрофлоры дыхательных путей, но и эффективную своевременную эрадикационную терапию при инфекции *P. aeruginosa* и другой патогенной флоры. Помимо усугубления прогноза заболевания для пациента, высокая стоимость терапии хронической инфекции оказывает сильное влияние на затраты. Снижение показателей инфицирования и тяжести состояния может привести к значительной экономии средств.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, стоимость терапии.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено без участия спонсоров.

Для цитирования: Фурман Е.Г., Шадрина В.В., Максимычева Т.Ю., Шерман В.Д., Кондратьева Е.И. Стоимость терапии пациентов с муковисцидозом в разных возрастных группах с учетом инфекции дыхательного тракта и осложнений. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 238–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-238-249

Cost of therapy for cystic fibrosis in different age groups with consideration to the respiratory tract infection and complications

Evgeniy G. Furman¹, Vera V. Shadrina¹ ✉, Tat'yana Yu. Maksimychева², Viktoriya D. Sherman², Elena I. Kondratyeva²

¹ Academician E.A.Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Petropavlovskaya 26, Perm', 614990, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics": Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

Abstract

Despite the low prevalence of cystic fibrosis (CF), the costs of treating this disease are significant for the healthcare system. **The aim** of this economic study was to assess the total cost of drugs per year for children with CF, depending on age and course of the disease. **Methods.** For this pharmacoeconomic analysis, groups of "hypothetical" patients were formed according to the characteristics of the course of CF, taking into account the required volume of basic CF therapy, antibiotic therapy, and complications. **Results.** The cost of basic treatment for CF patients of different ages and disease progression in the hypothetical patient models can vary greatly. The cost of CF therapy increases significantly with age and *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infection, especially in the patients with chronic infection, concomitant polyposis sinusitis, and low nutritional status. **Conclusion.** Patients with CF require regular follow-up with control of the microflora of the respiratory tract and effective eradication therapy for *P. aeruginosa* and other pathogenic microorganisms. Reducing infection rates and the severity of the disease can lead to significant cost savings.

Key words: cystic fibrosis, children, medical cost.

Conflict of interest. The authors did not declare any conflicts of interest.

Funding. The study was carried out without sponsorship.

For citation: Furman E.G., Shadrina V.V., Maksimychева T.Yu., Sherman V.D., Kondratyeva E.I. Cost of therapy for cystic fibrosis in different age groups with consideration to the respiratory tract infection and complications. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 238–249 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-238-249

Муковисцидоз (МВ) — прогрессирующее заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы с последующим развитием осложнений. В последнее время МВ уже не считается фатальным заболеванием детского возраста. С каждым годом возрастает число взрослых пациентов, в развитых странах их доля составляет $\leq 60\%$ [1]. Данные успешны обусловлены ранней диагностикой заболевания, развитием комплексной мультидисциплинарной помощи в специализированных центрах и появлением все большего количества новых высокоэффективных лекарственных препаратов [2].

В Российской Федерации частота МВ составляет 1 : 9 000 новорожденных по данным неонатального скрининга [3]. Всего по данным Национального регистра (2018) в Российской Федерации зарегистрированы 3 142 пациента с МВ, средний возраст составил $12,8 \pm 9,6$ года; возраст самого старшего пациента — 69 лет [4].

Для улучшения оказания помощи при МВ во многих странах существуют регистры пациентов [5, 6]. Помощь пациентам с МВ постоянно корректируется с учетом новых исследований. В 2012 г. разработан стандарт специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (МВ)¹, в 2020 г. — проект нового стандарта для детей и взрослых. В 2016 г. создан Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия и клинические рекомендации» «Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей» [7]. В 2019 г. вышло 2-е издание Национального консенсуса [8]. В 2020 г. пересмотрены клинические рекомендации [9].

При регулярном усовершенствовании тактики ведения и терапии увеличивается и стоимость лечения. При планировании помощи больным большое значение имеет изучение стоимости терапии МВ [10].

На резкое увеличение общих затрат на терапию оказывают влияние следующие факторы:

- **инфекции дыхательных путей**, в особенности при множественной лекарственной устойчивости [11]. По данным A.D.Jackson (2017), при инфицировании *Pseudomonas aeruginosa* расходы на терапию увеличивались на 39 % [12];
- **возраст пациентов**. С ростом и развитием детей с МВ увеличиваются дозы препаратов, кроме того, возрастает тяжесть течения заболевания — в патологические процессы вовлекается больше органов и систем, развиваются осложнения. Затраты на терапию с возрастом пациентов увеличиваются [13];
- **тяжесть течения заболевания** [11]. По данным M.Heimeshoff (2012), у пациентов с умеренным и тяжелым течением заболевания прямые затраты были значительно выше, чем при легком течении МВ [14, 15];
- **генетический профиль пациента** [11]. Стоимость препаратов, воздействующих на *CFTR*, высока, но даже до их применения выявлено, что при «тя-

желых» генотипах стоимость терапии значительно выше, чем при «мягких». Стоимость терапии при гомозиготном варианте *CFTR* F508del (класс II) была самой высокой, а при варианте *CFTR* IV или V класса — на 49 % ниже [12];

- недостаточный **нутритивный статус** [16];
- снижение функции легких, хроническая колонизация *Staphylococcus aureus* также оказывают влияние на стоимость терапии МВ [12].

При терапии МВ основную долю затрат составляет стоимость лекарственных препаратов [14, 15].

Анализ стоимости болезни является базовым методом экономической оценки медицинских технологий, что позволяет использовать его на различных уровнях организации здравоохранения при планировании бюджетов системы здравоохранения [17].

Целью исследования явилась экономическая оценка совокупных затрат на лекарственные препараты в год для детей с МВ в зависимости от возраста и течения заболевания.

Материалы и методы

Для проведения фармакоэкономического анализа сформированы следующие группы гипотетических пациентов:

1. По особенностям течения МВ:
 - по возрастным группам (не старше 3 лет, 4–10 лет, 11–18 лет);
 - исходя из представленной в клинических рекомендациях классификации МВ [9].
2. Модели гипотетических пациентов определены с учетом следующих факторов:
 - необходимого объема базисной терапии МВ;
 - потребности в антибактериальной терапии (АБТ);
 - осложнений.
3. Для расчета стоимости терапии МВ необходимо оценить среднюю массу тела у детей с МВ в различные возрастные периоды. Анализ проведен по данным Национального регистра пациентов с МВ (2017) [18]. Средняя масса тела ($M \pm SD$) детей с МВ составила:
 - 0–3 года — $12,0 \pm 0,9$ кг;
 - 4–10 лет — $20,0 \pm 1,2$ кг;
 - 11–18 лет — $40,0 \pm 2,4$ кг.

Оценка терапии проводилась согласно следующим документам:

1. Нормативная документация, по данным которой отражено современное экспертное мнение с учетом международных и отечественных исследований:
 - Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2016) [7];
 - Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2-е издание, 2019) [8];
 - Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей» (2016, 2020) [9, 19].

¹ Приказ Минздрава России от 28.12.12 № 1605н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (муковисцидозе)». Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8824-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabrya-2012-g-1605n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-kistochnom-fibroze-mukovistsidoze>

2. Затраты на курс фармакотерапии рассчитывались по лекарственной форме [20] согласно следующим документам:

- Государственный реестр лекарственных средств. В расчетах учитывались цены на оригинальные лекарственные препараты по состоянию на февраль-март 2020 г.²
- Для проведения фармакоэкономического анализа стоимости дополнительного специализированного питания пациентов с МВ использовался Единый реестр свидетельств о государственной регистрации³.

Другие прямые медицинские (медицинские изделия, оплата труда врачей, медицинские процедуры и др.) и немедицинские (содержание коек в стационаре и др.), а также не прямые затраты (оплата листов временной нетрудоспособности лицам, осуществляющим уход за ребенком) в анализ не включались.

Оформления информированного согласия от пациентов не требовалось.

