

ISSN 0869-0189

# П УЛЬМОНОЛОГИЯ

## PUL'MONOLOGIYA

### RUSSIAN PULMONOLOGY

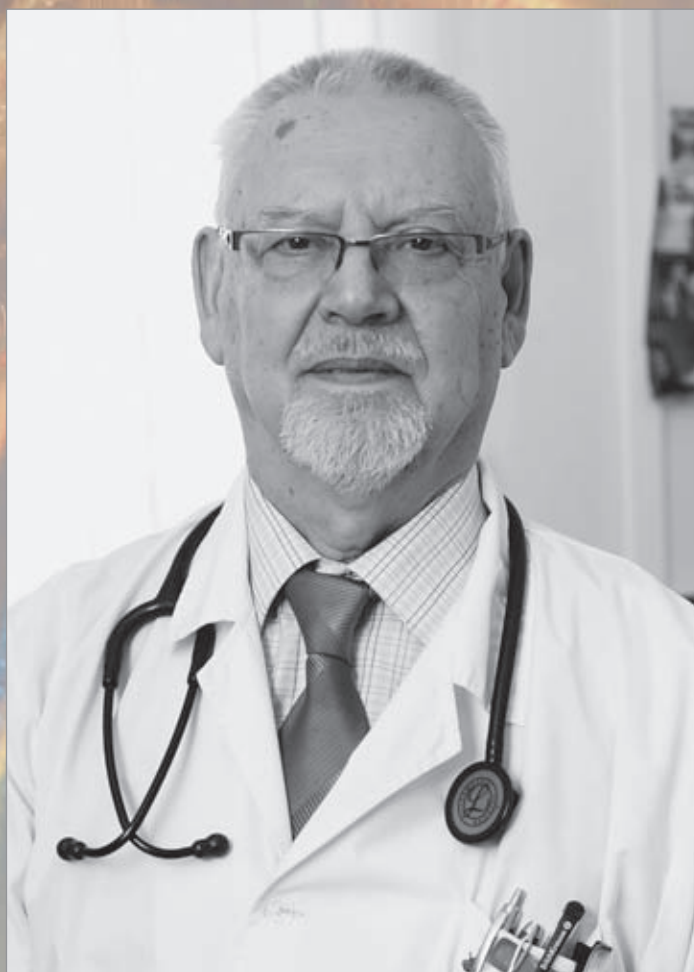
Том 34, № 2, 2024



ДНК-диагностика наследственных заболеваний респираторного тракта

Клинические особенности первичной цилиарной дискинезии с наличием или без синдрома Картагенера

Организация помощи и комплексная 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 ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова»; заместитель директора по научной работе ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области

## Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Участниками I Национального конгресса по наследственным заболеваниям легких с международным участием подготовлен специализированный выпуск журнала, посвященный, как и программа конгресса, редким нозологиям, проявляющимся не только респираторными симптомами. Научная программа конгресса охватывает ряд таких тем, как классификация и современные подходы к диагностике наследственных заболеваний респираторного тракта; молекулярная диагностика; международные и российские регистры пациентов; современные подходы к терапии заболеваний, сопровождающихся бронхоэктазами; муковисцидоз (МВ) как модель орфанных заболеваний; наследственные интерстициальные заболевания; болезни накопления; первичный спонтанный пневмоторакс и др.

Орфанные болезни рассматриваются как вызов современной медицине, а качество оказания медицинской помощи при этом свидетельствует об уровне развития страны; примерно 70 % из них являются генетически опосредованными и, как еще недавно считалось, неизлечимыми. Чаше они проявляются в детском возрасте, поэтому педиатры порой лучше информированы о генетических заболеваниях. В 30 % случаев орфанные болезни манифестируют в старшем возрасте, при этом взрослые люди до появления симптомов не подозревают о наличии у них редкого заболевания. Врачи общей практики не всегда своевременно распознают симптомы редких болезней, а специалисты-пульмонологи недостаточно осведомлены об особенностях их диагностики.

Так, *С.И.Куцев и соавт.* надеются, что информация, представленная в статье «ДНК-диагностика наследственных заболеваний респираторного тракта», будет интересна широкому кругу специалистов, кроме того, в 2024 г. пациенты с МВ и ПЦД могут получить это исследование бесплатно в рамках программ ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова».

Изучение бронхоэктазов является одним из трендов развития респираторной медицины, особенно после пандемии коронавирусной инфекции и расширенного применения компьютерной томографии. Необходимо отметить своевременность появления статьи *С.Н.Авдеева и соавт.* «Бронхоэктазы: обзор литературы при подготовке клинических рекомендаций 2024 года», подготовленной группой экспертов разных специальностей и основанной на новейших исследованиях в этой области.

Ряд статей выпуска посвящены самому частому из редких заболеваний — МВ, а также патологии со сходной клинической картиной — ПЦД. Так, публикации *В.В.Шадринной и соавт.* «Результаты проспективного открытого наблюдательного исследования применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии у пациентов с муковисцидозом» и *Е.И.Кондратьевой и соавт.* «Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение» будут несомненно актуальны для врачей, работающих с пациентами данной категории.

В публикации *Н.А.Карчевской и соавт.* «Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина» содержатся полезные для пульмонологов новейшие сведения о диагностике и терапии орфанных заболеваний.

В статье *Д.Ю.Овсянникова и соавт.* «Врожденная альвеолярная дисплазия и альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен: клинико-морфологические сопоставления» подчеркивается, что в диагностике редких заболеваний у детей с врожденной альвеолярной и альвеолярно-капиллярной дисплазией с аномальным расположением легочных вен решающую роль играют данные патологоанатомического исследования.

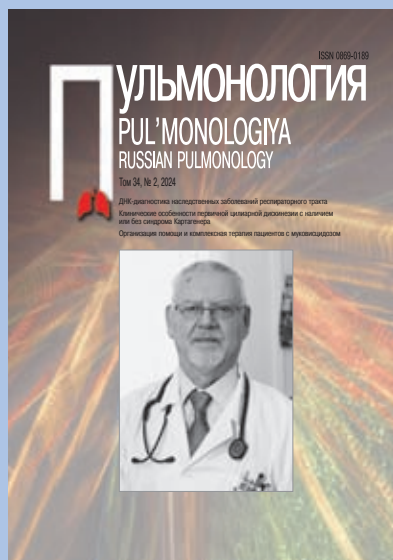
В статье *Г.Л.Шумковой и соавт.* «Особенности течения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом на фоне таргетной терапии CFTR-модуляторами» показано, что на фоне терапии CFTR-модуляторами происходит изменение привычной клинической картины течения МВ в полости носа, глотки и гортани.

Собственным опытом делятся *О.Г.Пятеркина и соавт.* в работе «Региональный опыт наблюдения за детьми с муковисцидозом, получающими таргетную терапию, в Республике Татарстан». Отмечено, что на фоне таргетной терапии повышаются функциональные возможности организма.

Коллектив авторов спецвыпуска надеется привлечь внимание специалистов в области респираторной медицины к орфанным заболеваниям легких и в дальнейшем продолжить обсуждение новых возможностей по их диагностике и терапии, а также разбор редких клинических случаев.

*Е.И.Кондратьева*





Николай Иванович Капранов  
(1941–2021). Фотопортрет  
Описание см. на стр. 302–303

## 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](mailto:pulmo@pulmonology.ru)  
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучверя Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 05.04.2024

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, макет, 2024

Использование материалов журнала в коммерческих целях  
возможно только по согласованию с редакцией

# Содержание

## Передовая статья

Куцев С.И., Щагина О.А., Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И.

ДНК-диагностика наследственных заболеваний респираторного тракта . . . . . 151

## Клинические рекомендации

Авдеев С.Н., Кондратьева Е.И., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Анаев Э.Х.,  
Мизерницкий Ю.Л., Лямин А.В., Зырянов С.К., Гембицкая Т.Е., Тарабрин Е.А.,  
Селимзянова Л.Р., Куцев С.И.

Бронхоэктазы: обзор литературы при подготовке клинических рекомендаций 2024 года . . 158

## Оригинальные исследования

Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л.

Клинико-генетические параллели у детей с первичной цилиарной дискинезией . . 176

Киян Т.А., Смирнихина С.А., Демченко А.Г., Вейко Р.В., Кондратьева Е.И.

Новая компьютерная программа автоматизированного анализа движения  
цилиарного эпителия респираторного тракта для диагностики первичной  
цилиарной дискинезии . . . . . 184

Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мерзоева З.М., Карпова О.А., Брагина Е.Е.,  
Рыжкова О.П., Попова В.М., Старинова М.А., Черных В.Б.

Сравнительная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией  
с наличием или без синдрома Картагенера . . . . . 194

Шадрина В.В., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Красовский С.А.,  
Амелина Е.Л., Орлов А.В., Пинегина Ю.С., Лаврова А.Е., Тришина С.В.,  
Абдулганиева Д.И., Семькин С.Ю., Власова А.В.

Результаты проспективного открытого наблюдательного исследования  
применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии  
у пациентов с муковисцидозом . . . . . 206

Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Шерман В.Д.

Эффективность и безопасность тройной терапии (элексафтор / тезакафтор /  
ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение . . . . . 218

## Лекции

Карчевская Н.А., Белевский А.С.

Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина . . . . . 225

## Организация здравоохранения

Павлинова Е.Б., Сафонова Т.И., Киришина И.А., Медведева Д.А., Корнеева Т.Ю.,  
Басюкова Н.А., Шведякова А.А.

Опыт работы Центра муковисцидоза Омской области . . . . . 231

## Заметки из практики

Овсянников Д.Ю., Мирошниченко В.П., Давыдов И.С., Абрамян М.А., Горев В.В.,  
Талалаев А.Г., Семин Ю.И., Стрельникова В.А., Туманова Е.Л.

Врожденная альвеолярная дисплазия и альвеолярно-капиллярная дисплазия  
с аномальным расположением легочных вен: клинико-морфологические  
сопоставления . . . . . 238

Симонова О.И., Селимзянова Л.Р., Симонова А.Ю., Горинова Ю.В., Кустова О.В.,  
Лазарева А.В., Платонова М.М., Вишнева Е.А., Босенко Ю.А.

Первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера): случай поздней  
диагностики и катаральное наблюдение . . . . . 248

Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Крылова Н.А.

Особенности течения хронического риносинусита у взрослых больных  
муковисцидозом на фоне таргетной терапии CFTR-модуляторами . . . . . 257

## Краткие сообщения

Краснова М.Г., Мокроусова Д.О., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Шерман В.Д.,  
Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В.

Изучение функциональной активности канала CFTR у пациента с генотипом  
[L467F;F508del]/W1310X . . . . . 264

Мустафин Р.И., Кустова О.В., Симонова О.И., Аникин А.В.

Первый опыт применения магнитно-резонансной томографии в визуализации  
легких у детей с муковисцидозом: возможности и перспективы . . . . . 271

Пятеркина О.Г., Карпова О.А., Бегиева Г.Р., Зиннатуллин И.Р., Закиров И.И.

Региональный опыт наблюдения за детьми с муковисцидозом, получающими  
таргетную терапию, в Республике Татарстан . . . . . 277

Мельяновская Ю.Л.

Вклад метода определения разницы кишечных потенциалов в оценку  
эффективности применения CFTR-модуляторов при муковисцидозе . . . . . 283

Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Максимычева Т.Ю., Сорокин А.С.

Диагностика и профилактика остеопороза у детей с муковисцидозом . . . . . 289

Крылова Н.А., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л.

Нутритивная поддержка взрослых больных муковисцидозом, получающих  
патогенетическое лечение . . . . . 295

## Юбилей

Владимир Юрьевич Мишин. К 75-летию со дня рождения . . . . . 300

## Некролог

Памяти Светланы Александровны Собченко . . . . . 301

## Памяти ученого

Памяти Николая Ивановича Капранова . . . . . 302

# Contents

## Editorial

- Kutsev S.I., Shchagina O.A., Melyanovskaya Yu.L., Kondratyeva E.I.*  
DNA-based diagnostics of hereditary diseases of the respiratory tract ..... 151

## Clinical guidelines

- Avdeev S.N., Kondratyeva E.I., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Anaev E.Kh., Mizernitskiy Yu.L., Lyamin A.V., Zyryanov S.K., Gembitskaya T.E., Tarabrin E.A., Selimzyanova L.R., Kutsev S.I.*  
Bronchiectasis: literature review for preparation of 2024 clinical guidelines ..... 158

## Original studies

- Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L.*  
Parallels between clinical and genetic characteristics in children with primary ciliary dyskinesia. . 176
- Kyian T.A., Smirnikhina S.A., Demchenko A.G., Veiko R.V., Kondratyeva E.I.*  
A new software for automated analysis of respiratory tract ciliary epithelium movement for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia ..... 184
- Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Merzhoeva Z.M., Karpova O.A., Bragina E.E., Ryzhkova O.P., Popova V.M., Starinova M.A., Chernykh V.B.*  
Comparative characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia with or without Kartagener's syndrome ..... 194
- Shadrina V.V., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Orlov A.V., Pinegina Yu.S., Lavrova A.E., Trishina S.V., Abduganieva D.I., Semykin S.Yu., Vlasova A.V.*  
Results of a prospective open observational study of the use of dornase alfa as part of complex therapy in patients with cystic fibrosis ..... 206
- Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V., Fatkhullina I.R., Sherman V.D.*  
Efficacy and safety of triple therapy (elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up ..... 218

## Lectures

- Karchevskaya N.A., Belevskiy A.S.*  
 $\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency ..... 225

## Healthcare management

- Pavlina E.B., Safonova T.I., Kirshina I.A., Medvedeva D.A., Korneeva T.Yu., Basyukova N.A., Shevlyakova A.A.*  
Experience of the Center for cystic fibrosis in the Omsk Region ..... 231

## Clinical cases

- Ovsyannikov D.Yu., Miroshnichenko V.P., Davydov I.S., Abramyan M.A., Gorev V.V., Talalayev A.G., Semina Yu.I., Strel'nikova V.A., Tumanova E.L.*  
Congenital alveolar dysplasia and alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: clinical and anatomical comparisons ..... 238
- Simonova O.I., Selimzyanova L.R., Simonova A.Yu., Gorinova Yu.V., Kustova O.V., Lazareva A.V., Platonova M.M., Vishneva E.A., Bosenko Yu.A.*  
Primary ciliary dyskinesia (Kartagener syndrome): a case of late diagnosis and follow-up ..... 248
- Shumkova G.L., Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Krylova N.A.*  
Chronic rhinosinusitis in adult patients with cystic fibrosis receiving CFTR modulators ..... 257

## Brief reports

- Krasnova M.G., Mokrousova D.O., Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L., Sherman V.D., Bukharova T.B., Goldshtein D.V.*  
Functional activity of the CFTR channel in a patient with the [L467F;F508del]/W1310X genotype ..... 264
- Mustafin R.I., Kustova O.V., Simonova O.I., Anikin A.V.*  
The first experience of using magnetic resonance tomography for lung imaging in children with cystic fibrosis: opportunities and prospects ..... 271
- Pyaterkina O.G., Karpova O.A., Begieva G.R., Zinnatullin I.R., Zakirov I.I.*  
Regional experience in monitoring children with cystic fibrosis on targeted therapy in the Republic of Tatarstan ..... 277
- Melyanovskaya Yu.L.*  
Contribution of the intestinal current measurement method to assessment of the efficacy of CFTR modulators in cystic fibrosis ..... 283
- Zhekaite E.K., Odinaeva N.D., Voronkova A.Yu., Maksimychева T.Yu., Sorokin A.S.*  
Diagnosis and prevention of osteoporosis in children with cystic fibrosis ..... 289
- Krylova N.A., Amelina E.L., Krasovsky S.A., Shumkova G.L.*  
Nutritional support for adult cystic fibrosis patients receiving targeted treatment ..... 295

## Anniversaries

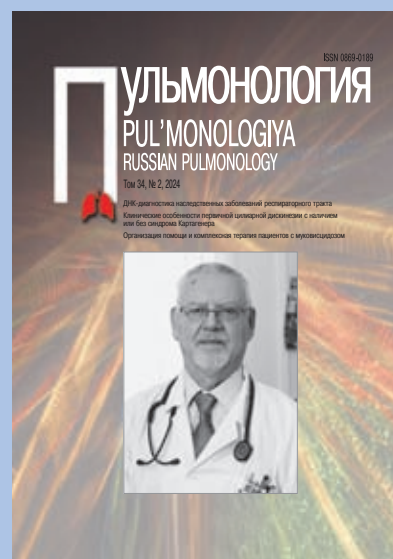
- Vladimir Yu. Mishin. To the 75<sup>th</sup> birthday ..... 300

## Obituary

- Memories of Svetlana A. Sobchenko ..... 301

## In memory of the scientist

- In memory of Nikolay I. Kapranov ..... 302



Nikolay I. Kapranov (1941 – 2021).  
Photo portrait  
Description see page 302 – 303

## 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](mailto: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 05.04.2024  
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  
© Pul'monologiya, layout, 2024  
The journal materials can be used for commercial purposes  
only with approval of the editorial office

## 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 – Авдеев Сергей Николаевич,

д. м. н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», профессор по научной и инновационной работе, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (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 кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова; генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

## Члены редакционной коллегии

**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. Людвига Больцмана (Вена, Австрия)

**Васильева Ирина Анатольевна,** д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, президент Российского общества фтизиатров, президент Ассоциации фтизиатров, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

**Васильева Ольга Сергеевна,** д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф.Измерова (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 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, эксперт научно-технической сферы ФГБНУ «НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультативный центр экспертизы» Минобрнауки России (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)

## 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 – Sergey N. Avdeev,** Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Vice-Rector for Research and Innovation, Head of Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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)

### 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, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; General Director of LLC PULMONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

## Editorial Members

**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, Director, National Medical Research Center for Phthysiology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia, President of the Russian Society of Phthysiology, President of the Association of Phthysiology, Chief Freelance Phthysiology, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

**Ol'ga S. Vasil'eva,** Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Professor, Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health" (Moscow, Russia)

**Aleksandr A. Vizel',** Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthysiatrists, 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 the Department of Allergology and Clinical Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Vice President of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Member of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Expert in the Scientific and Technical Field of the Scientific Research Institute – Federal Research Centre for Projects Evaluation and Consulting Services, Ministry of Education and Science of Russia (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)



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

**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, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Почетный доктор университета (Санкт-Петербург, Россия)

**Козлов Роман Сергеевич**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки, 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 исследований 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)

**Миравитлс 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 (PVRI) (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)

**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)

**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 the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Education, Director of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, FSBEI HE I.P.Pavlov SPbSMU MOH Russia, Honorary Doctor of the University (St. Petersburg, Russia)

**Roman S. Kozlov**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, 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.Javakishvili 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 RegionI 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)

**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)

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

**Черняев Андрей Львович**, д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, 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)

**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, член-корр. РАН, 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)

**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)

**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)

**Natal'ya E. Chernenkovskaya**, 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 the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Honored Doctor 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)

**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, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, 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)

**Vasilii 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)

**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)

# ДНК-диагностика наследственных заболеваний респираторного тракта

С.И.Куцев, О.А.Шагина, Ю.Л.Мельяновская , Е.И.Кондратьева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

## Резюме

При диагностике орфанных заболеваний (ОЗ) легких часто требуется проведение специфических тестов, а лечение затруднено из-за проблем с пониманием механизмов развития заболевания и низкой частотой встречаемости, а если терапия разработана, то она является весьма дорогостоящей. **Целью** работы явилось представление современных подходов к генетической диагностике наследственных заболеваний респираторного тракта. **Заключение.** ОЗ могут встречаться в практике врача любой специальности. Появление новых методов поддерживающей и таргетной терапии ОЗ легких диктует необходимость орфанной настороженности со стороны как детских, так и взрослых пульмонологов. Для грамотного ведения таких пациентов необходимо знание основ генетики и современных возможностей ДНК-диагностики, а также тесное сотрудничество врачей различных специальностей и лабораторий.

**Ключевые слова:** генетическая диагностика, наследственные заболевания респираторного тракта.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

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

© Куцев С.И. и соавт., 2024

Для цитирования: Куцев С.И., Шагина О.А., Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И. ДНК-диагностика наследственных заболеваний респираторного тракта. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 151–157. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-151-157

# DNA-based diagnostics of hereditary diseases of the respiratory tract

Sergey I. Kutsev, Olga A. Shchagina, Yuliya L. Melyanovskaya , Elena I. Kondratyeva

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

## Abstract

The diagnosis of orphan lung diseases often requires specific tests, and treatment is difficult due to problems in understanding the mechanisms of disease development and low incidence. When a therapy is developed, it is very expensive. **The aim** of the article was to present modern approaches for the genetic diagnosis of hereditary respiratory diseases. **Conclusion.** A physician of any specialty can encounter an orphan disease in clinical practice. The emergence of new methods for the maintenance and targeted therapy of orphan lung diseases necessitates alertness of both pediatric and adult pulmonologists. Competent management of such patients requires knowledge of the basics of genetics and the modern possibilities of DNA diagnostics, as well as close interdisciplinary cooperation between physicians of different specialties and laboratories.

**Key words:** genetic diagnosis, hereditary diseases of the respiratory tract.

**Conflict of interests.** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding.** The work was carried out within the state assignment for the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation

© Kutsev S.I. et al., 2024

For citation: Kutsev S.I., Shchagina O.A., Melyanovskaya Yu.L., Kondratyeva E.I. DNA-based diagnostics of hereditary diseases of the respiratory tract. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 151–157 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-151-157

Болезни дыхательной системы отличаются широкой распространенностью и вносят весомый вклад в заболеваемость и смертность. Частота орфанных заболеваний (ОЗ) оценивается 5 случаев на 10 000 населения. Симптомы и функциональные нарушения при редких заболеваниях легких схожи с таковыми при распространенных заболеваниях респираторного тракта. Они могут поражать только легкие (например, идиопатический легочный фиброз) или другие системы организма

(например, системный склероз). Диагностика этих болезней может быть сложной задачей из-за того, что врачи редко встречаются с ОЗ и не имеют соответствующего опыта и знаний, помогающих заподозрить иную патологическую форму и выполнить дифференциальную диагностику.

При диагностике ОЗ легких часто требуются специфические тесты, патогенетическое лечение в большинстве случаев не разработано из-за недостаточного



понимания механизмов развития заболевания и низкой встречаемости, а если такая терапия разработана, то она является весьма дорогостоящей.

Многие, но далеко не все ОЗ легких являются генетическими, т. е. вызваны изменениями в ДНК и передаются по наследству [1]. Другие формы редких заболеваний легких могут быть вызваны инфекциями, тяжелым гастроэзофагеальным рефлюксом, другими болезнями или их лечением, воздействием окружающей среды и дебютировать в любом возрасте. Хотя существует множество причин редких заболеваний органов дыхания, большинство из них в конечном итоге приводят к одинаковым изменениям легких: повреждаются альвеолы, где происходит обмен кислорода, более крупные дыхательные пути — бронхи и бронхиолы, по которым воздух поступает в легкие.

Наследственные заболевания — это состояния, которые вызваны генетическими мутациями или аномалиями, передающимися потомству от одного или обоих родителей. Исчерпывающего списка ОЗ легких нет, однако с обширной базой данных можно ознакомиться на сайте [www.orpha.net](http://www.orpha.net). Общие признаки и симптомы наследственных заболеваний легких у пациентов хорошо известны:

- низкий рост или дефицит массы тела;
- частое и / или затрудненное дыхание;
- хронический или рецидивирующий кашель;
- хрипы или крепитация при дыхании;
- одышка во время физических упражнений или нагрузок, во время еды (у младенцев);
- рецидивирующие респираторные инфекции (пневмония, бронхит);
- возможен респираторный дистресс-синдром и / или проблемы с дыханием при рождении, а также другие симптомы, связанные с конкретными состояниями [2].

Генетические заболевания могут передаваться от родителей к детям, а также возникать случайным образом из-за появления мутации *de novo*. Другие редкие заболевания могут быть вызваны нарушениями в работе иммунной системы. Для некоторых ОЗ после активного изучения становится доступно эффективное патогенетическое лечение — так в последние несколько лет произошло с идиопатической легочной гипертензией.

Молекулярная биология изучает связь между генетической информацией и признаками организма, которые реализуются с помощью белков, за синтез которых ответственны определенные гены. Благодаря процессам репликации, транскрипции и трансляции происходит передача и реализация наследственной информации.

Ген — это структурная и функциональная единица наследственности, представляющая собой отрезок молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Целью работы явилось представление современных подходов к генетической диагностике наследственных заболеваний респираторного тракта.

## Типы наследования

Изменения нуклеотидной последовательности могут передаваться по разным типам наследования [1]:

- **аутосомно-доминантный.** При аутосомно-доминантном наследовании заболеваний генетически обусловленная болезнь проявляется в том случае, если у человека есть хотя бы одна мутация лишь на одной из пар гомологичных хромосом, мутированный ген не расположен на половых (X и Y) хромосомах. К этому типу относится редкая форма первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) с гетерозиготным патогенным вариантом в гене *FOXJ1* при доминантном типе наследования [3]. При доминантных заболеваниях патогенные варианты могут не наследоваться от больного родителя, а возникать *de novo* в одной или нескольких половых клетках одного из родителей;
- **аутосомно-рецессивный.** Для развития болезни необходимо, чтобы оба родителя передали ребенку хромосому с патогенным генетическим вариантом (мутацией), при этом сами родители здоровы из-за наличия второй нормальной копии гена. Такой тип наследования описан при муковисцидозе (МВ) [1];
- **X-сцепленное рецессивное наследование.** В X-сцепленном рецессивном наследовании ген находится на X-хромосоме. Болезнь проявляется только в случае, если другой X-хромосомы с нормальной копией того же гена у человека нет. Мужчина с рецессивным заболеванием, связанным с X-хромосомой, передаст свою Y-хромосому без генетического дефекта сыновьям, и ни один из них не будет иметь заболевание. Всем своим дочерям он передаст свою X-хромосому (с дефектным геном) и все они будут носителями патогенного варианта, но сами будут здоровы или будут иметь легкие признаки заболевания. Нормальная копия обычно компенсирует дефектную копию в женском организме, в отличие от мужчин, у которых только одна X-хромосома. Такой тип наследования может иметь место при ПЦД и гемизиготным патогенным вариантом в генах *RPGR*, *PIH1D3* и *OFD1* у мужчин [3].

## Нарушения нуклеотидной последовательности генов (мутации)

Успехи чтения генетической последовательности привели к тому, что на сегодняшний день медицинские сообщества отказываются от терминов «мутация» и «полиморфизм», обозначающих злокачественное или доброкачественное изменение ДНК и переходят к термину «вариант нуклеотидной последовательности» либо просто «вариант». Причиной наследственных заболеваний являются различные изменения нуклеотидной последовательности генов.

Для записи вариантов нуклеотидной последовательности используется единая номенклатура (<http://www.hgvs.org/mutnomen>), которая позволяет любому генетику в любой точке мира понять, какое изменение нуклеотидной последовательности выявлено у конкретного пациента, и провести анализ именно этого варианта при необходимости, например, пренатальной диагностики.

Для вариантов предлагается использовать понятие «степень патогенности»: доброкачественный, вероятно-доброкачественный, неопределенного значения, вероятно-патогенный, патогенный на основании комбинации критериев патогенности и доброкачественности [4]. Характеристики рекомендуемых баз данных для анализа патогенности вариантов нуклеотидной последовательности приведены в Руководстве по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования [5].

Среди вариантов нуклеотидной последовательности выделяются следующие [6]:

- **«точковые» мутации**, или замены одного нуклеотида в последовательности ДНК на другой. К ним относятся:
    - **миссенс-мутации** (замена нуклеотида, приводящая к замене аминокислоты в последовательности белка);
    - **нонсенс-мутации** (замена нуклеотида, приводящая к замене аминокислоты на терминирующий кодон);
    - **мутации сайта сплайсинга** (изменения нуклеотидов в не кодирующих белок регуляторных областях, приводящие к неправильному «сшиванию» экзонов);
  - **делеции**: выпадение одного или нескольких нуклеотидов;
  - **инсерции**: вставка одного или нескольких нуклеотидов. Частным случаем инсерции является дупликация — вставка «куска» ДНК, по своему нуклеотидному составу повторяющая существующую последовательность.
- Делеции и инсерции могут иметь различную протяженность — от одного нуклеотида до целого фрагмента хромосомы, включающего десятки генов. Делеции и инсерции, захватывающие целый экзон гена и более, называют «протяженными»;
- **экспансии**: увеличение числа повторов;
  - **инверсии**: изменение ориентации или переворот части генетического материала без изменения его нуклеотидного состава.

После проведения ДНК-диагностики лабораторией выдается заключение, в котором указываются ген или конкретные мутации одного или нескольких генов, которые были исследованы у пробанда, метод исследования и результат диагностики. Результатом диагностики может быть наличие или отсутствие изменений нуклеотидной последовательности.

Мутация является необходимой и достаточной причиной моногенной болезни. Выявление генетической причины болезни у пробанда является однозначным подтверждением клинического диагноза на молекулярном уровне и дает возможность для проведения пренатальной диагностики и диагностики носительства членам семьи. Для подтверждения диагноза аутосомно-рецессивного заболевания необходимо выявление мутаций на обеих хромосомах в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Использование методов поиска известных мутаций не всегда позволяет детектировать обе

мутации. В этом случае необходимо проведение анализа всего гена. Однако в ряде случаев типичная клиническая картина и наличие биохимических изменений позволяют врачу верифицировать диагноз без поиска второй мутации. В данном случае будет невозможно проведение пренатальной диагностики, а возможности диагностики носительства для членов семьи будут ограничены.

Термины «вариант с неизвестной патогенностью», или «вариант неопределенного клинического значения», или «*Variant of Uncertain Significance*» применяются при обнаружении в геноме пробанда ранее не описанного изменения нуклеотидной последовательности. Для определения статуса этого изменения необходимо провести дополнительные исследования: популяционный анализ частот замены, исследование сегрегации данной замены в семье, функциональный анализ замены с использованием биоинформационных методов и / или модельных систем. Кроме того, согласно рекомендациям, данный термин используется в случае обнаружения у пациента в геноме одного варианта в гетерозиготном состоянии при аутосомно-рецессивном заболевании, даже если этот вариант хорошо известен как патогенный.

Согласно международной номенклатуре, предполагается следующий формат записи вариантов:

- «префикс-позиция замены “исходный нуклеотид (аминокислота)”>” новый нуклеотид (аминокислота)», например, *c.123A>G*;
- «префикс» — используемая референсная последовательность (она обязательно указывается):
  - *g.* — геномная;
  - *c.* — последовательность кДНК;
  - *r.* — последовательность РНК;
  - *m.* — последовательность митохондриального генома;
  - *p.* — последовательность белка;
- «позиция, в которой произошла замена» — номер того нуклеотида (аминокислоты) в используемой референсной последовательности, в котором у пациента зарегистрировано отличие (в приведенном примере это *123*);
- «референсный нуклеотид (аминокислота)» — нуклеотид (аминокислота), находящийся в данной позиции в референсной последовательности (в приведенном примере это *A*);
- *>, del, ins, dup, inv* — тип изменения;
- «новый нуклеотид (аминокислота)» — нуклеотид (аминокислота), находящийся в этой позиции у пациента.

Изменение может быть записано с использованием последовательности, кодирующей ДНК: *c.23G>C* — в 23-м положении, кодирующем ДНК гена, произошла замена гуанина на цитозин или *c.92\_94del* — в положении 92–94, кодирующем ДНК, произошло выпадение 3 нуклеотидов. Если обнаруженный вариант приводит к аминокислотной замене в белковой последовательности, изменение может быть записано с использованием последовательности протеина: *p.Trp26Cys* — в 26-м положении протеина произошла замена аминокислоты триптофан на цистеин. В не-

которых случаях для удобства генетиков название мутации в соответствии с номенклатурой может быть продублировано традиционным названием данной мутации.

В отсутствие изменений нуклеотидной последовательности невозможно исключить генетическую природу заболевания у пробанда по следующим причинам:

- в гене может быть мутация, недетектируемая использованным методом или не попавшая в систему детектируемых наиболее частых мутаций;
- мутация может лежать в далеких от кодирующих последовательностей не исследованных регуляторных областях гена;
- вследствие генетической гетерогенности наследственных болезней мутация, ответственная за данный клинический фенотип, локализуется в другом гене [5].

**Стратегия диагностики наследственных заболеваний** включает в себя несколько этапов:

- клиническая гипотеза — клинический диагноз заболевания / подозрение на заболевание;
- биохимическая и / или функциональная диагностика. Выявление дисфункции белка посредством оценки его количества и / или активности. Например, проведение потовой пробы при МВ или определение уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина в сыворотке крови при дефиците  $\alpha_1$ -антитрипсина;
- выяснение природы заболевания на уровне генов.

## Методы ДНК-диагностики

Материалом для поведения ДНК-диагностики являются нуклеиновые кислоты ДНК и РНК, выделенные из ядерных клеток. Наилучшим материалом для исследования является цельная кровь в пробирке с антикоагулянтом или высушенная на фильтровальной бумаге. В связи с тем, что некоторые химические элементы ингибируют работу фермента ДНК-полимеразы, для проведения ДНК-исследования подходят только антикоагулянты этилендиаминтетрауксусной кислоты или цитрат натрия. Кроме того, ингибировать полимеразную цепную реакцию (ПЦР) может большое количество чужеродной, например, бактериальной ДНК. Выделение ДНК проводится различными методами в зависимости от типа предоставленного материала и метода молекулярно-генетического анализа, планируемого для исследования [1].

Типы ДНК-диагностики различаются в зависимости от цели проведения анализа:

- подтверждающая (подтверждение или уточнение диагноза). ДНК-диагностика является подтверждающей в ходе неонатального скрининга на МВ;
- пресимптоматическая диагностика (исследование родственников пробанда, не имеющих симптомов, или новорожденных, выявленных в рамках неонатального скрининга (например, при МВ), но попадающих в группу риска по данной патологии);
- диагностика носительства (для родственников пациентов и пар, планирующих деторождение);

- преимплантационная диагностика — исследование клеток эмбриона в рамках процедуры экстракорпорального оплодотворения с целью отбора зародышей, не несущих мутантный ген;
- пренатальная диагностика (определение статуса плода на ранних сроках беременности);
- скрининговые программы.

Кроме того, исследования ДНК могут быть применены для определения чувствительности либо противопоказаний к лекарственной терапии (фармакогенетика), при идентификации личности, определении родства [7].

В диагностике наследственных заболеваний применяются различные методы. Выбор метода зависит от генетической гетерогенности заболевания, частоты болезни, типов мутаций, характерных для конкретного гена. Все методы ДНК-диагностики можно разделить на качественные и количественные. Качественные методы способны выявить точковые изменения нуклеотидной последовательности, короткие делеции и инсерции, протяженные делеции генов, имеющих в геноме 1 копию (гены, локализующиеся на половых хромосомах мужчин). К таким методам относятся анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, анализ полиморфизма длин амплификационных фрагментов, прямое автоматическое секвенирование и др. Количественные методы позволяют определить число копий гена в геноме. К таким методам относятся блотт-гибридизация, ПЦР в реальном времени, количественная мультиплексная лигазная реакция (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* — MPLA).

Для поиска частых мутаций может использоваться ПЦР в реальном времени или ПЦР с анализом длин амплифицированных фрагментов, для анализа отдельных генов — секвенирование по Сэнгеру. Если же нужно охватить большой участок генома, то для чтения нуклеотидной последовательности необходимо использовать методы высокопроизводительного (ВПС) панельного, экзомного или полногеномного секвенирования. Основное преимущество ВПС заключается в том, что несколько генов могут быть секвенированы одновременно, при этом существенно снижаются затраты на секвенирование и генетическое тестирование, что позволяет создавать панели ДНК-зондов для нескольких генов, мутации в которых могут приводить к клинически сходным заболеваниям [8, 9]. Для поиска протяженных делеций и дупликаций применяются методы количественного анализа: количественная MPLA, хромосомный микроматричный анализ (*Chromosomal Micromatrix Analysis* — CMA).

Каждый применяемый в диагностике метод имеет свои возможности и ограничения. Разработка протоколов ДНК-диагностики базируется на знаниях о спектрах мутаций, наличии повторяющихся вариантов, региональных и этнических особенностей, типе изменений нуклеотидной последовательности, характерном для конкретного гена, многообразии генов, варианты которых могут быть причиной фенотипа пациента.



## Этапы ДНК-диагностики

В настоящее время разработаны этапы ДНК-диагностики для ряда ОЗ, которые представлены в виде схемы (см. рисунок) [10].

**I этап.** Исследование частых мутаций. Рекомендовано использовать данные о частых мутациях, характерных для конкретной популяции. Регистр пациентов с МВ позволил определить спектр частых мутаций для I этапа ДНК-диагностики [11].

Поиск частых мутаций прекрасно работает для поиска причин распространенных наследственных рецессивных заболеваний, таких как МВ, для которых известны спектры и частоты мутаций, которые накоплены в определенных популяциях. Ограничением данного метода является невозможность исследования вариантов, отличных от входящих в панель частых мутаций. Кроме того, эффективность используемых систем сильно варьируется в различных популяциях и этносах.

Данный метод нецелесообразно использовать для редких наследственных болезней и генетически гетерогенных заболеваний, таких как ПЦД. В случае подозрения на такую патологию диагностику целесообразно начинать с IV этапа.

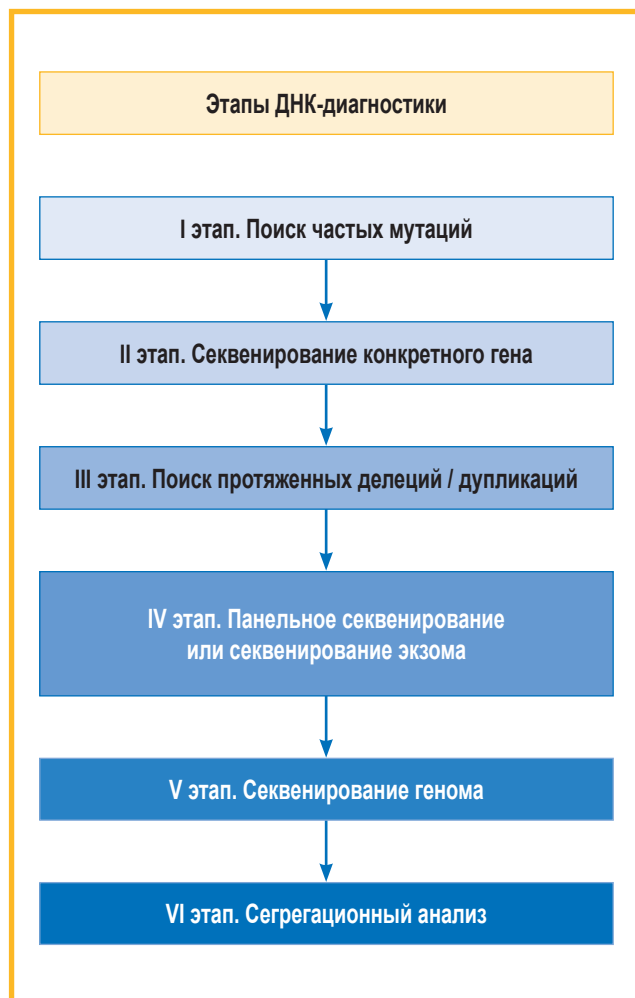


Рисунок. Алгоритм ДНК-диагностики при наследственных заболеваниях

Figure. DNA-based diagnostic algorithm for hereditary diseases

**II этап** — исследование всей последовательности конкретного гена. Если найдена 1 мутация при рецессивном заболевании или вариантов не найдено, но клиническая картина и биохимическая диагностика свидетельствуют в пользу конкретного заболевания, необходимо исследовать всю кодирующую последовательность и прилежащие интронные области конкретного гена. Метод чтения последовательности гена называется секвенированием. На сегодняшний день доступны секвенирование по Сэнгеру и ВПС. Выбор метода чтения последовательности гена зависит от возможностей лаборатории, размеров гена и срочности диагностики.