Результаты

Базисное лечение при МВ составляет муколитическая, бронхолитическая терапия, витаминотерапия и, при необходимости, — заместительная ферментная терапия поджелудочной железы (табл. 1).

Лекарственное обеспечение препаратом дорназа-альфа осуществляется за счет государственной программы «12 высокочастотных нозологий»⁴, остальные — за счет средств региональных бюджетов, ретинола ацетат и другие жирорастворимые витамины, за исключением колекальциферола, — за счет средств пациентов в связи с отсутствием данных препаратов в стандартах помощи терапии (2012)¹. Гипертонический раствор 7%-го хлорида натрия с 0,1%-ным глю-

Таблица 1
Годовая стоимость лекарственных препаратов для базисного лечения детей с муковисцидозом в различные возрастные периоды*

Table 1
Annual costs for basic cystic fibrosis-related medicines at the different age periods*

Фармакологическая группа лекарственного средства	Лекарственный препарат	Стоимость препарата, руб.		
		0–3 года	4–10 лет	11–18 лет
Муколитические препараты	Дорназа-альфа (Пульмозим, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария)	351 276,6	351 276,6	351 276,6
	Гипертонический раствор хлорида натрия с 0,1%-ным глюкуроном натрия (Гианеб, Къези Фармацевтичи С.п.А., Италия)**	124 200,0	124 200,0	124 200,0
	Маннитол (Бронхитол-Фармаксис, Фармаксис Лтд, Австралия)	–	468 000,0	468 000,0
Ферменты	Панкреатин (Креон, Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия) 10 тыс. № 20, минимальная доза	–	37 477,4	72 072,0
	Панкреатин (Креон, Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия) 10 тыс. № 20, максимальная доза	54 774,7	89 369,3	178 738,6
	Панкреатин (Креон, Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия) 25 тыс. № 20, минимальная доза	–	–	56 662,8
	Панкреатин (Креон, Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия) 25 тыс. № 20, максимальная доза	–	–	141 657,0
	Панкреатин (Креон микро, Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия)	110 804,2	–	346 263,0
Бронхолитические препараты	Ипратропия бромид (Беродуал, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия), раствор	5 862,2	11 724,5	15 632,6
Витамины***	Колекальциферол (Аквадетрим, Медана Фарма Акционерное Общество, Польша)	581,4	581,4	581,4
	Ретинола ацетат (ОАО «Марбиофарм», Россия)	17,8	17,8	17,8

Примечание: * – в случае отсутствия у ребенка панкреатической недостаточности и хронического панкреатита стоимость панкреатических ферментов не учитывается; ** – в связи с отсутствием данного препарата в базе Государственного реестра лекарственных средств стоимость указана по данным сайта Единой информационной системы в сфере закупок (<https://zakupki.gov.ru> дата обращения – 16.03.20); *** – лекарственные средства, содержащие витамины Е, К, β-каротин, не представлены в базе Государственного реестра лекарственных средств и на сайте Единой информационной системы в сфере закупок, поэтому не были учтены при расчетах.

Note: *, if the child does not have pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis, the cost of pancreatic enzymes is not taken into account; **, due to the absence of this drug in the State Register of Medicines database, the cost is indicated according to the website of the Unified Procurement Information System (<https://zakupki.gov.ru>, date of access – 16.03.20); ***, medicines containing vitamins E, K, and β-carotene are not presented in the State Register of Medicines and on the website of the Unified Procurement Information System, so they were not included in the calculations.

² Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru>

³ Единый реестр свидетельств о государственной регистрации. Доступно на: https://portal.eaeunion.org/sites/odata/_layouts/15/portal.eec.registry.ui/directoryform.aspx?listid=0e3ead06-5475-466a-a340-6f69c01b5687&itemid=231

⁴ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.08.19 № 635н «Об утверждении Порядка осуществления мониторинга движения и учета в субъектах Российской Федерации лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, доведения до сведения уполномоченных органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации полученных по результатам мониторинга данных и согласования перераспределения лекарственных препаратов между субъектами Российской Федерации». Доступно на: <https://minjust.consultant.ru/special/documents/document/44476>

куронатом натрия зарегистрирован как медицинское изделие [21], в связи с этим приобретался пациентами самостоятельно или за счет средств благотворительных фондов. Затраты на лекарственные препараты для базисного лечения МВ зависят от физического развития пациента (с учетом расчета препаратов на массу тела) и набора лекарственных препаратов, назначаемых по индивидуальным показаниям.

При наличии обострений бронхолегочного процесса при МВ всегда требуется назначение антибактериальных препаратов. Выбор препарата зависит от микрофлоры в мокроте пациента. Кроме того, при первых признаках респираторных инфекций рекомендуется раннее назначение АБТ для профилактики развития обострений [9]. Расчет препарата амоксициллин / клавулановая кислота, который часто применяется в амбулаторной практике при наличии *S. aureus*, представлен в табл. 2.

При наличии показаний к проведению внутривенного курса АБТ при инфицировании *S. aureus* дыхательных путей стоимость терапии в год увеличивается (табл. 3).

Известно, что инфекция *P. aeruginosa* при МВ приводит к поражению бронхолегочной системы, снижению показателей функции внешнего дыхания. Крайне важно раннее назначение эрадикационных курсов терапии инфекции *P. aeruginosa* [9]. Стоимость затрат на различные схемы терапии *P. aeruginosa* представлены в табл. 4–6.

Как видно из табл. 4–6, стоимость эрадикационных схем терапии составляет от 317 тыс. руб. для 3-месячного курса тобрамицина до > 1 млн руб. при высоких дозах 6-месячного курса ингаляций колистиметата натрия. Несмотря на значительные затраты на эрадикационную терапию первичного высева *P. aeruginosa*, экономически выгоднее ее проводить своевременно.

Таблица 2

*Годовая стоимость лекарственных препаратов для терапии обострений бронхолегочного процесса при муковисцидозе при наличии Staphylococcus aureus в дыхательных путях**

Table 2

*Annual costs of the cystic fibrosis-related medicines for the treatment of bronchopulmonary exacerbations in patients with Staphylococcus aureus in the respiratory tract**

Лекарственный препарат амоксициллин / клавулановая кислота (Аугментин, АО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг», Россия)	Стоимость препарата, руб.		
	0–3 года	4–10 лет	11–18 лет
Суспензия	926,00	1 389,78	2 316,3
Таблетки	–	–	1 194,1
Всего:			
• для суспензии	1 856	2 779,56	4 632,0
• для таблетированной формы	–	–	2 388,2

Примечание: * – из расчета 2 курса в год при отсутствии показаний для внутривенных курсов терапии и / или при наличии сопутствующей респираторной вирусной инфекции.

Note: * , based on 2 courses per year in the absence of indications for intravenous therapy and/or in the presence of concomitant viral respiratory infection.

Таблица 3

Стоимость внутривенной терапии у детей с муковисцидозом при обострении бронхолегочного процесса, вызванного Staphylococcus aureus

Table 3

Cost of intravenous therapy for cystic fibrosis children with exacerbation of the bronchopulmonary process caused by Staphylococcus aureus

Лекарственный препарат		Стоимость препарата, руб.		
		0–3 года	4–10 лет	11–18 лет
Цефтриаксон (Роцефин, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария)	1 курс (14 дней)	5 360,4	8 934,0	17 866,2
	4 курса в год	21 441,6	35 736,0	71 465,0

Таблица 4

Стоимость курса эрадикационной терапии тобрамицином в течение 3 мес. при первичном высева Pseudomonas aeruginosa (схема 1)

Table 4

Cost of the course of eradication therapy with tobramycin for 3 months for cystic fibrosis children with newly diagnosed Pseudomonas aeruginosa in the respiratory tract (Scheme 1)

Лекарственный препарат	Стоимость препарата, руб.		
	0–3 года	4–10 лет	11–18 лет
Тобрамицин (Брамитоб, Къези Фармацевтичи С.п.А., Италия) 3 курса по 28 дней	317 232,0	317 232,0	317 232,0

Таблица 5
Стоимость 1 курса эрадикационной терапии первичного высева *Pseudomonas aeruginosa* (схема 2)*
Table 5
Cost of 1 course of eradication therapy for newly diagnosed *Pseudomonas aeruginosa* (Scheme 2)

Лекарственный препарат	Стоимость препарата, руб.		
	0–3 года	4–10 лет	11–18 лет
Тобрамицин (Брамитоб, Къези Фармацевтичи С.п.А., Италия), 6 курсов по 28 дней	634 464,0	634 464,0	634 464,0
Ципрофлоксацин (Ципробай, Байер Фарма АГ, Германия), 3 недели	770,9	1 284,9	1 798,9
Всего	635 234,9	635 748,9	636 262,9

Примечание: * – при наличии у пациента бронхоэктазов и тяжелом течении муковисцидоза (тобрамицин 6 мес. + ципрофлоксацин 3 нед.)