Ограничениями данных методов является невозможность детекции протяженных делеций и вставок в нуклеотидной последовательности, например, выпадение или вставка целого экзона гена.

**III этап.** Поиск протяженных делеций / дупликаций методами анализа числа копий (MPLA, CMA). Так же, как и II, III этап проводится в том случае, если найдена 1 мутация при рецессивном заболевании или вариантов не найдено, но клиническая картина и биохимическая диагностика свидетельствуют в пользу конкретного заболевания.

**IV этап.** Поиск вариантов сразу в нескольких генах может проводиться с использованием технологии ВПС. При этом могут использоваться панели различного размера от нескольких генов до целого экзона (исследование всех кодирующих участков в геноме).

Ограничения данного метода связаны с используемой технологией. Метод также не позволяет детектировать протяженные делеции и инсерции, не могут исследоваться гены, имеющие в геноме гомологичные последовательности (псевдогены), также не все участки целевых генов могут быть полностью прочтены (покрыты).

**V этап** — анализ генома — может применяться при отсутствии вариантов при исследованиях на предыдущих этапах. В отличие от других технологий ВПС при анализе генома можно выявить протяженные делеции / инсерции, инверсии, а также глубокие интронные варианты.

**VI этап** — уточнение патогенности, положения и зиготности выявленных вариантов, подготовка к таргетной терапии. На данном этапе проводится семейный анализ, который позволяет уточнить положение выявленных вариантов нуклеотидной последовательности — на одной хромосоме в составе комплексного аллеля (цис-положение), на разных хромосомах (транс-положение); зиготность вариантов: гомозиготный (на обеих хромосомах больного выявлены одинаковые мутации) или гемизиготный (на одной хромосоме — мутация, а на другой — протяженная делеция).

В случае доминантного заболевания унаследован вариант от одного из родителей или возник *de novo*. Для уточнения патогенности вариантов неопределенного значения в ряде случаев недостаточно семейного анализа, необходимо использовать дополнительные научные методы функционального исследования. Наконец, действие некоторых препаратов таргетной

терапии зависит не только от конкретной мутации, но и от генетического окружения, поэтому при планировании терапии рядом препаратов необходимы дополнительные исследования по поиску комплексных аллелей.

Данный алгоритм хорошо зарекомендовал себя при МВ [12]. Для диагностики ПЦД, причиной которой могут быть > 60 генов и их частота неизвестна, в РФ рекомендуется использование секвенирование экзона [13].

## Заключение

ОЗ могут встретиться в практике врача любой специальности. Появление новых методов поддерживающей и таргетной терапии ОЗ легких диктуют необходимость орфанный настороженности как детских, так и взрослых пульмонологов. Для грамотного ведения таких пациентов необходимо знание основ генетики и современных возможностей ДНК-диагностики, а также тесное сотрудничество врачей различных специальностей и лабораторий. Назначение таргетных препаратов и разработка новых терапевтических подходов, проведение прекоцепционной профилактики в отягощенных семьях невозможны без знания точной молекулярно-генетической причины болезни у конкретного пациента, а именно — знания конкретного варианта (-ов) в гене, которые привели к появлению неполноценного белкового продукта и, как следствие, развитию симптомов заболевания.

## Литература

1. Гинтер Е.К., Пузырев В.П., Куцев С.И. Медицинская генетика: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
2. Wagner T., Humbert M., Wijnenbeek M. et al. Rare diseases of the respiratory system. Sheffield: ERS; 2023. DOI: 10.1183/2312508X.erm10023.
3. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
4. Green R.C., Berg J.S., Grody W.W. et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013; 15 (7): 565–574. DOI: 10.1038/gim.2013.73.
5. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019; 18 (2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
6. Гинтер Е.К., Пузырев В.П., ред. Наследственные болезни: Национальное руководство: краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. / Ginter E.K., Puzyrev V.P., eds. [Hereditary diseases: guidelines: short edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian).
7. Поляков А.В., Шагина О.А. Генетическая гетерогенность мутационных заболеваний и ДНК-диагностика. *Медицинская генетика*. 2016; 15 (2): 3–9. Доступно на: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/92/80>
8. Аникаев А.Ю., Ломоносов А.М. Применение секвенирования нового поколения (NGS) в клинической практике. *Лабораторная служба*. 2014; 3 (1): 32–36. Доступно на: [https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2014/1/032305-2198201415?clear\\_cache=Y](https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2014/1/032305-2198201415?clear_cache=Y)
9. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommenda-

tion of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

10. Авдеев С.Н., Кондратьева Е.И., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. Наследственные заболевания легких и современные возможности генетической диагностики. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 151–169. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-151-169.
11. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2020. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/med\\_doc/klinrec\\_cistys\\_fibrosys.pdf?ysclid=lt4cvy8ea5584460666](https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/klinrec_cistys_fibrosys.pdf?ysclid=lt4cvy8ea5584460666)
12. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
13. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Классификация первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738.

Поступила: 14.01.24  
Принята к печати: 20.02.24

## References

1. Ginter E.K., Puzyrev V.P., Kutsev S.I. [Medical genetics: guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022 (in Russian).
2. Wagner T., Humbert M., Wijnenbeek M. et al. Rare diseases of the respiratory system. Sheffield: ERS; 2023. DOI: 10.1183/2312508X.erm10023.
3. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Yu.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
4. Green R.C., Berg J.S., Grody W.W. et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013; 15 (7): 565–574. DOI: 10.1038/gim.2013.73.
5. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B. et al. [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2)]. *Meditsinskaya genetika*. 2019; 18 (2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 (in Russian).
6. Ginter E.K., Puzyrev V.P., eds. [Hereditary diseases: guidelines: short edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian).
7. Polyakov A.V., Shchagina O.A. [Genetic heterogeneity of Mendelian disorders and DNA-diagnostics]. *Meditsinskaya genetika*. 2016; 15 (2): 3–9. Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/92/80> (in Russian).
8. Anikaev A.Yu., Lomonosov A.M. [Clinical applications of Next-generation sequencing (NGS)]. *Laboratornaya sluzhba*. 2014; 3 (1): 32–36. Available at: [https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2014/1/032305-2198201415?clear\\_cache=Y](https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2014/1/032305-2198201415?clear_cache=Y) (in Russian).
9. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
10. Avdeev S.N., Kondratyeva E.I., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I. [Hereditary lung diseases and modern possibilities of genetic testing]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 151–169. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-151-169 (in Russian).
11. Ministry of Health of the Russian Federation [Clinical recommendations. Cystic fibrosis]. 2020. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/med\\_doc/klinrec\\_cistys\\_fibrosys.pdf?ysclid=lt4cvy8ea5584460666](https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/klinrec_cistys_fibrosys.pdf?ysclid=lt4cvy8ea5584460666) (in Russian).
12. Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. et al. [Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis”, 2020]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
13. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Mizernitskiy Yu.L. [Classification of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738 (in Russian).

Received: January 14, 2024  
Accepted for publication: February 20, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Куцев Сергей Иванович** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

**Sergey I. Kutsev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

**Щагина Ольга Анатольевна** — к. м. н., заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, доцент кафедры молекулярной генетики и биоинформатики Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: schagina@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

**Ol'ga A. Shchagina**, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics No.1, Leading Researcher, Laboratory of DNA Diagnostics, Associate Professor, Department of Molecular Genetics and Bioinformatics, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: schagina@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

ation; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: schagina@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

**Мельяновская Юлия Леонидовна** — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

**Yuliya L. Mel'yanovskaya**, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

**Кондратьева Елена Ивановна** — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом 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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-15-01; 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 the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

## Участие авторов

**Куцев С.И.** — концепция и дизайн исследования

**Щагина О.А.** — написание текста

**Мельяновская Ю.Л.** — оформление текста

**Кондратьева Е.И.** — написание текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

## Authors Contribution

**Kutsev S.I.** — concept and design of the study

**Shchagina O.A.** — writing the text

**Melyanovskaya Yu.L.** — text design

**Kondratyeva E.I.** — writing the text

All authors have made a significant contribution to the search, analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.



# Бронхоэктазы: обзор литературы при подготовке клинических рекомендаций 2024 года

С.Н.Авдеев<sup>1</sup>, Е.И.Кондратьева<sup>2,3</sup>, Р.С.Козлов<sup>4</sup>, Л.С.Намазова-Баранова<sup>5,6</sup>, Э.Х.Анаев<sup>6</sup>,  
Ю.Л.Мизерницкий<sup>6,7</sup>, А.В.Лямин<sup>8</sup>, С.К.Зырянов<sup>9,10</sup>, Т.Е.Гембицкая<sup>11</sup>, Е.А.Тарабрин<sup>1,12</sup>,  
Л.Р.Селимзянова<sup>1,5,6</sup> ✉, С.И.Куцев<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> 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
- <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- <sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1
- <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28
- <sup>5</sup> Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1
- <sup>6</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- <sup>7</sup> Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2
- <sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89
- <sup>9</sup> Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
- <sup>10</sup> Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, 10
- <sup>11</sup> 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
- <sup>12</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

## Резюме

Бронхоэктазы (БЭ) (J47 — по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра) — это хроническое респираторное заболевание, характеризующееся клиническим синдромом кашля, выделением мокроты и бронхальной инфекцией, а рентгенологически — аномальной и постоянной дилатацией бронхов. Частыми причинами БЭ являются муковисцидоз (МВ), первичная цилиарная дискинезия, иммунные нарушения, системные воспалительные заболевания и инфекции, ряд других факторов. Некоторые случаи являются идиопатическими, когда причину не удается установить. С практической точки зрения пациенты с БЭ разделяются на 2 группы — МВ-ассоциированные и не связанные с МВ. Распространенность заболевания значительно различается во всем мире, в Российской Федерации она достоверно неизвестна. **Целью** обзора явился анализ данных литературы о современных подходах к диагностике БЭ и ознакомление с диагностическими методами и основными подходами к их лечению. **Методы.** Использовались данные 77 статей и экспертное мнение специалистов, оказывающих помощь пациентам с БЭ. **Результаты.** Описаны основные причины, частота их встречаемости, клинические фенотипы и подходы к терапии БЭ. Существует множество клинических, лабораторных, инструментальных и рентгенологических особенностей, которые дают представление об этиологии БЭ. Согласно Европейскому консенсусу, целью терапии БЭ является восстановление или поддержание нормальной функции легких. Рандомизированных исследований лечения БЭ не проводилось, следовательно, все рекомендации по лечению основаны на доказательствах очень низкого уровня или экстраполированы из руководств по МВ. Описаны рекомендации по муколитической, антибактериальной и противовоспалительной терапии БЭ с учетом мирового и отечественного опыта. **Заключение.** Разработка нового варианта клинических рекомендаций, содержащих современную актуальную информацию, позволит усовершенствовать диагностику и лечение БЭ в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** бронхоэктазы, компьютерная томография, микробиология, муколитическая и антибактериальная терапия.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Статья подготовлена при финансовой поддержке компании *Solopharm*.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2024

Для цитирования: Авдеев С.Н., Кондратьева Е.И., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Анаев Э.Х., Мизерницкий Ю.Л., Лямин А.В., Зырянов С.К., Гембицкая Т.Е., Тарабрин Е.А., Селимзянова Л.Р., Куцев С.И. Бронхоэктазы: обзор литературы при подготовке клинических рекомендаций 2024 года. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 158–174. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-158-174

# Bronchiectasis: literature review for preparation of 2024 clinical guidelines

*Sergey N. Avdeev<sup>1</sup>, Elena I. Kondratyeva<sup>2,3</sup>, Roman S. Kozlov<sup>4</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>5,6</sup>, Eldar Kh. Anaev<sup>6</sup>, Yury L. Mizernitskiy<sup>6,7</sup>, Artem V. Lyamin<sup>8</sup>, Sergey K. Zyryanov<sup>9,10</sup>, Tatyana E. Gembitskaya<sup>11</sup>, Evgeniy A. Tarabrin<sup>1,12</sup>, Liliya R. Selimzyanova<sup>1,5,6</sup> ✉, Sergey I. Kutsev<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Smolensk State Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019, Russia

<sup>5</sup> Pediatrics and Children’s Health Research Institute of the of the scientific and clinical center No2, Federal State Budgetary Institution “Petrovsky National Research Center of Surgery”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Fotievoy 10, build. 1, Moscow, 117593, Russia

<sup>6</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

<sup>7</sup> Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russia

<sup>8</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapayevskaya 89, Samara, 443099, Russia

<sup>9</sup> Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

<sup>10</sup> State Budgetary Institution of Moscow City “City Clinical Hospital No.24 of the Moscow Health Department”: ul. Pistovaya 10, Moscow, 127015, Russia

<sup>11</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

<sup>12</sup> State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Skifosovsky Research Institute For Emergency Medicine”: Bol’shaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

## Abstract

Bronchiectasis, ICD-10 – J47, (BE) is a chronic respiratory disease characterized clinically by cough, sputum production and bronchial infection, and radiographically by abnormal and persistent dilation of the bronchi. Common causes include cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, immune disorders, systemic inflammatory diseases and infections, and other factors. However, some cases are idiopathic, when the cause cannot be identified. In practice, patients with bronchiectasis are divided into two groups: associated and not associated with cystic fibrosis. The prevalence of the disease varies significantly worldwide; it is not reliably known in the Russian Federation. **The aim** of the review is to analyze the literature data on modern approaches to the diagnosis of BE and to familiarize readers with diagnostic methods and basic approaches to the treatment. **Methods.** Data from 77 articles and the expert opinion of specialists providing care to patients with BE were used. **Results.** The main causes, frequency of occurrence, clinical phenotypes and treatment approaches for BE are described. There are many clinical, laboratory, instrumental and radiological features that provide insight into the etiology of BE. The European consensus is that the goal of treating BE is to restore or maintain normal lung function. There are no randomized trials on the treatment of BE, so all treatment guidelines are based on very low-level evidence or extrapolated from cystic fibrosis guidelines. Recommendations for mucolytic, antibacterial and anti-inflammatory therapy for BE are described, taking into account international and national experience. **Conclusion.** The development of a new version of clinical guidelines with modern relevant information will improve the diagnosis and treatment of BE in the Russian Federation.

**Key words:** bronchiectasis, computed tomography, microbiology, mucolytic and antibacterial therapy.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** The article was prepared with the financial support of Solopharm.

© Avdeev S.N. et al., 2024

For citation: Avdeev S.N., Kondratyeva E.I., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Anaev E.Kh., Mizernitskiy Yu.L., Lyamin A.V., Zyryanov S.K., Gembitskaya T.E., Tarabrin E.A., Selimzyanova L.R., Kutsev S.I. Bronchiectasis: literature review for preparation of 2024 clinical guidelines. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 158–174 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-158-174

Впервые бронхоэктазы (БЭ) описаны *R. Laennec* почти 200 лет назад [1], однако механизмы их формирования до конца не изучены. В 1986 г. *P.J. Cole* предложена теория «порочного круга», с помощью которой объясняется формирование БЭ постоянным воспалением бронхиальной стенки и присутствием микроорганизмов в дыхательных путях (ДП) (см. рисунок) [2].

Существенное значение в этом процессе отводится нарушению мукоцилиарного клиренса, вследствие чего поддерживается и прогрессирует микробное воспаление, не ограниченное нормальной воспалительной реакцией. Колонизация микроорганизмов приводит к усугублению описанных выше процессов, повреждая структуры бронха и активируя медиаторы воспаления, формируется т. н. «порочный круг» [2, 3].

Воспаление стенки бронха может быть следствием инфекции ДП, воздействия токсических повреждающих веществ или одним из проявлений аутоиммунных заболеваний. В процессе воспаления при воздействии бактериальных токсинов, а затем и медиаторов воспаления, высвобождающихся из нейтрофилов, происходит повреждение эпителия, нарушение фи-

зиологических защитных механизмов, в первую очередь — восходящего тока слизи. В результате в бронхах создаются благоприятные условия для роста бактерий и возникает «порочный круг»: воспаление → повреждение эпителия → нарушение восходящего тока слизи → инфицирование → воспаление, что в конечном итоге приводит к деструкции бронхиальной стенки и формированию БЭ [4–8].

Развитию БЭ могут способствовать многочисленные патологические факторы: врожденные структурные дефекты стенок бронхиального дерева, сдавление бронха вследствие различных причин (например, увеличенными лимфатическими узлами или инородным телом), воспаление, в результате которого повреждаются эластические ткани и хрящи бронха.

Согласно Руководству по лечению БЭ у взрослых, опубликованному Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society* — ERS, 2017), БЭ — это хроническое респираторное заболевание, характеризующееся клиническим синдромом кашля, выделением мокроты и бронхиальной инфекцией, а рентгенологически — аномальной и постоянной дилатацией бронхов [9].

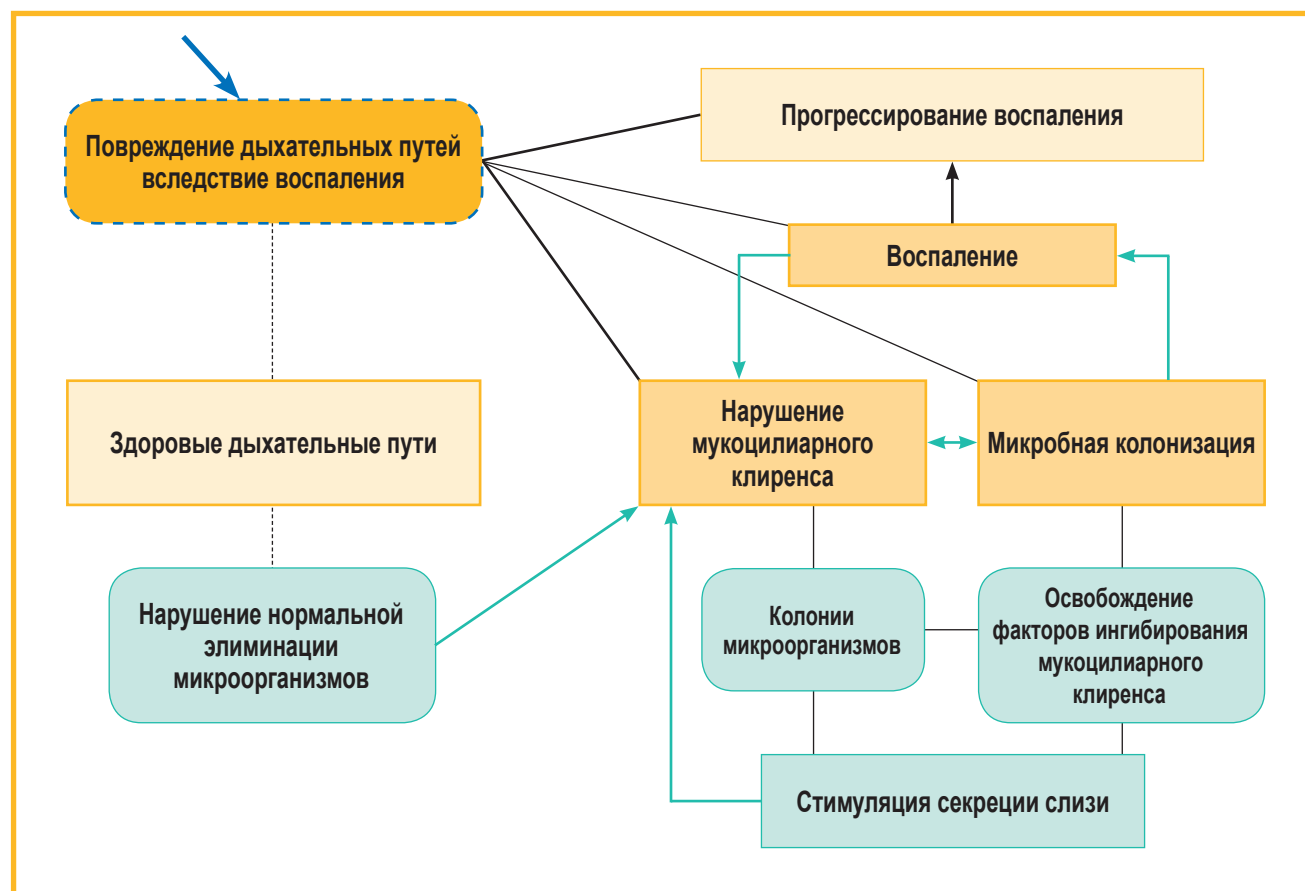


Рисунок. «Порочный круг» — гипотеза патогенеза бронхоэктазов [2]

Figure. “Vicious circle” — suggested pathogenesis of bronchiectasis (according to [2])



Особенностью БЭ в детском и подростковом возрасте, помимо описанных характеристик, является возможность их обратимости со временем при условии раннего выявления и эффективного лечения [5, 10].

ERS принято следующее определение в отношении БЭ у детей: «БЭ — хроническое заболевание легких, собирательный термин для клинического синдрома рецидивирующего или персистирующего влажного / продуктивного кашля, воспаления в ДП и аномальной дилатации бронхов, выявляемой при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), которая обратима через некоторое время при раннем выявлении и эффективном лечении» [10].

В медицинской литературе термины «бронхоэктатическая болезнь», «бронхоэктазы», «бронхиолоэктазы» нередко используются как синонимы для обозначения необратимого расширения бронхов, сопровождающегося их анатомическим дефектом. В настоящее время термин «бронхоэктатическая болезнь» практически не применяется.

Распространенность БЭ в популяции точно неизвестна. Частота их выявляемости в разных странах может зависеть от различных причин, в т. ч. доступности медицинского оборудования с визуализацией хорошего качества.

Имеются данные об увеличении частоты встречаемости БЭ с возрастом. Так, в США распространенность БЭ среди населения в возрасте 18–34 лет составляет 4,2 на 100 000, тогда как у людей старше 75 лет — 271,8 на 100 000 [11]. В Китае отмечается рост распространенности БЭ в популяции старше 18 лет с 75,5 (2013) до 174,5 (2017) на 100 000, увеличение было более заметным у пациентов обоих полов старше 50 лет [12].

Распространенность БЭ в детской популяции в Новой Зеландии составила 3,7 на 100 000, при этом показатели отличались в зависимости от этнической принадлежности (от 1,5 на 100 000 у выходцев из Европы до 17,8 на 100 000 — у тихоокеанских аборигенов) [11].

Исследования по изучению эпидемиологии БЭ у детей в РФ не проводились. Согласно форме статистического наблюдения № 12, код J47 по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) («Бронхоэктазия») в 2021 г. зафиксирован у 796 детей и 23 000 взрослых.

Целью обзора является анализ данных литературы о современных подходах к диагностике и лечению БЭ.

## Материалы и методы

Использованы данные 77 статей и экспертное мнение специалистов, оказывающих помощь пациентам с БЭ.

## Результаты

### Причины возникновения бронхоэктазов

С практической точки зрения пациенты с БЭ разделяются на 2 группы: ассоциированные с муковисцидозом (МВ) и не связанные с МВ. Такой подход обуслов-

лен некоторыми особенностями, в т. ч. микробиоты, колонизирующей нижние ДП, несмотря на сходство этиологических характеристик и клинических симптомов пациентов с БЭ обеих групп.

У детей и взрослых пациентов основными патофизиологическими механизмами развития БЭ являются:

- дилатация бронха в результате структурных дефектов бронхиальной стенки;
- повреждение эластической и хрящевой тканей бронхиальной стенки в результате хронического воспаления;
- повреждения мукоцилиарного аппарата бронхов [10, 13, 14].

БЭ могут наблюдаться у пациентов при различных состояниях, представленных в табл. 1 [5–9, 14].

Основные причины, частота их встречаемости, клинические фенотипы и подходы к терапии БЭ приведены в табл. 2. Хотя конечный клинический синдром существенно не различается, отмечено множество клинических и рентгенологических особенностей, которые дают представление об этиологии БЭ. Например, постинфекционные БЭ могут сильно отличаться от БЭ при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме, а рентгенологическая картина посттуберкулезных БЭ отличается от признаков, наблюдаемых при заболеваниях, вызванных нетуберкулезными микобактериями [9].

### Микрофлора дыхательных путей при бронхоэктазах

Доминирующим возбудителем у детей с БЭ без МВ является *Haemophilus influenzae*. Другие микроорганизмы, такие как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* встречаются гораздо реже [18, 19]. Колонизация *Pseudomonas aeruginosa* при БЭ у детей встречается реже, чем у взрослых, выявляется преимущественно у пациентов с МВ [20] и, как правило, ассоциирована с более тяжелым течением заболевания [7, 8].

У взрослых пациентов с БЭ немукковисцидозной этиологии основными представителями микроорганизмов, вызывающих инфекционное воспаление, является *H. influenzae* (некапсулированные штаммы). Она встречается в 14–52 % случаев [21].

*P. aeruginosa* также нередко обнаруживается у взрослых пациентов с БЭ немукковисцидозной этиологии — в 12–43 % случаев [11, 22]. Колонизация этим микроорганизмом сопровождается более низкими показателями легочной функции, более выраженными симптомами, качеством жизни, частыми госпитализациями и худшим прогнозом по сравнению с пациентами той же группы, у которых данный возбудитель не высевался [23].

По данным систематического обзора наблюдательных исследований показано, что инфекция *P. aeruginosa* у взрослых пациентов связана с 3-кратным увеличением риска смерти, почти 7-кратным увеличением риска госпитализации и в среднем 1 дополнительным обострением на 1 пациента в год [24].

*S. pneumoniae* можно обнаружить у 37 % взрослых пациентов с БЭ без МВ [23].

**Таблица 1**  
**Состояния, при которых развиваются бронхоэктазы**  
**Table 1**  
**Conditions under which bronchiectasis develops**

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Структурные изменения бронхов:</b>                                               | <b>Нарушения мукоцилиарного клиренса:</b>                                                                                                                                                                            |
| • синдром Вильямса–Кэмпбелла (баллонизирующие БЭ)                                   | • первичная цилиарная дискинезия                                                                                                                                                                                     |
| • синдром Мунье–Куна (трахеобронхомегалия)                                          | • МВ                                                                                                                                                                                                                 |
| • трахеомалия                                                                       | <b>Аллергический бронхолегочный аспергиллез</b>                                                                                                                                                                      |
| • бронхомалия                                                                       | <b>Иммунодефициты</b>                                                                                                                                                                                                |
| • стенозы трахеи и / или бронхов                                                    | <b>Первичные иммунодефицитные состояния:</b>                                                                                                                                                                         |
| • бронхогенные кисты                                                                | • развитие БЭ характерно для большинства форм, протекающих с инфекционными проявлениями. Формирование БЭ характерно для пациентов с поздним началом терапии или неадекватным контролем над респираторными инфекциями |
| • трахеальный бронх                                                                 | <b>Вторичная иммуносупрессия, обусловленная:</b>                                                                                                                                                                     |
| • легочная секвестрация                                                             | • онкогематологическими заболеваниями                                                                                                                                                                                |
| • кистозно-аденоматозная мальформация                                               | • аллогенной трансплантацией, в т. ч. костного мозга                                                                                                                                                                 |
| <b>Токсическое повреждение стенки бронха:</b>                                       | • применением иммуносупрессивных лекарственных препаратов                                                                                                                                                            |
| • аспирации вследствие наличия трахеопищеводного свища                              | <b>БЭ при системных воспалительных заболеваниях:</b>                                                                                                                                                                 |
| • при вдыхании токсических веществ                                                  | • ревматоидный артрит                                                                                                                                                                                                |
| • аспирация при нервно-мышечных заболеваниях                                        | • системная склеродермия                                                                                                                                                                                             |
| • гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь                                            | • рецидивирующий полихондрит – синдром Мейенбурга–Альтхерра–Юлингера                                                                                                                                                 |
| <b>После перенесенных инфекционных заболеваний:</b>                                 | • анкилозирующий спондилит                                                                                                                                                                                           |
| • коклюш                                                                            | • саркоидоз                                                                                                                                                                                                          |
| • корь                                                                              | • синдром Элерса–Данло                                                                                                                                                                                               |
| • аденовирусная инфекция                                                            | • синдром Марфана                                                                                                                                                                                                    |
| • пневмония                                                                         | • синдром Янга                                                                                                                                                                                                       |
| • туберкулез                                                                        | • синдром «желтых ногтей»                                                                                                                                                                                            |
| • нетуберкулезный микобактериоз                                                     | • метафизарная хондродисплазия, тип Мак-Кьюсика                                                                                                                                                                      |
| • ВИЧ-инфекция                                                                      | <b>Воспалительные заболевания кишечника:</b>                                                                                                                                                                         |
| • COVID-19 и др.                                                                    | • язвенный колит                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Обструкция отдельного бронха, вызванная:</b>                                     | • болезнь Крона                                                                                                                                                                                                      |
| • внешними причинами (лимфаденопатия, аномальный сосуд, опухоль)                    | <b>Идиопатические БЭ</b>                                                                                                                                                                                             |
| • внутрибронхиальной обструкцией инородным телом вследствие аспирации               | Нетуберкулезные микобактериозы ( <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium abscessus</i> , etc.)                                                                                                                 |
| • внутрибронхиальной обструкцией объемным образованием (опухоль, гранулема и т. д.) | Посттуберкулезные БЭ ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> )                                                                                                                                                           |
| <b>Обструктивные заболевания ДП:</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                      |
| • бронхиальная астма                                                                |                                                                                                                                                                                                                      |
| • ХОБЛ                                                                              |                                                                                                                                                                                                                      |
| • дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина                                                  |                                                                                                                                                                                                                      |

Примечание: БЭ – бронхоэктазы; ДП – дыхательные пути; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; МВ – муковисцидоз.

*S. aureus* является микроорганизмом, выделение которого более характерно для пациентов с МВ, чем с БЭ без МВ. Обнаружение *S. aureus* может указывать на недиагностированный случай МВ. Тем не менее у пациентов с БЭ без МВ *S. aureus* высевается примерно в 3–27 % случаев [25]. У пациентов с БЭ, не ассоциированными с МВ, могут обнаруживаться и другие патогены [23].

В 18–24 % случаев, преимущественно при легком течении заболевания, патогенные микроорганизмы из мокроты пациентов с БЭ не высеваются [21], что может быть связано с особенностями работы микробиологических лабораторий. Для повышения высеваемости микробных патогенов обсуждается необходимость работы с биологическим материалом больных, как у пациентов с МВ.

Основным источником инфицирования являются:

- больничная среда (воздух, медицинское оборудование и инструменты);
- окружающая среда (вода, почва, воздух);
- инфицированный больной (перекрестное инфицирование).

Эти микроорганизмы у инфицированных пациентов выделяются вместе с частицами слизи или мокроты при кашле, чихании, разговоре и различных медицинских процедурах и обследованиях: физиотерапии грудной клетки, тестировании функции легких, а также во время интубации легких [25].

Перекрестное инфицирование может происходить при прямом и непрямом контакте и воздушно-капельным путем.

Таблица 2  
Этиология, распространенность, клинические фенотипы и подходы к терапии бронхоэктазов в зависимости от этиологии (адаптировано из [15–17])

Table 2  
Etiology, prevalence, clinical phenotypes and approaches to treatment of bronchiectasis depending on the etiology (adapted from [15 – 17])

| Категория                                                                 | Частота, % | Причина / примечания                                                                                                                                                                 | Клинический фенотип                                                                                                                                                                              | Специфическое лечение                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Постинфекционные                                                          | 20–42      | Вирусные, бактериальные, грибковые, микобактериальные (обычно классифицируются отдельно)                                                                                             | Тяжелая инфекция в анамнезе; классически БЭ в 1 доле<br>Женщины среднего или пожилого возраста с низким ИМТ<br>Кистозные БЭ средней доли и язычковых сегментов<br>Кавитация<br>«Дерево-в-почках» | Нет специфического лечения                                                                                                           |
| Микобактериоз легких (легочная инфекция, вызванная <i>Mycobacterium</i> ) |            | Чаще – <i>Mycobacterium avium</i> и <i>M. abscessus</i>                                                                                                                              | Женщины среднего или пожилого возраста с низким ИМТ<br>Кистозные БЭ средней доли и язычковых сегментов<br>Кавитация<br>«Дерево-в-почках»                                                         | АБТ                                                                                                                                  |
| Посттуберкулезные                                                         |            | <i>M. tuberculosis</i>                                                                                                                                                               | Чаще всего – верхняя доля                                                                                                                                                                        | Нет специфического лечения                                                                                                           |
| Иммунодефицитные состояния                                                | 1,1–16     | Первичные: общий переменный иммунодефицит, агаммаглобулинемия, гипер-IgE-синдром<br>Вторичные: химиотерапия, иммуносупрессивная терапия, злокачественные новообразования, ВИЧ / СПИД | Различная клиническая картина в зависимости от причины<br>У пациента в анамнезе могут быть нереспираторные инфекции                                                                              | Заместительная терапия Ig, ПМП профилактически, лечение основного заболевания, устранение ятрогенной иммуносупрессии                 |
| ХОБЛ                                                                      | 3–11       | Курение, экспозиция различных агентов, неконтролируемое воспаление                                                                                                                   | Фиксированная обструкция бронхов<br>Курение в анамнезе<br>Нижние доли<br>Цилиндрические БЭ                                                                                                       | Нет специфического лечения                                                                                                           |
| БА                                                                        | 3–10       | Недостаточная базисная терапия                                                                                                                                                       | Длительный анамнез БА<br>Частые обострения<br>Нейтрофильное воспаление ДП                                                                                                                        | Нет специфического лечения. Профилактика – адекватная терапия БА                                                                     |
| Аллергический бронхолегочный аспергиллез                                  | 1–10       | Гиперчувствительность к <i>Aspergillus fumigatus</i>                                                                                                                                 | БА в анамнезе<br>Густая мокрота<br><i>Staphylococcus aureus</i> в мокроте<br>Центральные БЭ<br>Летучие инфильтраты                                                                               | ГКС ± противогрибковые препараты системного действия                                                                                 |
| Механическая обструкция (в т. ч. аспирация инородного тела)               | 0–1        | Доброкачественные опухоли, инородное тело, увеличенные лимфатические узлы                                                                                                            | БЭ в одной доле                                                                                                                                                                                  | Устранение обструкции с помощью бронхоскопии или торакальной хирургии                                                                |
| Аспирация / ингаляция                                                     | 0,2–11,3   | Аспирация желудочного содержимого, ингаляция едких веществ                                                                                                                           | БЭ в нижних долях                                                                                                                                                                                | Фундопликация, отмена препаратов, вызывающих ухудшение гастроэзофагеального рефлюкса, логотерапия                                    |
| Системные воспалительные заболевания                                      | 1,8–31,1   | Ревматоидный артрит, саркоидоз, системная красная волчанка, синдром Шегрена                                                                                                          | Различная клиническая картина, часто быстропрогрессирующее течение                                                                                                                               | Нет специфического лечения                                                                                                           |
| Воспалительные заболевания кишечника                                      | 1–3        | Язвенный колит, болезнь Крона, целиакия                                                                                                                                              | Различная клиническая картина, часто обильная мокрота и чувствительность к ГКС                                                                                                                   | Ингаляционные и системные ГКС, лечение основного заболевания                                                                         |
| МВ                                                                        | 1–18       | Мутация в гене <i>CFTR</i>                                                                                                                                                           | БЭ верхней доли; <i>P. aeruginosa</i> или <i>S. aureus</i> в мокроте; внелегочные проявления                                                                                                     | Специализированная мультидисциплинарная помощь в центрах МВ, диагностика и лечение внелегочных проявлений, в т. ч. таргетная терапия |

Примечание: БЭ – бронхоэктазы; ИМТ – индекс массы тела; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; Ig – иммуноглобулин; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ПМП – противомикробные препараты; АБТ – антибактериальная терапия; ГКС – глюкокортикостероиды; ДП – дыхательные пути; МВ – муковисцидоз.



## Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Код БЭ по МКБ-10 – J47 «Бронхоэктазия» или «Бронхиолоэктазы» (исключены: «Врожденные бронхоэктазы» (Q33.4), «Туберкулезные бронхоэктазы» и «Врожденная бронхоэктазия» (Q33.4)).

- В современной клинической практике при классификации БЭ используются термины, которые отражают как механизм их образования, так и многообразие их проявлений.
- БЭ [26] принято подразделять на **цилиндрические (тубулярные и веретенообразные), мешотчатые (кистообразные) и варикозные**.
- В связи с тем, что у одного пациента могут встречаться различные типы БЭ, более высокую значимость имеет распространенность и локализация изменений в пределах конкретных бронхолегочных сегментов. Выделяются тракционные БЭ, возникающие на фоне фиброзного процесса в легочной ткани и характеризующиеся утолщением стенки бронха, расширением их просвета и смещением бронхососудистого пучка [19, 27–29]. Выделяются также ателектатические БЭ, возникающие в зоне частичного или полного ателектаза.

БЭ в большинстве случаев характеризуются периодическими обострениями. Фаза обострения – активный воспалительный процесс с накоплением гноя. В этот период симптомы заболевания наиболее яркие. В некоторых случаях при отсутствии адекватного лечения может произойти быстрое ухудшение состояния пациента – воспалительный процесс выходит за рамки расширенного бронха, развивается пневмония. Частота обострений может быть различной – от нескольких эпизодов в год до нескольких эпизодов в течение 1 мес. Фаза ремиссии характеризуется отсутствием острых симптомов. БЭ при этом сохраняются. При наличии множественных расширений бронхов и сопутствующего пневмосклероза в фазе ремиссии может наблюдаться сухой или влажный кашель, признаки дыхательной недостаточности.

Индекс тяжести БЭ (*Bronchiectasis Severity Index*) рассчитывается в баллах (<http://www.bronchiectasisseverity.com/15-2/>).

## Клинические проявления

В связи с тем, что БЭ могут встречаться и как самостоятельное заболевание, и как проявление другой патологии, диагностический подход должен быть мультидисциплинарным.

Предположить наличие БЭ можно при наличии следующих клинических симптомов:

- длительный или постоянный кашель (с выделением мокроты, реже без мокроты) на протяжении более чем 6–8 нед.;
- постоянные и / или персистирующие хрипы в легких, которые невозможно объяснить другими причинами;
- неполное разрешение пневмонии после адекватной терапии или повторные пневмонии одной и той же локализации;

- стойкий синдром бронхиальной обструкции, торпидный к адекватно назначенной и проводимой терапии;
- наличие респираторных симптомов у пациентов со структурными и / или функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта и верхних ДП;
- кровохарканье.

## Критерии диагностики бронхоэктазов у взрослых

С 1990-х гг. КТ высокого разрешения (КТВР) ОГК считается «золотым стандартом» в диагностике БЭ. При диагностике БЭ наиболее широко используются следующие критерии:

- увеличение диаметра бронхиального просвета относительно просвета соседнего сосуда  $> 1$ ;
- отсутствие сужения бронхов;
- наличие расширенных бронхов, прилегающих к плевре или в пределах 1 см от реберной поверхности плевры;
- косвенные признаки: утолщение бронхиальной стенки, скопление слизи, мозаичная перфузия, улавливание воздуха на КТ при выдохе [30, 31].

Клинические симптомы могут быть неспецифичными, поэтому при наличии характерной картины предлагается считать значимым наличие  $\geq 2$  из следующих симптомов:

- кашель в большинство дней недели;
- выделение мокроты в большинство дней недели;
- наличие  $\geq 1$  обострения в год [31–33].

## Критерии диагностики бронхоэктазов у детей

У детей и подростков с подозрением на БЭ предпочтительно использовать в диагностике КТВР ОГК. Также основным критерием для определения аномалии у детей и подростков является соотношение внутреннего диаметра бронха и внешнего диаметра прилегающей артерии  $> 0,8$ . Следует учитывать наличие клинической симптоматики, т. к. у детей, как и у взрослых, есть риск гипер- и гиподиагностики БЭ [10].