Note: *, if the patient has bronchiectasis and severe cystic fibrosis (tobramycin for 6 months + ciprofloxacin for 3 weeks).

Таблица 6
Стоимость 1 курса эрадикационной терапии при первичном высеве *Pseudomonas aeruginosa* (схема 3) – колистиметат натрия длительностью 3 или 6 мес.
Table 6
Cost of 1 course of eradication therapy for newly diagnosed *Pseudomonas aeruginosa* (Scheme 3) – colistimethate sodium for 3 or 6 months

Доза лекарственного препарата Колистиметат натрия (Колистин, Грюненталь ГмбХ, Германия)	Стоимость препарата, руб.		
	0–3 года	4–10 лет	11–18 лет
1 млн 2 раза в день в течение 3 мес.	288 000,0	288 000,0	–
2 млн 2 раза в день в течение 3 мес.	576 000,0	576 000,0	576 000,0
1 млн 2 раза в день в течение 6 мес.	–	576 000,0	–
2 млн 2 раза в день в течение 6 мес.	–	1 152 000,0	1 152 000,0

При хронизации инфекционного процесса стоимость лечения инфекции *P. aeruginosa* значительно увеличивается и проводится непрерывно. При продолжении ингаляционной терапии тобрамицином (курсами 28 дней с 28-дневным перерывом) затраты на лечение составляют 634 464 руб. в год, а при непрерывной терапии колистиметатом натрия – возрастают до 2 304 000,0 руб. в год (табл. 7).

При частых обострениях бронхолегочного процесса при наличии у пациента хронической инфекции

P. aeruginosa требуются дополнительные курсы внутривенной терапии, в ряде случаев – ежеквартально и чаще. Потребность и стоимость антибактериальных препаратов для данной терапии могут различаться и в основном зависят от лекарственной устойчивости *P. aeruginosa*. Стоимость комбинированных курсов цефтазидима с амикацином может составлять до 157 140 руб. в год (табл. 8).

С появлением осложнений заболевания затраты на терапию также увеличиваются (табл. 9).

Таблица 7
Стоимость ингаляционной терапии у детей с муковисцидозом при хроническом высеве *Pseudomonas aeruginosa*
Table 7
Cost of inhalation therapy for children with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection

Доза лекарственного препарата Колистиметат натрия (Колистин, Грюненталь ГмбХ, Германия), 12 курсов по 30 дней в год	Стоимость препарата, руб.		
	0–3 года	4–10 лет	11–18 лет
1 млн 2 раза в день	1 152 000,0	1 152 000,0	1 152 000,0
2 млн 2 раза в день	–	2 304 000,0	2 304 000,0

Таблица 8
Стоимость внутривенного комбинированного курса антибактериальной терапии *Pseudomonas aeruginosa* (цефтазидим + амикацин)
Table 8
Cost of the intravenous course of antibiotic therapy (ceftazidime + amikacin) for *Pseudomonas aeruginosa* infection

Лекарственный препарат	Стоимость препарата, руб.		
	0–3 года	4–10 лет	11–18 лет
Цефтазидим (Фортум, ГлаксоСмитКляйн С.п.А., Италия) из расчета на курс 2 нед.	9 220,5	15 367,4	30 734,9
Амикацин (ОАО «Синтез») из расчета на курс 2 нед.	4 478,6	8 550,2	8 550,2
Всего на курс	13 699,1	23 917,7	39 285,1
Всего на год (4 курса в год)	54 796,3	95 670,7	157 140,5

Таблица 9
Стоимость терапии полипозного синусита при муковисцидозе
Table 9
Cost of therapy for polyposis sinusitis in cystic fibrosis

Лекарственный препарат	Стоимость препарата, рубли		
	0–3 года	4–10 лет	11–18 лет
Дорназа-альфа (Пульмозим, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) 12 курсов в год по 30 дней	351 276,6	351 276,6	351 276,6
Мометазона фуруат (Назонекс, Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия):			
• 6 курсов в год по 30 дней	–	2 166,0	4 332,0
• 12 курсов в год по 30 дней	–	4 332,0	8 664,0
Всего (дорназа альфа ежедневно + мометазона фуруат):			
• 6 курсов в год по 30 дней	–	353 442,7	355 608,7
• 12 курсов в год по 30 дней	–	355 608,6	359 940,6

Основную долю при терапии синусита при МВ составляют расходы на интраназальные ингаляции препарата дорназа альфа. Суммарные затраты на лекарственные средства для лечения синусита могут составлять до 359 940,6 руб.

При комплексной терапии МВ важна коррекция нутритивного статуса (табл. 10).

Стоимость лечебных смесей, рекомендуемых в соответствии с Перечнем специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов, утвержденным распоряжением Правительства Российской Федерации от 07.12.20 № 3242-р, зависит от возраста и может составлять от 137 301,7 до 304 269,7 руб. в год.

Таким образом, общие затраты на лекарственные препараты для терапии пациентов с МВ складываются из следующих составляющих:

- стоимость базисной терапии с учетом возраста;
- стоимость терапии инфекции дыхательного тракта с учетом возбудителя;
- стоимость терапии осложнений МВ (если имеются);
- стоимость специализированного питания (если необходимо).

Для наглядности при изучении затрат на лекарственные препараты приводятся клинические случаи 3 гипотетических пациентов.

Клинический случай № 1

Пациент 7 лет с диагнозом кистозный фиброз (муковисцидоз — Е84.8) (генотип F508del/E92K), легочно-кишечная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Хроническая инфекция *S. aureus*. Хроническая панкреатическая недостаточность средней степени тяжести (панкреатическая эластаза-1 кала — 189 мкг на 1 г кала).

Затраты на лекарственные препараты для данного пациента с учетом базисного лечения, коррекции умеренной экзокринной недостаточности поджелудочной железы и терапии обострений, вызванных *S. aureus*, составили 563 793,3 руб. в год.

Расчет затрат на лекарственные средства представлен в табл. 11.

Клинический случай № 2

Пациент 7 лет с диагнозом кистозный фиброз (муковисцидоз — Е84.8) (генотип F508del/F508del), легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Хронический бронхит. Цилиндрические бронхоэктазы. Хроническая инфекция *P. aeruginosa*. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени (панкреатическая эластаза-1 — 22 мкг на 1 г кала).

Таблица 10
Стоимость нутритивной терапии у детей с муковисцидозом в год*
Table 10
The annual cost of nutritional therapy for cystic fibrosis in children*

Продукты питания	Стоимость, рубли		
	0–3 года	4–10 лет	11–18 лет
Нутризон эдванс Нутридринк сухая смесь (Нутриция, Голландия)	4 392,0	6 148,0	13 176,0
НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами со вкусом ванили (Нутриция, Голландия)	5 339,8	5 339,8	5 339,8
Ликвиджен (Нутриция, Голландия)	1 710,0	5 130,0	6 840,0
Всего в месяц	11 441,8	16 617,8	25 355,8
Всего в год	137 301,7	199 413,6	304 269,7

Примечание: * — по состоянию на 2020 г. (в 2021 г. список продуктов расширен, однако не учтен на момент исследования).