## Диагностика обострения при бронхоэктазах у взрослых

Взрослым пациентам с БЭ рекомендуется диагностировать обострение хронического бронхолегочного процесса на основании  $\geq 3$  из имеющихся симптомов:

- усиление кашля;
- увеличение объема мокроты;
- увеличение выраженности гнойного характера мокроты;
- усиление одышки;
- повышенная утомляемость / недомогание;
- лихорадка и кровохарканье [19, 34].

## Диагностика обострения при бронхоэктазах у детей

У детей с БЭ рекомендуется диагностировать обострение хронического бронхолегочного процесса по клиническим признакам, если у ребенка усиливаются респираторные

торные симптомы (преимущественно кашель с изменением или без количества или характера мокроты) [10].

**Наличие одышки и / или гипоксемии расценивается как тяжелое обострение.**

### Лабораторные диагностические исследования

**Лабораторные тесты при обострении / признаках обострения при бронхоэктазах.** У детей и взрослых с подозрением на БЭ и при обострении хронического бронхолегочного процесса с целью дополнительной оценки активности воспаления рекомендуется проведение общего анализа крови (развернутого) и определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови [10, 30, 32, 35–37].

### Микробиологические исследования

Всем пациентам с БЭ (или с подозрением на БЭ) рекомендуется микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты или фаринготрахеального аспирата) или (в исключительных ситуациях, например, у младенцев) орофарингеального мазка и / или жидкости бронхоальвеолярного лаважа для идентификации патогена(-ов) и определения чувствительности выделенной микрофлоры (микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; молекулярно-биологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты, фаринготрахеальных аспиратов)) [4–7, 10, 23].

Получение биоматериала для исследования микрофлоры у детей до 5 лет возможно с помощью глубокого мазка из зева. Для детей старше 5–6 лет и взрослых приоритетным считается исследование мокроты. Исследование проводится при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения, в т. ч. для контроля эффективности терапии, кратность — 1 раз в 6–12 мес., по показаниям — чаще [10].

При первичном высеве *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной и резистентной к противомикробным препаратам (ПМП) флоры после курса антимикробной терапии (АМТ) при госпитализации либо с целью оценки эффективности проведения эрадикации проводится контрольное исследование через 7–10 дней после окончания курса АМТ. В дальнейшем микробиологическое исследование проводится 1 раз в 3 мес., при этом больные изолируются от других пациентов с БЭ.

### Лечение

Основными целями терапии при БЭ являются следующие:

- оптимизация роста легких (у детей);
- улучшение функции легких;
- минимизация воспалительных изменений;
- поддержание оптимального качества жизни;
- лечение обострений [10, 23].

Такой подход позволяет предотвратить или замедлить прогрессирование болезни, улучшить клиническое состояние и качество жизни пациента с БЭ.

В вопросе лечения пациентов с БЭ в последние годы предпочтение отдается консервативным методам терапии, которые направлены на подавление инфекции и восстановление бронхиальной проходимости.

Принципы ведения пациентов с БЭ включают лечение основной причины, мониторинг активности болезни с исследованием легочной функции и регулярными посевами мокроты, методы очистки ДП и лечение ПМП (табл. 3).

### Антимикробная терапия

**Выбор лекарственных средств у детей и взрослых** определяется следующими факторами:

- вид возбудителя, выявленного у пациента;
- чувствительность возбудителя к данному ПМП;
- фаза заболевания (обострение — ремиссия);
- продолжительность инфекционного процесса (хроническая инфекция — впервые выявленный возбудитель).

Как правило, у большинства пациентов с БЭ препаратом выбора является амоксициллин + клавулановая кислота, далее по предпочтительности следуют цефалоспорины II–III поколения [10, 19, 44] (табл. 4).

**Выбор пути введения** определяется следующими факторами:

- вид возбудителя, выявленного у пациента;
- фаза заболевания (обострение — ремиссия);
- продолжительность инфекционного процесса (хроническая инфекция — впервые выявленный возбудитель);
- место оказания медицинской помощи (амбулаторная / стационарная);
- эффективность предшествующей АМТ.

Возможно применение ступенчатого метода АМТ. Пациентам с частыми обострениями и / или прогрессирующим ухудшением легочной функции рекомендуются длительные курсы ПМП [6, 7, 9, 19, 23, 45]. Используется в т. ч. ингаляционный путь введения (табл. 5).

**Оценка безопасности лечения** зависит от применяемого лекарственного средства и проводится с учетом возможных нежелательных лекарственных реакций.

### Муколитическая терапия

Единые рекомендации по муколитической терапии при БЭ, не обусловленных МВ, отсутствуют в связи с недостаточным количеством исследований. Предпочтителен индивидуальный подход в зависимости от заболевания и его тяжести (см. табл. 3).

**Наиболее часто** используется гипертонический (3- или 6- или 7%-ный) раствор натрия хлорида в виде монотерапии, желательно с 0,01- и 0,1%-ным раствором натрия гиалуроната (см. табл. 3) [40, 52–54].

Эффективность данной комбинации у пациентов с БЭ продемонстрирована по результатам многочисленных исследований. Например, по данным зарубежного исследования было доказано, что при

**Таблица 3**  
**Тактика ведения пациентов с бронхоэктазами**  
**Table 3**  
**Managing patients with bronchiectasis**

| Принцип                       | Конкретные составляющие                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лечение основной причины      | Например, лечение аллергического бронхолегочного аспергиллеза, заместительная терапия Ig, лечение ревматоидного артрита или воспалительного заболевания кишечника                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Мониторинг активности болезни | Ежегодный контроль легочной функции (спирометрия) [38]<br>Регулярные посевы мокроты для определения колонизирующих микроорганизмов и устойчивости к ПМП системного действия [21]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Методы очистки ДП             | Лечебная физкультура при заболеваниях бронхолегочной системы [39]<br>Постуральный дренаж [39]<br>Тренажеры дыхательные (с положительным давлением на выдохе), например, тренажер дыхательный с переменным положительным давлением на выдохе «PARI o-PEP» тип 018, «Акапелла чойс» [39]<br>Аппарат высокочастотной осцилляции грудной клетки [39], виброакустическая терапия<br>Гипертонический (3-, 6- или 7%-ный) раствор натрия хлорида в качестве монотерапии, желательнее с 0,01- и 0,1%-ным раствором натрия гиалуроната [40], применяется ингаляционно через небулайзер по 5 мл 2 раза в день, улучшает клиренс ДП и является базисной муколитической терапией с быстрым муколитическим эффектом. Также может применяться 2–3%-ный гипертонический раствор натрия хлорида, особенно у детей младшего возраста и пациентов старшего поколения [41]. Тиол-содержащие препараты (NAC, карбоцистеин, эрдостеин) |
| Противовоспалительная терапия | Длительные курсы макролидов в субингибирующих дозах (при необходимости) [42]<br>Выбор ПМП системного действия на основании выявления патогенных микроорганизмов и их чувствительности<br>Посев мокроты должен быть проведен до начала лечения<br>Необходима эрадикация <i>P. aeruginosa</i> [43]<br>Регулярное проведение превентивной АМТ (по показаниям)<br>Пациентам с ≥ 3 обострениями в год, при которых требуется проведение АМТ, или лицам, у которых отмечается < 3 обострений в год, но при их тяжелом течении следует рассмотреть вопрос о длительном назначении ПМП [19]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Примечание: Ig – иммуноглобулин; ПМП – противомикробные препараты; NAC – N-ацетилцистеин; АМТ – антимикробная терапия.

**Таблица 4**  
**Рекомендации по антибактериальной терапии обострений хронической инфекции при бронхоэктазах [19, 45–47]**

**Table 4**  
**Recommendations for antibacterial treatment of exacerbations of chronic infection in bronchiectasis [19, 45–47]**

| Возбудитель                     | Нетяжелое обострение (предпочтительно амбулаторное лечение)                                                     | Тяжелое обострение (лечение в стационаре)                                                                                                                            |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Начальная эмпирическая терапия* | Амоксициллин**, амоксициллин + клавулановая кислота**<br>Цефуроксим**<br>Доксициклин**, §<br>Левифлоксацин**, § | Ампициллин**, амоксициллин + клавулановая кислота**<br>Ампициллин + сульбактам**<br>Цефотаксим**<br>Цефтриаксон**<br>Цефтаролин**<br>Цефепим**<br>Левифлоксацин**, § |
| Этиотропная терапия             |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                      |
| <i>H. influenzae</i>            | Амоксициллин**                                                                                                  | Ампициллин**                                                                                                                                                         |
| Ампициллин-Ч                    | Амоксициллин + клавулановая кислота**                                                                           | Амоксициллин + клавулановая кислота**                                                                                                                                |
| Ампициллин-Р                    | Доксициклин**, §<br>Цефиксим**<br>Ципрофлоксацин**, §<br>Левифлоксацин**, §                                     | Ампициллин + сульбактам**<br>Цефотаксим**<br>Цефтриаксон**<br>Цефтаролин**<br>Ципрофлоксацин**, §<br>Левифлоксацин**, §                                              |
| <i>S. pneumoniae</i>            | Амоксициллин**                                                                                                  | Ампициллин**                                                                                                                                                         |
| Пенициллин-Ч                    | Азитромицин**, 1<br>Кларитромицин**, 1                                                                          |                                                                                                                                                                      |
| Пенициллин-Р                    | Амоксициллин (высокая доза)**                                                                                   | Цефтаролин**                                                                                                                                                         |

Начало. Продолжение табл. 4 см. на стр. 167



Продолжение табл. 4. Начало см. на стр. 166

|                         |                                                                |                                                     |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                         | Линезолид**                                                    | Цефотаксим**                                        |
|                         | Левифлоксацин**, §                                             | Цефтриаксон**                                       |
|                         | Моксифлоксацин**, §                                            | Линезолид**                                         |
|                         |                                                                | Левифлоксацин**, §                                  |
|                         |                                                                | Моксифлоксацин**, §                                 |
| <i>M. catarrhalis</i>   | Амоксициллин + клавулановая кислота**                          | Амоксициллин + клавулановая кислота**               |
|                         | Цефиксим**                                                     | Ампициллин + сульбактам**                           |
|                         | Азитромицин**                                                  | Цефотаксим**                                        |
|                         | Кларитромицин**                                                | Цефтриаксон**                                       |
|                         | Ципрофлоксацин**, §                                            | Ципрофлоксацин**, §                                 |
|                         | Левифлоксацин**, §                                             | Левифлоксацин**, §                                  |
|                         | Моксифлоксацин**, §                                            | Моксифлоксацин**, §                                 |
| <i>S. aureus</i>        | Амоксициллин + клавулановая кислота**                          | Оксациллин**                                        |
| MSSA                    | Клиндамицин**                                                  | Цефазолин**                                         |
|                         | Цефалексин**                                                   | Линезолид**                                         |
|                         | Левифлоксацин**, §                                             |                                                     |
|                         | Моксифлоксацин**, §                                            |                                                     |
|                         | Цефуросим**                                                    |                                                     |
| MRSA                    | Линезолид**                                                    | Линезолид**                                         |
|                         | Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)**              | Цефтаролин**                                        |
|                         |                                                                | Ванкомицин**                                        |
|                         |                                                                | Телаванцин**                                        |
| <i>P. aeruginosa</i>    | Ципрофлоксацин**, § (детям – ципрофлоксацин <sup>®</sup> , **) | Цефтазидим**                                        |
|                         |                                                                | Цефепим**                                           |
|                         |                                                                | Пиперациллин + тазобактам**                         |
|                         |                                                                | Меропенем**                                         |
|                         |                                                                | Имипенем**                                          |
|                         |                                                                | Дорипенем**                                         |
|                         |                                                                | Биапенем                                            |
|                         |                                                                | Цефтазидим + авибактам**                            |
|                         |                                                                | Цефталозан + тазобактам**                           |
|                         |                                                                | ±                                                   |
|                         |                                                                | Амикацин**, ▲                                       |
|                         |                                                                | Тобрамицин**, ▲                                     |
|                         |                                                                | Фосфомицин**                                        |
|                         |                                                                | Азтреонам                                           |
|                         |                                                                | Полимиксин В**                                      |
|                         |                                                                | Колистиметат натрия                                 |
| <i>Enterobacterales</i> | Цефиксим**                                                     | Цефотаксим**                                        |
| БЛРС (–)                | Ципрофлоксацин**, §                                            | Цефтриаксон**                                       |
|                         | Левифлоксацин**, § (детям – левифлоксацин <sup>®</sup> , **)   | Цефепим**                                           |
|                         | Моксифлоксацин**, § (детям – моксифлоксацин <sup>®</sup> , **) | Ципрофлоксацин**, §                                 |
|                         |                                                                | Левифлоксацин**, §                                  |
|                         |                                                                | Моксифлоксацин**, §                                 |
| БЛРС (+)                | Эртапенем**                                                    | Меропенем**                                         |
| Карбапенемаза (–)       |                                                                | Имипенем**                                          |
|                         |                                                                | Дорипенем**                                         |
|                         |                                                                | Цефтазидим + авибактам**                            |
|                         |                                                                | Пиперациллин + тазобактам**, ■                      |
|                         |                                                                | Цефепим + сульбактам**, ■                           |
| Карбапенемаза (+)       | Цефтазидим + авибактам** ± азтреонам                           | Цефтазидим + авибактам** ± азтреонам                |
|                         | Тигециклин** (высокая доза)                                    | Тигециклин** (высокая доза)                         |
|                         |                                                                | Полимиксин В** ± фосфомицин**                       |
|                         |                                                                | Колистиметат натрия ± фосфомицин**                  |
| <i>S. maltophilia</i>   | Ко-тримоксазол**                                               | Комбинация 2 из перечисленных препаратов:           |
|                         | Тигециклин**                                                   | • ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)** |
|                         | Миноциклин                                                     | • тигециклин**                                      |
|                         | Левифлоксацин**                                                | • левифлоксацин**                                   |
|                         |                                                                | • цефтазидим + авибактам**                          |

Продолжение. Окончание табл. 4 см. на стр. 168

Окончание табл. 4. Начало см. на стр. 166

|                            |                                                   |                                                                                       |
|----------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Achromobacter spp.*</i> | Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)** | Комбинация 2 или 3 из перечисленных препаратов (не назначать > 1 бета-лактамино ПМП): |
|                            | Колистиметат натрия (ингаляционно)                | • пиперацillin + тазобактам**                                                         |
|                            | Цефтазидим**                                      | • меропенем**                                                                         |
|                            |                                                   | • ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)**                                   |
|                            |                                                   | • цефтазидим**                                                                        |
|                            |                                                   | • цефепим**                                                                           |
|                            |                                                   | • тигециклин**                                                                        |
|                            |                                                   | • полимиксин В**                                                                      |
|                            |                                                   | • колистиметат натрия                                                                 |
|                            |                                                   | • левофлоксацин**                                                                     |
| <i>B. ceratia complex</i>  | Ко-тримоксазол**                                  | Ко-тримоксазол**                                                                      |
|                            | Доксициклин**                                     | Цефтазидим**                                                                          |
|                            | Миноциклин                                        | Меропенем**                                                                           |
|                            | Цефтазидим**                                      | Дорипенем                                                                             |
|                            | Меропенем**                                       | Цефтазидим + авибактам**                                                              |
|                            | Дорипенем                                         |                                                                                       |
|                            | Цефтазидим + авибактам**                          |                                                                                       |

Примечание: MSSA (*Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*) – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк; MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный золотистый стафилококк; БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра; ПМП – противомикробные препараты; \* – помимо клинической тяжести, выбор стартовой противомикробной терапии определяется результатами культурального исследования респираторных образцов (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж и др.), локальными данными чувствительности ключевых возбудителей к противомикробным препаратам и предшествующим ответом на противомикробную терапию; необходима консультация клинического фармаколога, если в анамнезе имеется гиперчувствительность к противомикробным препаратам или серьезные нежелательные лекарственные реакции при назначении противомикробных препаратов, а также высокий риск значимых лекарственных взаимодействий; \*\* – препарат входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (распоряжение Правительства РФ от 12.10.19 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 г., перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в т. ч. лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, перечня 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 и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи») (с изменениями на 09.06.23); # – применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), при условии подписания информированного добровольного согласия одним из родителей или иным законным представителем и несовершеннолетним в возрасте старше 15 лет или несовершеннолетним больным наркоманией в возрасте старше 16 лет (согласно Федеральному закону № 323-ФЗ от 21.11.11 с изменениями); § – доксициклин\*\* применяется только у взрослых и детей ≥ 8 лет; также необходимо учитывать, что в России повсеместно отмечается высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к доксициклину\*\*;<sup>§</sup> – ципрофлоксацин\*\*, левофлоксацин\*\* / моксифлоксацин\*\* назначается лицам 18 лет и старше, детям – по жизненным показаниям (ципрофлоксацин<sup>§</sup>, левофлоксацин<sup>§</sup>, моксифлоксацин<sup>§</sup>) [48, 49]; \* – назначаются только при известной чувствительности возбудителя; \* – убедительных доказательств преимуществ комбинированной противомикробной терапии не получено. Комбинация назначается при недостаточной эффективности монотерапии, выявлении поли- / панрезистентных изолятов *P. aeruginosa*; \* – возможно только при выявлении *E. coli*; \* – реальная эффективность и влияние на исходы различных режимов противомикробной терапии при инфекциях, вызванных *Achromobacter spp.*, не установлена.

Note: \*, in addition to clinical severity, the choice of initial antimicrobial therapy is determined by the cultures of respiratory samples (sputum, bronchoalveolar lavage, etc.), local data on the sensitivity of key pathogens to antimicrobial drugs and the previous response to antimicrobial therapy; consultation with a clinical pharmacologist is necessary if there is a history of hypersensitivity to antimicrobial drugs or serious adverse drug reactions when prescribing antimicrobial drugs, as well as a high risk of significant drug interactions; \*\*, the drug is included in the list of vital and essential drugs (Order of the Government of the Russian Federation dated October 12, 2019 No.2406-r "On approval of the list of vital and essential drugs for human use for 2020, the list of drugs for human use, including medications for human use prescribed by decision of medical panels of healthcare institutions, a list of medications intended for provision to persons with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissues, multiple sclerosis, hemolytic-uremic syndrome, juvenile arthritis with systemic onset, types I, II and VI mucopolysaccharidosis, persons after organ and (or) tissue transplantation and the minimum list of medications necessary to provide medical care" (as amended as of 06.09.23); #, a medicinal product can be used in accordance with indicators (characteristics) not specified in the instructions for use (off-label) by decision of the medical panel, with the permission of the Local Ethics Committee of the healthcare institution (if any), subject to signed informed voluntary consent from one of the parents or other legal representative and a minor over the age of 15 years or a minor with drug addiction over the age of 16 (in accordance with Federal Law No.323-FZ dated November 21, 2011, as amended); §, doxycycline\*\* is used only in adults and children ≥ 8 years old; it is also necessary to take into account that there is a high level of resistance of *S. pneumoniae* to doxycycline in Russia\*\*;<sup>§</sup> ciprofloxacin\*\*, levofloxacin\*\*/moxifloxacin\*\* is prescribed to persons of 18 years of age and older, children – for life-saving reasons (ciprofloxacin\*\*, levofloxacin\*\*, moxifloxacin\*\*) [50, 51]; \*, prescribed only if sensitivity of the pathogen has been confirmed; \*, no convincing evidence of the benefits of combination antimicrobial therapy has been obtained. The combination is prescribed when monotherapy is insufficiently effective and poly-/pan-resistant isolates of *P. aeruginosa* are identified; \*, possible only if *E. coli* is detected; \*, the real effectiveness and impact on the outcomes of various antimicrobial therapy regimens for infections caused by *Achromobacter spp.* has not been established.

назначении гипертонического раствора в 3-, 6- и 7%-ной концентрации по сравнению с 0,9%-ным раствором NaCl у пациентов с муковисцидозом и немукковисцидозными БЭ достоверно улучшаются легочная функция и качество жизни, снижаются частота тяжелых обострений и бактериальная нагрузка на ДП при хронической инфекции *P. aeruginosa* [55–58].

Добавление высокомолекулярной гиалуроновой кислоты обеспечивает дополнительный противовоспалительный эффект и повышает действие антибактериальных препаратов в отношении основных микроорганизмов (*S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*) за счет влияния на биопленки [59].

При первом ингаляционном применении гипертонического раствора натрия хлорида следует провести спирометрию до ингаляции и через 5 мин после нее в связи с возможностью развития бронхоспазма у некоторых пациентов.

Другие муколитические препараты используются в практической медицине, однако доказательств высокого качества их эффективности и безопасности при долгосрочном применении недостаточно [52, 60].

У пациентов с БЭ может применяться длительная (> 3 мес.) терапия мукоактивными препаратами, если стандартные немедикаментозные методики бронхального клиренса недостаточно эффективны, а при

Таблица 5  
Режим дозирования ингаляционных антибактериальных препаратов при бронхоэктазах

Table 5  
Dosing regimen of inhaled antibacterial drugs in bronchiectasis

| Наименование ПМП                               | Форма выпуска / путь введения                                       | Режим дозирования                                                                                                                   |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тобрамицин**                                   | Капсулы с порошком для ингаляций                                    | 112 мг 2 раза в день (взрослые и дети > 6 лет)                                                                                      |
| Тобрамицин**                                   | Раствор для ингаляций / через небулайзер                            | 300 мг 2 раза в день (взрослые и дети > 6 лет)                                                                                      |
| Колистиметат натрия**                          | Порошок для приготовления раствора для ингаляций / через небулайзер | 1–2 млн ед. 2–3 раза в день (взрослые и дети > 6 лет) по 80 мг (3 мл) детям до 6 лет и 160 мг (4 мл) во флаконе) детям старше 6 лет |
| Азтреонам**, #                                 | Раствор для в/в введения / через небулайзер                         | 75 мг 3 раза в день (взрослые и дети ≥ 7 лет)                                                                                       |
| Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат [50, 51] | Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и ингаляций      | 250 мг 1–2 раза в сутки; детям – по 125 мг 1–2 раза в сутки                                                                         |

Примечание: ПМП – противомикробные препараты; \*\* – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.19 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в т. ч. лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, перечня 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 и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи») (с изменениями на 09.06.23); # – применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), при условии подписанного информированного добровольного согласия одним из родителей или иным законным представителем и несовершеннолетним в возрасте старше 15 лет или несовершеннолетним больным наркоманией в возрасте старше 16 лет (согласно Федеральному закону № 323-ФЗ от 21.11.11 с изменениями).

Note: \*\*, The drug is included in the list of vital and essential drugs (Order of the Government of the Russian Federation dated October 12, 2019 No.2406-r "On approval of the list of vital and essential drugs for human use for 2020, the list of drugs for human use, including medications for human use prescribed by decision of medical panels of healthcare institutions, a list of medications for provision to persons with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissues, multiple sclerosis, hemolytic-uremic syndrome, juvenile arthritis with systemic onset, types I, II and VI mucopolysaccharidosis, persons after organ and (or) tissue transplantation and the minimum list of medications necessary to provide medical care" (as amended as of 06.09.23); #, A medicinal product can be used in accordance with indicators (characteristics) not specified in the instructions for use (off-label) by decision of the medical panel, with the permission of the Local Ethics Committee of the healthcare institution (if any), subject to signed informed voluntary consent from one of the parents or other legal representative and a minor over the age of 15 or a minor with drug addiction over the age of 16 (in accordance with Federal Law No.323-FZ dated November 21, 2011, as amended).

затрудненном откашливании мокроты ухудшается качество жизни больного [61–64].

По данным недавно опубликованного регистра EMBARC, несмотря на небольшое число проведенных исследований, в настоящее время в рутинной клинической практике чаще всего (у 17,2 % всех взрослых пациентов с БЭ) используются тиол-содержащие мукоактивные препараты (N-ацетилцистеин (НАС), карбоцистеин) [65]. Согласно данным 2 рандомизированных исследований, при назначении НАС в высоких дозах (1 200–2 400 мг в сутки) у пациентов с БЭ отмечено снижение частоты обострений, улучшение качества жизни и функции легких и уменьшение выраженности воспаления ДП [60, 66].

По данным другого рандомизированного исследования показано, что при назначении карбоцистеина 1 125 мг в сутки значительно снижались число и длительность обострений БЭ [67]. По результатам практически всех исследований отмечена высокая безопасность тиол-содержащих препаратов при их длительном приеме. В настоящее время проводятся долгосрочные рандомизированные исследования по изучению эффективности и безопасности НАС, карбоцистеина и эрдостеина у пациентов с БЭ немукровисцидозной этиологии [68–70].

Ингаляционное применение тиамфеникола глицината ацетилцистеината при заболеваниях ДП может помочь в клинической практике не только из-за его эффективности, но и потому, что он может достигать анатомической мишени в более низкой терапевтической дозе. При этом создается высокая концентрация препарата в очаге инфекции без риска системных токсических эффектов [71].

Кроме того, продемонстрировано, что ингаляционная форма НАС эффективна при сочетании с ПМП, возможно, из-за его способности ингибировать образование биопленок и вызывать их разрушение [72]. Также установлено, что при назначении НАС снижается адгезия бактерий, поэтому он может применяться с целью профилактики респираторных инфекций [72–74].

Ингаляция маннитола связана с увеличением времени до первого обострения после курса лечения и улучшением качества жизни, тогда как при небулизации гипертонического солевого раствора отмечено снижение бактериальной нагрузки и улучшение качества жизни, но отсутствие влияния на частоту обострений, при которых требуется назначение ПМП [52, 75]. В то же время назначение дорназы альфа взрослым и детям с БЭ немукровисцидозной этиологии **не рекомендуется** [7, 19, 23, 52].

### Бронхолитическая терапия

При подтвержденной обструкции рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении препаратов для лечения обструктивных заболеваний ДП (например, селективных  $\beta_2$ -адреномиметиков) при их клинической эффективности, а также (при необходимости) – перед проведением кинезитерапии (КНТ) [7, 19, 23].

### Кинезитерапия при бронхоэктазах

Пациентам с БЭ рекомендуется проведение КНТ по индивидуальной программе (методики дрениро-

вания бронхиального дерева и лечебная физкультура) с целью улучшения эвакуации мокроты [19, 39, 62, 64, 76].

КНТ — один из важных компонентов комплексного лечения детей с БЭ. Главная цель проведения КНТ — очищение бронхиального дерева от мокроты, которая накапливается в расширенных бронхах, создавая условия для развития инфекции в бронхолегочной системе, а также поддержание легких в максимально функциональном состоянии [19, 39, 64, 76].

Основными методиками КНТ являются:

- постуральный дренаж;
- перкуссионный массаж грудной клетки;
- активный цикл дыхания;
- дренажные положения;
- аутогенный дренаж;
- терапия с помощью дыхательных тренажеров, создающих положительное давление на выдохе, в т. ч. с контролем и регулированием этого давления (специальные маски, системы PARI PEP I, PEP S, тренажер дыхательный с переменным положительным давлением на выдохе PARI o-PEP тип 018 (флаттер и др.);
- применение медицинских изделий для улучшения откашливания: инсуффляторов-аспираторов механических (аппараты для интрапульмональной перкуссии легких *Comfort Cough Plus* или *Comfort Cough II*), системы очищения ДП от секрета методом высокочастотной осцилляции грудной клетки, виброакустической терапии.

КНТ назначается всем пациентам с момента установления диагноза, индивидуально, в соответствии с распространенностью и локализацией процесса.

Эффективность тех или иных методов КНТ при БЭ различается в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов.

Пациентам с БЭ рекомендуются регулярные занятия лечебной физкультурой с целью улучшения эвакуации мокроты, укрепления дыхательной мускулатуры, повышения эмоционального тонуса пациента [19, 39, 64, 76].

## Хирургическое лечение

Хирургическое лечение БЭ рассматривается при следующих показаниях:

- частые обострения хронического бронхолегочного процесса;
- хронический кашель, гиперпродукция мокроты;
- осложнения (легочное кровотечение, абсцедирование, эмпиема) [77];
- колонизация нетуберкулезными микобактериями, устойчивыми к длительной медикаментозной терапии [78];
- хроническая дыхательная недостаточность, значительно сниженное качество жизни [79].

Сам факт выявления БЭ без указанных критериев не может являться показанием к хирургической операции.

**Показания и отбор пациентов на операцию:**

- истощенные возможности;

- низкая эффективность и / или непереносимость консервативного противорецидивного лечения [80];
- локализованный характер поражения легких [81].

Оперативное лечение БЭ относится к плановым вмешательствам и не должно выполняться при активном воспалительном процессе, повышающем послеоперационные риски. Исключением может быть некупируемое обострение при исчерпанных возможностях консервативного лечения, решение об операции в этом случае принимает мультидисциплинарный консилиум.

## Трансплантация легких при бронхоэктазах

Пересадка легких пациентам с необратимой хронической дыхательной недостаточностью при исчерпанных возможностях других методов лечения является единственным методом продления жизни и повышения ее качества [82].

## Заключение

В последние годы отмечается растущий интерес к БЭ как в научных кругах, так и у практикующих врачей разных специальностей. Методы гигиены ДП и АМТ при обострениях остаются «краеугольным камнем» лечения БЭ. Выявление этиологии БЭ может не только существенно повлиять на лечение и прогноз у пациентов, но и замедлить прогрессирование заболевания. В связи с отсутствием данных об экономической эффективности рутинных обследований при выявлении причин БЭ в современных руководствах рекомендуется использовать клиническое суждение и распознавание фенотипов пациентов для выявления таких заболеваний, как МВ, ПЦД, нетуберкулезный микобактериоз и другие, следовательно, врачи должны хорошо ориентироваться в клинических проявлениях и КТВР-особенностях БЭ, которые помогут не только заподозрить и выявить конкретную причину, но и повысить эффективность лечения.

## Литература / References

1. Laennec R.T.H. A treatise on the disease of the chest: with plates. New York: Academy Medicine; 1962. Available at: <https://archive.org/details/treatiseondiseas0000laen/page/n1/mode/2up>
2. Cole P.J. Inflammation: a two-edged sword — the model of bronchiectasis. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1986; 147: 6—15.
3. Pembroke T., Chalmers J.D. Precision medicine in bronchiectasis. *Breathe (Sheff)*. 2021; 17 (4): 210119. DOI: 10.1183/20734735.0119-2021.
4. Рачинский С.В., Таточенко В.К., ред. Болезни органов дыхания у детей. М.: Медицина; 1988. / Rachinsky S.V., Tatochenko V.K., eds. [Respiratory diseases in children]. Moscow: Meditsina; 1988 (in Russian).
5. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., ред. Хронические заболевания легких у детей. М.: Практика; 2011. / Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. eds. [Chronic lung diseases in children]. Moscow: Praktika; 2011 (in Russian).
6. Таточенко В.К., ред. Болезни органов дыхания у детей. М.: Педиатр, 2012. / Tatochenko V.K., ed. [Respiratory diseases in children]. Moscow: Peditr; 2012 (in Russian).
7. Eber E., Midulla F., eds. ERS handbook paediatric respiratory medicine. 2<sup>nd</sup> Edn. Sheffield: ERS; 2021. DOI: 10.1183/9781849841313.eph01.



8. Lowe D.M., Hurst J.R. Primary immunodeficiency. In: Chalmers J.D., Polverino E., Aliberti S., eds. *Bronchiectasis*. Sheffield: ERS; 2018: 153–166. DOI: 10.1183/2312508X.10015917.
9. Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
10. Chang A.B., Fortescue R., Grimwood K. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (2): 2002990. DOI: 10.1183/13993003.02990-2020.
11. Weycker D., Edelsberg J., Oster G., Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin. Pulm. Med.* 2005; 12 (4): 205–209. DOI: 10.1097/01.cpm.0000171422.98696.ed.
12. Feng J., Sun L., Sun X. et al. Increasing prevalence and burden of bronchiectasis in urban Chinese adults, 2013–2017: a nationwide population-based cohort study. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 111. DOI: 10.1186/s12931-022-02023-8.
13. Bilton D., Jones A.L. Bronchiectasis: epidemiology and causes. In: Floto R.A., Haworth C.S., eds. *Bronchiectasis* (out of print). Sheffield: ERS; 2011. Vol. 52: 1–10. DOI: 10.1183/1025448x.erm5210.
14. Flume P.A., Chalmers J.D., Olivier K.N. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet.* 2018; 392 (10150): 880–890. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7.
15. Contarini M., Finch S., Chalmers J.D. Bronchiectasis: a case-based approach to investigation and management. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (149): 180016. DOI: 10.1183/16000617.0016-2018.
16. Altenburg J., Wortel K., van der Werf T.S., Boersma W.G. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical presentation, diagnosis and treatment, illustrated by data from a Dutch Teaching Hospital. *Neth. J. Med.* 2015; 73 (4): 147–154. Available at: <https://www.njmonline.nl/article.php?a=1561&d=1036&i=182>
17. Smith M.P. Diagnosis and management of bronchiectasis. *CMAJ.* 2017; 189 (24): E828–835. DOI: 10.1503/cmaj.160830.
18. Ullmann N., Porcaro F., Petreschi F. et al. Noncystic fibrosis bronchiectasis in children and adolescents: Follow-up over a decade. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56 (9): 3026–3034. DOI: 10.1002/ppul.25553.
19. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T.; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010; 65 (7): 577. DOI: 10.1136/thx.2010.142778.
20. Красовский С.А., Старинова А.Ю., Воронкова Е.Л. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. СПб: Благотворительный фонд «Острова»; 2023. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr\\_systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf) / Krasovsky S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. St. Petersburg: Blagotvoritel'nyy fond "Ostrova"; 2023. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr\\_systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf) (in Russian).
21. King P.T., Holdsworth S.R., Freezer N.J. et al. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respir. Med.* 2007; 101 (8): 1633–1638. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.03.009.
22. Cummings S., Nelson A., Purcell P. et al. A comparative study of polymicrobial diversity in CF and non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010; 65 (4): A13–A14. DOI: 10.1136/thx.2010.150912.23.
23. Fowler J.E., Wat D. Microbiology of non-CF bronchiectasis. In: Floto R.A., Haworth C.S., eds. *Bronchiectasis* (out of print). Sheffield: ERS; 2011. Vol. 52: 68–96. DOI: 10.1183/1025448x.10003610.
24. Finch S., McDonnell M.J., Abo-Leyah H. et al. A Comprehensive analysis of the impact of pseudomonas aeruginosa colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (11): 1602–1611. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201506-333OC.
25. Pasteur M.C., Helliwell S.M., Houghton S.J. et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4, Pt 1): 1277–1284. DOI: 10.1164/ajrcm.162.4.9906120.
26. Reid L.M. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax.* 1950; 5 (3): 233–247. DOI: 10.1136/thx.5.3.233.
27. Angrill J., Agusti C., De Celis R. et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (9): 1628–1632. DOI: 10.1164/ajrcm.164.9.2105083.
28. Chang A.B., Masel J.P., Boyce N.C. et al. Non-CF bronchiectasis: clinical and HRCT evaluation. *Pediatr. Pulmonol.* 2003; 35 (6): 477–483. DOI: 10.1002/ppul.10289.
29. Remy Jardin M., Amara A., Campistron P. et al. Diagnosis of bronchiectasis with multislice spiral CT: accuracy of 3-mm-thick structured sections. *Eur. Radiol.* 2003; 13 (5): 1165–1171. DOI: 10.1007/s00330-003-1821-z.
30. Naidich D.P., McCauley D.I., Khouri N.F. et al. Computed tomography of bronchiectasis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1982; 6 (3): 437–444. DOI: 10.1097/00004728-198206000-00001.
31. Hill T.A., Sullivan L.A., Chalmers D.J. et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax.* 2019; 74 (Suppl. 1): 1–69. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212463.
32. UpToDate. Barker A.F. Clinical manifestations and diagnosis of bronchiectasis in adults. 2023. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-bronchiectasis-in-adults/print> [Accessed: December 05, 2023].
33. Martinez-Garcia M.A., Oscullo G., Garcia-Ortega A. Towards a new definition of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J. Bras. Pneumol.* 2022; 48 (1): e20220023. DOI: 10.36416/1806-3756/e20220023.
34. Hill A.T., Haworth C.S., Aliberti S. et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (6): 1700051. DOI: 10.1183/13993003.00051-2017.
35. Castellani C., Simmonds N.J. Identifying undiagnosed cystic fibrosis in adults with bronchiectasis. In: Chalmers J.D., Polverino E., Aliberti S., eds. *Bronchiectasis*. Sheffield: ERS; 2018: 29–44. DOI: 10.1183/2312508X.10015317.
36. Patel I.S., Vlahos I., Wilkinson T.M. et al. Bronchiectasis, exacerbation indices and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (4): 400–407. DOI: 10.1164/rccm.200305-648oc.
37. Ellis D.A., Thornley P.E., Wightman A.J. et al. Present outlook in bronchiectasis: clinical and social study and review of factors influencing prognosis. *Thorax.* 1981; 36 (9): 659–664. DOI: 10.1136/thx.36.9.659.
38. Martínez-García M.A., de Gracia J., Vendrell Relat M. et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (5): 1357–1367. DOI: 10.1183/09031936.00026313.
39. Lee A.L., Burge A.T., Holland A.E. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015 (11): CD008351. DOI: 10.1002/14651858.cd008351.pub3.
40. Мизерницкий Ю.Л., Новак А.А., Шудуева А.Р. Опыт ингаляционного применения гипертонического раствора в пульмонологии детского возраста. *Медицинский Совет.* 2022; 16 (12): 36–39. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-36-39. / Mizernitskiy Yu.L., Novak A.A., Shudueva A.R. [Experience of inhaled hypertonic saline use in pediatric pulmonology]. *Meditsinskiy sovet.* 2022; (12): 36–39. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-36-39 (in Russian).
41. Nicolson C.H., Stirling R.G., Borg B.M. et al. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir. Med.* 2012; 106 (5): 661–667. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.12.021.
42. Gao Y.H., Guan W.J., Xu G. et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e90047. DOI: 10.1371/journal.pone.0090047.
43. White L., Mirrani G., Grover M. et al. Outcomes of Pseudomonas eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir. Med.* 2012; 106 (3): 356–360. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.11.018.
44. Polverino E., Perez-Miranda J. Antibiotic management and resistance. In: Chalmers J.D., Polverino E., Aliberti S., eds. *Bronchiectasis*. Sheffield: ERS; 2018. Vol. 81: 312–330. DOI: 10.1183/2312508x.erm8118.
45. UpToDate. Goyal V., Chang A.B. Bronchiectasis in children without cystic fibrosis: Management. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-bronchiectasis-in-children-without-cystic-fibrosis> [Accessed: September 21, 2021].
46. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304.
47. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 382–393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.

48. Choi S.H., Kim E.Y., Kim Y.J. Systemic use of fluoroquinolone in children. *Korean J. Pediatr.* 2013; 56 (5): 196–201. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.5.196.
49. Gardner R.A., Davis S.D., M. Rosenfeld M. et al. Therapies used for primary ciliary dyskinesia in North American children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203: A3380. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2021.203.1\_MeetingAbstracts.A3380.
50. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Роль комбинированной муколитической терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания у детей. *Медицинский совет.* 2019; (11): 56–59. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-11-56-59. / Mizer-nitskiy Yu.L., Melnikova I.M. [Role of combined mucolytic therapy in infectious and inflammatory diseases of the respiratory system in children]. *Meditsinskiy sovet.* 2019; (11): 56–59. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-11-56-59 (in Russian).
51. Белевский А.С., Княжеская Н.П. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат: некоторые аспекты применения при острых и хронических легочных заболеваниях. *Практическая пульмонология.* 2017; (3): 123–126. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_3\\_2017\\_122.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2017_122.pdf) / Belevskiy A.S., Knyazheskaya N.P. [Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for the treatment of acute and chronic pulmonary diseases]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2017; (3): 123–126. Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_3\\_2017\\_122.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2017_122.pdf) (in Russian).
52. Tarrant B.J., Le Maitre C., Romero L. et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017; 22 (6): 1084–1092. DOI: 10.1111/resp.13047.
53. Kellett F., Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir. Med.* 2011; 105 (12): 1831–1835. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
54. Herrero-Cortina B., Alcaraz V., Vilario J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2018; 31 (5): 281–289. DOI: 10.1089/jamp.2017.1443.
55. Daviskas E., Anderson S.D., Gonda I. et al. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (4): 725–732. DOI: 10.1183/09031936.96.09040725.
56. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240. DOI: 10.1056/NEJMoa043900.
57. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (9): CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub4.
58. Michon A.L., Jumas-Bilak E., Chiron R. et al. Advances toward the elucidation of hypertonic saline effects on *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e90164. DOI: 10.1371/journal.pone.0090164.
59. Garantziotis S., Brezina M., Castelnovo P., Drago L. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016; 310 (9): L785–795. DOI: 10.1152/ajplung.00168.2015.
60. Qi Q., Ailiyaer Y., Liu R. et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled trial. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 73. DOI: 10.1186/s12931-019-1042-x.
61. Hart A., Sugumar K., Milan S.J. et al. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (5): CD002996. DOI: 10.1002/14651858.CD002996.pub3.
62. Wilkinson M., Sugumar K., Milan S.J. et al. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 (5): CD001289. DOI: 10.1002/14651858.CD001289.pub2.
63. Wills P., Greenstone M. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (1): CD002996. DOI: 10.1002/14651858.cd002996.
64. Redding G.J. Bronchiectasis in children. *Pediatr. Clin. North Am.* 2009; 56 (1): 157–171. DOI: 10.1016/j.pcl.2008.10.014.
65. Chalmers J.D., Polverino E., Crichton M.L. et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir. Med.* 2023; 11 (7): 637–649. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00093-0.
66. Jayaram L., King P.T., Hunt J. et al. Evaluation of high dose N-acetylcysteine on airway inflammation and quality of life outcomes in adults with bronchiectasis: a randomised placebo-controlled pilot study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2023; 84: 102283. DOI: 10.1016/j.pupt.2023.102283.
67. Minov J., Stoleski S., Petrova T. et al. Effects of a long-term use of carbocysteine on frequency and duration of exacerbations in patients with bronchiectasis. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019; 7 (23): 4030–4035. DOI: 10.3889/oamjms.2019.697.
68. Liao Y., Wu Y., Zi K. et al. The effect of N-acetylcysteine in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NINCFB): study protocol for a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 401. DOI: 10.1186/s12890-022-02202-9.
69. Bradley J.M., Anand R., O'Neill B. et al. A 2 × 2 factorial, randomised, open-label trial to determine the clinical and cost-effectiveness of hypertonic saline (HTS 6%) and carbocysteine for airway clearance versus usual care over 52 weeks in adults with bronchiectasis: a protocol for the CLEAR clinical trial. *Trials.* 2019; 20 (1): 747. DOI: 10.1186/s13063-019-3766-9.
70. Chang A.B., Morgan L.C., Duncan E.L. et al. Reducing exacerbations in children and adults with primary ciliary dyskinesia using erdosteine and/or azithromycin therapy (REPEAT trial): study protocol for a multicentre, double-blind, double-dummy, 2×2 partial factorial, randomised controlled trial. *BMJ Open Respir. Res.* 2022; 9 (1): e001236. DOI: 10.1136/bmjresp-2022-001236.
71. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007; 20 (3): 607–617. DOI: 10.1177/039463200702000319.
72. Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117: 190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
73. Olofsson A.C., Hermansson M., Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003; 69 (8): 4814–4822. DOI: 10.1128/aem.69.8.4814-4822.2003.
74. Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н. и др. In vitro активность тиамфеникола в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021; 23 (1): 92–99. DOI: 10.36488/cmasc.2021.1.92-99. / Ivanchik N.V., Sukhorukova M.V., Chagaryan A.N. et al. [In vitro activity of thiamphenicol against *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* clinical isolates]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2021; 23 (1): 92–99. DOI: 10.36488/cmasc.2021.1.92-99 (in Russian).
75. Bilton D., Tino G., Barker A.F. et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax.* 2014; 69 (12): 1073–1079. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205587.
76. Lee A.L., Gordon C.S., Osadnik C.R. Exercise training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 4 (4): CD013110. DOI: 10.1002/14651858.cd013110.pub2.
77. Etienne T., Spiliopoulos A., Megevand R. [Bronchiectasis: indication and timing for surgery]. *Ann. Chir.* 1993; 47 (8): 729–735 (in French).
78. Yu J.A., Pomerantz M., Bishop A. et al. Lady windermere revisited: treatment with thoracoscopic lobectomy/segmentectomy for right middle lobe and lingular bronchiectasis associated with non-tuberculous mycobacterial disease. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40 (3): 671–675. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.12.028.
79. Weill D., Benden C., Corris P.A. et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (1): 1–15. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.014.
80. Fujimoto T., Hillejan L., Stamatis G. Current strategy for surgical management of bronchiectasis. *Ann. Thorac Surg.* 2001; 72 (5): 1711–1715. DOI: 10.1016/s0003-4975(01)03085-5.



81. Kutlay H., Cangir A.K., Enon S. et al. Surgical treatment in bronchiectasis: analysis of 166 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21 (4): 634–637. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00053-2.
82. Leard L.E., Holm A.M., Valapour M. et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for heart and lung transplantation.

*J. Heart Lung Transplant.* 2021; 40 (11): 1349–1379. DOI: 10.1016/j.healun.2021.07.005.

Поступила: 29.01.24

Принята к печати: 27.02.24

Received: January 29, 2024

Accepted for publication: February 27, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени 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); главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for the profile “Pulmonology”, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklyafosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Кондратьева Елена Ивановна** — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом 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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; 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 the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Research, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

**Козлов Роман Сергеевич** — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (481) 255-02-75; e-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>)

**Roman S. Kozlov**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Smolensk State Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (481) 255-02-75; e-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>)

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации, Президент Союза педиатров России; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: org-komitet@pediatr-russia.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

**Leyla S. Namazova-Baranova**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pediatrics and Children’s Health Research Institute of the of the scientific and clinical center No2, Federal State Budgetary Institution “Petrovsky National Research Center of Surgery”,

Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Head of Faculty Pediatrics Department, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Freelance Pediatric Specialist in Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, President of the Union of Pediatricians of Russia; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: orgkomitet@pediatr-russia.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

**Анаев Эльдар Хусеевич** — д. м. н., врач-пульмонолог, профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: dissovet-pulmo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)

**Eldar Kh. Anaev**, Doctor of Medicine, Pulmonologist, Professor of the Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: dissovet-pulmo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)

**Мизерницкий Юрий Леонидович** — д. м. н., профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии 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; профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии 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) 488-44-73; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

**Yury L. Mizernitskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Professor, Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 488-44-73; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

**Лямин Артем Викторович** — д. м. н., профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04 (доб. 457); e-mail: avlyamin@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>)

**Artem V. Lyamin**, Doctor of Medicine, Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology, and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04 (add. 457); e-mail: avlyamin@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>)

**Зырянов Сергей Кенсаринвич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov\_sk@rudn.university (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>)

**Sergey K. Zyryanov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Federal State Au-

tonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Chief Physician, State budgetary Institution of Moscow City “City Clinical Hospital No.24 of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov\_sk@rudn.university (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>)

**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) 338-78-32; e-mail: mukoviscidz\_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

**Tatyana E. Gembitskaya**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Therapeutic Pulmonology, Research Institute of Pulmonology, Research Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-32; e-mail: mukoviscidz\_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

**Тарабрин Евгений Александрович** — д. м. н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 268-23-48; e-mail: t\_ev\_g\_a@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>)

**Evgeniy A. Tarabrin**, Doctor of Medicine, Head of the Department of Hospital Surgery No.2, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Chief Researcher, Department of Emergency Thoracoabdominal Surgery, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine”; tel.: (916) 268-23-48; e-mail: t\_ev\_g\_a@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>)

**Селимзянова Лилия Робертовна** — к. м. н., доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова Федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины, врач-пульмонолог Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: lilysir@mail.ru (SPIN: 5508-1689; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>)

**Liliya R. Selimzyanova**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Clinical Institute of Child Health named after N.F.Filatov, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Head of the Department of Standardization and Study of the Fundamentals of Evidence-Based Medicine, Pulmonologist, Pediatrics and Children’s Health Research Institute of the scientific and clinical center No.2, Federal State Budgetary Institution “Petrovsky National Research Center of Surgery”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: lilysir@mail.ru (SPIN: 5508-1689; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>)

**Куцев Сергей Иванович** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

**Sergey I. Kutsev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre of Medical Genetics named after Academician N.P.Bochkov”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

## Участие авторов

Авдеев С.Н., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С. — концепция и дизайн статьи  
Селимзянова Л.Р., Лямин А.В., Гембицкая Т.Е. — написание текста  
Мизерницкий Ю.Л., Тарабрин Е.А., Зырянов С.К. — редактирование текста  
Кондратьева Е.И., Анаев Э.Х., Куцев С.И. — утверждение окончательного варианта статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

## Authors Contribution

Avdeev S.N., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S. — concept and design of the article  
Selimzyanova L.R., Lyamin A.V., Gembitskaya T.E. — text writing  
Mizernitskiy Yu.L., Tarabrin E.A., Zyryanov S.K. — text editing  
Kondratyeva E.I., Anaev E.Kh., Kutsev S.I. — approval of the final version of the article.

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.



Раствор для ингаляций  
гипертонический стерильный

# Ингасалин®

Если кашель не проходит,  
а мокрота не уходит,  
значит Ингасалин®  
спешит на помощь!



*Ингасалин*

Тройное действие при кашле

- Разжижает мокроту<sup>1</sup>
- Выводит мокроту<sup>2</sup>
- Защищает ткань легких<sup>2</sup>

💧 не содержит  
консервантов

0+ с рождения<sup>3</sup>

🔄 для ингаляций —  
2 раза в день<sup>2</sup>



 SOLOPHARM

Перейти на сайт  
[www.ingasalin.ru](http://www.ingasalin.ru)



1. Кондратьева Е.Н., Шерман Ю.Д., Шадрин В.В. Гипертонический раствор в терапии больных муковисцидозом в Российской Федерации. Медицинский совет. 2021;(16):125–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701X.2021-16>

2. Согласно инструкции по применению Ингасалин® PSH №2018/7616

3. Zhang L, Mendozzi-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No. 4.CD006458. DOI: 10.1002/14651858.CD006458.pub4.

4. Мильзон Ф.Т., Висель А.А., Висель И.Ю. Применение муколитических лекарственных средств в практике педиатра. Архив внутренней медицины. 2013;(5):10-5.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ  
И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,  
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ<sup>2</sup>

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

# Клинико-генетические параллели у детей с первичной цилиарной дискинезией

А.А.Новак<sup>1</sup> ✉, Ю.Л.Мизерницкий<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

## Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — это редкая генетически детерминированная патология, приводящая к хроническому воспалительному поражению респираторного тракта и органов слуха. В работе представлены актуальные сведения, а также результаты исследования хронологических параллелей течения ПЦД в зависимости от клинико-генетического варианта заболевания, что способствует своевременной диагностике и позволяет персонализировать подход к лечению. **Целью** исследования явилось выявление фенотипических особенностей и хронологических закономерностей течения ПЦД в зависимости от генотипа заболевания. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе отдела хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование включены дети с ПЦД, у которых проведено исследование экзосом с помощью технологии секвенирования нового поколения (*Next Generation Sequencing* — NGS). **Результаты.** Выявлены значимые различия в течении ПЦД в исследуемых клинико-генетических группах. Для детей, имеющих дефекты в генах, кодирующие белки центральной пары, характерно более раннее начало ежедневного продуктивного кашля и рецидивирующих респираторных инфекционных заболеваний. Аналогичные показатели характерны для пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки процесса сборки цилии. У пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки динеиновых ручек, наблюдается более поздний дебют 1-го эпизода респираторной инфекции. Для пациентов, у которых не выявлены дефекты в генах, обуславливающих течение ПЦД, характерен поздний дебют стойкого затруднения носового дыхания, продуктивного кашля и респираторных инфекционных заболеваний. **Заключение.** Выделение клинико-генетических вариантов ПЦД позволяет прогнозировать хронологические особенности течения заболевания.

**Ключевые слова:** дети, диагностика, первичная цилиарная дискинезия, полное секвенирование экзосом.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Данное исследование выполнено в рамках госзадания № 200079056 «Разработка программного конвейера для специализированной биоинформатической обработки сложных регионов генома при анализе данных секвенирования NGS пациентов с редкими наследственными заболеваниями и оценка эффективности его применения» (регистрационный номер научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы 121040600401-5).

**Этическая экспертиза.** Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации и одобрено Этическим комитетом Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 34 от 03.12.21). От всех законных представителей пациентов или пациентов старше 14 лет получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

© Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л., 2024

Для цитирования: Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические параллели у детей с первичной цилиарной дискинезией. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 176–183. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-176-183

# Parallels between clinical and genetic characteristics in children with primary ciliary dyskinesia

Andry A. Novak<sup>1</sup> ✉, Yuri L. Mizernitskiy<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Veltichev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Taldomskaia 2, Moscow, 125412, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic disorder that leads to chronic inflammatory damage to the airways and auditory organs. This article presents current information and a study aimed at investigating parallels between the course of PCD and clinical and genetic variant of the disease,

which contributes to a timely diagnosis and enables personalized treatment approach. **The aim** of the study was to identify phenotypic characteristics and chronological patterns of PCD course depending on the genotype. **Methods.** The study was conducted at the Veltishev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of Russia. The study included children with PCD who underwent next generation sequencing (NGS) of the exome. **Results.** Significant differences were found in the course of PCD based on clinical and genetic characteristics. Children with defects in the genes encoding central pair proteins are characterized by an earlier onset of daily productive cough and recurrent respiratory infections. A similar pattern is typical for patients with defects in the genes encoding the cilia assembly proteins. The first episode of respiratory infection occurs later in patients with defects in the genes encoding dynein handle proteins. Patients who do not have defects in PCD-associated genes are characterized by a late onset of persistent difficulty in nasal breathing, productive cough and respiratory diseases. **Conclusion.** Identification of clinical and genetic variants of PCD allows prediction of chronological features of the course of the disease.

**Key words:** children, diagnosis, primary ciliary dyskinesia, whole exome sequencing.

**Conflict of interest.** The authors report that there is no conflict of interest.

**Funding.** This study was carried out within the framework of state assignment No.200079056 “Development of a software pipeline for specialized bioinformatics processing of complex regions of the genome when analyzing NGS sequencing data of patients with rare hereditary diseases and evaluation of the effectiveness of its use” (registration number of research and development work 121040600401-5).

**Ethical expertise.** The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia (protocol No.34 of 03.12.21) Voluntary informed consent to participate in the study was obtained from all legal representatives of patients or patients over 14 years of age.

© Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L., 2024

For citation: Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. Parallels between clinical and genetic characteristics in children with primary ciliary dyskinesia. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 176–183 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-176-183

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое генетически детерминированное заболевание из группы цилиопатий, обусловленное дефектами ультраструктуры ресничек и аналогичных им структур, характеризующее клинической и генетической гетерогенностью, поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе, полостях носа, среднего уха и нарушением фертильности [1, 2]. Выделяется частный вариант ПЦД — синдром Картагенера (СК), представленный триадой признаков: инверсия внутренних органов, бронхоэктазы, хронический синусит. Пациенты с СК составляют 40–60 % всей когорты больных ПЦД [3, 4].

ПЦД считается редким заболеванием, частота которого составляет 1 : 10 000–60 000 [5, 6], а распространенность СК — 1 : 30 000–80 000 родившихся живыми младенцев [3, 7]. Широкая вариабельность частоты в разных исследованиях обусловлена как различиями в критериях диагностики, так и популяционными особенностями (географической локализацией различных видов мутаций, частотой кровнородственных браков и т. д.). Среди стран европейского региона самая высокая распространенность выявлена на Кипре (1 : 9 000), а самая низкая — в Эстонии и Болгарии (1 : 60 000) [1, 2, 8]. На основании обследования населения США с целью выявления обратного расположения внутренних органов и бронхоэктазов предполагается, что частота ПЦД составляет 1 на 10 000–20 000 новорожденных [9–11]. Данные по распространенности как ПЦД, так и СК в Российской Федерации отсутствуют.

ПЦД характеризуется клинической гетерогенностью, несмотря на четко прослеживаемый определенный паттерн проявлений [12]. Для пациентов с ПЦД характерны жалобы на ежедневный кашель, манифестирующий с раннего возраста, затруднение носового дыхания, яркая картина физикальных изменений в легких в виде множества рассеянных сухих и разнокалиберных влажных хрипов, рецидивирую-

щие боли в области органов слуха, прогрессирующая кондуктивная тугоухость [13–15].

В настоящее время нет единого метода — «золотого стандарта» диагностики ПЦД, однако широкое применение молекулярно-генетических методов с целью верификации заболевания в дополнение к функциональной и структурной оценке цилиарного эпителия позволяет не только повысить качество диагностических мероприятий, но и персонализировать подход к каждому пациенту в соответствии с его клинико-генетической группой [16, 17].

Целью исследования явился анализ хронологических особенностей течения ПЦД в соответствии с клинико-генетическим вариантом заболевания [8].

## Материалы и методы

В ретро- и проспективное исследование включены дети в возрасте от 1 года до 17 лет 11 мес. ( $n = 80$ : 47 девочек, 33 мальчика). У 29 (36,25 %) детей определялась инверсия внутренних органов, что в сочетании с другими признаками триады расценивалось как СК. У всех пациентов верифицирована ПЦД в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями «Первичная цилиарная дискинезия» [1]. У 100 % детей отмечены  $\geq 2$  госпитализаций в отделение пульмонологии Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ОСП «НИКИ ПДХ им. акад. Ю.Е.Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России), начиная с 2006 г.

Работа выполнена специалистами ОСП «НИКИ ПДХ им. акад. Ю.Е.Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.



**Критерии включения** пациентов в исследование:

- возраст от 1 года до 17 лет 11 мес.;
- установленный диагноз ПЦД на основании клинико-анамнестических и инструментальных данных, регламентированных клиническими рекомендациями по диагностике ПЦД;
- наличие добровольного информированного согласия на проведение обследования, подписанное законным представителем или пациентом старше 14 лет.

**Критерии исключения:**

- возраст старше 18 лет;
- отсутствие добровольного информированного согласия на обследование, подписанного законным представителем или пациентом старше 14 лет.

В зависимости от генетических вариантов, выявленных у пациентов с ПЦД, сформированы следующие группы [8]:

- 1-я ( $n = 30$ ) — дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки динеиновых ручек (*DNAH11*, *DNAH3*, *DNAH5*, *DNAI2*, *ODAD1*, *ODAD3*);
- 2-я ( $n = 13$ ) — дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки процесса сборки цилии (*pre-assembly factor*) (*CCNO*, *CFAP300*, *DNAAF1*, *MSIDAS*, *PIH1D3*, *ZMYND10*);
- 3-я ( $n = 14$ ) — дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки центральной пары микротрубочек (*central complex*) (*HYDIN*, *CCDC39*, *CCDC40*, *DRC1*, *RSPH4A*, *RSPH1*);
- 4-я ( $n = 23$ ) — дети, у которых дефектов в генах, обуславливающих течение ПЦД, не выявлено, но установлены специфические мономорфные нарушения функции цилиарного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей по результатам компьютеризированной высокоскоростной видеоассистированной световой микроскопии, в сочетании с характерной клинической картиной.

При сборе анамнеза выполнялся анализ медицинской документации, проводилась беседа с законными представителями ребенка с целью выявления маркеров течения заболевания.

С целью молекулярно-генетического анализа проводилось исследование методом полногеномного секвенирования (*Whole Genome Sequencing*), средняя глубина прочтения генома после секвенирования составляла  $\geq 30\times$ . Количество прочитанных нуклеотидов составляло  $\geq 90$  млрд, тип прочтения — парно-концевой / одноконцевой. Обнаруженные генетические варианты были классифицированы в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики (*American College of Medical Genetics and Genomics* — ACMG) [18]. В последующем пациентам проводилось секвенирование по Сенгеру с целью сегрегационного анализа для вариантов, выявленных при полногеномном секвенировании ДНК. Анализ полученных данных — установление нуклеотидных последовательностей проводился с использованием программного обеспечения *Variant Reporter™ Software v3.0* (*Applied Biosystems*, США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы *Statistica 10.0.1011*

(*Stat Soft Inc.*, США). Данные представлены в виде медианы (*Me*) ( $Q1$ ;  $Q2$ ) — 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

## Результаты

В ходе исследования в отдельных клинико-генетических группах проанализированы хронологические особенности течения ПЦД, связанные с дебютом основных клинических проявлений заболевания. Знание возрастных закономерностей течения заболевания позволяет не только сегрегировать группы больных ПЦД, но и сформировать дифференцированный подход к ведению пациентов.

Выделены следующие возрастные этапы течения ПЦД:

- возраст дебюта ежедневного продуктивного кашля;
- возраст 1-го эпизода респираторного заболевания;
- возраст развития стойкого затруднения носового дыхания;
- возраст 1-го эпизода острого риносинусита (ОРС);
- возраст 1-го острого среднего отита (ОСО);
- возраст верификации ПЦД.

В ходе исследования получены данные, позволяющие охарактеризовать в отношении указанных признаков каждую группу больных в отдельности (см. таблицу).

Изначально дана возрастная характеристика в целом всей группы обследованных пациентов ( $n = 80$ ). Для общей группы определен средний возраст 1-го эпизода респираторного заболевания, который составил 5,9 мес. (95%-ный ДИ — 2,87–8,99). Средний возраст дебюта ежедневного кашля составил 6 мес. 4 дня жизни (95%-ный ДИ — 3,03–8,94).

Генез кашля может быть обусловлен как декомпенсацией механизмов эвакуации мокроты из нижних дыхательных путей, так и раздражением рецепторов верхних дыхательных путей за счет нарушения оттока секрета из полостей носа [19, 20]. Манифестация ежедневного кашля играет ключевую роль для врачей-педиатров и пульмонологов для включения пациентов в дифференциально-диагностический поиск и исключения ПЦД [21, 22].

Средний возраст развития стойкого затруднения носового дыхания, после которого родители отмечают его перманентный характер, составил 9 мес. 18 дней жизни (95%-ный ДИ — 4,71–14,55). Обращала на себя внимание условная доброкачественность данной жалобы, ее продолжительность, при которой затруднение носового дыхания сопровождалось слизистым отделяемым без признаков присоединения инфекции. Так, средний возраст 1-го задокументированного эпизода ОРС, при котором потребовалось специализированное лечение, составил 32,0 мес. (95%-ный ДИ — 25,09–38,90). Вовлечение в процесс придаточных пазух носа, безусловно, связано с патологическим состоянием органов слуха в целом, с учетом анатомических коммуникаций между данными полостями [23–25].

Средний возраст 1-го задокументированного эпизода ОСО составил 25 мес. 12 дней жизни (95%-ный

ДИ — 15,83–35,04). Несмотря на кажущееся наличие взаимосвязи эпизодов ОСО со стойким затруднением носового дыхания и ОРС, более ранний возраст манифестации ОСО может быть обусловлен очерченностью диагностических критериев, яркой клинической картиной и выраженностью болевого синдрома.

Возраст верификации заболевания связан с широким спектром переменных, таких как осведомленность врачей, выраженность клинических проявлений, наличие анатомических аномалий, позволяющих заподозрить течение ПЦД в ранние сроки. Однако несмотря на значимость данных переменных, влияние их на срок верификации заболевания было распределено равномерно среди обследуемых пациентов как в каждой отдельной, так и в общей группе. Средний возраст верификации ПЦД составил 70 мес. 22 дня жизни (95%-ный ДИ — 57,91–83,53). В итоге с момента появления стойких жалоб на ежедневный кашель до верификации диагноза заболевания в среднем проходило более чем 5 лет 2 мес., в течение которых диагноз не был установлен, ребенок неоднократно госпитализировался, находился под наблюдением врачей, его заболевание прогрессировало, а в органах дыхания формировались необратимые структурные изменения.

Также проанализированы хронологические этапы в течении ПЦД у пациентов различных клинико-генетических групп (см. таблицу).

У пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки динеиновых ручек, возраст дебюта ежедневного продуктивного кашля составил в среднем 5,8 мес. (95%-ный ДИ — 1,2–10,46), что значимо не различалось по сравнению с возрастом дебюта в общей группе, так же, как возраст 1-го респираторного заболевания — 7,4 мес. (95%-ный ДИ — 2,4–9,92) vs 5,9 мес. (95%-ный ДИ — 2,87–8,99) в общей группе ( $p > 0,05$ ). Однако возраст развития стойкого затруднения носового дыхания у детей данной группы составил 6,0 мес. (95%-ный ДИ — 0,6–11,4), что значимо ниже, чем

в общей группе. У детей с дефектами в генах, кодирующими белки динеиновых ручек, возраст впервые задокументированного ОСО составил 29,2 мес. (95%-ный ДИ — 4,9–53,5), что сопоставимо с таковым показателем у пациентов общей группы. Однако возраст 1-го эпизода ОРС у детей данной группы, задокументированный в среднем в 38,7 мес. (95%-ный ДИ — 22,2–55,3), был значимо выше показателей у пациентов общей группы. Возраст верификации диагноза у детей данной группы составил 68,7 мес. (95%-ный ДИ — 45,3–92,0), что сопоставимо с показателями в общей группе.

У пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки процесса сборки цилии, возраст дебюта ежедневного продуктивного кашля составил в среднем 5,9 мес. (95%-ный ДИ — 1,3–9,2). Возраст 1-го респираторного заболевания — 2,1 мес. (95%-ный ДИ — 0,18–4,12), что значимо раньше по сравнению с таковым показателем у пациентов общей группы. Возраст развития стойкого затруднения носового дыхания у детей данной группы составил 1,2 мес. (95%-ный ДИ — 0,2–2,1) — намного раньше по сравнению с таковым показателем у пациентов общей группы.

У детей, имеющих дефекты в генах, кодирующие белки процесса сборки цилии, возраст впервые задокументированного ОСО составил 34,1 мес. (95%-ный ДИ — 2,2–70,45), что достоверно отличалось от показателей общей группы и характеризовалось более поздним дебютом. При оценке возраста 1-го эпизода ОРС у детей данной группы выявлено, что он задокументирован в среднем в 30 мес. (95%-ный ДИ — 19,46–40,53). Возраст верификации диагноза у детей данной группы составил 73,7 мес. (95%-ный ДИ — 39,3–108,2), что значимо не различалось по сравнению с таковым показателем у пациентов общей группы ( $p > 0,05$ ).

Для пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки центральной пары микротрубочек, возраст

**Таблица**  
**Возраст основных проявлений первичной цилиарной дискинезии у детей; мес.**

**Table**  
**Age of the main manifestations of primary ciliary dyskinesia in children; months**

| Показатель                                             | Общая группа         | 1-я группа         | 2-я группа           | 3-я группа           | 4-я группа          |
|--------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Возраст дебюта ежедневного продуктивного кашля         | 6,12 (3,03; 8,94)    | 5,8 (1,2; 10,46)*  | 5,9 (1,3; 9,2)       | 0,8 (0,35; 1,35)*    | 9,8 (3,76; 15,9)*   |
| Возраст 1-го эпизода респираторного заболевания        | 5,9 (2,87; 8,99)     | 7,36 (2,4; 9,92)*  | 2,15 (0,18; 4,12)*   | 3,25 (0,24; 6,25)*   | 7,8 (3,6; 12,0)*    |
| Возраст развития стойкого затруднения носового дыхания | 9,6 (4,71; 14,55)    | 6,0 (0,6; 11,4)*   | 1,2 (0,2; 2,1)*      | 9,45 (0,89; 18,0)    | 19,27 (4,76; 33,78) |
| Возраст 1-го эпизода ОСО                               | 25,4 (15,83; 35,04)  | 29,2 (4,9; 53,5)   | 34,1 (2,2; 70,45)*   | 22,69 (15,45; 29,9)  | 22 (4,99; 39,13)    |
| Возраст 1-го эпизода ОРС                               | 32,0 (25,09; 38,90)  | 38,7 (22,2; 55,3)* | 30,0 (19,46; 40,53)* | 25,0 (20,59; 31,07)* | 30,0 (15,4; 44,6)   |
| Возраст верификации заболевания                        | 70,72 (57,91; 83,53) | 68,7 (45,3; 92,0)  | 73,7 (39,3; 108,2)   | 89,7 (55,8; 123,75)  | 60,0 (38,17; 81,9)* |

Примечание: ОСО — острый средний отит; ОРС — острый риносинусит; достоверности различий в столбцах указаны по U-критерию Манна-Уитни; \* — статистически значимые различия в отношении общей группы.

Note: The significance of the differences in the columns were calculated using the Mann – Whitney U test; \*, statistically significant differences in relation to the general group.

дебюта ежедневного продуктивного кашля в среднем составил 0,8 мес. (95%-ный ДИ — 0,35–1,35), что значительно раньше задокументированного в общей группе ( $p < 0,05$ ). Возраст 1-го респираторного заболевания — 3,25 мес. (95%-ный ДИ — 0,24–6,25), что также значительно различалось с таковым показателем в общей группе ( $p < 0,05$ ). Возраст развития стойкого затруднения носового дыхания у детей данной группы составил 9,5 мес. (95%-ный ДИ — 0,89–18,0), что сопоставимо с показателями общей группы ( $p > 0,05$ ).

У детей, имеющих дефекты в генах, кодирующие белки центральной пары микротрубочек, возраст впервые задокументированного ОСО составил в среднем 22,7 мес. (95%-ный ДИ — 15,45–29,9), что сопоставимо с показателями общей группы ( $p > 0,05$ ). При оценке возраста 1-го эпизода ОРС у детей данной группы отмечено, что ОРС задокументирован в среднем в возрасте 25,0 мес. (95%-ный ДИ — 20,59–31,07), это значительно отличалось от показателей общей группы детей и регистрировалось раньше. Средний возраст верификации диагноза у детей этой группы составил 89,7 мес. (95%-ный ДИ — 55,8–123,75), что также значительно отличалось от показателей общей группы и характеризовалось более поздним сроком (см. таблицу).

У пациентов, у которых не были дифференцированы дефекты в генах, обуславливающие ПЦД, но выявлены специфические нарушения функции цилиарного эпителия в сочетании с характерной клинической картиной, возраст дебюта ежедневного продуктивного кашля составил в среднем 9,8 мес. (95%-ный ДИ — 3,76–15,9), что в сравнении с возрастом в общей группе достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Возраст 1-го респираторного заболевания — 7,8 мес. (95%-ный ДИ — 3,6–12,0), что значительно не различалось с показателями общей группы. Возраст развития стойкого затруднения носового дыхания у детей данной группы составил 19,3 мес. (95%-ный ДИ — 4,76–33,78) и значительно отличался от показателей общей группы ( $p < 0,05$ ). Возраст впервые задокументированного ОСО составил 22 мес. (95%-ный ДИ — 4,99–39,13), что значительно не отличалось от показателей общей группы. Также возраст манифестации ОРС у детей данной группы, задокументированной в среднем в 30 мес. (95%-ный ДИ — 15,4–44,6), был сопоставим с показателями общей группы пациентов ( $p > 0,05$ ). Возраст верификации диагноза у детей этой группы составил 60,0 мес. (95%-ный ДИ — 38,17–81,9), что значительно отличалось от показателей общей группы ( $p < 0,05$ ) (см. таблицу).

## Обсуждение

В ходе исследования выявлены основные хронологические характеристики течения ПЦД. Так, средний возраст дебюта ежедневного продуктивного кашля составил 6,1 мес. жизни, что соотносится с данными, полученными исследователями из Австралии, где данный показатель составлял  $5,2 \pm 4,8$  мес. [26]. Средний возраст верификации диагноза является важным показателем эффективности системы здравоохранения в выявлении больных детей. Так, средний

возраст верификации заболевания составил 5,8 года (95%-ный ДИ — 57,91–83,53), по данным *P.H.Hosie*, в австралийской когорте больных диагноз устанавливался в возрасте  $6,4 \pm 0,44$  года [26]. Исследователями из азиатского региона установлено, что полученные показатели значительно выше европейских. Так, в Китае возраст верификации составляет  $8,2 \pm 4,1$  года, в Южной Корее —  $11,8 \pm 5,4$  года [27, 24]. Однако несмотря на растущее число публикаций и исследований по ПЦД, дефицит актуальных клинических данных все-таки существует.

Данных о взаимосвязи причастности ребенка к клинико-генетической группе и хронологическими особенностями в опубликованной литературе не обнаружено. Однако проведенное исследование на когорте пациентов с ПЦД, проживающих на территории Российской Федерации, позволило выявить значимые различия в течении заболевания в зависимости от их клинико-генетической группы. Так, дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки центральной пары микротрубочек, характеризовались более ранним началом ежедневного продуктивного кашля, рецидивирующих респираторных инфекционных заболеваний и поражения придаточных пазух носа, что значительно различалось по сравнению с таковыми показателями у детей с дефектом в генах, кодирующим процесс сборки цилии, и детей, у которых генетические дефекты, обуславливающие течение ПЦД, не выявлены. По данным литературы, для пациентов с патогенными генетическими вариантами в генах, обуславливающими течение заболевания, также характерно раннее начало рецидивирующих респираторных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей по сравнению с пациентами с другими клинико-генетическими вариантами [10, 28].

Для пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки процесса сборки цилии, так же, как и для лиц предыдущей группы, характерен более ранний возраст 1-го эпизода острого респираторного заболевания и развития стойкого затруднения носового дыхания. Преимущественное вовлечение в процесс придаточных пазух носа и органов слуха вуалирует клиническую картину и ориентирует пациентов на лечение ЛОР-патологии, что приводит к более поздней верификации заболевания. Для пациентов данной группы характерно значимое различие по сравнению с детьми, у которых генетические дефекты, обуславливающие течение ПЦД, не выявлены по показателям 1-го эпизода респираторной инфекции, а также по возрасту вовлечения в патологический процесс придаточных пазух носа. По данным зарубежных исследователей, для пациентов с патогенными вариантами генов, отнесенных к данной клинико-генетической группе, также характеренотягощенный неонатальный анамнез, высокая распространенность хронических заболеваний органов слуха и кондуктивной тугоухости в сравнении с лицами с генетическими вариантами, относящимися к другим клинико-генетическим группам [29–31].

Для пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки динеиновых ручек, характерны несколько более поздние возраст дебюта 1-го эпизода острой респираторной



торной инфекции, 1-го эпизода ОСО, а также ОРС, однако ранняя верификация диагноза в возрасте, сопоставимом с таковым в общей группе, обусловлена широкой представленностью в данной группе пациентов (17 (56,6 %) детей) с инверсией внутренних органов. Аналогичные данные о высокой представленности в данной клинико-генетической группе пациентов с инверсией внутренних органов получены и зарубежными авторами [32, 33].

Для пациентов с ПЦД, у которых дефекты в генах, обуславливающие течение ПЦД, не выявлены, но детектированы специфические нарушения функции цилиарного эпителия, были характерны более поздний дебют ежедневного продуктивного кашля, респираторных заболеваний и возраст развития стойкого затруднения носового дыхания. Несмотря на поздний дебют, к 30-му месяцу жизни у пациентов развивалась полноценная клиническая картина заболевания, как и у детей из других групп. Однако выраженность данных проявлений и прогрессирующий характер заболевания способствовали повышению настороженности медицинского персонала.

## Заключение

Определение хронологических закономерностей развития ПЦД в различных клинико-генетических группах больных является перспективным направлением в исследовании закономерностей развития патологического процесса. Понимание особенностей клинического развития заболевания в зависимости от его генетического варианта позволяет персонализировать диагностические мероприятия, направленные на раннее выявление структурных нарушений со стороны органов-мишеней, и последующую коррекцию проводимой терапии.

## Литература

- Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
- Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.
- Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А. и др. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209.
- Фролов П.А., Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю. и др. Возможности ранней диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (1): 107–114. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-107-114.
- Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133.
- Poprzeczko M., Bicka M., Farahat H. et al. Rare human diseases: model organisms in deciphering the molecular basis of primary ciliary dyskinesia. *Cells*. 2019; 8 (12): 1614. DOI: 10.3390/cells8121614.
- Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Классификация первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738.
- Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023; 68 (1): 39–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-39-46.
- O'Connor M.G., Horani A., Shapiro A.J. Progress in diagnosing primary ciliary dyskinesia the North American perspective. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (7): 1278. DOI: 10.3390/diagnostics11071278.
- Barber A.T., Shapiro A.J., Davis S.D. et al. Laterality defects in primary ciliary dyskinesia: relationship to ultrastructural defect or genotype. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20 (3): 397–405. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202206-487OC.
- Kim K.W. Primary ciliary dyskinesia: a more prevalent disease than previously believed? *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2023; 15 (6): 699–701. DOI: 10.4168/aaair.2023.15.6.699.
- Шатоха П.А., Новак А.А., Шудуева А.Р. и др. Редкий вариант первичной цилиарной дискинезии в сочетании с наследственной геморрагической телеангиэктазией 1-го типа: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 251–258. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-251-258.
- Castillo M., Freire E., Romero V.I. Primary ciliary dyskinesia diagnosis and management and its implications in America: a mini review. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1091173. DOI: 10.3389/fped.2023.1091173.
- Асманов А.И., Злобина Н.В., Радциг Е.Ю. и др. Полипозный пансинусит с деформацией наружного носа у ребенка 8 лет с синдромом первичной цилиарной дискинезии. *Вестник оториноларингологии*. 2017; 82 (5): 61–63. DOI: 10.17116/otorino201782561-63.
- Alexandru M., Veil R., Rubbo B. et al. Ear and upper airway clinical outcome measures for use in primary ciliary dyskinesia research: a scoping review. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (169): 220200. DOI: 10.1183/16000617.0200-2022.
- Раджабова Г.М., Смирнова А.В., Князева А.А. и др. Клиническая значимость молекулярно-генетических подходов на основе технологий NGS в выборке пациентов с первичной цилиарной дискинезией. *Медицинская генетика*. 2022; 21 (10): 38–42. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.10.38-42.
- Schreck L.D., Pedersen E.S.L., Cizeau I. et al. Diagnostic testing in people with primary ciliary dyskinesia: an international participatory study. *PLOS Glob. Public Health*. 2023; 3 (9): e0001522. DOI: 10.1371/journal.pgph.0001522.
- Biesecker L.G., Harrison S.M., ClinGen sequence variant interpretation working group. The ACMG/AMP reputable source criteria for the interpretation of sequence variants. *Genet. Med.* 2018; 20 (12): 1687–1688. DOI: 10.1038/gim.2018.42.
- Nielsen K.G., Holgersen M.G., Crowley S. et al. Chronic airway disease in primary ciliary dyskinesia-spiced with geno-phenotype associations. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2022; 190 (1): 20–35. DOI: 10.1002/ajmg.c.31967.
- Alexandru M., de Boissieu P., Benoudiba F. et al. Otolological manifestations in adults with primary ciliary dyskinesia: a controlled radio-clinical study. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (17): 5163. DOI: 10.3390/jcm11175163.
- Goutaki M., Shoemark A. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Clin. Chest Med.* 2022; 43 (1): 127–140. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.11.008.
- Plantier D.B., Pihan R.R.M., Athanazio R. et al. Computed tomography evaluation of the paranasal sinuses in adults with primary ciliary dyskinesia. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022; 27 (1): e130–137. DOI: 10.1055/s-0042-1749392.
- Zawawi F., Shapiro A.J., Dell S. et al. Otolaryngology manifestations of primary ciliary dyskinesia: a multicenter study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2022; 166 (3): 540–547. DOI: 10.1177/01945998211019320.
- Kim M., Lee M.H., Hong S.J. et al. Clinical manifestations and genotype of primary ciliary dyskinesia diagnosed in Korea: multicenter study. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2023; 15 (6): 757–766. DOI: 10.4168/aaair.2023.15.6.757.
- Surdut S.P., van der Merwe E., Goussard P., Urban M.F. Which side are they on? Diagnosing primary ciliary dyskinesias in low- or middle-income countries: a review and case series. *Afr. J. Thorac. Crit. Care Med.* 2023; 29 (3): 10.7196/AJTCCM.2023.v29i3.425. DOI: 10.7196/AJTCCM.2023.v29i3.425.