Note: *, as of 2020 (the list of products has been expanded for 2021 but was not taken into account at the time of the study).

Таблица 11
Годовая стоимость лекарственных препаратов для пациента № 1; руб.
Table 11
The annual cost of medicines for patient No.1 (in rubles)

Лекарственный препарат	Стоимость препарата, руб.
Базисное лечение (525 277,7 руб.)	
Дорназа-альфа (Пульмозим, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария)	351 276,6
Гипертонический раствор хлорида натрия с 0,1%-ным глюкуронатом натрия (Гианеб, Къези Фармацевтичи С.п.А., Италия)	124 200,0
Панкреатин (Креон, Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия) 10 тыс. № 20 (4 000 ед. / кг в день)	37 477,4
Ипратропия бромид (Беродуал, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия), раствор	11 724,5
Колекальциферол (Аквадетрим, Медана Фарма Акционерное Общество, Польша)	581,4
Ретинола ацетат (ОАО «Марбиофарм», Россия)	17,8
Терапия обострения бронхолегочного процесса и острой респираторной вирусной инфекции (<i>S. aureus</i>) при отсутствии показаний к внутривенной терапии (2 курса в год)	
Амоксициллин / клавулановая кислота (Аугментин, АО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг», Россия), суспензия	2 779,6
Курсы внутривенной терапии обострений, вызванных <i>S. aureus</i> (курс 14 дней – 4 курса в год)	
Цефтриаксон (Роцефин, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария)	3 5736,0
Годовая стоимость лекарственных препаратов, всего	563 793,3

Осложнения: белково-энергетическая недостаточность 2-й степени.

В связи с тяжелой экзокринной недостаточностью в данном случае в составе базисной терапии требуются панкреатические ферменты в высоких дозах. Кроме того, течение заболевания усугубляется хронической инфекцией

P. aeruginosa и белково-энергетической недостаточностью. Затраты на лекарственные препараты у данного пациента составили 2 686 281,5 руб. в год.

Расчет затрат на лекарственные средства представлен в табл. 12.

Таблица 12
Годовая стоимость лекарственных препаратов и специализированного питания для пациента № 2; руб.
Table 12
The annual cost of medicines and special nutritional products for patient No.2 (in rubles)

Лекарственный препарат	Стоимость препарата, руб.
Базисное лечение (595 817,6 руб.)	
Дорназа-альфа (Пульмозим, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария)	351 276,6
Гипертонический раствор хлорида натрия с 0,1%-ным глюкуронатом натрия (Гианеб, Къези Фармацевтичи С.п.А., Италия)	142 848,0
Панкреатин (Креон, Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия) 10 тыс. № 20 (10 тыс. ед. / кг в день)	89 369,3
Ипратропия бромид (Беродуал, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия), раствор	11 724,5
Колекальциферол (Аквадетрим, Медана Фарма Акционерное Общество, Польша)	581,4
Ретинола ацетат (ОАО «Марбиофарм», Россия)	17,8
Терапия хронической инфекции <i>P. aeruginosa</i> (1 789 033,8 руб.)	
Тобрамицин (Брамицеб, Къези Фармацевтичи С.п.А., Италия), 6 курсов по 28 дней	634 464,0
Ципрофлоксацин (Ципробай – Байер Фарма АГ, Германия), 2 курса в год по 3 нед.	2 569,8
Колистиметат натрия (Колистин, Грюненталь ГмбХ, Германия), 6 курсов по 30 дней	1 152 000,0
Внутривенная антибактериальная терапия, 4 курса в год (95 668,8 руб.)	
Цефтазидим (Фортум, ГласкоСмитКляйн С.п.А., Италия)	61 468,0
Амикацин (ОАО «Синтез», Россия)	34 200,8
Противовоспалительная терапия	
Азитромицин (Сумамед, Плива Хрватска д.о.о., Республика Хорватия)	6 347,7
Специализированное питание	
Нутризон эдванс Нутридринк + НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами + Ликвиджен (Нутриция, Голландия)	199 413,6
Годовая стоимость лекарственных препаратов и специализированного питания, всего	2 686 281,5

Клинический случай № 3

Пациент 17 лет с диагнозом кистозный фиброз (Муковисцидоз — E 84.8) (генотип 2143delT/unknown), легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Хронический диффузный бронхит. Распространенные цилиндрические бронхоэктазы обоих легких. Обострение бронхолегочного процесса по бронхитическому типу. Дыхательная недостаточность 0–1-й степени. Хроническая инфекция *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Achromobacter ruhlandii* (первичный высев). Хронический полипозно-гнойный риносинусит, обострение. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая степень (панкреатическая эластаза-1 — 45 мкг на 1 г кала).

Осложнения: цирроз печени (F4 по шкале METAVIR — по данным фиброэластометрии печени). Нарушение толерантности к глюкозе. Белково-энергетическая недостаточность 2-й степени.

Сопутствующие диагнозы: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Недостаточность привратника. Гастрит антрального отдела желудка. Дуоденит. Бульбит.

У данного пациента подросткового возраста выявлены экзокринная панкреатическая недостаточность тяжелой степени, низкий нутритивный статус, комбинированное инфицирование дыхательных путей и осложнения заболевания. Годовые затраты на лекарственные препараты для данного пациента составили 3 961 766,1 руб. (табл. 13).

Соотношение затрат на лекарственные препараты для 3 пациентов представлено в табл. 14.

Таким образом, общая годовая стоимость лекарственных препаратов у пациента № 2 была выше в 4,6 раза по сравнению с таковой у пациента № 1, у пациента № 3 — в 6,6 раза выше, чем у пациента № 1, и в 1,4 раза выше, чем у пациента № 2.

Как видно из табл. 14, процентное соотношение затрат на лекарственные препараты для пациентов с МВ меняется в зависимости от течения заболевания. С появлением инфекции дыхательного тракта затраты на АБТ составили до 70 % от общих затрат на лекарственные препараты для пациента, на препараты для терапии полипозного синусита — 9 %, а затраты

Таблица 13
Годовая стоимость лекарственных препаратов и специализированного питания для пациента № 3; руб.
Table 13
The annual cost of medicines and special nutritional products for patient No.3 (in rubles)

Лекарственный препарат	Стоимость препарата, руб.
Базисное лечение (652 013,4 руб.)	
Дорназа-альфа (Пульмозим, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария)	351 276,6
Гипертонический раствор хлорида натрия с 0,1%-ным глюконатом натрия (Гианеб, Къези Фармацевтичи С.п.А., Италия)	142 848,0
Панкреатин (Креон, Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия) 25 тыс. ЕД № 20 (10 тыс. ед. / кг в день)	141 657,0
Ипратропия бромид (Беродуал, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия), раствор	15 632,6
Колекальциферол (Аквадетрим, Медана Фарма Акционерное Общество, Польша)	581,4
Ретинола ацетат (ОАО «Марбиофарм», Россия)	17,8
Противовоспалительная терапия	
Азитромицин (Сумамед – Плива Хрватска д.о.о., Республика Хорватия)	12 384,5
Терапия первичного высева <i>Achromobacter ruhlandii</i>	
Меропенем (Меронем, АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания)	142 152,2
Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол + Триметоприм] (Бисептол, Польша АО, Польша)	87,5
Терапия хронического высева <i>P. aeruginosa</i>	
Колистиметат натрия (Колистин, Грюненталь ГмбХ, Германия), 12 курсов по 30 дней	2 304 000,0
Внутривенная антибактериальная терапия, 4 курса в год (157 140,4 руб.)	
Цефтазидим (Фортум, ГлаксоСмитКляйн С.п.А., Италия)	122 939,6
Амикацин (ОАО «Синтез», Россия)	34 200,8
Терапия хронического полипозно-гнойного риносинусита (359 940,6 руб.)	
Дорназа-альфа (Пульмозим, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария)	351 276,6
Мометазона фураат (Назонэкс, Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия)	8 664,0
Терапия цирроза печени	
Урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк, Лозан Фарма ГмбХ, Германия)	25 302,0
Специализированное питание	
Нутризон эдванс Нутридринк + НУТРИНИДринк с пищевыми волокнами + Ликвиджен (Нутриция, Голландия)	304 269,7
Терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	
Эзомепразол (Нексиум, АстраЗенека АБ, Швеция)	4 475,8
Годовая стоимость лекарственных препаратов и специализированного питания, всего	3 961 766,1