26. Hosie P.H., Fitzgerald D.A., Jaffe A. et al. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *J. Paediatr. Child Health*. 2015; 51 (7): 722–726. DOI: 10.1111/jpc.12791.
27. Peng B., Gao Y.H., Xie J.Q. et al. Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in Chinese patients: a systematic review. *Orphanet J. Rare Dis*. 2022; 17 (1): 283. DOI: 10.1186/s13023-022-02427-1.
28. De Jesús-Rojas W., Meléndez-Montañez J., Muñoz-Hernández J. et al. The RSPH4A gene in primary ciliary dyskinesia. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24 (3): 1936. DOI: 10.3390/ijms24031936.
29. Henriques A.R., Constant C., Descalço A. et al. Primary ciliary dyskinesia due to CCNO mutations-A genotype-phenotype correlation contribution. *Pediatr. Pulmonol*. 2021; 56 (8): 2776–2779. DOI: 10.1002/ppul.25440.
30. Shapiro A.J., Davis S.D., Ferkol T. et al. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest*. 2014; 146 (5): 1176–1186. DOI: 10.1378/chest.13-1704.
31. Zhang Y.Y., Lou Y., Yan H., Tang H. CCNO mutation as a cause of primary ciliary dyskinesia: a case report. *World J. Clin. Cases*. 2022; 10 (25): 9148–9155. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i25.9148.
32. Cheng X.D., Ni F., Lu Y. Novel homozygous mutations of DNAH5 in Kartagener syndrome. *QJM*. 2022; 115 (5): 319–320. DOI: 10.1093/qjmed/hcab330.
33. Guan Y., Yang H., Yao X et al. Clinical and genetic spectrum of children with primary ciliary dyskinesia in China. *Chest*. 2021; 159 (5): 1768–1781. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.006.
- ic telangiectasia type 1: a case from practice]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 251–258. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-251-258 (in Russian).
13. Castillo M., Freire E., Romero V.I. Primary ciliary dyskinesia diagnosis and management and its implications in America: a mini review. *Front. Pediatr*. 2023; 11: 1091173. DOI: 10.3389/fped.2023.1091173.
14. Asmanov A.I., Zlobina N.V., Radtsig E.Y. et al. [Polypous pansinusitis with the deformation of the external nose in a 8 year-old child presenting with the primary ciliary dyskinesia syndrome]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017; 82 (5): 61–63. DOI: 10.17116/otorino201782561-63 (in Russian).
15. Alexandru M., Veil R., Rubbo B. et al. Ear and upper airway clinical outcome measures for use in primary ciliary dyskinesia research: a scoping review. *Eur. Respir. Rev*. 2023; 32 (169): 220200. DOI: 10.1183/16000617.0200-2022.
16. Radzhabova G.M., Smirnova A.V., Knyazeva A.A. et al. [Clinical significance of molecular genetic approaches based on NGS technologies in a sample of patients with primary ciliary dyskinesia]. *Meditsinskaya genetika*. 2022; 21 (10): 38–42. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.10.38-42 (in Russian).
17. Schreck L.D., Pedersen E.S.L., Cizeau I. et al. Diagnostic testing in people with primary ciliary dyskinesia: an international participatory study. *PLOS Glob. Public Health*. 2023; 3 (9): e0001522. DOI: 10.1371/journal.pgph.0001522.
18. Biesecker L.G., Harrison S.M., ClinGen sequence variant interpretation working group. The ACMG/AMP reputable source criteria for the interpretation of sequence variants. *Genet. Med*. 2018; 20 (12): 1687–1688. DOI: 10.1038/gim.2018.42.
19. Nielsen K.G., Holgersen M.G., Crowley S. et al. Chronic airway disease in primary ciliary dyskinesia-spiced with geno-phenotype associations. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet*. 2022; 190 (1): 20–35. DOI: 10.1002/ajmg.c.31967.
20. Alexandru M., de Boissieu P., Benoudiba F. et al. Otolological manifestations in adults with primary ciliary dyskinesia: a controlled radio-clinical study. *J. Clin. Med*. 2022; 11 (17): 5163. DOI: 10.3390/jcm11175163.
21. Goutaki M., Shoemark A. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Clin. Chest Med*. 2022; 43 (1): 127–140. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.11.008.
22. Plantier D.B., Pihan R.R.M., Athanazio R. et al. Computed tomography evaluation of the paranasal sinuses in adults with primary ciliary dyskinesia. *Int. Arch. Otorhinolaryngol*. 2022; 27 (1): e130–137. DOI: 10.1055/s-0042-1749392.
23. Zawawi F., Shapiro A.J., Dell S. et al. Otolaryngology manifestations of primary ciliary dyskinesia: a multicenter study. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2022; 166 (3): 540–547. DOI: 10.1177/01945998211019320.
24. Kim M., Lee M.H., Hong S.J. et al. Clinical manifestations and genotype of primary ciliary dyskinesia diagnosed in Korea: multicenter study. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2023; 15 (6): 757–766. DOI: 10.4168/aaair.2023.15.6.757.
25. Surdut S.P., van der Merwe E., Goussard P., Urban M.F. Which side are they on? Diagnosing primary ciliary dyskinesias in low- or middle-income countries: a review and case series. *Afr. J. Thorac. Crit. Care Med*. 2023; 29 (3): 10.7196/AJTCCM.2023.v29i3.425. DOI: 10.7196/AJTCCM.2023.v29i3.425.
26. Hosie P.H., Fitzgerald D.A., Jaffe A. et al. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *J. Paediatr. Child Health*. 2015; 51 (7): 722–726. DOI: 10.1111/jpc.12791.
27. Peng B., Gao Y.H., Xie J.Q. et al. Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in Chinese patients: a systematic review. *Orphanet J. Rare Dis*. 2022; 17 (1): 283. DOI: 10.1186/s13023-022-02427-1.
28. De Jesús-Rojas W., Meléndez-Montañez J., Muñoz-Hernández J. et al. The RSPH4A gene in primary ciliary dyskinesia. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24 (3): 1936. DOI: 10.3390/ijms24031936.
29. Henriques A.R., Constant C., Descalço A. et al. Primary ciliary dyskinesia due to CCNO mutations-A genotype-phenotype correlation contribution. *Pediatr. Pulmonol*. 2021; 56 (8): 2776–2779. DOI: 10.1002/ppul.25440.
30. Shapiro A.J., Davis S.D., Ferkol T. et al. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest*. 2014; 146 (5): 1176–1186. DOI: 10.1378/chest.13-1704.

Поступила: 10.01.24  
Принята к печати: 11.03.24

## References

1. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Y.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
2. Novak A.A., Mizernitskiy Y.L. [Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285 (in Russian).
3. Nikolaeva E.D., Ovsyannikov D.Yu., Strel'nikova V.A. et al. [Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209 (in Russian).
4. Frolov P. A., Kolganova N. I., Ovsyannikov D. Yu. [Possibilities of early diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo*. 2022; 101 (1): 107–114. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-107-114 (in Russian).
5. Bogorad A.E., D'yakova S.E., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to diagnosis and therapy]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133 (in Russian).
6. Poprzeczko M., Bicka M., Farahat H. et al. Rare human diseases: model organisms in deciphering the molecular basis of primary ciliary dyskinesia. *Cells*. 2019; 8 (12): 1614. DOI: 10.3390/cells8121614.
7. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Mizernitskiy Yu.L. [Classification of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738 (in Russian).
8. Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. [Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2023; 68 (1): 39–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-39-46 (in Russian).
9. O'Connor M.G., Horani A., Shapiro A.J. Progress in diagnosing primary ciliary dyskinesia the North American perspective. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (7): 1278. DOI: 10.3390/diagnostics11071278.
10. Barber A.T., Shapiro A.J., Davis S.D. et al. Laterality defects in primary ciliary dyskinesia: relationship to ultrastructural defect or genotype. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2023; 20 (3): 397–405. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202206-487OC.
11. Kim K.W. Primary ciliary dyskinesia: a more prevalent disease than previously believed? *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2023; 15 (6): 699–701. DOI: 10.4168/aaair.2023.15.6.699.
12. Shatokha P.A., Novak A.A., Shudueva A.R. et al. [A rare variant of primary ciliary dyskinesia in combination with hereditary hemorrhag-

31. Zhang Y.Y, Lou Y, Yan H, Tang H. CCNO mutation as a cause of primary ciliary dyskinesia: a case report. *World J. Clin. Cases.* 2022; 10 (25): 9148–9155. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i25.9148.
32. Cheng X.D., Ni F., Lu Y. Novel homozygous mutations of DNAH5 in Kartagener syndrome. *QJM.* 2022; 115 (5): 319–320. DOI: 10.1093/qjmed/hcab330.
33. Guan Y., Yang H., Yao X et al. Clinical and genetic spectrum of children with primary ciliary dyskinesia in China. *Chest.* 2021; 159 (5): 1768–1781. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.006.

Received: January 10, 2024

Accepted for publication: March 11, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Новак Андрей Александрович** — научный сотрудник отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел: (906) 725-70-57; e-mail: drnovakaa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9398-2215>)

**Andry A. Novak**, Researcher, Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (906) 725-70-57; e-mail: drnovakaa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9398-2215>)

**Мизерницкий Юрий Леонидович** — д. м. н., профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономно-

го образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии 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) 488-44-73; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

**Yury L. Mizernitskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Professor, Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 488-44-73; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

## Участие авторов

**Новак А.А.** — идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи

**Мизерницкий Ю.Л.** — написание и редактирование текста

Оба автора внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

## Authors Contribution

**Novak A.A.** — idea of the article, collecting and processing the material, writing the text, editing the article.

**Mizernitskiy Yu.L.** — writing and editing the text

All authors made a significant contribution to the search, and analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.



# Новая компьютерная программа автоматизированного анализа движения цилиарного эпителия респираторного тракта для диагностики первичной цилиарной дискинезии

Т.А.Киян<sup>1</sup> ✉, С.А.Смирнихина<sup>1</sup>, А.Г.Демченко<sup>1</sup>, Р.В.Вейко<sup>1</sup>, Е.И.Кондратьева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

## Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, при котором нарушены структура и подвижность реснитчатого эпителия, что отрицательно влияет на цилиарную функцию и приводит к заметному снижению или отсутствию мукоцилиарного клиренса. Согласно европейским рекомендациям, в качестве одного из методов подтверждения диагноза ПЦД рекомендовано проведение световой микроскопии для анализа частоты биения ресничек (ЧБР) в нативном препарате или ALI-культуре. Для правильного расчета ЧБР необходимо программное обеспечение. **Целью** работы явилось создание компьютерной программы автоматизированного анализа движения / биения цилиарного эпителия респираторного тракта для диагностики ПЦД методом цифровой высокоскоростной видеомикроскопии (ЦВС ВМС) *in vivo* и *in vitro*. **Материалы и методы.** Здоровым донорам ( $n = 5$ ) и пациентам с подозрением на ПЦД ( $n = 10$ ) проводилась назальная браш-биопсия эпителия. Препараты *in vivo* исследовались с помощью трансмиссионного электронного микроскопа. Из назального биоптата также выделялись эпителиальные клетки и проводился цилиогенез полученных клеток методом ALI-культивирования с последующим проведением ЦВС ВМС и оценкой количества активных клеток и ЧБР. Полученные видеоизображения были использованы для создания программы для электронной вычислительной машины. **Результаты.** Для оптимизации диагностики ПЦД с помощью световой микроскопии создана Программа определения частоты биения реснитчатого эпителия (РЭ) при ПЦД (*Primary Ciliary Dyskinesia High-Speed Video Microscopy Analysis* — PCD HSVMA) (регистрационный номер 2023687245). Программа предназначена для расчета количества активных клеток РЭ и ЧБР (Гц) методом ЦВС ВМС образцов, полученных *in vivo* и *in vitro* в ALI-культуре. Программа PCD HSVMA включает в себя хранение данных пациентов, отображение тепловой карты, формирование большой серверной базы данных пациентов и видеофайлов, построение цветовых и статистических гистограмм, обработку нескольких областей в одном видео. Программа PCD HSVMA имеет ряд преимуществ по сравнению с существующими аналогичными программами *CiliarMove* и *Ciliaryzer*, также показана ее высокая корреляция в оценке ЧБР (Гц) с этими программами. **Заключение.** Программа PCD HSVMA может быть использована для усовершенствования диагностики ПЦД в лабораториях лечебно-профилактических учреждений, научных учреждениях и может быть включена в образовательные программы подготовки специалистов — врачей-лаборантов, педиатров, терапевтов, пульмонологов, врачей функциональной диагностики (врачей-эндоскопистов).

**Ключевые слова:** программа для ЭВМ, первичная цилиарная дискинезия, реснитчатый эпителий, биение ресничек, световая микроскопия, культивирование клеток.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка технологии диагностики первичной цилиарной дискинезии на основе комплексной оценки функции реснитчатого эпителия респираторного тракта» (регистрационный номер 123052200004-3).

© Киян Т.А. и соавт., 2024

Для цитирования: Киян Т.А., Смирнихина С.А., Демченко А.Г., Вейко Р.В., Кондратьева Е.И. Новая компьютерная программа автоматизированного анализа движения цилиарного эпителия респираторного тракта для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 184–193. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193

## A new software for automated analysis of respiratory tract ciliary epithelium movement for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia

Tatiana A. Kyian<sup>1</sup> ✉, Svetlana A. Smirnikhina<sup>1</sup>, Anna G. Demchenko<sup>1</sup>, Roman V. Veiko<sup>1</sup>, Elena I. Kondratyeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia

## Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare hereditary disease. In this ciliopathy, the disturbed structure and motility of the ciliary epithelium negatively affects the ciliary function and leads to prominent decrease or absence of mucociliary clearance. The European guidelines recommend analyzing the cilia beat frequency (CBF) in a native preparation or in ALI culture using light microscopy as one of the methods to confirm the diagnosis of PCD. **The aim** of this project was to create software for automated analysis of the movement/beating of the ciliary epithelium of the respiratory tract for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia using digital high-speed video microscopy *in vivo* and *in vitro*. **Methods.** Five healthy donors and 10 patients with suspected PCD underwent nasal epithelial brush biopsy. The preparations were examined with a transmission electron microscope *in vivo*. Epithelial cells were also isolated from the nasal biopsy specimen, and ciliogenesis of these cells was performed by ALI-culturing, followed by digital high-speed video microscopy and assessment of the number of active cells and cilia beating frequency. The resulting video images were used to create the software. **Results.** Software for determination of ciliary epithelium beat frequency in primary ciliary dyskinesia (*PCD High-Speed Video Microscopy Analysis* – PCD HSVMA) was created to optimize the diagnosis of PCD by light microscopy (software registration number 2023687245). The software is designed to count the number of active cells of ciliary epithelium and CBF (Hz) by digital high-speed video microscopy *in vivo* and *in vitro* in ALI-culture. PCD HSVMA software features storage of patient data, display of heat map, formation of a large server database of patients and video files, building of color and static histograms, processing of several areas in one video. Our software has a number of advantages over CiliarMove and Ciliaryzer and has high correlation of CBF (Hz) estimation with these products. **Conclusion.** Our software can be used for improvement of PCD diagnostics in laboratories of healthcare institutions, in scientific institutions and can be included in specialist educational programs for laboratory doctors, pediatricians, general practitioners, pulmonologists, diagnosticians (endoscopists).

**Key words:** software, primary ciliary dyskinesia (PCD), ciliated epithelium, cilia beating, light microscopy, cell culturing.

**Conflict of interests.** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding.** This study was part of the research project “Development of technology for diagnosing primary ciliary dyskinesia based on a comprehensive assessment of the function of respiratory tract ciliated epithelium” (registration number 123052200004-3).

© Kyian T.A. et al., 2024

For citation: Kyian T.A., Smirnikhina S.A., Demchenko A.G., Veiko R.V., Kondratyeva E.I. A new software for automated analysis of respiratory tract ciliary epithelium movement for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 184–193 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое генетическое заболевание (распространенность — 1 : 10 000–20 000) с обширной локусной и аллельной гетерогенностью (ORPHA: 244, 98861; OMIM: 242650, 244000) с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным, реже — X-сцепленным типом наследования (OMIM 300424) [1, 2], которое проявляется хроническими респираторными симптомами, вызванными нарушением мукоцилиарного клиренса [3]. Симптомы включают в себя хронический влажный кашель, хронический ринит, рецидивирующий средний отит с дальнейшим нарушением слуха, рецидивирующие респираторные инфекции, которые в раннем возрасте начинаются с респираторного дистресса новорожденных [4, 5]. Несмотря на недавние диагностические рекомендации Европейского респираторного [6] и Американского торакального [7] обществ, диагностика ПЦД остается затруднительной. Трудности связаны со следующими проблемами:

- клиническая картина не является специфичной только для ПЦД;
- отсутствует «золотой стандарт» диагностики ПЦД;
- все диагностические рекомендации включают в себя комбинацию различных анамнестических, функциональных, структурных и молекулярно-генетических методов.

В настоящее время для диагностики ПЦД используются измерение назального уровня оксида азота (nNO), цифровая высокоскоростная видеомикроскопия (ЦВС ВМС) для оценки подвижности цилиарных жизнеспособных клеток (свежие биообразцы или культуры клеток (*Air-Liquid Interface* — ALI)); иммунофлуоресцентное окрашивание различных структурных белков; оценка состояния ультраструктуры аксономы методом трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и генетическое тестирование

для идентификации патогенных вариантов в генах, ассоциированных с ПЦД. Следовательно, ПЦД часто диагностируется на поздних сроках жизни или не диагностируется вовсе, что приводит к позднему началу лечения или его отсутствию. Даже если этиологическая терапия еще недоступна, при ранней диагностике и междисциплинарном ведении пациентов повышаются качество жизни и прогноз [3, 6, 7].

Для оптимизации подсчета частоты биения реснитчатого эпителия (РЭ) (Гц) международными сообществами разработаны специальные компьютерные программы — *CiliarMove* [8] и *Ciliaryzer* [9], которые являются наиболее распространенными.

В Российской Федерации в ряде федеральных учреждений используется методика оценки частоты биения ресничек (ЧБР) *in vivo* (нативный препарат РЭ), у которого период жизни составляет всего 15–30 мин. Данная методика не стандартизирована, отсутствует возможность сравнить с препаратами, полученными от здорового человека, не всегда есть возможность повторного забора браш-биопсии, не создана и не зарегистрирована специализированная программа для подсчета ЧБР.

Целью работы явилось создание компьютерной программы автоматизированного анализа движения / биения цилиарного эпителия респираторного тракта для диагностики ПЦД методом ЦВС ВМС *in vivo* и *in vitro*.

## Материалы и методы

Проведена назальная браш-биопсия эпителия у здоровых доноров ( $n = 5$ ) и пациентов ( $n = 10$ ), направленных в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Мини-

стерства науки и высшего образования Российской Федерации с подозрением на ПЦД. Использован одноразовый цитологический браш BC-202D-5010 длиной 1 150 мм и диаметром 5,0 мм — для взрослых, 2,0–3,0 мм — для детей (*Olympus Medical Systems Corp.*, Япония). Браш-биопсия выполнялась в период ремиссии заболевания.

Для оценки ЧБР в нативном материале с помощью световой микроскопии клетки мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа получены с помощью браш-биопсии. Биоптаты слизистой оболочки незамедлительно после забора помещались в подогретый до 37 °С забуференный 0,9%-ный раствор натрия хлорида. Допустимо хранение в теплом 0,9%-ном растворе натрия хлорида (37 °С) ≤ 15 мин: по возможности нативные препараты исследуются незамедлительно. Пригодным для исследования является материал, содержащий цельные пласты эпителия (≥ 12 клеток) с минимальной примесью эритроцитов и слизи.

#### Получение первичных культур клеток назального эпителия человека

Для получения первичных культур клеток назального эпителия биоматериал помещался в стерильную пробирку, содержащую среду для транспортировки, состоящую из среды Игла, модифицированной по Дульбекко (*Dulbecco's Modified Eagle Medium* — DMEM) (ПанЭко, Россия), 10 мкг / мл фунгина (*InvivoGen*, Франция), 100 ед. / мл пенициллина и 100 мкг / мл стрептомицина (ПанЭко, Россия). При необходимости транспортировка и хранение полученного биоматериала осуществлялись в среде для транспортировки при температуре +4 °С. Полученный биоматериал центрифугировался в течение 5 мин при 1 500 g и в стерильных условиях, обеспеченных ламинарным потоком, помещался на культуральный пластик, предварительно покрытый *Matrigel* (*Corning*, США), в среде для эпителиальных базальных клеток. Среда для эпителиальных базальных клеток состояла из *PneumaCult™-Ex Plus Medium* (*StemCell Technologies*, Канада), 1 мкМ A83-01 (*Tocris*, Великобритания),

1 мкМ DMH1 (*Tocris*, Великобритания), 1 мкМ гидрокортизона (*Sigma Aldrich*, США), 50 ед. / мл пенициллина и 50 мкг / мл стрептомицина (ПанЭко, Россия). Клетки культивировались в условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора при температуре 37 °С с 5%-ным CO<sub>2</sub>. Полученные клетки назального эпителия пассеровались каждые 4–5 дней с применением 0,25%-го раствора трипсина (ПанЭко, Россия). На 1–2-м пассажах проводилась криоконсервация клеток в количестве в концентрации 1 × 10<sup>6</sup> клеток / мл по 1 мл. Подсчет клеток осуществлялся на автоматическом счетчике клеток *Countess II* (*Thermo Fisher Scientific*, США). Криоконсервация проводилась с применением 90%-ной бычьей фетальной сыворотки (*Thermo Fisher Scientific*, США) и 10%-го диметилсульфооксида (ПанЭко, Россия).

#### Цилиогенез клеток назального эпителия человека *in vitro*

Цилиогенез 3 культур клеток назального эпителия, полученных от здорового донора ( $n = 1$ ) и пациентов ( $n = 2$ ) с ПЦД (табл. 1), проводился методом ALI-культивирования [10, 11]. Для этого культуральные вставки размером пор 0,4 мкм и диаметром 6,5 мм (*StemCell Technologies*, Канада) покрывались раствором 0,3 мг / мл коллагена I типа (*Gibco*, США) в 20 мМ уксусной кислоте. Затем вставки трижды промывались от остатков раствора коллагена с помощью раствора DPBS (ПанЭко, Россия). Клетки назального эпителия на 1–2-м пассажах пассеровались на вставки в количестве 30 × 10<sup>6</sup> клеток на 1 вставку. Подсчет клеток осуществлялся на автоматическом счетчике клеток *Countess II*. Среда для эпителиальных базальных клеток вносилась по 500 мкл под вставку и 200 мкл — над вставку. По достижении клеток монослоя полностью убиралась среда над вставкой и заменялась среда под вставкой на среду для ALI-культур. Среда для ALI-культур состояла из *PneumaCult™-ALI Medium* (*StemCell Technologies*, Канада), 4 мкг / мл гепарин (*StemCell Technologies*, Канада), 9,6 мкг / мл гидрокортизона (*StemCell Technologies*, Канада), 50 ед. / мл пенициллина и 50 мкг / мл стрептомицина. ALI-культивирование проводилось в течение 24 суток с заменой среды каждые 48 ч.

**Таблица 1**  
**Клиническая и инструментальная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией, оценка частоты биения ресничек (Гц), полученных *in vivo* и *in vitro* у пациентов и здорового донора**

**Table 1**  
**Clinical and instrumental characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia, assessment of cilia beating frequency (Hz) obtained *in vivo* and *in vitro* from two patients and a healthy donor**

| Вид биоматериала          | Пациент № 1                                            | Пациент № 2                                          | Здоровый донор |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------|
| <i>In vivo</i>            | 0,97 ± 0,06                                            | 1,02 ± 0,12                                          | 4,78 ± 1,45    |
| ALI                       | 1,17 ± 0,47                                            | 0,94 ± 0                                             | 7,03 ± 2,47    |
| Клинические данные        | Бронхоэктазы, синдром Картагенера                      | Бронхоэктазы                                         | –              |
| Генетическое исследование | Вариант в гене <i>DNAAF11</i> в гомозиготном положении | Вариант в гене <i>LRRC6</i> в гомозиготном положении | –              |
| Результаты ТЭМ            | Дефект наружных и внутренних динеиновых ручек          | Дефект наружных и внутренних динеиновых ручек        | –              |

Примечание: ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия.



## Иммунофлюоресцентное окрашивание

Для подтверждения получения клеток назального эпителия и подтверждения дифференцировки в реснитчатые клетки проводилось иммунофлюоресцентное окрашивание на маркеры прогениторных эпителиальных клеток (цитокератин-5 и TP63) и на маркер реснитчатых клеток ( $\beta$ -тубулин) согласно европейским рекомендациям [6]. Для этого культуры клеток назального эпителия и ALI-культуры фиксировались в холодном 4%-ном растворе формалина в течение 15 мин при комнатной температуре (25 °C). Дважды проводилась отмывка DPBS без  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ . Затем клетки пермеабилizировались в 0,1%-ном растворе Tween 20 в течение 10 мин при комнатной температуре (25 °C), трижды отмывались DPBS без  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  и проводилась блокировка в 1%-ном BSA и 1%-ном Tween 20 в течение 30 мин при комнатной температуре (25 °C). После этого вносились растворы первичных антител для клеток назального эпителия — TP63 (каталожный номер 703809, *Thermo Fisher Scientific*, США) и цитокератин 5 (каталожный номер ab52635, *Abcam*, США), для ALI-культур —  $\beta$ -тубулин (каталожный номер ab131205, *Abcam*, США). Инкубировали 1 ч при комнатной температуре (25 °C). Трижды проводилась отмывка DPBS без  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ . Вносился раствор вторичных антител: *Goat Anti-Mouse IgG H&L (Alexa Fluor® 488)* (*Abcam*, США) и *Goat Anti-Rabbit IgG H&L (Alexa Fluor® 594)* (*Abcam*, США). Инкубировали 1 ч при комнатной температуре (25 °C). Трижды проводилась отмывка DPBS без  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ . Добавлялся DAPI (*Abcam*, США) и инкубировался 10 мин при комнатной температуре (25 °C). Визуализация окрашенных клеток назального эпителия проводилась на автоматизированном имиджере *Lionheart FX* (*BioTek*, США). Для визуализации ALI-культур окрашенные вставки помещались в раствор 2,5 мМ фруктозы в 60%-ном глицероле и инкубировались в течение 20 мин при комнатной температуре (25 °C), затем в растворе переносились на предметное стекло, сверху помещалось покровное стекло и проводилась микроскопия на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе *Leica TCS SP8* (*Leica Microsystems*, Германия).

## Видеомикроскопический анализ

ЦВС ВМС проводилась с помощью видеокамеры 1.5MP 1/2.9 *Sony Exmor CMOS Sensor* (E3ISPM01500KPA, *Sony*, Япония). *Vert A1* (*Zeiss*, Китай). Скорость съемки составляла 20 кадров в секунду, время съемки — 5 с. Полученные видеоизображения анализировались с помощью разработанной Программы определения частоты биения реснитчатого эпителия при первичной цилиарной дискинезии (*Primary Ciliary Dyskinesia High-Speed Video Microscopy Analysis* — PCD HSVMA).

Работоспособность программы PCD HSVMA проверялась при анализе нативного препарата РЭ и культуры эпителия, полученного с помощью метода ALI-культивирования.

Статистический анализ проводился в *GraphPad Prism* версии 8 с применением метода однофакторного

дисперсионного анализа (*one-way ANOVA*). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния для количественных данных служили среднее значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ) (при нормальном распределении). Использован ROC-анализ с построением ROC-кривой (графического представления зависимости двух величин — чувствительности и специфичности). Использовались критерии Шапиро—Уилка и Колмогорова—Смирнова для ненормального распределения. Применялся корреляционный анализ Спирмена. Достоверность различий считалась значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Получение и цилиогенез первичных культур клеток назального эпителия человека

Получено 15 культур клеток назального эпителия. Время получения полного 6-луночного планшета с 80%-ной конфлюэнтностью в среднем составляло 15 дней и зависило от исходного количества клеток в биоматериале. Каждая культура забанкирована в криохранилище в количестве 6 виал на 1 донора для возможного использования в будущих анализах. На рис. 1А показано фазово-контрастное изображение выделенных при браш-биопсии клеток на нулевом пассаже. Для подтверждения эпителиального происхождения полученных клеток проводилось иммунофлюоресцентное окрашивание на 2 основных маркера базальных эпителиальных клеток — опухолевый белок p63 (TP63) и цитокератин-5. Оба маркера положительно окрасили назальные клетки (см. рис. 1В). Также проводились иммунофлюоресцентное окрашивание ALI-культуры цилиарных клеток на 24-й день и дифференцировка из клеток назального эпителия на маркер реснитчатых клеток  $\beta$ -тубулин (рис. 1С).  $\beta$ -Тубулин положительно окрасил структуры ресничек, что свидетельствует о том, что по завершении цилиогенеза *in vitro* в культуре образуются цилиарные клетки.

## Описание программы

Разработана программа PCD HSVMA (регистрационный номер 2023687245) для расчета количества активных клеток РЭ, ЧБР (Гц) методом ЦВС ВМС *in vitro* и *in vivo*.

Для каждого биоматериала (нативный препарат РЭ) или вставки с ALI-культурой проводилась видеосъемка 2 полей зрения на объективе  $\times 10$ . Оптимальная скорость съемки — 20 кадров в секунду, время съемки — 5 с.

Технические характеристики программы PCD HSVMA:

- тип ЭВМ — IBM PC-совместимая с ПК;
- язык программирования — *Object Pascal*, IDE *Lazarus*;
- операционная система — *Microsoft Windows XP* и старше;
- объем программы для ЭВМ — 205 Мб.

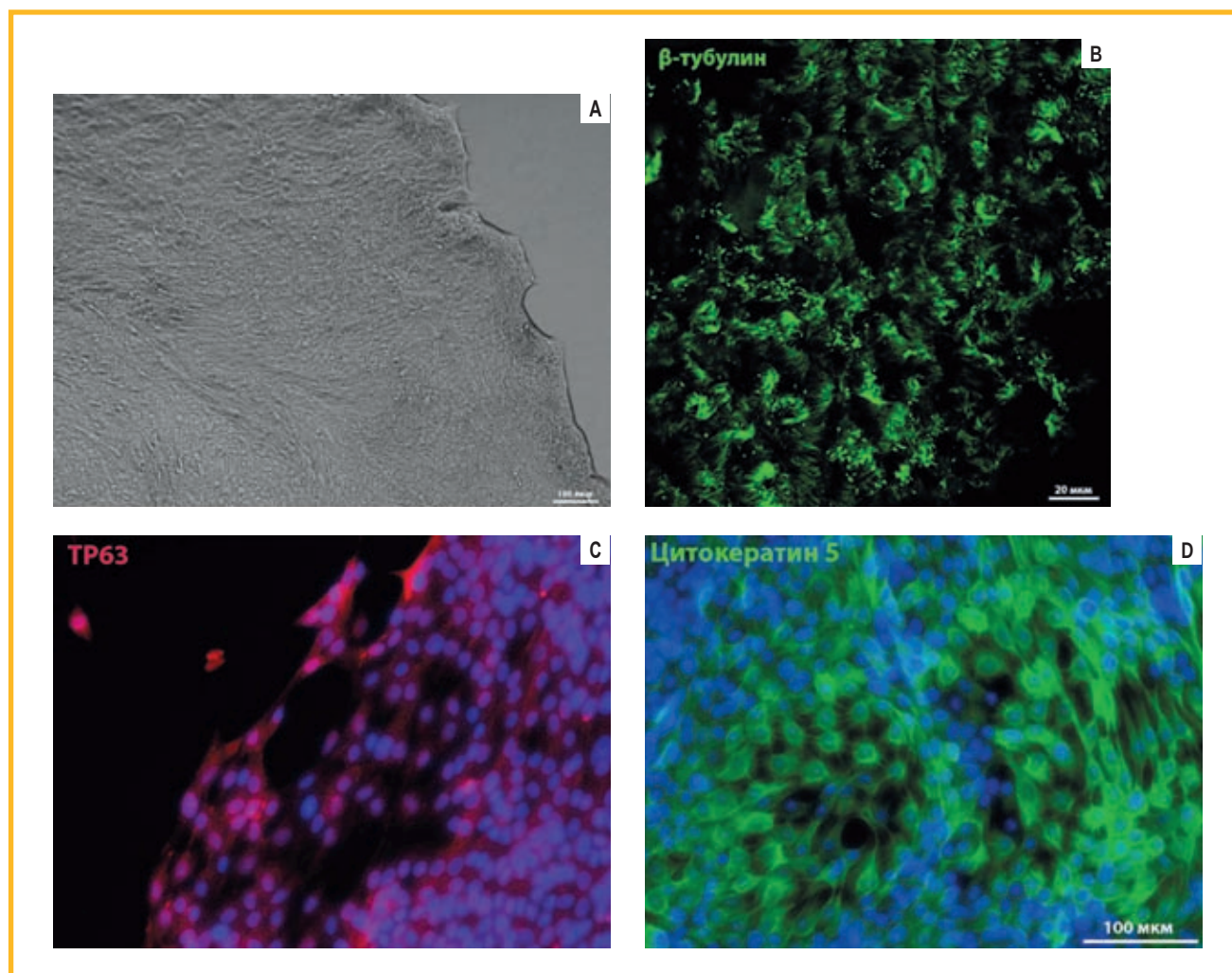


Рис. 1. Получение и характеристика клеточных культур: А — фазово-контрастное изображение клеток назального эпителия на нулевом пассаже;  $\times 4$ ; В — флуоресцентные изображения клеток назального эпителия на нулевом пассаже, ядра контрастно окрашены DAPI (синий);  $\times 20$ ; С — флуоресцентные изображения ресничек в ALI-культуре на 24-й день цилиогенеза *in vitro*;  $\times 63$

Figure 1. Preparation and characterization of cell cultures: A, phase-contrast image of nasal epithelial cells at zero passage;  $\times 4$ ; B, fluorescent images of nasal epithelial cells at zero passage, nuclei are counterstained with DAPI (blue);  $\times 20$ ; C, fluorescent images of cilia in ALI culture on the 24<sup>th</sup> day of ciliogenesis *in vitro*;  $\times 63$

Программа включает в себя хранение данных пациентов, отображение тепловой карты, формирование большой серверной базы данных с данными пациентов и видеофайлами, построение цветовых и статистических гистограмм, обработку нескольких областей в одном видео.

Программа содержит следующие вкладки:

- «Пациент»;
- «Видео»;
- «Изображение».

Вкладка «Пациент» содержит следующие поля: информация о пациенте / доноре, номер пациента / донора, шифр, пол, фамилия, имя, отчество, номер карты пациента, дата рождения. Также содержится информация о заболеваниях: синуситы, тугоухость, бронхоэктазы, наличие синдрома Картагенера. Заключение инструментальных исследований — ТЭМ и молекулярно-генетического.

Вкладка «Видео» содержит дерево с видеофайлами и видеопроигрыватель с возможностью выделения прямоугольных или полигональных областей, порога

в цветовых единицах в оттенках серого (от 0 до 255) и расчетом частоты ЧБР эпителия (Гц). Наличие функции проведения расчета количества активных клеток в выделенных прямоугольных или полигональных областях.

При загрузке видео разбивается на кадры, при этом возможно рассчитать длительность видео (миллисекунды).

Во вкладке «Изображения» содержатся изображения результатов ТЭМ и иммунофлуоресцентного окрашивания реснитчатых клеток.

Для расчета ЧБР выбирается видео и параметры выделенных областей. После этого для каждого пикселя выделенной области (размер кадра —  $1440 \times 1080$ ) считается преобразование Фурье по следующей формуле:

$$F(k) = \sum_{n=0}^{N-1} (f(n) \cdot \exp(-i \frac{2\pi}{N} \cdot n \cdot k)), \quad k = 0 \dots N-1,$$

где:  $f(n)$  — значение пикселя  $n$ -го кадра (в оттенках серого — от 0 до 255);  $N$  — количество кадров;  $i$  — мни-



мая единица;  $F(k)$  — значение частоты, получаемой в результате преобразования. При преобразовании считается сумма.

Полученные в результате гистограммы распределения частот для выделенных областей видео были помещены в двухслойную нейросеть в качестве данных для обучения (случайно выбранные 200 областей из 413).

Были подобраны оптимальные параметры нейросети, на вход которой идут гистограммы распределения частот (32 входных нейрона), а на выходе — один нейрон, показывающий, здоров человек или болен (вещественное значение между 0 до 1, где 0 — абсолютно здоровый, а 1 — абсолютно больной) (тестовая выборка — 213 оставшихся гистограмм).

Нейросеть выдает правильный результат (болен / здоров) в 98 % входных данных, тогда как определение через расчет медианы ( $Me$ ) и стандартного отклонения дает правильный результат только в 81 % случаев.

Выбирается частота, соответствующая максимальной амплитуде для каждой точки видео. После этого составляется карта частот (для каждого пикселя области — своя частота) и строится распределение частот (в процентах от общего количества пикселей), затем расчет ЧБР в пикселях преобразовывается в Гц. С помощью программы в выделенной области осуществляется подсчет площади движущихся клеток, которые отображаются в процентах.

Для ЧБР с помощью программы можно рассчитать  $Me$  и среднее стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) наиболее значимых частот в распределении.

## Описание работы программы на клинических примерах

Реализован графический интерфейс программы, содержащий список пациентов ( $n = 10$ ) и здоровых ( $n = 5$ ) (контроль программы). Для каждого пациента были выделены по 4 области на видео (2 из них — скопление ворсин эпителия (названных «островки» или «круги», а 2 — пространство между «кругами») и рассчитано среднее значение ( $M \pm SD$ ) ЧБР в 4 областях.

Результаты расчета ЧБР (Гц) программой PCD HSVMA на примере здорового донора ( $n = 1$ ) и пациентов ( $n = 2$ ), полученные *in vivo* и *in vitro* методом ALI-культивирования, представлены в табл. 1. Там же представлены результаты клинических данных, генетического исследования, результаты ТЭМ. Следует отметить, что у 2 пациентов диагноз ПЦД был подтвержден молекулярно-генетическими методами. На рис. 2 показано, что у ALI-культуры пациента № 1 области с движением ресничек (красные области, где изменение интенсивности пикселя превышает заданный порог (порог 10), значительно меньше, чем у ALI-культуры здорового донора. На рис. 3 представлены результаты ТЭМ у 2 пациентов с ПЦД и 1 здорового донора.