Таблица 14

Соотношение затрат на лекарственные препараты в зависимости от возраста и течения муковисцидоза

Table 14

The ratio of medical costs by age and severity of cystic fibrosis

Лекарственные препараты	Пациент № 1		Пациент № 2		Пациент № 3	
	руб.	%	руб.	%	руб.	%
Для базисной ингаляционной терапии	487 201,1	86,4	505 849,1	18,8	509 757,2	12,9
Панкреатические ферменты	37 477,4	6,6	89 369,3	3,3	14 1657,0	3,6
Витамины	599,2	0,02	599,2	0,02	599,2	0,02
Для терапии инфекций	38 515,6	6,8	1 884 702,6	70,2	2 603 380,1	65,7
Противовоспалительная терапия	–	–	6 347,7	0,2	12 384,5	0,3
Для терапии полипозного синусита	–	–	–	–	359 940,6	9,1
Для терапии цирроза	–	–	–	–	25 302,0	0,6
Продукты для лечебного питания	–	–	199 413,6	7,4	304 269,7	7,7
Для терапии гастроэзофагеально-рефлюксной болезни	–	–	–	–	4 475,8	0,1
Всего	563 793,3	100	2 686 281,5	100	3 961 766,1	100

на продукты для лечебного питания — до 7,4–7,7 %. При этом снижается доля базисной ингаляционной терапии и панкреатических ферментов.

На рисунке продемонстрировано, что затраты на лекарственные средства для пациентов с МВ могут быть направлены только на базисное лечение, включающее ингаляционную муколитическую терапию препаратом дорназа альфа и 7%-ным гипертоническим раствором с 0,1%-ным глюкуроном натрия, заместительную терапию панкреатическими ферментами (пациент № 1). С присоединением инфекций дыхательных путей и соответственно АБТ затраты на терапию 1 больного значительно увеличиваются

(пациенты № 2 и 3). При необходимости терапии полипозного синусита затраты увеличиваются в основном за счет применения 2-й ингаляции препарата дорназа альфа, а при нутритивной терапии — примерно на 200–300 тыс. руб. в год.

При замене гипертонического раствора на маннитол затраты на базисное лечение могут увеличиться на 343,8 тыс. руб. в год. С учетом того, что маннитол зарегистрирован как лекарственное средство, в отличие от 7%-го гипертонического раствора с 0,1%-ным глюкуроном натрия, пациенты крайне заинтересованы в его использовании в связи с возможностью его закупок за счет средств региональных бюджетов.

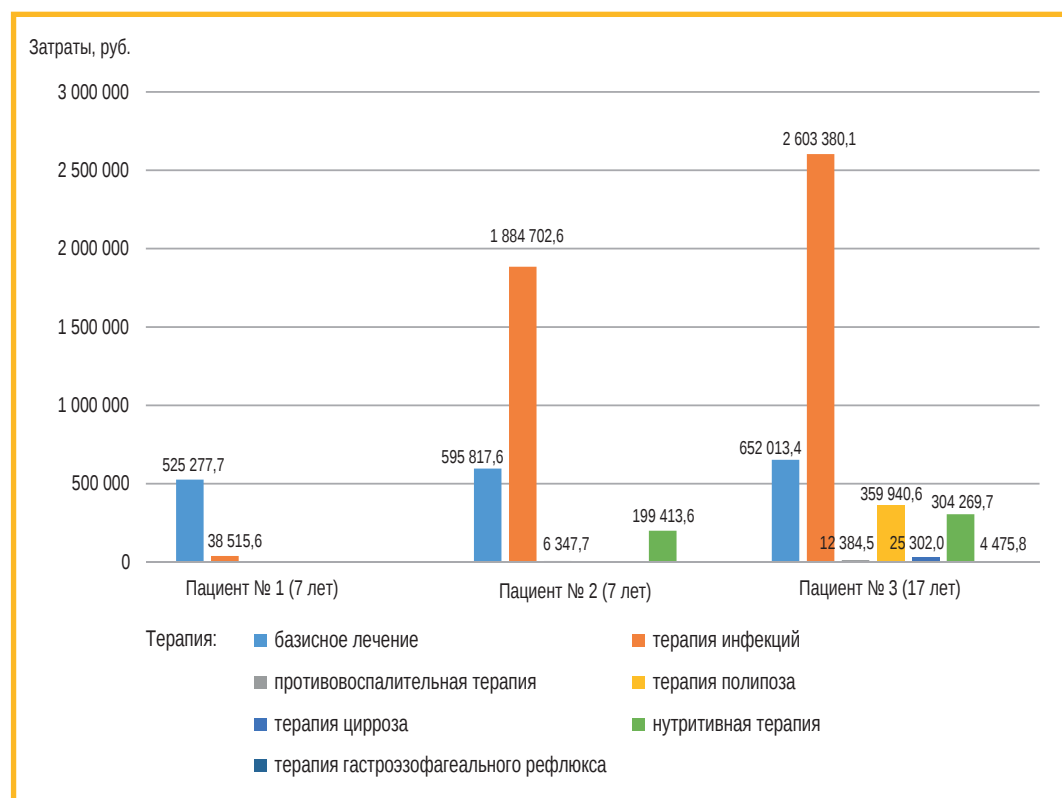


Рисунок.
Соотношение затрат на лекарственные препараты для пациентов с муковисцидозом различного течения
Figure. The ratio of medical costs for cystic fibrosis patients with different courses of the disease

Обсуждение

По результатам исследования показано, что стоимость терапии увеличивается с возрастом пациентов, присоединением инфекции дыхательного тракта и осложнений. На примере 3 гипотетических пациентов показано, что годовая стоимость возросла в 7 раз, при этом доля затрат на ингаляционную терапию муколитическими препаратами снизилась с 86,4 до 12,9 % на фоне увеличения стоимости АБТ.

В связи с высокой стоимостью терапии МВ, особенно АБТ, большую роль приобретает организация динамического наблюдения пациентов (≥ 4 раз в год) с проведением необходимого комплекса клинико-лабораторных и инструментальных исследований согласно клиническим рекомендациям [9]. Следует регулярно контролировать инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa* и другой патогенной микрофлорой при МВ и проводить эффективную своевременную эрадикационную АБТ. Помимо усугубления прогноза заболевания для каждого конкретного пациента, терапия хронической инфекции и осложнений МВ является высокозатратной для регионального и федерального бюджетов.

Полученные результаты могут быть использованы в качестве прогностических данных для будущих экономических оценок, поскольку при их помощи возможен более точный прогноз затрат на лечение пациентов с МВ.

Заключение

МВ является относительно дорогостоящим заболеванием для системы здравоохранения. Затраты на базисное лечение пациентов с МВ на моделях гипотетических пациентов разного возраста и с разным течением заболевания могут сильно различаться. Стоимость терапии МВ значительно увеличивается с возрастом и при инфицировании дыхательных путей пациента *P. aeruginosa*, в особенности с переходом ее в хроническую инфекцию, при полипозном синусите и развитии недостаточности нутритивного статуса.

Литература

- Scotet V., L'Hostis C., Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes*. 2020; 11 (6): 589. DOI: 10.3390/genes11060589.
- De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/APA.15155.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 Annual Data Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2019. Available at: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
- Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание Национального регистра. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Снежанского*. 2014; 93 (4): 44–55.
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2016. Доступно на: http://ostrovaru.com/biblioteka/Chiesi_consensus_new_A4.pdf
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2018.
- Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/372>
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Васильева Ю.И. Фармакоэкономическая эффективность некоторых современных методов терапии у детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (3): 32–37. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoekonomicheskaya-effektivnost-nekotoryh-sovremennyh-metodov-terapii-u-detey-s-mukovistsidozom/viewer>
- Gu Y., García-Pérez S., Massie J., van Gool K. Cost of care for cystic fibrosis: an investigation of cost determinants using national registry data. *Eur. J. Health Econ*. 2015; 16 (7): 709–717. DOI: 10.1007/s10198-014-0621-5.
- Jackson A.D., Jackson A.L., Fletcher G. et al. Estimating direct cost of cystic fibrosis care using Irish registry healthcare resource utilisation data, 2008–2012. *Pharmacoeconomics*. 2017; 35 (10): 1087–1101. DOI: 10.1007/s40273-017-0530-4.
- Smith A., Barry M. Utilisation, expenditure and cost-effectiveness of cystic fibrosis drugs in Ireland: a retrospective analysis of a national pharmacy claims database. *BMJ Open*. 2020; 10 (11): e040806. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040806.
- Heimeshoff M., Hollmeyer H., Schreyögg J. et al. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre. *Pharmacoeconomics*. 2012; 30 (9): 763–777. DOI: 10.2165/11588870-000000000-00000.
- van Gool K., Norman R., Delatycki M.B. et al. Understanding the costs of care for cystic fibrosis: an analysis by age and health state. *Value Health*. 2013; 16 (2): 345–355. DOI: 10.1016/j.jval.2012.12.003.
- Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Будзинский Р.М. и др. Анализ стоимости терапии обострений у детей с муковисцидозом в зависимости от нутритивного статуса. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63: (4): 148. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2018.
- Ягудина Р.И., Литвиненко М.М. Анализ «стоимости болезни» как базовый метод фармакоэкономических исследований различных уровней системы здравоохранения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014; (1): 55–59. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-stoimosti-bolezni-kak-bazovyy-metod-farmakoeconomicheskikh-issledovaniy-razlichnykh-urovney-sistemy-zdravoohraneniya>

konomicheskikh-issledovaniy-razlichnyh-urovney-sistemy-zdravoohraneniya/viewer

18. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. М.: Медпрактика-М; 2019.
 19. Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей. Клинические рекомендации. 2016. Доступно на: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Kistoznyj-fibroz-mukovistsidoz-u-detej-2016.pdf>
 20. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методология анализа затрат. *Фармакоэкономика: Теория и практика*. 2016; 4 (2): 3–14.
 21. Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др. Ингаляция комбинированного препарата 7%-го гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1%-ной гиалуроновой кислоты в составе комплексной терапии больных муковисцидозом: результаты российского наблюдательного исследования. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 436–444. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-436-444.
- Поступила 02.02.21**
Принята к печати: 24.02.21
- ## References
1. Scotet V., L'Hostis C., Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes*. 2020; 11 (6): 589. DOI: 10.3390/genes11060589.
 2. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020; 109 (5): 893–899. DOI: 10.1111/APA.15155.
 3. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., ed. [Cystic Fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
 4. Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Russian Federation cystic fibrosis patients Registry. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf (in Russian).
 5. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 Annual Data Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2019. Available at: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
 6. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. et al. [Cystic fibrosis in Russian Federation: the establishment of the National Registry]. *Pediatr. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 44–55 (in Russian).
 7. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2016. Available at: http://ostrovaru.com/biblioteka/Chiesi_consensus_new_A4.pdf (in Russian).
 8. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2018 (in Russian).
 9. [Cystic fibrosis: clinical guidelines. 2020]. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/372> (in Russian).
 10. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Vasil'eva Yu.I. [Pharmacoeconomic effectiveness of some modern methods of therapy in cystic fibrosis children]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2006; 3 (3): 32–37. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoeconomicheskaya-effektivnost-nekotoryh-sovremennyh-metodov-terapii-u-detej-s-mukovistsidozom/viewer> (in Russian).
 11. Gu Y., García-Pérez S., Massie J., van Gool K. Cost of care for cystic fibrosis: an investigation of cost determinants using national registry data. *Eur. J. Health Econ*. 2015; 16 (7): 709–717. DOI: 10.1007/s10198-014-0621-5.
 12. Jackson A.D., Jackson A.L., Fletcher G. et al. Estimating direct cost of cystic fibrosis care using Irish registry healthcare resource utilisation data, 2008–2012. *Pharmacoeconomics*. 2017; 35 (10): 1087–1101. DOI: 10.1007/s40273-017-0530-4.
 13. Smith A., Barry M. Utilisation, expenditure and cost-effectiveness of cystic fibrosis drugs in Ireland: a retrospective analysis of a national pharmacy claims database. *BMJ Open*. 2020; 10 (11): e040806. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040806.
 14. Heimeshoff M., Hollmeyer H., Schreyögg J. et al. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre. *Pharmacoeconomics*. 2012; 30 (9): 763–777. DOI: 10.2165/11588870-000000000-00000.
 15. van Gool K., Norman R., Delatycki M.B. et al. Understanding the costs of care for cystic fibrosis: an analysis by age and health state. *Value Health*. 2013; 16 (2): 345–355. DOI: 10.1016/j.jval.2012.12.003.
 16. Maksimycheva T.Yu., Kondratyeva E.I., Budzinskiy R.M. et al. [Analysis of the cost of treatment for exacerbations of children with cystic fibrosis depending on the nutritional status]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 63 (4): 148. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2018 (in Russian).
 17. Yagudina R.I., Litvinenko M.M. [Cost of illness analysis as a basic method of pharmacoeconomic study of the different levels of the health care system]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2014; (1): 55–59. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-stoimosti-bolezni-kak-bazovyy-metod-farmakoeconomicheskikh-issledovaniy-razlichnyh-urovney-sistemy-zdravoohraneniya/viewer> (in Russian).
 18. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al., eds. [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2017]. Moscow: Medpraktika-M; 2019 (in Russian).
 19. [Cystic fibrosis in children: Clinical guidelines. 2016]. Available at: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Kistoznyj-fibroz-mukovistsidoz-u-detej-2016.pdf> (in Russian).
 20. Yagudina R.I., Serpik V.G. [Methodology of cost analysis]. *Farmakoeconomika: Teoriya i praktika*. 2016; 4 (2): 3–14 (in Russian).
 21. Amelina E.L., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A. et al. [Inhaled combination of 7% hypertonic saline and 0.1% hyaluronic acid in therapy of patients with cystic fibrosis: results of a Russian observational study]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (4): 436–444. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-436-444 (in Russian)

Received: February 02, 2021

Accepted for publication: February 24, 2021

Информация об авторах / Author Information

Фурман Евгений Григорьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 221-86-15; e-mail: furman1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>)

Evgeniy G. Furman, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Academician E.A. Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: furman1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>)

Шадрина Вера Владиславовна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>)

Vera V. Shadrina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Academician E.A. Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>)

Максимычева Татьяна Юрьевна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.:

(499) 959-86-96; e-mail: t.y.leus@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>)

Tat'yana Yu. Maksimycheva, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (499) 959-86-96; e-mail: t.y.leus@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>)

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая отделением муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000000163950407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Head of Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000000163950407>)

Участие авторов

Фурман Е.Г. — научное руководство, участие в разработке концепции, анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи, написание статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы (20 %)

Шадрина В.В. — участие в разработке концепции, статистический анализ, анализ и интерпретация данных, написание статьи, согласие быть ответственным за все аспекты работы (30 %)

Максимычева Т.Ю. — анализ и интерпретация данных, написание статьи (10 %)