По данным корреляционного анализа оценки ЧБР (Гц) с помощью программы PCD HSVMA в сравнении с программами *CiliarMove* и *Ciliaryzer* (рис. 4А) показано, что коэффициенты корреляции составили 0,985 и 1 соответственно, что свидетельствует об отсутствии разницы между программами. По результатам ROC-анализа результатов ЧБР, полученных в программе

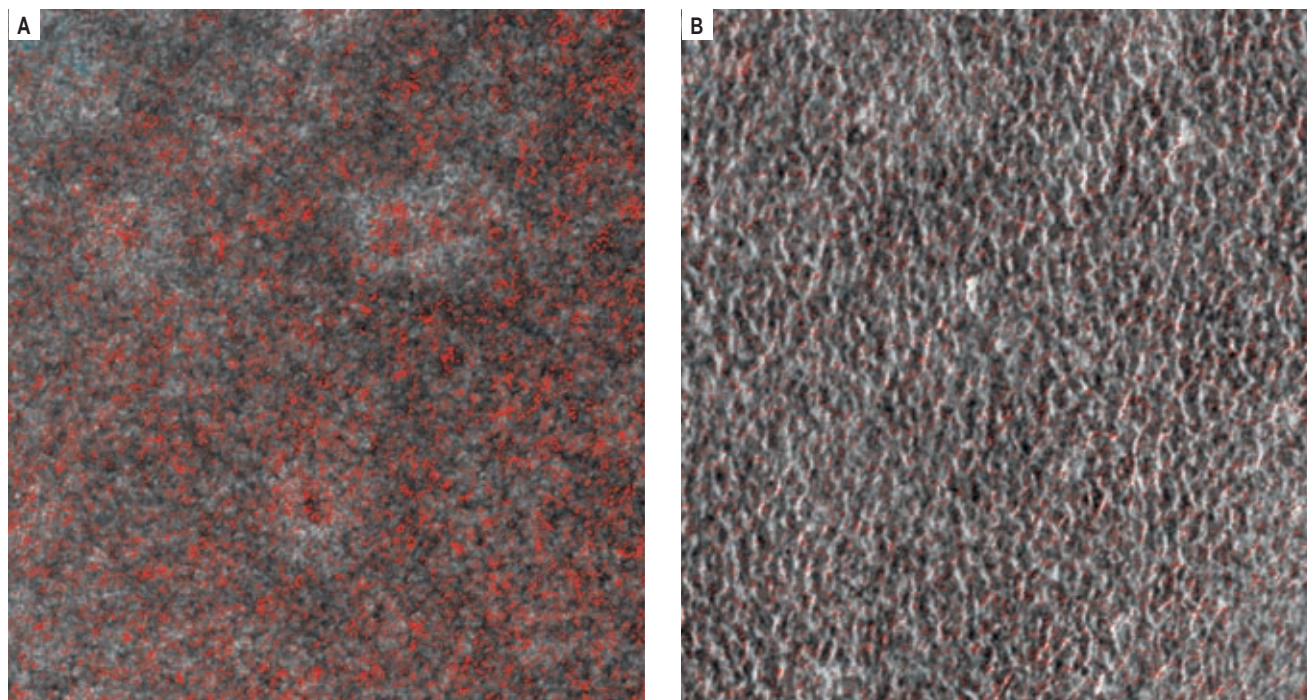


Рис. 2. Изображения ALI-культур при видеомикроскопическом анализе. Красным отмечены области, в которых изменение интенсивности пикселя превышает заданный порог (порог 10): А — здоровый донор; В — пациент № 1

Figure 2. Images of ALI cultures during video microscopic analysis. Areas in which the change in pixel intensity exceeds a given threshold (threshold 10) are highlighted in red: A, healthy donor; B, patient No.1



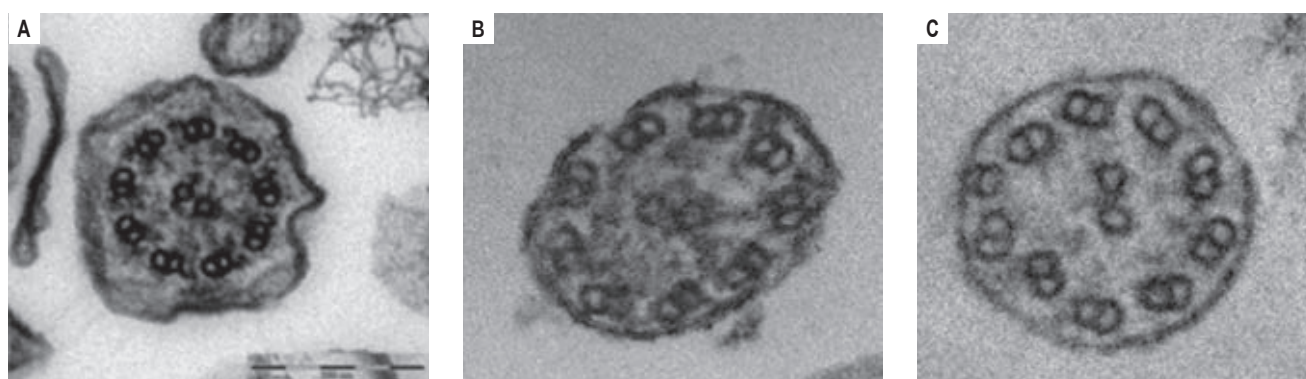


Рис. 3. Репрезентативные изображения трансмиссионной электронной микроскопии: А – здоровый донор; В – пациент № 1 (наружные и внутренние динеиновые ручки отсутствуют); С – пациент № 2 (внутренние динеиновые ручки не определяются, наружные динеиновые ручки не определяются или значительно укорочены)

Figure 3. Representative transmission electron microscopy images: A, healthy donor; B, patient No.1 (external and internal dynein handles are absent); C, patient No.2 (inner dynein arms are not detected, outer dynein arms are not detected or are significantly shortened)

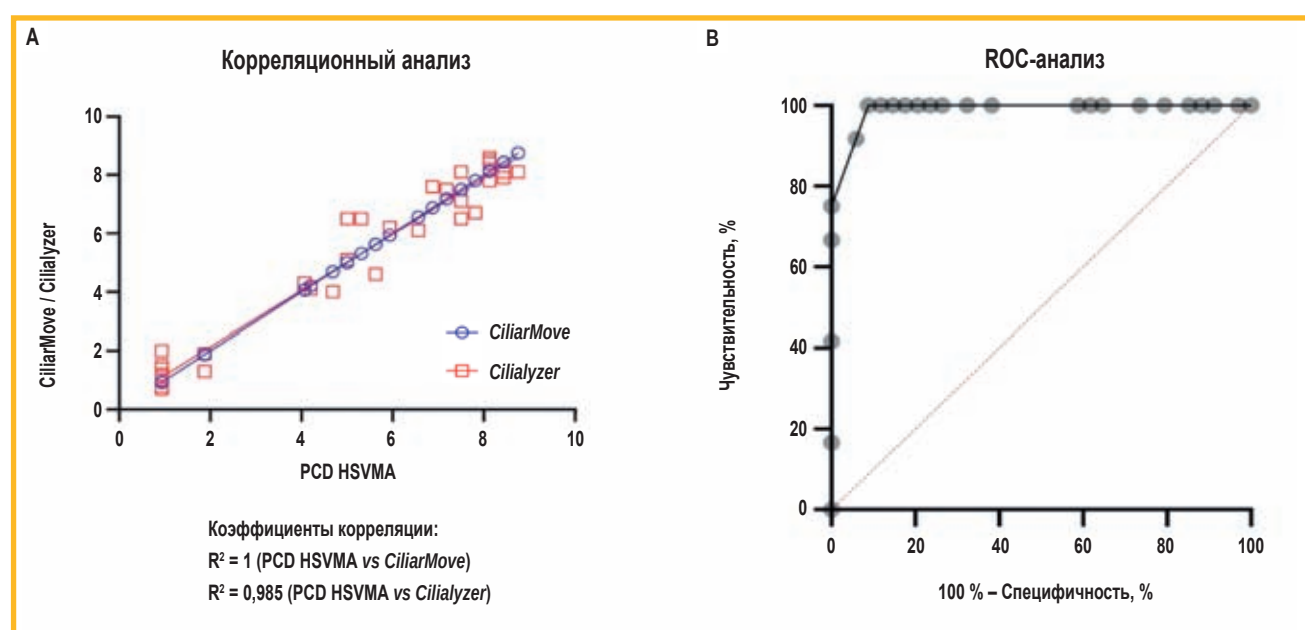


Рис. 4. А – корреляционный; В – ROC-анализ результатов частоты биения ресничек, полученных с помощью программы определения частоты биения реснитчатого эпителия при первичной цилиарной дискинезии и программ *CiliarMove* и *Ciliaryzer*

Figure 4. A, correlation; B, ROC-analysis of the results of ciliary beating frequency obtained using the PCD HSVMA software for determining the frequency of ciliated epithelium in primary ciliary dyskinesia and the *CiliarMove* and *Ciliaryzer* software

PCD HSVMA, между группами здоровых доноров и пациентов с ПЦД (см. рис. 4В) площадь под кривой (AUC) составила 0,97.

## Обсуждение

Согласно литературным данным, появление автоматизированных программ позволяет эффективно, объективно и воспроизводимо анализировать изображения, что увеличивает точность работы. Существуют 2 основных метода оценки результатов ЦВС ВМС: определение частоты биения РЭ (Гц) и с помощью подсчета пикселей в одном кадре [12].

Некоторыми европейскими исследователями биение РЭ регистрировалось с помощью цифровой камеры с частотой 355 кадров в секунду с подсчетом пикселей. Каждый видеоряд состоял из 1 800 кадров

с разрешением  $256 \times 192$  пикселей. Оценивалось биение РЭ по шкале от 0 до 3 баллов, где нормальное координированное биение цилиарных клеток оценивалось в 0 баллов, а дискинетическое биение – от 1 до 3 баллов. Оценка  $\geq 2$  баллов описана как возможность наличия ПЦД у пациента [13, 14]. При использовании метода подсчета пикселей в одном кадре видеоизображения в большинстве случаев анализируются вручную, иногда с использованием базовых программ анализа изображений, например *ImageJ* [15]. При анализе видеоизображений вручную может увеличиваться время обработки материала и снижаться точность работы.

Другой группой исследователей для оценки ЧБР (Гц) использовались самые распространенные зарегистрированные программы *CiliarMove* [8] или *Ciliaryzer* [9]. Данный метод является более пока-

Таблица 2  
Сравнительная характеристика программы определения частоты биения реснитчатого эпителия при первичной цилиарной дискинезии с аналогичными программами CiliarMove и Cilialyzer

Table 2

Comparative characteristics of the PCD HSVMA software for determining the beat frequency of the ciliated epithelium in primary ciliary dyskinesia with similar software CiliarMove and Cilialyzer

| Характеристика                                                                            | Разработанная программа PCD HSVMA | CiliarMove | Cilialyzer |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------|------------|
| Определение ЧБР, Гц                                                                       | +                                 | +          | +          |
| Определение пользователем диапазона частот, Гц                                            | +                                 | –          | +          |
| Определение числа активных клеток, %                                                      | +                                 | –          | –          |
| Возможность стабилизации видео перед обработкой                                           | +                                 | –          | +          |
| Фильтр шума                                                                               | +                                 | –          | –          |
| Хранение данных пациентов                                                                 | +                                 | –          | –          |
| Отображение тепловой карты                                                                | +                                 | –          | +          |
| Отображение результатов дискретного преобразования Фурье для каждого пикселя видеофайла   | +                                 | +          | –          |
| Возможность пакетной обработки видеофайлов                                                | +                                 | –          | +          |
| Возможность формирования большой серверной базы данных с данными пациентов и видеофайлами | +                                 | –          | –          |
| Возможность работы с базой данных с синхронизацией нескольких пользователей               | +                                 | –          | –          |
| Построение цветовых и статистических гистограмм                                           | +                                 | +          | –          |
| Отображение точных координат выделяемых областей                                          | +                                 | +          | –          |
| Возможность обработки больших (> 512 × 512 точек) областей                                | +                                 | –          | +          |
| Возможность обработки нескольких областей для 1 видео                                     | +                                 | –          | –          |

Примечание: ЧБР – частота биения ресничек.

зательным и завершенным, поскольку с помощью дискретного преобразования Фурье для каждого пикселя видеофайла возможно трансформировать пиксели (Гц).

Проведено сравнение программы PCD HSVMA с программами CiliarMove и Cilialyzer по 15 критериям (табл. 2). Разработанная программа не только не уступает по своим характеристикам двум зарубежным программам, но имеет больше параметров оценки функционального состояния РЭ *in vivo* и *in vitro* методом ALI-культивирования.

Показано, что ЦВС ВМС может быть использована для точного анализа ЧБР и полезна для диагностики, представляющей трудности, у пациентов с отсутствием ультраструктурных дефектов. Применение программы PCD HSVMA позволит улучшить отбор пациентов, которым необходима ТЭМ, что может почти на  $\frac{1}{3}$  сократить показания к проведению более дорогостоящего ТЭМ у пациентов с подозрением на ПЦД, согласно европейским исследованиям [16]. Кроме того, в настоящее время ТЭМ доступна только в центральных федеральных учреждениях.

## Заключение

Разработана программа определения частоты биения РЭ при ПЦД (PCD HSVMA) (для ЭВМ, регистрационный номер – 2023687245), позволяющая улучшить диагностику ПЦД согласно европейскому консенсусу. Показано, что с помощью указанной программы мож-

но достоверно исследовать движение ресничек *in vivo* и в ALI-культуре *in vitro*, полученных после проведения назальной браш-биопсии.

Программа PCD HSVMA может быть использована для диагностики ПЦД в лабораториях лечебно-профилактических учреждений, научных учреждениях и может быть включена в образовательные программы подготовки врачей-лаборантов, педиатров, терапевтов, пульмонологов, врачей функциональной диагностики (врачей-эндоскопистов). При использовании указанной программы следует ожидать снижения количества времени, необходимого специалистам для оценки ЧБР, и повышения точности диагностики.

## Литература

- Lucas J.S., Burgess A., Mitchison H.M. et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99 (9): 850–856. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304831.
- Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Классификация первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738.
- Müller L., Savas S.T., Tschanz S.A. et al. A Comprehensive approach for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia – experiences from the first 100 patients of the PCD-UNIBE Diagnostic center. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11 (9): 1540. DOI: 10.3390/diagnostics11091540.
- Ardura-Garcia C., Goutaki M., Carr S.B. et al. Registries and collaborative studies for primary ciliary dyskinesia in Europe. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (2): 00005-2020. DOI: 10.1183/23120541.00005-2020.
- Afzelius B.A. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science.* 1976; 193 (4250): 317–319. DOI: 10.1126/science.1084576.

6. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
7. Shapiro A.J., Davis S.D., Polineni D. et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (12): e24–39. DOI: 10.1164/rccm.201805-0819st.
8. Sampaio P., da Silva M.F., Vale I. et al. CiliarMove: new software for evaluating ciliary beat frequency helps find novel mutations by a Portuguese multidisciplinary team on primary ciliary dyskinesia. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (1): 00792–2020. DOI: 10.1183/23120541.00792-2020.
9. Schneider M., Tschanz S.A., Escher A. et al. The Cilialyzer – a freely available open-source software for the analysis of mucociliary activity in respiratory cells. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2023; 241: 107744. DOI: 10.1016/j.cmpb.2023.107744
10. Coles J.L., Thompson J., Horton K.L. et al. A revised protocol for culture of airway epithelial cells as a diagnostic tool for primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (11): 3753. DOI: 10.3390/jcm9113753.
11. Демченко А.Г., Смирнихина С.А. Культуры реснитчатых клеток для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2023; 33 (2): 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215.
12. Grubb B.R., Livraghi-Butrico A., Rogers T.D. et al. Reduced mucociliary clearance in old mice is associated with a decrease in Muc5b mucin. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310 (9): L860–867. DOI: 10.1152/ajplung.00015.2016.
13. Goodman A., Carpenter A.E. High-throughput, automated image processing for large-scale fluorescence microscopy experiments. *Microsc. Microanal.* 2016; 22 (Suppl. 3): 538–539. DOI: 10.1017/s1431927616003548.
14. Papon J.F., Bassinet L., Cariou-Patron G. et al. Quantitative analysis of ciliary beating in primary ciliary dyskinesia: a pilot study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012; 7: 78. DOI: 10.1186/1750-1172-7-78.
15. Stannard W.A., Chilvers M.A., Rutman A.R. et al. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (4): 307–314. DOI: 10.1164/rccm.200903-0459OC.
16. Jorissen M., Willems T., Van der Schueren B. et al. Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 2000; 54 (3): 343–356. Available at: <https://typeset.io/papers/ultrastructural-expression-of-primary-ciliary-dyskinesia-60d743w8nv>
17. Müller L., Savas S.T., Tschanz S.A. et al. A Comprehensive approach for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia – experiences from the first 100 patients of the PCD-UNIBE Diagnostic center. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11 (9): 1540. DOI: 10.3390/diagnostics11091540.
18. Ardura-Garcia C., Goutaki M., Carr S.B. et al. Registries and collaborative studies for primary ciliary dyskinesia in Europe. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (2): 00005–2020. DOI: 10.1183/23120541.00005-2020.
19. Afzelius B.A. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science.* 1976; 193 (4250): 317–319. DOI: 10.1126/science.1084576.
20. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
21. Shapiro A.J., Davis S.D., Polineni D. et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (12): e24–39. DOI: 10.1164/rccm.201805-0819st.
22. Sampaio P., da Silva M.F., Vale I. et al. CiliarMove: new software for evaluating ciliary beat frequency helps find novel mutations by a Portuguese multidisciplinary team on primary ciliary dyskinesia. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (1): 00792–2020. DOI: 10.1183/23120541.00792-2020.
23. Schneider M., Tschanz S.A., Escher A. et al. The Cilialyzer – a freely available open-source software for the analysis of mucociliary activity in respiratory cells. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2023; 241: 107744. DOI: 10.1016/j.cmpb.2023.107744
24. Coles J.L., Thompson J., Horton K.L. et al. A revised protocol for culture of airway epithelial cells as a diagnostic tool for primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (11): 3753. DOI: 10.3390/jcm9113753.
25. Demchenko A.G., Smirnikhina S.A. [Ciliated cell cultures for diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (2): 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215 (in Russian).
26. Grubb B.R., Livraghi-Butrico A., Rogers T.D. et al. Reduced mucociliary clearance in old mice is associated with a decrease in Muc5b mucin. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310 (9): L860–867. DOI: 10.1152/ajplung.00015.2016.
27. Goodman A., Carpenter A.E. High-throughput, automated image processing for large-scale fluorescence microscopy experiments. *Microsc. Microanal.* 2016; 22 (Suppl. 3): 538–539. DOI: 10.1017/s1431927616003548.
28. Papon J.F., Bassinet L., Cariou-Patron G. et al. Quantitative analysis of ciliary beating in primary ciliary dyskinesia: a pilot study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012; 7: 78. DOI: 10.1186/1750-1172-7-78.
29. Stannard W.A., Chilvers M.A., Rutman A.R. et al. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (4): 307–314. DOI: 10.1164/rccm.200903-0459OC.
30. Jorissen M., Willems T., Van der Schueren B. et al. Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 2000; 54 (3): 343–356. Available at: <https://typeset.io/papers/ultrastructural-expression-of-primary-ciliary-dyskinesia-60d743w8nv>

Поступила: 17.01.24  
Принята к печати: 08.03.24

## References

1. Lucas J.S., Burgess A., Mitchison H.M. et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99 (9): 850–856. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304831.
2. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Mizernitskiy Yu.L. [Classification of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738 (in Russian).

Received: January 17, 2024

Accepted for publication: March 08, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Киян Татьяна Анатольевна** — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovata87@gmail.com (Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

**Tatiana A. Kyian**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation tel.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovata87@gmail.com (Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

**Смирнихина Светлана Анатольевна** — к. м. н., доцент, заведующая лабораторией редактирования генома Федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-35-79; e-mail: smirnikhinas@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>)  
**Svetlana A. Smirnikhina**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Laboratory of Genome Editing, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-35-79; e-mail: smirnikhinas@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>)

**Анна Григорьевна Демченко** — научный сотрудник лаборатории редактирования генома Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-35-79; e-mail: demchenkoann@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-7627>)



**Anna G. Demchenko**, Researcher, Genome Editing Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-35-79; e-mail: demchenkoann@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-7627>)

**Роман Владимирович Вейко** — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 612-81-93; e-mail: veiko.r@yandex.ru  
**Roman V. Veiko**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 612-81-93; e-mail: veiko.r@yandex.ru

**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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области; 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 the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Research, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

### Участие авторов

**Киян Т.А.** — участие в наборе пациентов, проведение браш-биопсии реснитчатого эпителия носовой полости, обсуждение и оформление статьи, списка литературы

**Смирнихина С.А.** — консультирование по вопросам культивирования реснитчатого эпителия, подготовка текста статьи

**Демченко А.Г.** — проведение культивирования клеток, иммунофлюоресцентного окрашивания клеток, подготовка текста статьи, статистический анализ

**Вейко Р.В.** — создание Программы определения скорости биения реснитчатого эпителия при первичной цилиарной дискинезии

**Кондратьева Е.И.** — идея научного исследования, подбор пациентов, участие в создании программы, координация на всех этапах, подготовка статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

### Authors Contribution

**Kyian T.A.** — participation in patient recruitment, performing brush-biopsy of the ciliated epithelium of the nasal cavity, discussion and design of the article and reference list

**Smirnikhina S.A.** — consultations about ciliated epithelium culturing, preparing text of the article

**Demchenko A.G.** — cell culturing, immunofluorescence staining of cells, preparing text of the article, statistical analysis

**Veiko R.V.** — creation of the PCD High-Speed Video Microscopy Analysis (PCD HSVMA) software for the determination of ciliary epithelium beat frequency in primary ciliary dyskinesia

**Kondratyeva E.I.** — idea of the scientific study, patient recruitment, participation in creation of the software, coordination at all stages, preparation of the article

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

# Сравнительная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией с наличием или без синдрома Картагенера

Е.И.Кондратьева<sup>1,2</sup>, С.Н.Авдеев<sup>3</sup>, Т.А.Киян<sup>1,2</sup> ✉, З.М.Мержоева<sup>3,4</sup>, О.А.Карпова<sup>5</sup>, Е.Е.Брагина<sup>1,6</sup>, О.П.Рыжкова<sup>1</sup>, В.М.Попова<sup>1</sup>, М.А.Старинова<sup>1</sup>, В.Б.Черных<sup>1,7</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- <sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1
- <sup>3</sup> 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
- <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- <sup>5</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»: 420138, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 140
- <sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1
- <sup>7</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

## Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, основу которого составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур. При этом поражаются все отделы респираторного тракта. Около 50 % пациентов с ПЦД имеют полное или неполное обратное расположение (транспозиция) внутренних органов (синдром Картагенера — СК). Целью исследования явилась оценка клинических и генетических особенностей пациентов с ПЦД с СК и без такового. Материалы и методы. На выборке пациентов с ПЦД ( $n = 127$ ) проведена оценка клинических и генетических особенностей указанной патологии. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я ( $n = 60$ ) — лица с транспозицией внутренних органов, 2-я ( $n = 67$ ) — с нормальным расположением внутренних органов. Сравнительная характеристика групп проведена на основе анамнестических (по Предиктивной шкале для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии (*PrImary Ciliary Dyskinesia Rule* — PICADAR)), клинических и инструментально-лабораторных данных, в т. ч. результатов световой и видеомикроскопии, трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и молекулярно-генетического исследования. Результаты. По результатам сравнительной характеристики на выборке пациентов с ПЦД с СК и без СК выявлено сходство анамнестических данных (наличие синуситов, бронхитов, пневмоний, отитов), снижение показателей функции легких; по результатам видеомикроскопии — биение ресничатого эпителия  $< 6$  Гц, ТЭМ — преобладание дефекта динеиновых ручек. В группе лиц с СК показатель по шкале PICADAR был выше по сравнению с пациентами без СК; у пациентов с транспозицией внутренних органов чаще отмечались врожденный порок сердца и патология почек, у лиц без СК — снижение слуха и назальный полипоз. При электронной микроскопии у 50 % пациентов обнаружены дефекты наружных и внутренних динеиновых ручек ресничек эпителия носовой полости (в обеих группах) и тенденция к отсутствию центральной пары микротрубочек (у 18 % пациентов без СК). У пациентов обеих групп встречались патогенные варианты в генах *DNAH5*, *CFAP300*, *HYDIN*, ответственных за ПЦД. У пациентов с СК чаще (61,1 %) встречались варианты гена *DNAH5*, а варианты гена *HYDIN* обнаружены только у пациентов с ПЦД без транспозиции внутренних органов (15,8 %). Заключение. Выявленные различия могут помочь при проведении диагностики нарушений в изучаемых группах.

**Ключевые слова:** первичная цилиарная дискинезия (ПЦД), синдром Картагенера, электронная микроскопия, генные варианты, аномалии аксономы, неподвижные реснички и жгутики, шкала PICADAR.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках Научно-исследовательской работы «Комплексный анализ генофенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии» (регистрационный номер 122032300396-1).

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 4 от 19.04.21).

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2024

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мержоева З.М., Карпова О.А., Брагина Е.Е., Рыжкова О.П., Попова В.М., Старинова М.А., Черных В.Б. Сравнительная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией с наличием или без синдрома Картагенера. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 194–205. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205

# Comparative characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia with or without Kartagener's syndrome

Elena I. Kondratyeva<sup>1,2</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>3,4</sup>, Tatiana A. Kyian<sup>1,2</sup> ✉, Zamira M. Merzhoeva<sup>3,4</sup>, Olga A. Karpova<sup>5</sup>, Elizaveta E. Bragina<sup>1,6</sup>, Oxana P. Ryzhkova<sup>1</sup>, Veronika M. Popova<sup>1</sup>, Marina A. Starinova<sup>1</sup>, Vyacheslav B. Chernykh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>5</sup> The State Autonomous Healthcare Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan": ul. Orenburgskiy trakt 140, Republic of Tatarstan, Kazan', 420138, Russia

<sup>6</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation: Leninskye gory 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia

<sup>7</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare hereditary disease, a ciliopathy that is based on a defect in the ultrastructure of the cilia of the epithelium of the respiratory tract and similar structures. All parts of the respiratory tract are affected. About half of the patients with PCD have transposition of the internal organs (Kartagener syndrome – KS). **The aim** was to investigate the clinical and genetic characteristics of patients with PCD with and without KS. **Methods.** An assessment of clinical and genetic characteristics was performed in a sample of 127 patients with PCD, who were divided into 2 groups: patients with KS ( $n = 60$ ) and without KS ( $n = 67$ ). The groups were compared on the basis of their medical history (according to the PICADAR scale), clinical, instrumental and laboratory data, including the results of light and video microscopy, transmission electron microscopy (TEM) and genetic testing. **Results.** According to the results of comparative characterization of patients with PCD with and without KS, there were similarities in the medical history, decreased lung function indices, videomicroscopy results – ciliated epithelium beating below 6 Hz, TEM – predominance of dynein arm defect. The PICADAR score was higher in the group with KS than in the group without it; congenital heart defects and renal pathology were found more frequently in patients with KS, while hearing loss and nasal polyposis were found more frequently in patients without KS. Electron microscopy revealed defects in the outer and inner dynein arms of the cilia in 50% of patients in both groups, and a tendency to lack of the central pair of microtubules in 18% of patients without KS. The following genes responsible for PCD were found in both groups: DNAH5, CFAP300 and HYDIN. DNAH5 gene variants were more common for KS patients (61.1%), while HYDIN gene variants were only found in patients with PCD without KS (15.8%). **Conclusion.** The identified differences may help in the diagnosis of the groups studied.

**Key words:** primary ciliary dyskinesia (PCD), Kartagener syndrome, electron microscopy, gene variants, axonemal abnormalities, immotile cilia and flagella, PICADAR scale.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** The study was carried out as part of the research project "Complex analysis of genophenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia" (registration number 122032300396-1).

**Ethical review.** The study was approved by the ethics committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (protocol No.4 dated April 19, 2021).

© Kondratyeva E.I. et al., 2024

For citation: Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Merzhoeva Z.M., Karpova O.A., Bragina E.E., Ryzhkova O.P., Popova V.M., Starinova M.A., Chernykh V.B. Comparative characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia with or without Kartagener's syndrome. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 194–205 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) (ОМIM #242650) — редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, основу которого составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), что приводит к нарушению их двигательной функции. При этом поражаются все отделы респираторного тракта, нарушается мукоцилиарный клиренс, формируется хронический микробно-

воспалительный процесс и нарушается фертильность (бесплодие, преимущественно мужское, у лиц женского пола отмечается повышенная частота экстрагенитальных беременностей) [1, 2].

Из-за нарушения движения жидкости в брюшной полости у плода, осуществляемого биением ресничек, примерно у 50 % пациентов с ПЦД выявляется полное или неполное обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*, *situs inversus*) с различными вариантами гетеротаксии (ОМIM #244400) [3, 4].



У 12,1 % пациентов с ПЦД отмечается гетеротаксия, которая часто сопровождается врожденными пороками сердца (ВПС), диагностируемыми в среднем у 17 % детей в зависимости от принятой системы классификации [5, 6].

По данным *Orphanet*, частота всех дефектов латерализации в общей популяции составляет примерно 1 : 15 000. Транспозиция органов обнаруживается в среднем у 1 из 10 тыс. новорожденных. Частота самой транспозиции органов составляет от 1 : 6 500 до 1 : 25 000 [7, 8].

С дефектами латерализации связаны более 100 генов, включая гены ПЦД [9, 10]. Патогенез нарушения поворота внутренних органов и синдром Картагенера (СК) изучены недостаточно. Наиболее вероятное объяснение состоит в том, что нормальная двигательная активность ресничек в первично-кишечной полости зародыша определяет обычную лево-правую асимметрию внутренних органов (*situs solitus*), и наоборот, нарушение функции ресничек предположительно приводит к лево-правой асимметрии, которая может объяснить наличие транспозиции примерно в 50 % случаев гетеротаксии [7, 9, 10].

При сравнительном анализе параметров функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с ПЦД с транспозицией органов и без таковой выявлено, что при транспозиции внутренних органов наблюдаются более тяжелые легочные проявления по сравнению с пациентами с ПЦД без СК [11], однако требуется дальнейшее накопление данных.

Целью исследования явилась оценка клинических и генетических особенностей у пациентов с ПЦД с СК и без такового.

## Материалы и методы

Проанализированы данные обследования пациентов с ПЦД ( $n = 127$ ), распределенных на 2 группы:

- 1-я группа – 60 (47,2 %) пациентов с СК;
- 2-я группа – 67 (52,8 %) пациентов без СК.

Гендерное распределение в группах существенно не различалось (см. табл. 1).

На основе созданной базы данных и разработанной согласно международным требованиям индиви-

дуальной регистрационной карты, по результатам световой микроскопии, трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и молекулярно-генетического исследования проведен сравнительный анализ анамнестических (в т. ч. по Предиктивной шкале для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии (*PrImary CiliAry Dyskinesia Rule – PICADAR*)), клинических, инструментально-лабораторных данных.

Молекулярно-генетическое исследование проведено у 108 (85,2 %) из 127 пациентов с ПЦД при использовании методов секвенирования экзома (63 (58,3 %)) и панели «Поиск мутаций в 17 генах, ответственных за муковисцидоз, ПЦД, бронхоэктазии и подобные состояния» (45 (41,6 %)). У 77 (71,3 %) пациентов обнаружены 1 или 2 генетических варианта.

У 37 (48,0 %) пациентов диагноз ПЦД установлен при помощи молекулярных методов, у 21 (27,3 %) планируется проведение секвенирования генома, у 14 (18,2 %) пациентов планируется проведение функционального анализа с целью подтверждения или опровержения патогенности генетического варианта. У 1 (1,3 %) пациента выявлен X-сцепленный рецессивный вариант (в гене *OFD1*), который не описан и является миссенс-вариантом неизвестного клинического значения.

*Критерии включения пациентов в исследование:*

- наличие в анамнезе данных за ПЦД;
- комплекс жалоб и симптомов, характерных для ПЦД (ежедневный кашель, хронический риносинусит, бронхоэктазы, рецидивирующие отиты, подозрение на снижение слуха);
- результаты диагностических тестов (снижение функции легких при спирометрии, высеv патогенной микрофлоры по результатам бактериального посева мокроты или посева мазка с задней стенки глотки, бронхоэктазы по результатам компьютерной томографии легких);
- оценка по шкале PICADAR > 5 баллов [12];
- наличие лево-правой асимметрии внутренних органов;
- данные видеомикроскопии и / или ТЭМ реснитчатого эпителия носовой полости и молекулярно-генетического исследования генов, ответственных за ПЦД / СК, согласно европейским и российским клиническим рекомендациям (2021) [13, 14].

*Критериями включения в группу ПЦД без СК* являлись те же клинико-анамнестические показатели, и, кроме того, следующие:

- оценка по шкале PICADAR > 5 баллов;
- подтверждение диагноза методом ТЭМ и / или результатами видеомикроскопии и / или ДНК-диагностики;
- отсутствие лево-правой асимметрии внутренних органов.

*Критерии исключения:*

- оценка по шкале PICADAR < 5 баллов;
- отсутствие изменения при проведении ТЭМ.

Участниками многоцентрового исследования являлись Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией ( $n = 127$ )**

**Table 1**  
**Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia ( $n = 127$ )**

| Показатель               | 1-я группа  | 2-я группа  |
|--------------------------|-------------|-------------|
|                          | с СК        | без СК      |
| Число пациентов, $n$ (%) | 60 (47,2)   | 67 (52,8)   |
| Пол, %:                  |             |             |
| • женский                | 45          | 49          |
| • мужской                | 55          | 51          |
| Средний возраст, годы    | 14,9 ± 11,4 | 14,3 ± 10,3 |

Примечание: СК – синдром Картагенера.

центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России); Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

При проведении исследования применялись клинические, инструментальные и генетические методы, которые будут рассмотрены более подробно.

### Клинические методы

#### Анализ анамнестических данных

Согласно международным рекомендациям, при подозрении на ПЦД у пациентов с постоянным влажным кашлем использовалась предиктивная шкала PICADAR, которая состоит из 7 прогностических параметров:

- доношенная беременность;
- респираторные проявления в неонатальном периоде;
- госпитализация новорожденных в реанимацию;
- хронический ринит;
- наличие отитов и кондуктивной тугоухости;
- СК;
- врожденный порок сердца.

Чувствительность и специфичность шкалы составляет 0,90 и 0,75 при пороговом показателе  $> 5$  баллов. При наличии СК и суммарной оценки по шкале PICADAR  $\geq 10$  баллов диагноз правомочен даже при отрицательном результате всех остальных тестов (табл. 2) [12].

### Инструментальные методы

**Спирометрия.** В группе детей старше 5 лет, способных осуществить дыхательный маневр при проведении спирометрии, исследование ФВД проводилось по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) при соблюдении стандартов исследования Российского респираторного общества (2014) [15] и рекомендаций Американского торакального и Европейского респираторного обществ (2019) [16]. При анализе показателей, полученных при исследовании ФВД, использовались должные величины *G. Polgar et al.* (1971) для детей [17]; результаты выражались в процентах от должного значения (полученное значение / должное значение  $\times 100$  %).

**Браш-биопсия** выполнялась для получения реснитчатого эпителия носовой полости в период ремиссии заболевания с использованием одноразового цитологического браша BC-202D-5010 (*Olympus Medical Systems Corp.*, Япония) длиной 1 150 мм, диаметром 5,0 мм — для взрослых и 2,0–3,0 мм — для детей.

**Метод видеомикроскопического анализа функциональной активности реснитчатого эпителия щеточных биоптатов слизистой оболочки носа.** Для оценки биоптатов цилиарного эпителия использовались нативные препараты реснитчатого эпителия. В качестве материала исследования использовались щеточные биоптаты слизистой оболочки носа и / или бронхов. Щеточные биоптаты получали с малоизмененной слизистой оболочки в период ремиссии заболевания. Биоптаты слизистой оболочки незамедлительно после забора помещались в подогретый до 37 °С забуференный изотонический раствор натрия хлорида и немедленно (не позднее чем через 30 мин) исследовались нативные препараты. Проводилась видеосъемка 2 полей зрения на объективе  $\times 10$  для каждой вставки с применением видеокамеры 1.5MP 1/2.9 *Sony Exmor CMOS Sensor*

Таблица 2  
Шкала PICADAR  
Table 2  
PICADAR score

| Имеется ли у пациента ежедневный влажный кашель с раннего детского возраста                                                                             | ДА – продолжить заполнение шкалы PICADAR              |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------|
|                                                                                                                                                         | НЕТ – пациент не удовлетворяет условиям шкалы PICADAR |               |
| Вопрос                                                                                                                                                  | Ответ                                                 | Оценка, баллы |
| Родился пациент доношенным или недоношенным?                                                                                                            | Доношенным                                            | 2             |
| Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноэ, кашель, пневмония)?                                                  | Да                                                    | 2             |
| Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии в неонатальном периоде?                                                                 | Да                                                    | 2             |
| Имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов?                                                                                       | Да                                                    | 4             |
| Имеется ли у пациента врожденный порок сердца?                                                                                                          | Да                                                    | 2             |
| Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?                                                                                                             | Да                                                    | 1             |
| Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки? | Да                                                    | 1             |
| Сумма баллов                                                                                                                                            |                                                       |               |

Примечание: PICADAR (*Primary Ciliary Dyskinesia Rule*) – Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии; \* – чувствительность и специфичность при сумме баллов  $> 5$  – 0,90 и 0,75 соответственно.

Note: \*, sensitivity and specificity for a score  $> 5$  – 0.90 and 0.75, respectively.

(E3ISPM01500KPA, Sony, Япония) на инвертированном микроскопе Axio Vert A1 (Zeiss, Китай). При увеличении микроскопа  $\times 100$ ,  $\times 400$ ,  $\times 1\,000$ , скорость съемки составляла 20 кадров в секунду, время съемки — 5 с. Полученные видеоизображения анализировались при помощи компьютерной программы определения частоты биения реснитчатого эпителия при первичной цилиарной дискинезии (PCD *High-Speed Video Microscopy Analysis* — PCD HSVMA), созданной специалистами ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России для оптимизации диагностики ПЦД с помощью световой видеомикроскопии (регистрационный номер 2023687245). Частота биения ресничек более 6 Гц считалась нормальной.

Сперматологическое исследование проводилось согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2010).

Трансмиссионная электронная микроскопия. Браш-биоптаты фиксировались в 2,5%-ном растворе глутарового альдегида на 0,1 М какодилатном буфере 24 ч, дофиксировались 1%-ным раствором четырехоксида осмия на дистиллированной воде в течение 2 ч, дегидратировались в серии спиртов восходящей концентрации и в ацетоне. После дегидратации проводилась пропитка жидкой эпоксидной смолой (Epon 812, DDSA, MNA и DMP, смешанные по прописи производителя) в смесях с ацетоном и заливка в жидкую эпоксидную смолу с катализатором. Полимеризация проходила 24 ч при 37 °С и 24 ч — при 60 °С.

Для проведения электронной микроскопии сперматозоидов образцы нативного эякулята после разжижения фиксировались 2,5%-ным раствором глутарового альдегида на 0,1 М какодилатном буфере (рН 7,2), постфиксировались 1%-ной осмиевой кислотой и заливались в эпон.

Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Reichert Jung ultramicrotome, Ultracut E (Вена, Австрия) с помощью алмазного ножа (DiATOME Ultra 35deg Diamond Knife 1.5 mm, Швейцария), затем они монтировались на медные сетки (EMS, США), покрытые формваровой пленкой, и контрастировались 1%-ным водным раствором уранилацетата 15 мин и раствором цитрата свинца — 10 мин. Препараты исследовались в трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Акишима, Япония), снабженном камерой Orius SC1000 W camera (Gatan Inc., Плезантон, Калифорния, США) при ускоряющем напряжении 80 кВ.