Шерман В.Д. — анализ и интерпретация данных; написание статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, согласие быть ответственным за все аспекты работы (15 %)

Кондратьева Е.И. — идея, научное руководство, разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных; написание статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы (25 %)

Authors Contribution

Furman E.G., scientific leadership, participation in the development of the concept, data analysis and interpretation; justifying of the manuscript, writing the article, reviewing critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, taking responsibility for all aspects of the work (20%)

Shadrina V.V., participation in the development of the concept, statistical analysis, data analysis and interpretation, writing the article, taking responsibility for all aspects of the work (30%)

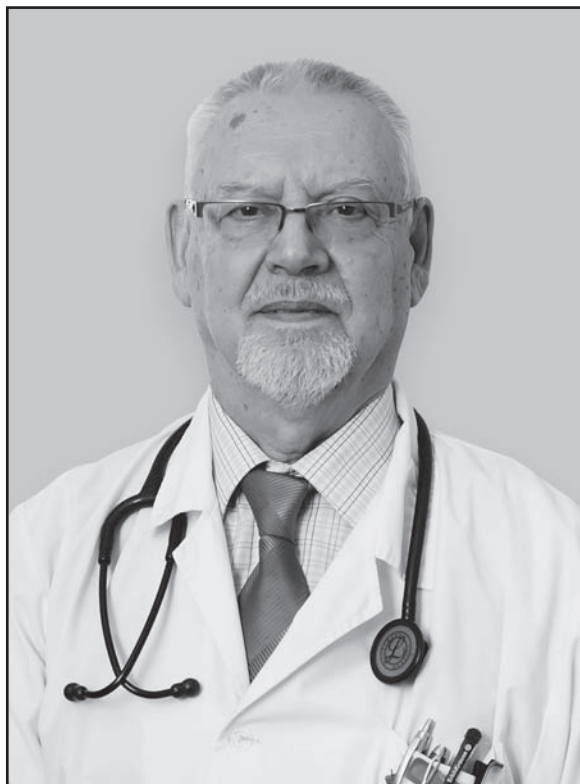
Maksimycheva T.Yu., data analysis and interpretation, writing the article (10%)

Sherman V.D., data analysis and interpretation; writing an article, reviewing critical intellectual content, taking responsibility for all aspects of the job (15%)

Kondratyeva E.I., idea, scientific leadership, concept development, design, data analysis and interpretation; writing the article, justifying the manuscript, reviewing critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, taking responsibility for all aspects of the work (25%)

Памяти Николая Ивановича Капранова

Memories of Nikolay I. Kapranov



08 марта 2021 г. на 81-м году жизни после тяжелой болезни ушел из жизни инициатор создания сети региональных центров диагностики и лечения больных муковисцидозом в стране, заслуженный деятель науки, профессор Николай Иванович Капранов.

Николай Иванович Капранов родился 05.01.41 в Моршанске Тамбовской области. В 1964 г. окончил педиатрический факультет 2-го Московского медицинского института имени Н.И.Пирогова.

В 1964–1967 гг. работал в качестве районного педиатра Усть-Алданского района Якутской АССР, куда был направлен по собственной инициативе. Основным достижением при этом явилось 2-кратное снижение детской смертности в районе. Через 40 с лишним лет (в 2010 г.) Николай Иванович и его супруга Евгения Ивановна за вклад в практическое здравоохранение Республики Саха (Якутия) были награждены почетными знаками и грамотами, о них написана глава в Республиканском историческом издании «Якутск-2010».

В 1967 г. Н.И.Капранов поступил в аспирантуру Научно-исследовательского института педиатрии Академии медицинских наук СССР (НИИ педиатрии АМН СССР). В 1970 г. досрочно подготовил и успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Респираторные и смешанные формы муковисцидоза

у детей», которая в дальнейшем отмечена именной премией имени М.С.Маслова.

В 1976–1989 гг. в период работы в пульмонологическом отделении НИИ педиатрии АМН СССР Николай Иванович, будучи включенным в состав бригады консультантов санитарной авиации при Министерстве здравоохранения СССР, неоднократно выезжал в качестве детского пульмонолога для оказания помощи больным в разные города России и союзных республик (Грузия, Азербайджан, Киргизия, Таджикистан, Казахстан). По заданию Министерства здравоохранения СССР Н.И.Капранов направлялся в качестве высококвалифицированного педиатра в Сомали (1975–1977) и Алжир (1980–1982).

Весь этот нелегкий путь помогала преодолевать супруга Евгения Ивановна, которая сопровождала и поддерживала Николая Ивановича и в Якутии, и во время нелегких командировок в Африку.

В 1982 г. по возвращении из заграничных командировок Н.И.Капранов продолжил работу над проблемой муковисцидоза в НИИ педиатрии АМН СССР. В 1987 г. успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Особенности течения муковисцидоза в России».

В течение 25 лет Н.И.Капранов являлся бессменным руководителем созданного в 1990 г. научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН (в настоящее время — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»). Н.И.Капранов являлся одним из организаторов Республиканского центра муковисцидоза, созданного на базе Российской детской клинической больницы Росздрава. В том же 1990 г. центр принял первых пациентов. Благодаря созданной Николаем Ивановичем службе помощи больным муковисцидозом и организации амбулаторного наблюдения состояние больных оставалось под контролем, функция легких и микробный пейзаж оценивались вовремя.

Научные изыскания Н.И.Капранова большей частью касались генетических аспектов муковисцидоза, разработки эффективных методов диагностики, лечения, реабилитации и медико-социальной адаптации больных. Значимость и необходимость микробиологического контроля, эпидемиологическое значение ряда микробных патогенов показаны по результатам совместной работы с лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, при этом разработан алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких, с помощью которого появилась возможность не только выявить возбудитель, но и обнаружить эпидемически значимые

штаммы. Благодаря разработанным схемам терапии пациентов, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*, появилась возможность контролировать тяжелые легочные инфекции.

Усилиями Н.И.Капранова и его учеников у пациентов с муковисцидозом и хронической синегнойной инфекцией снизились частота обострений хронического бронхита, кратность курсов парентеральной и пероральной антисинегнойной терапии на фоне длительного применения специальных форм ингаляционных антибактериальных препаратов. Впервые в России внедрены новейшие муколитические препараты, в т. ч. дорназа альфа, при использовании которой у пациентов с муковисцидозом значительно улучшились функция легких и качество жизни. Впервые Н.И.Капрановым изучена патология ЛОР-органов и ее клиническое значение в поддержании хронического микробно-воспалительного процесса в легких при муковисцидозе.

В 2011 г. благодаря совместным усилиям профессора Н.И.Капранова и академика А.Г.Чучалина создан национальный регистр больных муковисцидозом, данные которого вошли в Европейский регистр. Итогом целенаправленной деятельности Н.И.Капранова явилось создание на базе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» научно-клинического отдела муковисцидоза. Благодаря внедрению нового алгоритма лечения значительно увеличился средний возраст больных, которые стали переходить во взрослую поликлиническую сеть, у детей появилась возможность учиться в обычных школах, поступать и заканчивать вузы, девушки с муковисцидозом выходят замуж, рожают и воспитывают детей.

Н.И.Капранов регулярно выезжал в регионы России и страны СНГ для создания региональных и межрегиональных центров МВ и оказания научной, организационно-методической и консультативной помощи. Благодаря работе Н.И.Капранова по ранней диагностике и созданию новейших терапевтических режимов муковисцидоз в нашей стране перестал быть только педиатрической проблемой и получил статус хронической патологии взрослых.

Наряду с плодотворной научной, учебной, организационно-методической и консультативной деятельностью Н.И.Капранов проводил большую общественную работу, являлся членом Ученого совета ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», Европейского научного комитета, Европейского общества по муковисцидозу, Европейского респираторного общества. В 2010 г. организовал и до 2015 г. занимал пост председателя Общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом».