## Генетические методы

Для выделения ДНК из цельной крови пациентов использовался коммерческий набор ДНК-Экстран-1 Синотол). Анализ ДНК проводился на секвенаторе нового поколения Ion S5 (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Для пробоподготовки использовалась методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям около 20 000 генов (наборы IlluminaTruSeq® ExomeKit и IDT xGen® Exome Research Panel v.1). Использовались 2 метода генетического исследования:

- у одних пациентов проводилось секвенирование экзона на секвенаторе нового поколения IlluminaNextSeq 500 (Illumina, США) методом парно-концевого чтения ( $2 \times 75$  п. о.);
- у других пациентов анализ проведен с использованием кастомной панели «Поиск мутаций в 17 генах, ответственных за муковисцидоз, ПЦД, бронхоэктазии и подобные состояния», включающей кодирующие последовательности генов *CCDC40*, *ZMYND10*, *CA12*, *DNAI1*, *DNAJC21*, *EFL1*, *SRP54*, *CCDC39*, *CCDC103*, *SCNN1G*, *SCNN1B*, *SCNN1A*, *DNAH5*, *CFTR*, *SBDS*, *DNAH11*, *SPAG1*, *CFTR*, области экзон-интронных соединений указанных генов, а также область промотора, некоторые области интронов 4, 7, 11, 12, 18, 21, 22 гена *CFTR*.

Обработка данных секвенирования выполнялась с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, а также программного обеспечения *Gene-Talk* и *NGSData*. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использовались выборки проектов «1000 геномов» и *Genome Aggregation Database* (gnomAD v.2.1.1). Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использовались базы данных OMIM, патогенных вариантов HGMD® Professional версия 2021.1, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные источники.

Информация о вариантах генов, ответственных за ПЦД, получена из баз данных ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России по генетике, *Genome Aggregation Database* (gnomAD v.2.1.1), программы предсказания клинической значимости EIGEN, *Bayes-Del addAF*, FATHMM-MKL, *MutationTaster*.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). В связи с тем, что распределение исследуемых количественных переменных являлось ненормальным, использовались медиана (*Me*) и квартили (*Q1*; *Q3*). Формат представления качественных признаков — абсолютные числа с указанием долей (%). Статистический анализ количественных данных проводился с использованием критерия Манна–Уитни, анализ качественных данных — с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера. Для сравнения связанных совокупностей (анализ «до / после») использовался критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При оценке анамнестических данных у пациентов двух групп с ПЦД установлено, что число доношенных детей составило 114 (89,8 %), недоношенных — 13 (10,2 %) ( $p < 0,05$ ). Доношенными родились 90,0 %, недоношенными — 10,0 % пациентов с СК, без СК — 89,6 и 10,4 % соответственно.

Госпитализация в отделение интенсивной терапии в неонатальном периоде в связи с респираторным дистресс-синдромом потребовалась 28 (47,0 %)



пациентам с СК и 29 (43,3 %) больным без СК. Пневмонию перенесли всего 94 (74,0 %) пациента, из них 46 (76,6 %) – 1-й группы и 48 (71,6 %) – 2-й. Бронхиты в анамнезе в общей группе встречались у 114 (89,7 %) больных: у 52 (86,6 %) группы пациентов с СК и 62 (92,5 %) – без СК. Синуситы в общей группе выявлены у 100 (78,7 %) пациентов, из них у 45 (75,0 %) – 1-й группы и 55 (82,0 %) – 2-й (табл. 3).

У 100 % пациентов выборки проведена оценка анамнестических данных с помощью шкалы PICADAR. В среднем в группе пациентов с СК эта оценка была статистически значимо выше –  $8,9 \pm 0,26$  балла по сравнению с лицами без СК –  $6,22 \pm 0,18$  балла ( $p = 0,001$ ) (см. табл. 3).

По результатам сравнительного анализа клинических проявлений ПЦД показано, что отиты в общей группе встречались у 70 (55,1) пациентов: у 31 (51,6 %) 1-й группы и 39 (58,2 %) – 2-й. Снижение слуха отмечено у 28 (22,04 %) пациентов общей группы и достоверно чаще встречалось в группе лиц без СК – у 20 (29,8 %) пациентов по сравнению с 8 (13,3 %) пациентами с СК. Синусит выявлен у 100 (78,7 %) пациентов общей группы без статистически значимой разницы между группами (45 (75,0 %) и 55 (82,1 %) соответственно). Назальный полипоз диагностирован у 13 (10,2 %) пациентов общей группы, при этом полипы чаще встречались у больных без транспозиции органов по сравнению с лицами с СК (10 (14,9 %) и 3 (5,0 %) больных соответственно).

У 28 (22,0 %) пациентов диагностированы следующие пороки и структурная патология сердца:

- дефект межжелудочковой перегородки;
- дефект межпредсердной перегородки;
- регургитация на трикуспидальном клапане;
- коарктация аорты;
- открытый артериальный проток;
- аневризма межпредсердной перегородки.

ВПС чаще отмечались у пациентов с транспозицией органов по сравнению с лицами без СК (28,3 %

vs 16,4 % соответственно) со статистически значимой разницей.

Аспления не зарегистрирована ни в одной из групп, полиспления диагностирована у 1 (1,7 %) пациента с СК.

Пигментный ретинит диагностирован у 1 (1,7 %) больного с транспозицией органов.

Патология почек (аномалии развития, удвоение почки, гидронефроз, поликистоз) выявлены у 6 (4,7 %) пациентов общей группы, из них у 5 (8,3 %) – с транспозицией и 1 (1,5 %) без таковой (отношение рисков (OR) – 25; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,2–520,8) (табл. 4).

Спирометрия проведена у 55 (43,3 %) пациентов: 43,6 % – с СК и 56,4 % – без СК. Показатели ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с СК и без такового статистически значимо не различались. При этом у всех пациентов с ПЦД отмечено снижение ОФВ<sub>1</sub> < 80 %<sub>долж.</sub> (табл. 5).

Репродуктивное здоровье оценено у 19 (15 %) пациенток женского пола: у 9 (47,4 %) – с СК и 10 (52,6 %) – без такового. Внематочная беременность в анамнезе отмечена у 2 (10,5 %) пациенток с ПЦД (1-я и 2-я группа). Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) для решения проблемы бесплодия выполнено у 5 (26,3 %) женщин, в т. ч. у 2 пациенток с транспозицией внутренних органов и 3 – без СК.

В исследование вошли 99 (78,0 %) пациентов детского возраста, 4 (4,9 %) ребенка родились после процедуры ЭКО, из них 2 (4,3 %) и 2 (3,8 %) – в группе с СК и без такового соответственно.

В общей выборке пациентов с ПЦД были обследованы 9 (7,1 %) мужчин, из них 5 (55,5 %) – с СК, у 4 (44,5 %) СК не установлен. В браке состояли 6 (66,7 %) пациентов, детей не было у всех больных. Андрологическое обследование с проведением стандартного сперматологического исследования (анализ спермограммы) выполнено у 2 (22,2 %) мужчин (по одному пациенту из каждой группы).

**Таблица 3**  
**Анамнестические характеристики у пациентов двух групп; n (%)**

**Table 3**  
**Medical history of patients in the two groups; n (%)**

| Клинические данные                                                                                               | Число пациентов | СК         | Без СК      | p     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|-------------|-------|
|                                                                                                                  | n = 127         | n = 60     | n = 67      |       |
| Неонатальный анамнез                                                                                             |                 |            |             |       |
| Доношенный                                                                                                       | 114 (89,8)      | 54 (90,0)  | 60 (89,6)   | 0,71  |
| Недоношенный                                                                                                     | 13 (10,2)       | 6 (10,0)   | 7 (10,4)    |       |
| p                                                                                                                | < 0,05          | –          | –           | –     |
| Анамнестические данные                                                                                           |                 |            |             |       |
| Госпитализация в отделение интенсивной терапии в неонатальном периоде в связи с респираторным дистресс-синдромом | 57 (44,8)       | 28 (47,0)  | 29 (43,3)   | 0,4   |
| Пневмонии                                                                                                        | 94 (74,0)       | 46 (76,6)  | 48 (71,6)   | 0,925 |
| Бронхиты                                                                                                         | 114 (89,7)      | 52 (86,6)  | 62 (92,5)   | 0,226 |
| Синуситы                                                                                                         | 100 (78,7)      | 45 (75)    | 55 (82,0)   | 0,522 |
| Оценка по шкале PICADAR (M ± SD)                                                                                 | –               | 8,9 ± 0,26 | 6,22 ± 0,18 | 0,001 |

Примечание: СК – синдром Картагенера; PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule) – Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии.

Таблица 4  
Клинические проявления заболевания в группах наблюдения; n (%)Table 4  
Clinical manifestations of the disease in the study groups; n (%)

| Клинические данные                                                                        | Число пациентов | СК        | Без СК    | p     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|-----------|-------|
|                                                                                           | n = 127         | n = 60    | n = 67    |       |
| Отиты                                                                                     | 70 (55,1)       | 31 (51,6) | 39 (58,2) | 0,413 |
| Тугоухость                                                                                | 28 (22,04)      | 8 (13,3)  | 20 (29,8) | 0,032 |
| Синуситы                                                                                  | 100 (78,7)      | 45 (75,0) | 55 (82,1) | 0,522 |
| Назальный полипоз                                                                         | 13 (10,2)       | 3 (5,0)   | 10 (14,9) | 0,01  |
| Пороки сердца (ДМЖП, ДЖПП, коарктация аорты, ОАП)                                         | 28 (22,04)      | 17 (28,3) | 11 (16,4) | 0,021 |
| Полиспления                                                                               | 1 (0,8)         | 1 (1,7)   | 0         | –     |
| Пигментный ретинит                                                                        | 1 (0,8)         | 1 (1,7)   | 0         | –     |
| Патология почек (аномалии развития почек, гидронефроз, поликистоз почек, удвоенная почка) | 6 (4,7)         | 5 (8,3)   | 1 (1,5)   | 0,08  |

Примечание: СК – синдром Картагенера; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ОАП – открытый артериальный проток.

Таблица 5  
Показатели спирометрии у пациентов с первичной цилиарной дискинезией; Me (Q1; Q3)Table 5  
Spirometry indicators in patients with primary ciliary dyskinesia; Me (Q1; Q3)

| Показатель                 | Общая группа      | Пациенты          |                   | p     |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
|                            | n = 55            | с СК<br>n = 24    | без СК<br>n = 31  |       |
| ФЖЕЛ, % долж.              | 81,0 (71,0; 89,0) | 77,0 (68,0; 87,0) | 82,0 (71,0; 90,0) | 0,740 |
| ОФВ <sub>1</sub> , % долж. | 73,5 (53,0; 85,5) | 72,0 (57,0; 89,0) | 75,5 (59,0; 94,6) | 0,776 |

Примечание: СК – синдром Картагенера; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Тотальная астенотератозооспермия (количество подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов – 0 %) обнаружена у 1 пациента с СК (генотип с.8403G>A/с.1354A>T) с двумя патогенными генетическими вариантами в гене *DNAH5*. По данным электронной микроскопии сперматозоидов у данного пациента обнаружена аномалия строения аксономы жгутиков – отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек (см. рисунок). У 1 пациента без СК (с.180C>T гена *DNAH11*/-) диагностирована азооспермия (найден 0 сперматозоидов в исследованном материале).

### Инструментальные методы диагностики первичной цилиарной дискинезии

Световая микроскопия реснитчатого эпителия выполнена у 26 больных (10 пациентов с СК и 16 – без СК). Во время визуальной оценки под микроскопом у 18 (69,2 %) пациентов (8 – с СК, 10 – без такового) двигательная активность ресничек не зарегистрирована.

При анализе видеоизображений с помощью разрабатываемой в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России программы PCD HSVMA у пациентов 1-й и 2-й групп установлено среднее значение биения реснитчатого эпителия –  $1,97 \pm 0,1$  и  $2,02 \pm 0,3$  Гц ( $p = 0,5$ ) соответственно. Данные показатели были снижены у больных обеих групп по сравнению

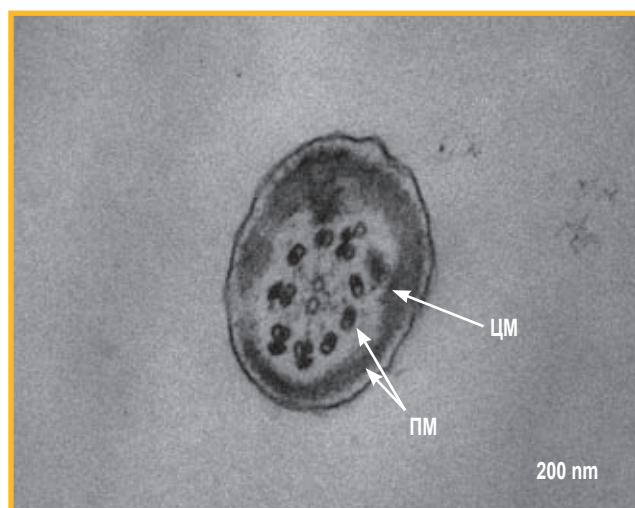


Рисунок. Электрофотограмма сперматозоида пациента с синдромом Картагенера. Поперечный срез через основной отдел жгутика сперматозоида. Аксонома имеет нормальное количество микротрубочек (9 дуплетов периферических микротрубочек и 2 центральных микротрубочек), отсутствуют наружные и внутренние динеиновые ручки периферических дуплетов аксономы. Внизу справа приведена шкала – 200 нм

Figure. Electron photogram of a sperm from a patient with Kartagener's syndrome; the transverse section through the main section of the sperm flagellum. The axoneme has a normal number of microtubules (9 doublets of peripheral microtubules and 2 central microtubules); outer and inner dynein handles of the peripheral doublets of the axoneme are absent. Below right is the scale, 200 nm

Таблица 6  
Характеристика ультраструктурных аномалий ресничек, выявленных по данным трансмиссионной электронной микроскопии в группах пациентов с первичной цилиарной дискинезией; n (%)

Table 6  
Ultrastructural abnormalities of cilia identified by transmission electron microscopy in two groups of patients with primary ciliary dyskinesia; n (%)

| Показатели                  | Изолированный дефект      |                             | Дефект                                 |                                | Отсутствие радиальных спиц | Дефект                 |                     | Комбинированные дефекты |
|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------|---------------------|-------------------------|
|                             | наружных динеиновых ручек | внутренних динеиновых ручек | наружных и внутренних динеиновых ручек | центральной пары микротрубочек |                            | дуплетов микротрубочек | нексиновых мостиков |                         |
| Всего пациентов, 80 (100 %) | 0                         | 7 (8,8)                     | 40 (50)                                | 16 (20)                        | 6 (7,5)                    | 5 (6,3)                | 6 (7,5)             | 10 (12,5)               |
| СК, 30 (37,5 %)             | 0                         | 2 (6,6)                     | 16 (53,3)                              | 5 (16,6)                       | 3 (10)                     | 1 (3,3)                | 3 (10)              | 3 (10)                  |
| Без СК, 50 (62,5 %)         | 0                         | 5 (10,0)                    | 24 (48,0)                              | 11 (22,0)                      | 3 (6,0)                    | 4 (8,0)                | 3 (6,0)             | 7 (14,0)                |
| p                           | 0                         | 0,42                        | 0,81                                   | 0,07                           | 0,54                       | 0,28                   | 0,9                 | 0,27                    |

Примечание: СК – синдром Картагенера.

с контролем (норма > 6 Гц). Минимальное значение биения ресничек в 1-й группе составляло 0,94 Гц, во 2-й – 1,01 Гц.

С помощью ТЭМ исследованы 80 (63,0 %) образцов реснитчатого эпителия (30 (37,5 %) образцов – от пациентов с СК, 50 (62,5 %) – без такового). Чаще (40 (50,0 %) образцов: 16 (53,3 %) пациентов с СК и 24 (48,0 %) – без такового) встречались дефекты наружных и внутренних динеиновых ручек. Дефект центральной пары микротрубочек выявлен в 16 (20,0 %) образцах в общей группе, при этом отмечена тенденция к повышению частоты данного дефекта у 11 (22,0 %) пациентов без СК по сравнению с 5 (16,6 %) больными с СК ( $p = 0,07$ ).

Зарегистрировано отсутствие радиальных спиц в 6 (7,5 %) образцах, дефект нексиновых мостиков – в 6 (7,5 %), изолированный дефект внутренних динеиновых ручек – в 7 (8,8 %), дефект дуплетов микротрубочек обнаружен в 5 (6,3 %) образцах (табл. 6).

У 10 (12,5 %) пациентов (3 (10,0 %) – с СК и 7 (14,0 %) – без такового) отмечались комбинированные нарушения строения аксонемы (см. табл. 6). У 5 (50,0 %) пациентов выявлены дефекты наружных и внутренних динеиновых ручек в комбинации с дефектом центральной пары микротрубочек, у 3 (30,0 %) больных отмечено отсутствие радиальных спиц совместно с дефектом нексиновых мостиков, у 2 (20,0 %) – дефект дуплетов микротрубочек и дефект нексиновых мостиков.

## Молекулярно-генетическое исследование

Генетический диагноз ПЦД (2 генетических варианта в гомозиготном ( $n = 18$ ) или компаунд-гетерозиготном ( $n = 19$ ) состоянии) установлен в 37 (47,4 %) случаях (18 (48,6 %) пациентов с СК и 19 (51,4 %) – без такового).

При анализе результатов молекулярно-генетического исследования обнаружено 50 генетических вариантов в 12 генах, ответственных за ПЦД, характеризующихся аутосомно-рецессивным типом

наследования ( $n = 37$ ): *DNAH5* – в 17 (45,9 %) случаях, *CFAP300* – в 4 (10,9 %); *HYDIN* – в 3 (8,1 %); *DNAAF11 (LRRC6)* – в 3 (8,1 %), *DNAH11* – в 2 (5,4 %), *DNAH14* – в 2 (5,4 %); *RSPH9* – в 1 (2,7 %); *DNAH9* – в 1 (2,7 %), *FSIP2* – в 1 (2,7 %), *CCDC103* – в 1 (2,7 %), *DNAH7* – в 1 (2,7 %), *CFAP52* – в 1 (2,7 %) случае.

Варианты в гене *DNAH5* статистически значимо чаще встречались у пациентов с СК по сравнению с пациентами без СК (12 (66,7 %) и 5 (26,3 %) соответственно) ( $\chi^2 = 6,15$ ;  $p = 0,02$ ; OR – 2,51; 95%-ный ДИ – 1,38–25,23). Варианты в гене *CFAP300* обнаружены у 1 (5,6 %) пациента с транспозицией органов и 3 (15,8 %) – без таковой. Патогенные варианты в гене *HYDIN* выявлены только у 3 (15,8 %) пациентов без СК. Варианты в гене *DNAAF11* детектированы у 1 (5,6 %) пациента с СК и у 2 (5,3 %) – без СК. Патогенные варианты в генах *DNAH11*, *DNAH14* с одинаковой частотой встречались в обеих группах. Гены *FSIP2*, *DNAH9*, *DNAH7*, *RSPH9* встречались только у пациентов без транспозиции внутренних органов, а варианты генов *CCDC103*, *CFAP52* – только у пациентов с транспозицией (табл. 7).

## Обсуждение

Показано, что пациенты с ПЦД рождаются доношенными независимо от наличия СК и одинаково часто страдают синуситами, бронхитами, пневмониями и отитами, что соответствует данным других источников [14]. Более высокая оценка по шкале PICADAR ( $8,9 \pm 0,26$  и  $6,22 \pm 0,18$  балла соответственно) характерна для пациентов с СК ( $p = 0,001$ ) [12].

Среди пациентов с транспозицией внутренних органов чаще диагностированы ВПС ( $p = 0,021$ ) и отмечалась тенденция к повышению структурных нарушений почек ( $p = 0,08$ ), что подтверждается данными исследования *M. Mishra et al.* [18]. У больных с ПЦД без СК чаще отмечались снижение слуха (29,8 %) ( $p = 0,032$ ) и назальный полипоз (14,9 %) ( $p = 0,01$ ).

*M. Firat et al.* приведена сравнительная характеристика пациентов с СК и без такового. Выявлено,



**Таблица 7**  
**Частота генов, связанных с первичной цилиарной дискинезией, у пациентов с синдромом Картагенера и без такового; n (%)**

**Table 7**  
**Frequency of genes associated with primary ciliary dyskinesia in patients with and without Kartagener syndrome; n (%)**

| Гены, в которых обнаружены варианты | Всего     | Пациенты  |          | p    |
|-------------------------------------|-----------|-----------|----------|------|
|                                     |           | с СК      | без СК   |      |
|                                     | n = 37    | n = 18    | n = 19   |      |
| <i>DNAH5</i>                        | 17 (45,9) | 12 (66,7) | 5 (26,3) | 0,02 |
| <i>CFAP300</i>                      | 4 (10,9)  | 1 (5,6)   | 3 (15,8) | 0,6  |
| <i>HYDIN</i>                        | 3 (8,1)   | 0         | 3 (15,8) | –    |
| <i>DNAAF11 (LRRC6)</i>              | 3 (5,4)   | 1 (5,6)   | 2 (5,3)  | 0,3  |
| <i>DNAH11</i>                       | 2 (5,4)   | 1 (5,6)   | 1 (5,3)  | 1,0  |
| <i>DNAH14</i>                       | 2 (5,4)   | 1 (5,6)   | 1 (5,3)  | 1,0  |
| <i>CCDC103</i>                      | 1 (2,7)   | 1 (5,6)   | 0        | –    |
| <i>CFAP52</i>                       | 1 (2,7)   | 1 (5,6)   | 0        | –    |
| <i>FSIP2</i>                        | 1 (2,7)   | 0         | 1 (5,3)  | –    |
| <i>DNAH9</i>                        | 1 (2,7)   | 0         | 1 (5,3)  | –    |
| <i>DNAH7</i>                        | 1 (2,7)   | 0         | 1 (5,3)  | –    |
| <i>RSPH9</i>                        | 1 (2,7)   | 0         | 1 (5,3)  | –    |
| Всего                               | 37 (100)  | 18 (100)  | 19 (100) | –    |

Примечание: СК – синдром Картагенера.

что наличие СК в большей степени негативно влияет на функцию легких, силу дыхательных мышц и физическую активность [11]. В представленном исследовании среди пациентов с ПЦД отмечен низкий охват спирометрией, а снижение показателей функции легких < 80 % можно объяснить отсутствием своевременной диагностики и адекватной терапии.

По данным видеомикроскопии показано снижение частоты биения реснитчатого эпителия (< 6 Гц) у пациентов обеих групп, что подтверждает наличие функциональных дефектов аксоном реснитчатого эпителия.

При проведении электронной микроскопии реснитчатого эпителия при ПЦД установлено, что наиболее частой морфологической аномалией является дефект наружных и внутренних динеиновых ручек – 50,0 %, разницы в группах не отмечено. Аномалии динеиновых ручек часто встречаются у пациентов с СК [18]. Выявлена тенденция к повышению дефекта центральной пары микротрубочек у пациентов без СК ( $p = 0,07$ ), которая будет уточнена при увеличении размера групп пациентов с нарушением расположения внутренних органов и без такового.

У пациентов обеих групп чаще отмечены генетические варианты в гене *DNAH5*. У большинства пациентов с СК (66,7 %) обнаружены варианты в гене *DNAH5*, что соответствует данным других исследователей [19–21]. У 1 мужчины с СК и патогенным вариантом в гене *DNAH5* (генотип с.8403G>A/с.1354A>T) выявлена тотальная астенотератозооспермия. Варианты в гене *HYDIN* обнаружены только у пациентов без СК (15,8 %). Недавние данные позволяют предположить, что варианты гена *HYDIN* могут присутствовать

у пациентов с ПЦД, у которых предыдущий генетический диагноз был неясен, хотя ожидается, что доля пациентов с ПЦД, имеющих патогенные варианты гена *HYDIN*, составляет < 1 % [22].

## Заключение

По результатам сравнения небольшой выборки пациентов с ПЦД с СК и без такового выявлено сходство анамнестических данных (наличие синуситов, бронхитов, пневмоний, отитов), снижение показателей ФВД, по результатам видеомикроскопии – биение реснитчатого эпителия < 6 Гц, преобладание дефекта динеиновых ручек. Обнаружены следующие различия: у пациентов с СК оценка по шкале PICADAR чаще была выше, выявлялись также ВПС, тенденция к наличию патологии почек и в 2,5 раза чаще – преобладание варианта гена *DNAH5*. Для больных без СК характерны снижение слуха, назальный полипоз, ген *HYDIN* встречался только в данной группе. Выявленные различия могут оказать помощь при проведении диагностики нарушений у пациентов с ПЦД / СК.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проблемы своевременной диагностики, организации динамического наблюдения и адекватного лечения пациентов с ПЦД остаются актуальными.

## Литература

- Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Классификация первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738.

2. Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А. и др. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209.
3. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
4. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff.)*. 2017; 13 (3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517.
5. Poeta M., Borrelli M., Santamaria F. Azithromycin for primary ciliary dyskinesia: a milestone. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 429–430. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30100-4.
6. Torgersen J. Situs inversus, asymmetry, and twinning. *Am. J. Hum. Genet.* 1950; 2 (4): 361–370. Available at: [https://materials.dbio.uevora.pt/BD/Morfogenese/Situs\\_inversus\\_Asymmetry\\_and\\_Twinning.pdf](https://materials.dbio.uevora.pt/BD/Morfogenese/Situs_inversus_Asymmetry_and_Twinning.pdf)
7. Katsuhara K., Kawamoto S., Wakabayashi T., Belsky J.L. Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a Japanese population. *Chest*. 1972; 61 (1): 56–61. DOI: 10.1378/chest.61.1.56.
8. Goutaki M., Papon J.F., Boon M. et al. Standardised clinical data from patients with primary ciliary dyskinesia: FOLLOW-PCD. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (1): 00237–2019. DOI: 10.1183/23120541.00237-2019.
9. Lillington G.A. Dyskinetic cilia and Kartagener's syndrome. Bronchiectasis with a twist. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2001; 21 (1): 65–69. DOI: 10.1385/CRIAI.21.1:65.
10. Eitler K., Bibok A., Telkes G. Situs inversus totalis: a clinical review. *Int. J. Gen. Med.* 2022; 15: 2437–2449. DOI: 10.2147/IJGM.S295444.
11. Firat M., Mutlu Ş., Yoleri B., Boşnak Güçlü M. Comparison of respiratory functions, muscle strength, and physical activity among children with primary ciliary dyskinesia with and without Kartagener's syndrome and healthy controls. *Physiother. Theory Pract.* 2023; 1–9 [Preprint. Posted: 2023, Nov. 28]. DOI: 10.1080/09593985.2023.2286526.
12. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
13. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
14. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
15. 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.
16. Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R., Thompson B. Reply to: ERS/ATS spirometry interpretation standards: a gap in grading severity of airflow obstruction. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (2): 2400055. DOI: 10.1183/13993003.00055-2024.
17. Polgar G. Pulmonary function tests in children. *J. Pediatr.* 1979; 95 (1): 168–170. DOI: 10.1016/S0022-3476(79)80127-4.
18. Mishra M., Kumar N., Jaiswal A. et al. Kartagener's syndrome: a case series. *Lung India*. 2012; 29 (4): 366–369. DOI: 10.4103/0970-2113.102831.
19. Mittal V., Shah A. Situs inversus totalis: the association of Kartagener's syndrome with diffuse bronchiolitis and azoospermia. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (5): 179–182. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.09.009.
20. Olbrich H., Häffner K., Kispert A. et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat. Genet.* 2002; 30 (2): 143–144. DOI: 10.1038/ng817.
21. Li Y., Jiang C., Zhang X., Liu M. et al. The effect of a novel LRRC6 mutation on the flagellar ultrastructure in a primary ciliary dyskinesia patient. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2021; 38 (3): 689–696. DOI: 10.1007/s10815-020-02036-6.
22. Hannah W.B., Seifert B.A., Truty R. et al. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 459–468. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00453-7.

Поступила: 30.01.24  
Принята к печати: 22.03.24

## References

1. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Mizernitskiy Yu.L. [Classification of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738 (in Russian).
2. Nikolaeva E.D., Ovsyannikov D.Yu., Strel'nikova V.A. et al. [Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209 (in Russian).
3. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
4. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff.)*. 2017; 13 (3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517.
5. Poeta M., Borrelli M., Santamaria F. Azithromycin for primary ciliary dyskinesia: a milestone. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 429–430. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30100-4.
6. Torgersen J. Situs inversus, asymmetry, and twinning. *Am. J. Hum. Genet.* 1950; 2 (4): 361–370. Available at: [https://materials.dbio.uevora.pt/BD/Morfogenese/Situs\\_inversus\\_Asymmetry\\_and\\_Twinning.pdf](https://materials.dbio.uevora.pt/BD/Morfogenese/Situs_inversus_Asymmetry_and_Twinning.pdf)
7. Katsuhara K., Kawamoto S., Wakabayashi T., Belsky J.L. Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a Japanese population. *Chest*. 1972; 61 (1): 56–61. DOI: 10.1378/chest.61.1.56.
8. Goutaki M., Papon J.F., Boon M. et al. Standardised clinical data from patients with primary ciliary dyskinesia: FOLLOW-PCD. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (1): 00237–2019. DOI: 10.1183/23120541.00237-2019.
9. Lillington G.A. Dyskinetic cilia and Kartagener's syndrome. Bronchiectasis with a twist. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2001; 21 (1): 65–69. DOI: 10.1385/CRIAI.21.1:65.
10. Eitler K., Bibok A., Telkes G. Situs inversus totalis: a clinical review. *Int. J. Gen. Med.* 2022; 15: 2437–2449. DOI: 10.2147/IJGM.S295444.
11. Firat M., Mutlu Ş., Yoleri B., Boşnak Güçlü M. Comparison of respiratory functions, muscle strength, and physical activity among children with primary ciliary dyskinesia with and without Kartagener's syndrome and healthy controls. *Physiother. Theory Pract.* 2023; 1–9 [Preprint. Posted: 2023, Nov. 28]. DOI: 10.1080/09593985.2023.2286526.
12. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
13. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Yu.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
14. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
15. Chuchalin A.G., Aysanov 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).
16. Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R., Thompson B. Reply to: ERS/ATS spirometry interpretation standards: a gap in grading severity of airflow obstruction. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (2): 2400055. DOI: 10.1183/13993003.00055-2024.
17. Polgar G. Pulmonary function tests in children. *J. Pediatr.* 1979; 95 (1): 168–170. DOI: 10.1016/S0022-3476(79)80127-4.
18. Mishra M., Kumar N., Jaiswal A. et al. Kartagener's syndrome: a case series. *Lung India*. 2012; 29 (4): 366–369. DOI: 10.4103/0970-2113.102831.
19. Mittal V., Shah A. Situs inversus totalis: the association of Kartagener's syndrome with diffuse bronchiolitis and azoospermia. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (5): 179–182. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.09.009.
20. Olbrich H., Häffner K., Kispert A. et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat. Genet.* 2002; 30 (2): 143–144. DOI: 10.1038/ng817.
21. Li Y., Jiang C., Zhang X., Liu M. et al. The effect of a novel LRRC6 mutation on the flagellar ultrastructure in a primary ciliary dyskinesia

patient. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2021; 38 (3): 689–696. DOI: 10.1007/s10815-020-02036-6.

22. Hannah W.B., Seifert B.A., Truty R. et al. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a ge-

netic database analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 459–468. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00453-7.

Received: January 30, 2024

Accepted for publication: March 22, 2024

## Информация об авторах / Authors 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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области; 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 the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Research, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени 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); главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for the profile “Pulmonology”, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Киян Татьяна Анатольевна** — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovata87@gmail.com (Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

**Tatiana A. Kyian**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Head of the Cystic Fibrosis Center, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovata87@gmail.com (Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

**Мержоева Замира Магомедовна** — 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 Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 246-76-83; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

**Zamira M. Merzhoeva**, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (499) 246-76-83; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

**Карпова Ольга Александровна** — к. м. н., педиатр, врач-пульмонолог, заведующая отделением пульмонологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; тел.: (843) 237-30-40; e-mail: karpova80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7557-7467>)

**Olga A. Karpova**, Candidate of Medicine, Pediatrician, Pulmonologist, Head of Pulmonology Department, The State Autonomous Healthcare Institution “Children’s Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan”; tel.: (843) 237-30-40; e-mail: karpova80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7557-7467>)

**Брагина Елизавета Ефимовна** — д. б. н., старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

**Elizaveta E. Bragina**, Doctor of Biology, Senior Researcher, Department of Electron Microscopy, The A.N.Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of genetics of reproductive disorders, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

**Рыжкова Оксана Петровна** — к. м. н., старший научный сотрудник, заведующая Центра коллективного пользования «Геном» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: ryzhkova@dnalab.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>)

**Oxana P. Ryzhkova**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Head of the Center for Collective Use “Genome”, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: ryzhkova@dnalab.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>)

**Попова Вероника Михайловна** — лаборант-исследователь научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: nikap1389@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7395-799X>)

**Veronika M. Popova**, Research Assistant, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: nikap1389@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7395-799X>)

**Старинова Марина Александровна** — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: registrycfrf@gmail.com **Marina A. Starinova**, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: registrycfrf@gmail.com



**Черных Вячеслав Борисович** — д. м. н., заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции, профессор кафедры эндокринных болезней Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; профессор кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 324-13-20; e-mail: chernykh@med-gen.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7615-8512>)

**Vyacheslav B. Chernykh**, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Genetics of Reproductive Disorders, Professor of the Department of Endocrine Diseases, Institute of Higher and Further Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Professor, Department of General and Medical Genetics, Faculty of Medical Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 324-13-20; e-mail: chernykh@med-gen.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7615-8512>)

#### Участие авторов

**Кондратьева Е.И.** — идея исследования, написание текста статьи, консультации пациентов, подготовка текста статьи, организация диагностики пациентов, координация работы авторской группы  
**Авдеев С.Н.** — утверждение окончательного варианта статьи  
**Киян Т.А.** — создание базы данных, консультации пациентов, подготовка текста статьи  
**Мержоева З.М.** — направление пациентов на консультацию с подозреваемым диагнозом  
**Карпова О.А.** — направление пациентов на консультацию с подозреваемым диагнозом  
**Брагина Е.Е.** — проведение трансмиссионной электронной микроскопии, подготовка раздела по электронной микроскопии  
**Рыжкова О.П.** — проведение молекулярно-генетических исследований, помощь в ведении базы данных, раздел по молекулярно-генетической диагностики  
**Попова В.М.** — написание текста, интерпретация генетических исследований, ведение базы данных  
**Старинова М.А.** — статистическая обработка полученных данных  
**Черных В.Б.** — обследование и консультация пациентов на предмет репродуктивного здоровья  
 Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации, разработке концепции, написании и редактировании, проверке и утверждении текста статьи.

#### Authors Contribution

**Kondratyeva E.I.** — idea of the study, writing the text of the article, consulting patients, preparing the text of the article, organizing the diagnosis of patients, coordinating the authors  
**Avdeev S.N.** — approval of the final version of the article  
**Kyian T.A.** — creation of the database, patient consultations, preparation of the text of the article  
**Merzhoeva Z.M.** — referring patients to a consultation about the suspected diagnosis  
**Karpova O.A.** — referring patients to a consultation about the suspected diagnosis  
**Bragina E.E.** — transmission electron microscopy, preparation of the section on electron microscopy  
**Ryzhkova O.P.** — conducting molecular genetic studies, assisting with database maintenance, writing the section on molecular genetic diagnostics  
**Popova V.M.** — writing the text of the article, interpreting genetic studies, maintaining the database  
**Starinova M.A.** — statistical processing of the obtained data  
**Chernykh V.B.** — examination and consulting the patients about their reproductive health  
 All authors participated equally in the preparation of the publication: concept development, writing and editing, checking and approving the text of the article.

# Результаты проспективного открытого наблюдательного исследования применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с муковисцидозом

В.В.Шадрина<sup>1,2</sup> ✉, Е.И.Кондратьева<sup>1,3</sup>, А.Ю.Воронкова<sup>1,3</sup>, Е.К.Жекайте<sup>1,3</sup>, С.А.Красовский<sup>4</sup>,  
Е.Л.Амелина<sup>4</sup>, А.В.Орлов<sup>5,6</sup>, Ю.С.Пинегина<sup>7</sup>, А.Е.Лаврова<sup>8</sup>, С.В.Тришина<sup>9</sup>, Д.И.Абдулганиева<sup>10</sup>,  
С.Ю.Семыкин<sup>11</sup>, А.В.Власова<sup>12</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- <sup>2</sup> 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
- <sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
- <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- <sup>5</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»: 194156, Россия, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, 2
- <sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
- <sup>7</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
- <sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, 22
- <sup>9</sup> Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И.Георгиевского – структурное подразделение Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5 / 7
- <sup>10</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49
- <sup>11</sup> 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
- <sup>12</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»: 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1 / 9

## Резюме

В статье рассматриваются результаты длительного применения биоаналогичного препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с муковисцидозом (МВ) в условиях реальной клинической практики в рамках проспективного наблюдательного исследования. **Целью** исследования явился анализ результатов длительного применения препарата Тигераза® (Акционерное общество «Генериум», Российская Федерация) в составе комплексной терапии пациентов с МВ (протокол № DRN-CFR-N01). **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты ( $n = 165$ ) в возрасте 5 лет и старше, наблюдавшиеся в 11 центрах МВ Российской Федерации, с подтвержденным диагнозом МВ, которые получали препарат дорназа альфа по назначению лечащего врача. **Результаты.** Обострения хронического легочного заболевания в течение периода лечения препаратом дорназа альфа отмечались у 29 (17,58 %) пациентов, включенных в исследование. При этом в течение периода лечения статистически значимые изменения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких (%) в сравнении с исходным уровнем у пациентов исследуемой популяции отсутствовали. Нежелательные реакции, связанные с применением препарата дорназа альфа, зафиксированы у 9 (5,45 %) пациентов. **Заключение.** Продемонстрирован благоприятный профиль эффективности и безопасности биоаналогичного препарата дорназа альфа, применяемого в рутинной клинической практике, что подтверждает результаты опубликованных ранее исследований.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, дорназа альфа, дети, функция легких, нежелательные реакции.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке Акционерного общества «Генериум».

**Этическая экспертиза.** Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальными этическими комитетами (протокол № DRN-CFR-N01). Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.  
© Шадрина В.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Шадрина В.В., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Красовский С.А., Амелина Е.Л., Орлов А.В., Пинегина Ю.С., Лаврова А.Е., Тришина С.В., Абдуганиева Д.И., Семыкин С.Ю., Власова А.В. Результаты проспективного открытого наблюдательного исследования применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 206–217. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-206-217

## Results of a prospective open observational study of the use of dornase alfa as part of complex therapy for patients with cystic fibrosis

Vera V. Shadrina<sup>1,2</sup> ✉, Elena I. Kondratyeva<sup>1,3</sup>, Anna Yu. Voronkova<sup>1,3</sup>, Elena K. Zhekaite<sup>1,3</sup>, Stanislav A. Krasovskiy<sup>4</sup>, Elena L. Amelina<sup>4</sup>, Aleksander V. Orlov<sup>5,6</sup>, Yuliya S. Pinegina<sup>7</sup>, Alla E. Lavrova<sup>8</sup>, Svetlana V. Trishina<sup>9</sup>, Diana I. Abduganieva<sup>10</sup>, Sergey Yu. Semykin<sup>11</sup>, Anna V. Vlasova<sup>12</sup>

- <sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia
- <sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Perm State Medical University named after academician E.A.Wagner” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Petropavlovskaya 26, Perm, 614000, Russia
- <sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia
- <sup>4</sup> Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- <sup>5</sup> St. Petersburg State Budgetary Institution of Health Care “Children’s City Hospital of St. Olga”: ul. Zemledel’cheskaya 2, Saint-Petersburg, 194156, Russia
- <sup>6</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia
- <sup>7</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia
- <sup>8</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Semashko 22, Nizhny Novgorod, 603950, Russia
- <sup>9</sup> Medical Academy named after S.I.Georgievskiy is the structural unit of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Crimean Federal University named after V.I.Vernadskiy” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: bul’v. Lenina 5/7, Simferopol’, Crimea Republic, 295051, Russia
- <sup>10</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan’ State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Butlerova 49, Kazan’, Tatarstan Republic, 420012, Russia
- <sup>11</sup> Separate Structural Unit “Russian Children’s Clinical Hospital” of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Leninskiy prospekt, 117, Moscow, 119571, Russia
- <sup>12</sup> State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”: 4<sup>th</sup> Dobryninskiy per. 1/9, Moscow, 19049, Russia

### Abstract

The article discusses results of a prospective observational study of long-term use of the biosimilar dornase alfa (Tigerase) (Generium, Russia) as part of complex therapy in patients with cystic fibrosis in real clinical practice. **The aim** was to analyze the outcomes of long-term use of the dornase alfa dornase alfa as part of complex therapy in patients with CF (protocol #DRN-CFR-N01). **Methods.** The study included patients ( $n = 165$ ) aged 5 years and older from 11 centers for treatment of cystic fibrosis in the Russian Federation with a confirmed diagnosis of cystic fibrosis who were prescribed dornase alfa by their attending physician. **Results.** The analysis revealed that exacerbations of chronic pulmonary disease during the treatment with dornase alfa were observed in 29 (17.58%) patients included in the study. At the same time, there were no statistically significant changes in FEV<sub>1</sub> and FVC (%) against baseline during the treatment in the study population. Adverse events related to the study drug were recorded in 9 (5.45%) patients. **Conclusion.** Biosimilar dornase alfa demonstrated a favorable efficacy and safety profile in routine clinical practice, which confirms the results of previously published studies.