В соответствии с указом Президента РФ Николай Иванович являлся научным стипендиатом (1994–2003); в 2002 г. отмечен дипломом Первой национальной премии «Лучшим врачам России» — «Призвание»

в номинации «За создание нового метода лечения»; 26.06.03 получил почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

В отечественных и зарубежных журналах и сборниках научных Конгрессов по проблеме муковисцидоза Н.И.Капрановым опубликовано более 350 научных работ. В 1974 г. вышла в свет первая монография «Муковисцидоз у детей»; в монографии Н.И.Капранова и С.В.Рачинского (1985) обобщены результаты многолетних научных исследований и клинических наблюдений на достаточно обширном контингенте детей с муковисцидозом. В 2014 г. издана монография «Муковисцидоз», соавторами которой явились ученики Н.И.Капранова. Николаем Ивановичем написаны главы о муковисцидозе в 6 монографиях, 4 учебниках и учебных пособиях, изданы 3 методических рекомендации, главы консенсусов по различным специальностям.

Вместе со своими ученицами профессорами Е.И.Кондратьевой и Н.Ю.Каширской Николай Иванович являлся координатором проекта национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2016; 2019), ставшего единственным полным руководством по диагностике и лечению муковисцидоза, принятым большинством специалистов по муковисцидозу в Российской Федерации на основании современных международных рекомендаций. В дальнейшем на основе национального консенсуса созданы клинические рекомендации (2016, 2019, 2020).

Под руководством Н.И.Капранова подготовлены и защищены 9 докторских и 22 кандидатских диссертаций.

Профессора Н.И.Капранова хорошо знали и любили в странах бывшего СНГ и за рубежом, он выступал с лекциями по проблемам муковисцидоза, консультировал больных. На ежегодных европейских конференциях с многочисленными докладами выступали ученики в составе научных групп, возглавляемых Н.И.Капрановым. В настоящее время его ученики и последователи активно продолжают традиции международного сотрудничества и оказания помощи региональным центрам.

Врач — это не профессия, это — призвание. Николай Иванович говорил о деле своей жизни так: «Это как раз тот случай, когда не ты выбираешь дело всей твоей жизни, а оно тебя. И я благодарен судьбе, что мое призвание педиатра и мой научный потенциал были с полной отдачей реализованы на благо больных с тяжелейшим наследственным заболеванием — муковисцидозом».

Многочисленные ученики, коллеги и последователи Николая Ивановича, продолжающие дело его жизни в разных регионах нашей страны, выражают искренние соболезнования его родным и близким. Н.И.Капранов навсегда останется в наших сердцах как учитель, российский врач и ученый, мудрый советчик, добрый и отзывчивый человек.

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсульные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

— профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

— в рамках национального календаря профилактических прививок;

— у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);

— повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

— острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет — в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы — с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Транспортировать при температуре от 2°С — 25°С. Не замораживать.

Допускается транспортирование при температуре выше 2-8°С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Капл Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.

2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.

2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru

3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор):

109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.



Опередите прогрессирование МУКОВИСЦИДОЗА

Начинайте терапию раньше

Ключевые цели терапии



Препарат ОРКАМБИ® (ивакафтор+лумакафтор) –

это первый препарат для патогенетической терапии МВ у пациентов в возрасте 6 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* гена *CFTR*⁴

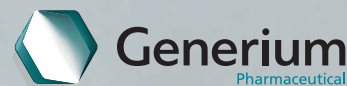
Данный лекарственный препарат является объектом мониторинга информации по фармакобезопасности. Это позволит быстро получить новую информацию по безопасности препарата. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях по телефону: **+7 (800) 551-04-02**



ОРКАМБИ®
(ивакафтор+лумакафтор)
125мг+100мг/125мг+200мг, таблетки

Тигераза®

Дорназа альфа



Свобода дыхания!

- СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ
МОКРОТЫ¹
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ
ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ^{2,3}
- СНИЖАЕТ РИСК
ВОЗНИКНОВЕНИЯ
ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ^{2,3}

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тигераза®

Регистрационный номер: ЛП-005537. **Международное непатентованное название:** дорназа альфа. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Фармакотерапевтическая группа:** отхаркивающее муколитическое средство. **Код АТХ:** R05CB13. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 40 % от нормы с целью улучшения функции легких. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период грудного вскармливания. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** раствор в ампулах предназначен только для разового ингаляционного применения. Препарат Тигераза® нельзя разводить или смешивать с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям препарата Тигераза® или другого компонента смеси. 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы — 2,5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. Правила проведения ингаляции: препарат Тигераза® можно вводить с помощью джет-небулайзера с компрессором многоразового использования, кроме ультразвуковых, поскольку они могут инактивировать действующее вещество препарата или не обеспечить необходимой степени распыления жидкости. **Побочное действие:** Нежелательные реакции при лечении дорназой альфа возникают редко (<1/1000), в большинстве случаев слабо выражены, носят преходящий характер и не требуют коррекции дозы. Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: изменение голоса, одышка, фарингит, ларингит, ринит (все неинфекционной природы), инфекции дыхательных путей, в том числе вызванные *Pseudomonas*, увеличение бронхиального секрета. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница. Общие расстройства: боль в груди (плевральная/некардиогенная), пирексия, головная боль. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение показателей функции дыхания. Пациенты, у которых возникают нежелательные явления, совпадающие с симптомами муковисцидоза, могут, как правило, продолжать применение дорназы альфа. Нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались у очень небольшого числа пациентов, а частота прерывания терапии была сходной с назначением плацебо (2%) и дорназы альфа (3%). **Формы выпуска:** по 2,5 мг/2,5 мл раствора для ингаляций в ампулах полимерных, изготовленных методом термической экструзии, 6 ампул полимерных — в светозащитном пакете из комбинированного материала. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

1. Shak S, Capon DJ, Hellmich R et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. Proceedings of the National Academy of Science — USA 1990; 87: 9188-9192. (Труды национальной академии наук США 1990; 87:9188-9192) 2. J.M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139:813-820. (Журнал педиатрии, 2001; 139:813-820). 3. Амелина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность бионалогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы //Пульмонология. — 2020. — Т. 29. — №. 6. — С. 695-706.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Генериум»; 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10; тел.: +7(495) 988-47-94; www.generium.ru





PARI - ОПТИМАЛЬНЫЕ РЕШЕНИЯ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ



- Ингаляционная система **PARI SINUS** с 2 небулайзерами **PARI LC SPRINT®** – для верхних и нижних отделов респираторного тракта
- Ингаляционная система **PARI JuniorBOY® SX** с небулайзером **PARI LC Sprint® Junior** и силиконовой маской с переходником – для детей первых лет жизни. Оптимизированный по размеру частиц аэрозоль с учетом особенностей дыхательных путей ребенка
- **VELOX®** – бесшумный мобильный электронно-сетчатый небулайзер. Можно учиться, работать и путешествовать не прерывая лечение
- **PARI o-PEP, PARI PEP S** – проверенные временем системы для мобилизации бронхиального секрета



www.parimesh.ru
www.pari.com.ru, www.parinbuliser.ru
Уполномоченный представитель в Российской Федерации:
ООО «**ПАРИ** синергия в медицине»
тел./факс: +7 495 981 88 60

Сделано в Германии

On-line консультации,
заказ в интернет-магазине
и услуга «обратный звонок»
доступны на нашем сайте
www.parinbuliser.ru



РЕКЛАМА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Ингасалин®

**РАСТВОР
для ингаляций
гипертонический стерильный**



УСКОРЯЕТ

отхождение вязкого секрета
из дыхательных путей



ВОССТАНАВЛИВАЕТ

мукоцилиарный
транспорт



ЗАЩИЩАЕТ

легочную ткань
от действия ферментов

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Заболевания респираторной системы, которые сопровождаются тяжелым отделением вязкого секрета (мокроты) в дыхательных путях:

- острый бронхит
- обострение хронического бронхита
- бронхоэктатическая болезнь
- муковисцидоз