**Key words:** cystic fibrosis, dornase alfa, children, lung function, adverse events

**Conflict of interests.** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding.** The observational trial was sponsored by JSC “Generium”.



**Ethical expertise.** The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committees (protocol #DRN-CFR-N01). Written informed consent was obtained from all patients prior to inclusion in the study.

© Shadrina V.V. et al., 2024

For citation: Shadrina V.V., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Orlov A.V., Pinegina Yu.S., Lavrova A.E., Trishina S.V., Abdulganieva D.I., Semykin S.Yu., Vlasova A.V. Results of a prospective open observational study of the use of dornase alfa as part of complex therapy for patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 206–217 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-206-217

В комплексной терапии пациентов с муковисцидозом (МВ) большое значение придается муколитическим препаратам. Дорназа альфа является наиболее часто применяемым при МВ муколитическим препаратом. По данным Национального регистра больных МВ в Российской Федерации, ингаляции препарата дорназа альфа получали > 95 % пациентов в 2021 г. [1].

Дорназа альфа является копией природного человеческого фермента дезоксирибонуклеазы-1 (ДНКазы), который расщепляет внеклеточную ДНК. ДНКазы была воспроизведена в 1988 г. фармацевтической компанией «Дженентек, Лтд.» (США). Препарат дорназа альфа (Пульмозим®) фармацевтической компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария) является очищенным раствором рекомбинантной человеческой ДНКазы. В Российской Федерации успешно применяется с 1999 г. [2]. Препарат внесен в перечень высокозатратных лекарственных средств, закупаемых централизованно за счет средств федерального бюджета<sup>1</sup>.

В 2019 г. в России разработан биоаналогичный препарат дорназа альфа под торговым наименованием Тигераза® (Акционерное общество «Генериум», Российская Федерация). Регистрационное удостоверение ЛП-№ (002646)-(РГ-RU). По результатам доклинических исследований препарат дорназа альфа сопоставим с референтным препаратом Пульмозим® («Хоффманн-Ля Рош Лтд.») по физико-химическим свойствам, специфической ферментативной активности (расщепление молекул ДНК *in vitro*), муколитической (секретолитической) ДНКазной активности (исследование вязкости мокроты взрослых пациентов) *ex vivo*, профилю безопасности (в исследованиях на ювенильных и половозрелых животных) и основным фармакокинетическим параметрам (содержание препарата в тканях, выявление антилекарственных антител) [3].

По данным клинического исследования III фазы отмечено, что концентрация препарата дорназа альфа в образцах мокроты у взрослых пациентов с МВ на фоне терапии препаратами Пульмозим® и Тигераза® статистически значимо не различалась. Фармакокинетические параметры (максимальная плазменная концентрация, площадь под кривой «плазменная концентрация–время» с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке *t*, время достижения максимальной плазменной концентрации) также статистически значимо не различались, частота выявления антител

к препарату дорназа альфа в группах лечения была сходной. При образовании антител снижения эффективности и безопасности терапии препаратом дорназа альфа не установлено [4].

Препарат зарегистрирован как средство для симптоматической терапии в комбинации со стандартной терапией МВ.

Задачами исследования являлась оценка следующих параметров:

- влияние препарата дорназа альфа на число обострений хронического легочного заболевания, функцию легких, динамику прибавки массы тела;
- переносимость длительного применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии у пациентов с МВ детского возраста и взрослых;
- иммуногенность препарата дорназа альфа при длительном применении у больных МВ взрослых и детей.

Целью исследования явился анализ результатов длительного применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с МВ (протокол № DRN-CFR-N01).

## Материалы и методы

Проведено пострегистрационное проспективное многоцентровое несравнительное открытое наблюдательное (неинтервенционное) исследование оценки результатов применения препарата дорназа альфа в рамках комплексной терапии пациентов с МВ детского возраста и взрослых. Пациенты участвовали в исследовании в 2020–2022 гг., до старта массового получения таргетной терапии в России.

В исследовании приняли участие пациенты с МВ ( $n = 165$ : 88 (53,3 %) женщин, 77 (46,7 %) – мужчин; в возрасте 5–18 лет – 120 (72,7 %); старше 18 лет – 45 (27,3 %) из 5 округов Российской Федерации (9 городов, 11 исследовательских центров). Средний возраст больных ( $M \pm SD$ ) в группе взрослых составил  $23,22 \pm 5,1$  года, медиана ( $Me$ ) – 21 год (интерквартильный размах (IQR) – 19; 27). Средний возраст больных ( $M \pm SD$ ) в группе детей и подростков составил  $10,78 \pm 3,45$  года ( $Me$  – 10 лет; IQR – 8; 14). Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) в группе взрослых составило  $19,8 \pm 3,07$  кг / м<sup>2</sup> (минимальное значение – 13,1, максимальное значение – 28,1 кг / м<sup>2</sup>), в группе детей и подростков –  $16,92 \pm 2,4$  кг / м<sup>2</sup> (минимальное значение – 12,8 кг / м<sup>2</sup>, максимальное значение – 25,5 кг / м<sup>2</sup>).

<sup>1</sup> Распоряжение Правительства РФ от 02.10.07 № 1328-р «О перечне централизованно закупаемых за счет федерального бюджета лекарственных средств». Доступно на: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_LAW\\_72118](http://www.consultant.ru/document/cons_LAW_72118) [Дата обращения 01.12.23].

*Критерии включения в исследование:*

- подписание пациентом либо родителем несовершеннолетнего пациента формы информированного согласия на участие в исследовании;
- пациенты мужского и женского пола в возрасте  $\geq 5$  лет с установленным диагнозом МВ;
- показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $\text{ОФВ}_1$ )  $\geq 40\%$  долж.;
- назначение препарата дорназа альфа в рамках государственной программы «14 высокозатратных нозологий».

*Критерии не включения:*

- повышенная чувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ препарата дорназа альфа;
- общее тяжелое состояние пациента или другие заболевания и состояния, значимые отклонения по результатам лабораторного или инструментального обследования;
- нежелание или неспособность пациента соблюдать рекомендации, предписанные данным протоколом, а также любые сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, которые могли повлиять на способность пациента участвовать в исследовании.

*Критерии исключения:*

- отказ пациента или родителей несовершеннолетнего пациента от участия в исследовании;
- развитие аллергической реакции на препарат;
- развитие серьезной нежелательной реакции (НР), при которой потребовалась отмена исследуемого препарата;
- переход на лечение другим препаратом дорназа альфа;
- потеря контакта с пациентом для дальнейшего наблюдения;
- значительное нарушение пациентом процедур исследования (неявка на визиты, несоблюдение инструкций врача-исследователя) в случае, если подобные действия могли повлиять на результаты исследования и / или создавали необоснованный риск для пациента в отношении его безопасности.

Препарат дорназа альфа применялся ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки; при необходимости (распространенные бронхоэктазы) — 5 мг в сутки (по 2,5 мг 2 раза в день через небулайзер); при хроническом полипозном синусите — 5 мг в сутки (2,5 мг — через мундштук, 2,5 мг — с использованием универсальной ингаляционной системы (носовая канюля) с функцией пульсирующей подачи аэрозоля по 1,25 мг в каждый носовой ход).

*Дизайн исследования.* Клиническая часть исследования состояла из периода скрининга длительностью до 3 нед. и периода лечения длительностью 52 нед. ( $\pm 1$  нед.). Всего было осуществлено 6 визитов:

- 1-й визит — скрининг;
- 2-й визит — неделя 4;
- 3-й визит — неделя  $12 \pm 2$  нед.;
- 4-й визит — неделя  $24 \pm 2$  нед.;
- 5-й визит — неделя  $36 \pm 2$  нед.;

- 6-й визит (завершение исследования) — неделя  $52 \pm 1$  нед.).

Оценивались жалобы пациентов, данные физического обследования, антропометрические показатели, наличие клинических симптомов обострения хронического бронхолегочного заболевания, НР на препарат и сопутствующую терапию.

Антропометрические показатели (измерение массы тела и роста) определялись с помощью сертифицированных весов и ростомера. У детей и подростков ( $\geq 5$  и  $< 18$  лет) масса тела и рост определялись в динамике на каждом визите, у взрослых пациентов — на 4-м и 6-м визитах.

Физикальное обследование проводилось на визите скрининга, 4-м и 6-м визитах у пациентов  $\geq 18$  лет и на каждом визите — у пациентов от  $\geq 5$  до  $< 18$  лет (для оценки динамики состояния и выявления НР).

Клинические симптомы обострения хронического легочного заболевания у больных МВ включали в себя наличие по крайней мере 4 из 12 возможных признаков или симптомов [5]:

- изменение цвета или количества мокроты;
- появление или усиление кровохарканья;
- усиление кашля;
- увеличение одышки;
- повышенное недомогание, усталость или вялость;
- температура  $> 38^\circ\text{C}$ ;
- анорексия или потеря массы тела;
- боль или болезненность придаточных пазух;
- изменения характера выделений из придаточных пазух;
- изменения при физикальном обследовании грудной клетки;
- снижение легочной функции на  $\geq 10\%$ ;
- радиологические изменения.

Опрос пациента для оценки клинических симптомов обострения хронического легочного заболевания проводился на 2, 3, 4, 5 и 6-м визитах. Врач-исследователь или уполномоченные им сотрудники исследовательского центра в ходе посещения исследовательского центра или по телефону задавали вопросы о самочувствии, сопутствующей терапии, соблюдении режима применения препарата, чтобы убедиться в том, что вся необходимая информация, включая НР, была внесена в Дневник пациента.

При лабораторных исследованиях выполнялись общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок; глюкоза; билирубин общий; мочевины; креатинин; аланинаминотрансфераза; аспартатаминотрансфераза) при скрининге на 4-м и 6-м визитах. Клинический анализ крови проводился у пациентов старше 18 лет при скрининге на 4-м и 6-м визитах, а в возрасте от 5 до 18 лет — при скрининге на 3, 4, 5 и 6-м визитах.

Исследования крови и мочи выполнялись в лабораториях исследовательских центров. Отбор образцов крови для лабораторных исследований проводился натощак до ингаляции препарата дорназа альфа.

Спирометрия проводилась с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества [6] и рекомендаций Американского тора-

кального и Европейского респираторного обществ [7] у пациентов от 5 до 18 лет при скрининге на 3, 4, 5 и 6-м визитах, а у пациентов в возрасте старше 18 лет — при скрининге на 4-м и 6-м визитах.

Электрокардиография в 12 отведениях проводилась при скрининге на 6-м визите.

Определение антилекарственных антител проводилась методом иммуноферментного анализа в специализированной центральной аналитической лаборатории Международного биотехнологического центра «Генериум». При выявлении антилекарственных антител проводилось определение титра, классов иммуноглобулина (Ig) G, E и нейтрализующей активности (колориметрический тест).

На визите скрининга пациентам / родителям пациента выдавался дневник, в котором они фиксировали введение исследуемого препарата, любые жалобы или симптомы, возникающие во время исследования, а также сопутствующую терапию. Проверка дневника проводилась исследователями в ходе каждого посещения пациентами исследовательского центра.

Безопасность и переносимость терапии оценивалась по частоте развития и степени тяжести НР, серьезных НР за период исследования по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, оценке показателей жизненно важных функций, электрокардиографии, лабораторных и инструментальных исследований, дневников пациентов.

При проведении статистического анализа рассмотрены 2 популяции пациентов:

- все пациенты, включенные в исследование (*Full Analysis Set* — FAS), подвергшиеся воздействию исследуемого препарата, независимо от степени следования протоколу в ходе исследования. Эта популяция была использована для описания исходных характеристик, а также в качестве основной для анализа конечных параметров эффективности исследования;
- в популяцию для оценки параметров безопасности / иммуногенности были включены все пациенты, получившие хотя бы 1 дозу исследуемого препарата и имеющие как минимум 1 оценку хотя бы 1 параметра безопасности / иммуногенности с момента получения препарата. Эта популяция была основной для анализа конечных параметров безопасности и иммуногенности.

НР кодировались с использованием Медицинского словаря для регуляторной деятельности (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) версии 25.0, на русском языке, с использованием классов систем органов (*System Organ Classes*) и предпочтительных терминов (*Preferred Terms*).

Статистический анализ выполнялся с использованием языка программирования статистических расчетов R версии 4.1.3<sup>2</sup>. За уровень статистической значимости принято значение  $p < 0,05$ .

Сравнение по уровням ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (%) между груп-

пами пациентов проводилось с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна—Уитни в зависимости от распределения пациентов по значениям показателей. Сравнение в динамике между двумя визитами по показателям спирометрии проводилось с помощью критерия Уилкоксона, между всеми визитами исследования — с помощью критерия Фридмана.

Сравнение между группами по числу пациентов с определенными симптомами обострения хронического легочного заболевания и НР проводилось с помощью точного критерия Фишера. Сравнение числа пациентов с обострениями хронического легочного заболевания в динамике проводилось с помощью критерия МакНемара.

## Результаты

Все пациенты ( $n = 165$ ) получали комплексную терапию, включая ингаляции препарата дорназа альфа согласно клиническим рекомендациям [5]. Исследование по протоколу завершили 153 (92,7 %) пациента.

Досрочно выбыли 12 (7,3 %) пациентов по следующим причинам:

- отказ пациента или родителей несовершеннолетнего пациента от участия в исследовании ( $n = 5$ );
- потеря контакта с пациентом ( $n = 2$ );
- значительное нарушение пациентом процедур исследования ( $n = 1$ );
- развитие аллергической реакции на препарат ( $n = 1$ );
- отказ от приема в отделении МВ в связи с эпидемиологической обстановкой ( $n = 1$ );
- невозможность осуществления 6-го визита (завершение исследования) ( $n = 1$ );
- другая причина ( $n = 1$ ).

## Эффективность

Обострения хронического легочного заболевания в течение периода лечения препаратом дорназа альфа наблюдались у 29 (17,58 %) пациентов. *Ме* числа обострений на 1 пациента среди них составила 1 (IQR: 1; 1).

Ретроспективно были собраны данные о числе обострений у пациентов в течение года, предшествующего включению в исследование; обострения в этот период наблюдались у 110 (66,67 %) пациентов, *Ме* числа обострений на 1 пациента во всей выборке составляла 1 (IQR: 0; 2) обострение.

Число обострений на 1 пациента во всей выборке статистически значимо снизилось в ходе исследования: *Ме* числа обострений в ходе исследования была статистически значимо ниже таковой в течение 1 года до скрининга — 0 (0; 0) обострений vs 1 (0; 2) обострения на 1 пациента соответственно (табл. 1).

Более наглядна динамика числа пациентов с определенным числом обострений (табл. 2).

<sup>2</sup> Интернет источник: R Core Team. (2022). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Доступно на: <https://www.R-project.org/> [Дата обращения: 01.12.23].



**Таблица 1**  
**Динамика числа обострений на 1 пациента**  
**в популяции FAS**

**Table 1**  
**Frequency of exacerbations per patient in the FAS**  
**population before and during the study**

| Параметр      | Число обострений<br>за год до скрининга | Число обострений<br>в ходе исследования |
|---------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| N             | 165                                     | 165                                     |
| M             | 1,42                                    | 0,22                                    |
| SD            | 1,38                                    | 0,53                                    |
| 95%-ный ДИ    | 1,21; 1,63                              | 0,14; 0,3                               |
| Min           | 0                                       | 0                                       |
| Max           | 6                                       | 3                                       |
| Me            | 1                                       | 0                                       |
| IQR           | 0; 2                                    | 0; 0                                    |
| p в динамике* | < 0,001                                 |                                         |

Примечание: FAS (Full Analysis Set) – все пациенты, включенные в исследование; ДИ – доверительный интервал; Me – медиана; IQR (InterQuartile range) – интерквартильный размах; \* – применялся критерий Уилкоксона.

Note: \* – Wilcoxon test was used.

Число (доля) пациентов с определенным числом обострений статистически значимо отличалось между двумя временными периодами. Число пациентов без обострений увеличилось с 55 (33,3 %) пациентов за 1 год до скрининга до 136 (82,4 %) – в ходе исследования. Также в ходе исследования уменьшилось число пациентов с 2 обострениями с 32 (19,4 %) до 6 (3,6 %); с 3 обострениями – с 20 (12,1 %) до 1 (0,6 %); с 4 обострениями – с 13 (7,9 %) до 0 (0 %) (см. табл. 2).

Наиболее частыми симптомами обострения хронического легочного заболевания были усиление кашля – у 29 (17,58 %) пациентов, изменение цвета или количества мокроты – у 27 (16,36 %), повышенное недомогание, усталость или вялость – у 22 (13,33 %) пациентов; тем-

пература > 38 °C – у 14 (8,48 %) пациентов. Подробная информация обо всех симптомах обострения хронического заболевания представлена в табл. 3.

За время исследования также изучалась динамика показателей функции легких по показателям спирометрии. Статистически значимых изменений ОФВ<sub>1</sub> по абсолютным значениям и проценту от должных значений в течение периода лечения препаратом в популяции FAS не выявлено (табл. 4).

Среднее значение уровня ОФВ<sub>1</sub> (%) на 6-м визите в группе взрослых пациентов составило 65,8 ± 23,84 %<sub>долж.</sub> (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 58,67; 72,93). Среднее значение уровня ОФВ<sub>1</sub> (%) на 6-м визите в группе детей и подростков составило 92,05 ± 19,91 %<sub>долж.</sub> (95%-ный ДИ – 88,33; 95,77).

Среднее значение изменения показателей ОФВ<sub>1</sub> (%) на 6-м визите в группе взрослых составило 2,93 ± 9,94 %<sub>долж.</sub> (95%-ный ДИ – -5,9; 0,04).

Среднее значение изменения показателей ОФВ<sub>1</sub> (%) на 6-м визите в группе детей и подростков составило 0,45 ± 11,89 %<sub>долж.</sub> (95%-ный ДИ – 1,77; 2,67).

На рис. 1 продемонстрирована динамика показателя ОФВ<sub>1</sub> (%) за время исследования (52 недели терапии) во всей популяции пациентов, статистически значимых изменений не установлено (критерий Фридмана; p = 0,83).

Средние значения уровня ФЖЕЛ (%) на 6-м визите (окончание исследования) в группе взрослых составили 85,53 ± 22,82 %<sub>долж.</sub> (95%-ный ДИ – 78,71; 92,35), в группе детей и подростков – 94,72 ± 16,94 % (95%-ный ДИ – 91,55; 97,89).

Среднее значение изменения показателей ФЖЕЛ (%) по сравнению с исходным уровнем в группе взрослых составило 1,52 ± 13,24 %<sub>долж.</sub> (95%-ный ДИ – 5,48; 2,44), в группе детей и подростков – 0,52 ± 10,15 % (95%-ный ДИ – 1,38; 2,42).

В ходе исследования отмечался рост массы тела в группе пациентов моложе 18 лет, также наблюдалась тенденция к увеличению ИМТ в этой груп-

**Таблица 2**  
**Динамика числа пациентов с определенным числом обострений в популяции FAS; n (%)**

**Table 2**  
**Number of patients with specific exacerbation frequencies in the FAS population before and during the study; n (%)**

| Частота обострений       | В течение 1 года до скрининга | 95%-ный ДИ | В ходе исследования | 95%-ный ДИ |
|--------------------------|-------------------------------|------------|---------------------|------------|
| Обострения отсутствовали | 55 (33,3)                     | 26,3–41,1  | 136 (82,4)          | 75,6–87,7  |
| 1                        | 42 (25,5)                     | 19,1–32,9  | 22 (13,3)           | 8,7–19,7   |
| 2                        | 32 (19,4)                     | 13,8–26,4  | 6 (3,6)             | 1,5–8,1    |
| 3                        | 20 (12,1)                     | 7,7–18,3   | 1 (0,6)             | 0–3,8      |
| 4                        | 13 (7,9)                      | 4,4–13,4   | 0                   | 0–2,8      |
| 5                        | 2 (1,2)                       | 0,2–4,8    | 0                   | 0–2,8      |
| 6                        | 1 (0,6)                       | 0–3,8      | 0                   | 0–2,8      |
| p в динамике*            | < 0,001                       |            |                     |            |

Примечание: FAS (Full Analysis Set) – все пациенты, включенные в исследование; ДИ – доверительный интервал; результаты представлены в виде числа субъектов с определенной частотой обострений хронического легочного заболевания, доли обострений рассчитывались от числа субъектов в популяции FAS, а не от числа обострений; \* – применялся критерий МакНемара.

Note: The results are presented as the number of subjects with a given frequency of exacerbations of chronic pulmonary disease. The proportions were calculated for the number of exacerbation against the number of subjects in the FAS population, not the total number of exacerbations; \*, McNemar test was used.

Таблица 3  
Симптомы обострения хронического легочного заболевания в возрастных группах в период лечения; n (%)

Table 3  
Symptoms of exacerbations of the chronic pulmonary disease in different age groups during the study; n (%)

| Симптом обострения хронического легочного заболевания | FAS-популяция | Взрослые   | Дети и подростки |
|-------------------------------------------------------|---------------|------------|------------------|
|                                                       | n = 165       | n = 45     | n = 120          |
| Усиление кашля                                        | 29 (17,58)    | 19 (42,22) | 10 (8,33)        |
| Изменение цвета или количества мокроты                | 27 (16,36)    | 17 (37,78) | 10 (8,33)        |
| Повышенное недомогание, усталость или вялость         | 22 (13,33)    | 16 (35,56) | 6 (5,00)         |
| Увеличение одышки                                     | 18 (10,91)    | 16 (35,56) | 2 (1,67)         |
| Температура > 38 °C                                   | 14 (8,48)     | 7 (15,56)  | 7 (5,83)         |
| Снижение легочной функции на ≥ 10 %                   | 9 (5,45)      | 4 (8,89)   | 5 (4,17)         |
| Анорексия или потеря массы тела                       | 7 (4,24)      | 5 (11,11)  | 2 (1,67)         |
| Изменения при физикальном обследовании грудной клетки | 7 (4,24)      | 2 (4,44)   | 5 (4,17)         |
| Радиографические изменения                            | 4 (2,42)      | 1 (2,22)   | 3 (2,50)         |
| Изменения характера выделений из придаточных пазух    | 1 (0,61)      | 0          | 1 (0,83)         |
| Появление или усиление кровохарканья                  | 1 (0,61)      | 1 (2,22)   | 0                |
| p между группами*                                     | –             |            | 0,06             |

Примечание: FAS (Full Analysis Set) – все пациенты, включенные в исследование; \* – применялся точный критерий Фишера.  
Note: \* – Fisher's exact test was used.

Таблица 4  
Динамика показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких (52 недели терапии) в популяции FAS

Table 4  
Changes in the forced expiratory volume in 1 second and forced vital capacity (at 52 weeks of therapy) in the FAS population

| Визит        | Параметр | ОФВ <sub>1</sub> , % | ОФВ <sub>1</sub> , л | ФЖЕЛ, %         | ФЖЕЛ, л           |
|--------------|----------|----------------------|----------------------|-----------------|-------------------|
| 1-й          | M ± m    | 85,28 ± 22,65        | 2,12 ± 0,81          | 92,65 ± 18,76   | 2,76 ± 1,13       |
|              | Me (IQR) | 88,5 (70,83; 102,78) | 1,9 (1,56; 2,7)      | 94 (81; 105,85) | 2,53 (1,9; 3,51)  |
| 6-й          | M ± m    | 84,62 ± 24,13        | 2,24 ± 0,84          | 92,12 ± 19,17   | 2,91 ± 1,09       |
|              | Me (IQR) | 86,5 (71; 102)       | 2,12 (1,65; 2,82)    | 94 (79; 105,25) | 2,87 (2,04; 3,61) |
| p в динамике |          | 0,35*                | < 0,001*             | 0,85*           | < 0,001*          |

Примечание: FAS (Full Analysis Set) – все пациенты, включенные в исследование; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; Me – медиана; IQR (InterQuartile range) – интерквартильный размах; \* – применялся критерий Уилкоксона.  
Note: \* – Wilcoxon test was used.

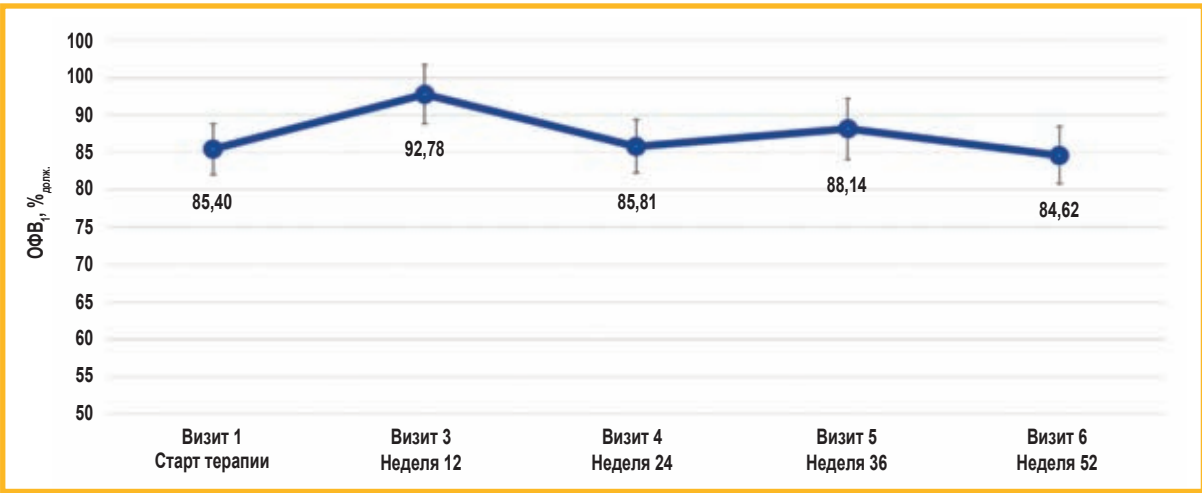


Рис. 1. Динамика показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду за период исследования (52 недели терапии) в популяции FAS; % долж.  
Примечание: FAS (Full Analysis Set) – все пациенты, включенные в исследование; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.  
Figure 1. Changes in the forced expiratory volume in the 1<sup>st</sup> second during the study (up to 52 weeks of therapy) in the FAS population; %<sub>pred.</sub>

пе от  $16,92 \pm 2,4$  кг / м<sup>2</sup> при скрининге до  $17,18 \pm 2,53$  кг / м<sup>2</sup> — на момент завершения исследования (95%-ный ДИ — 16,60; 17,52 и 16,71; 17,65 на 1-м и 6-м визитах соответственно), однако статистически значимая динамика значений ИМТ в этой группе отсутствовала. Дополнительно на основе опросников проводился анализ приверженности лечению всех пациентов, получавших препарат дорназа альфа. Промонстрировано, что к моменту 3-го визита комплаентность пациентов составила 90,4 %, на 4-м визите — 85,4 %, на 5-м — 88,2 %, на 6-м — 89 %.

## Безопасность

Безопасность и переносимость терапии препаратом дорназа альфа оценивалась в популяции безопасности ( $n = 165$ ). Общее число зарегистрированных НР составило 15 событий у 9 (5,45 %) пациентов (8 взрослых, 1 ребенок). Наблюдалось нарушения со стороны дыхательной и нервной системы, органов грудной клетки и средостения, желудочно-кишечного тракта, а также инфекции и инвазии, травмы, интоксикации и осложнения после процедур (табл. 5).

Обращает на себя внимание, что число детей и подростков с зафиксированными НР было значительно ниже, чем число взрослых пациентов: 1 (0,83 %) пациент в группе детей и подростков vs 8 (17,78 %) взрослых пациентов (точный критерий Фишера;  $p < 0,001$ ).

Единственная НР (першение в горле) на препарат дорназа альфа у взрослого пациента была расценена исследователями как проявление аллергии, при этом потребовалась отмена терапии.

За время исследования антилекарственные антитела выявлены у 2 (1,21 %) пациентов. У 1 пациента антитела IgE выявлены однократно на 4-м визите, у 2-го пациента антитела IgE и G — на 1, 4 и 6-м визитах на фоне нормальной функции легких. Выявленные антитела не обладали нейтрализующей активностью и не сопровождалось какими-либо клиническими проявлениями. Пациенты находятся под наблюдением специалистов.

## Обсуждение

Муколитическая терапия рекомендована всем пациентам с МВ (за исключением имеющих медицинские противопоказания). При этом выбор лекарственных средств определяется индивидуально с учетом переносимости, тяжести течения заболевания, степени поражения респираторного тракта.

В российской клинической практике для базисной муколитической терапии используются:

- препарат дорназа альфа, эффект которого реализуется за счет разрыва водородных связей молекул ДНК — основной составляющей гнойной мокроты, является базисной муколитической терапией и обеспечивает эффект в течение суток;
- базисной муколитической терапией с быстрым муколитическим эффектом являются 7%-ный гипертонический раствор натрия хлорида, 0,1%-ный натрия гиалуронат и маннитол в форме порошка

**Таблица 5**  
*Нежелательные реакции по системам органов и предпочтительным терминам*

**Table 5**  
*Patients with adverse reactions by organ system and preferred terms*

| Описание                                                                       | Число пациентов с НР, n |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | 2                       |
| Сухость во рту                                                                 | 1                       |
| Тошнота                                                                        | 1                       |
| Инфекции и инвазии                                                             | 2                       |
| Бронхит                                                                        | 2                       |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | 8                       |
| Гемоптизис                                                                     | 2                       |
| Дисфония                                                                       | 1                       |
| Кашель                                                                         | 3                       |
| Одышка                                                                         | 1                       |
| Першение в горле                                                               | 1                       |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | 2                       |
| Головная боль                                                                  | 1                       |
| Нарушение чувства вкуса                                                        | 1                       |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур                                     | 1                       |
| Осложнение процедуры со стороны дыхательной системы*                           | 1                       |

Примечание: НР — нежелательные реакции; \* — развилась одышка после ингаляции.

Note: \*, shortness of breath developed after inhalation.

для ингаляций, при применении которых улучшается клиренс дыхательных путей.

С 2011 г. публикуются российские регистры пациентов с МВ. Показано, что терапию препаратом дорназа альфа стабильно получали > 90 % пациентов.

С каждым годом наблюдается увеличение числа пациентов, получающих ингаляции гипертонического раствора: в 2011 г. — 8,7 %, в 2020 г. — 72,7 %. В большинстве случаев применялась комбинация 7%-го раствора NaCl с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия. С 2018 г. используется маннитол.

Традиционно сохраняется высокая доля лиц, получающих дорназа альфа: в 2011 г. — 93,4 %, в 2021 — 95,1 % (рис. 2). При этом по данным анализа регистров показано, что доля пациентов, получающих препарат дорназа альфа под торговым наименованием Тигераза®, не изменилась с 2020 г. [8].

Показано, что применение биоаналога препарата дорназа альфа в составе терапии в течение 12 мес. наблюдения позволило предотвратить снижение показателей спирометрии, особенно по показателю ОФВ<sub>1</sub> (%), которое описано для пациентов с МВ как естественный процесс постоянного прогрессирования наследственного заболевания [9]. При этом снизилось число обострений, возможно, на это оказала влияние организация динамического наблюдения.



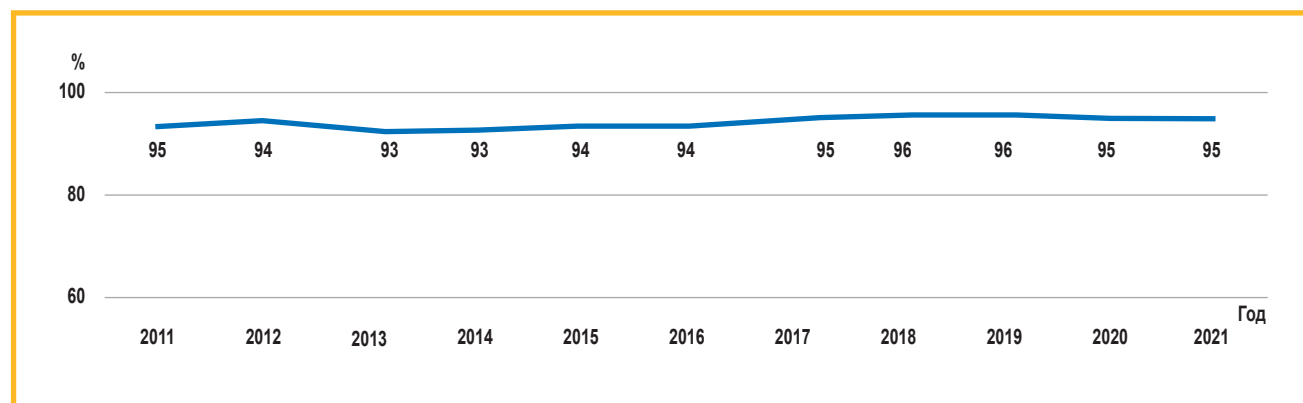


Рис. 2. Динамика назначения ингаляционной дорназы альфа в 2011–2021 гг. в России  
Figure 2. Relative frequency of prescriptions of inhaled dornase alfa in 2011 – 2021 in Russia

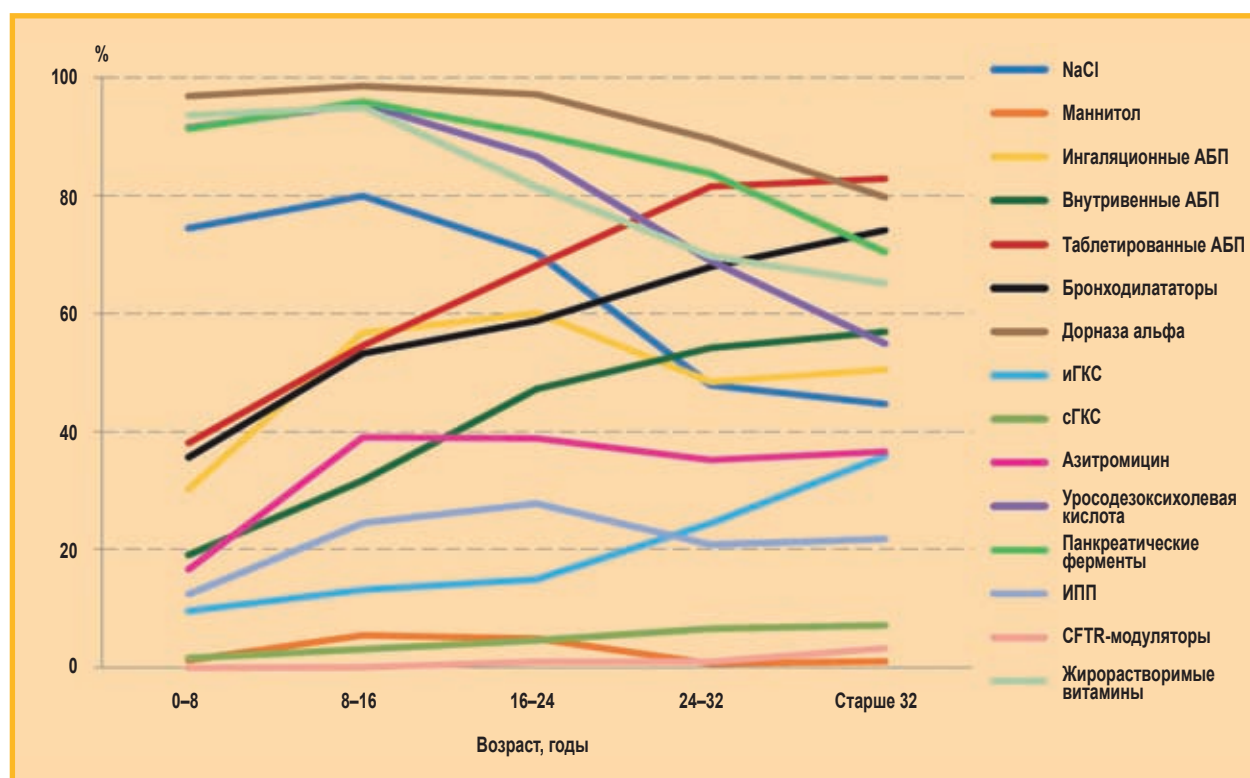


Рис. 3. Объем медикаментозной терапии в зависимости от возраста больных по данным Регистра больных муковисцидозом (2019) [11]  
Примечание: АБП – антибактериальные препараты; иГКС – глюкокортикостероиды; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Figure 3. The volume of drug therapy depending on the age of patients according to the Register of Patients with Cystic Fibrosis (2019) [11]

НР в проведенном исследовании встречались с частотой 2–7 %. По данным двух исследований биоаналогичного препарата дорназа альфа, проведенных в России, частота НР не превышала 6 % [4, 10].

НР чаще встречались у взрослых пациентов, которые, по данным российских регистров пациентов МВ, хуже переносят любую муколитическую терапию. На рис. 3 данная зависимость продемонстрирована на фоне применения дорназы альфа в виде оригинального препарата Пульмозим®.

Частота побочных реакций, которые возникали у пациентов, получавших Пульмозим®, варьировалась

от 3 до 36 %, наиболее часто отмечались фарингиты, боль в груди, дисфония, сыпь<sup>3</sup>.

## Заключение

Представлена дополнительная информация о длительном применении препарата Тигераза® (Акционерное общество «Генериум», Российская Федерация) в составе комплексной терапии пациентов с МВ детского возраста и взрослых в условиях реальной клинической практики. За время исследования отмечалась стабилизация функции легких и снижение числа обострений

<sup>3</sup> Сайт препарата Пульмозим. Доступно на: <https://www.pulmozyme.com/hcp/side-effects/summary.html> [Дата обращения: 01.12.23].

бронхолегочного процесса у больных МВ. Наблюдавшиеся НР были ранее описаны в литературе, при этом отмены препарата не требовалось, за исключением 1 случая развившейся, по мнению исследователя, аллергической реакции. В 1,21 % случаев у больных выявлены антитела к препарату дорназа альфа, которые не обладали нейтрализующей активностью и не оказывали влияния на эффективность терапии.

## Литература

1. Красовский С.А., Старинова А.Ю., Воронкова Е.Л. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. СПб.: Благотворительный фонд «Острова»; 2023. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr\\_systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf)
2. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Дорназа альфа (Пульмозим) в комплексном лечении бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом. *Фарматека*. 2011; 11 (224): 42–45. Доступно на: <https://journals.eco-vector.com/2073-4034/article/view/278929>
3. Аксёнова М.С., Бочарова Е.Н., Аббасова С.Г. и др. Исследование сопоставимости фармакодинамических, токсикологических и фармакокинетических свойств референтного лекарственного препарата Пульмозим и биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза. *Биомедицина*. 2023; 19 (1): 47–60. DOI: 10.33647/2074-5982-19-1-47-60.
4. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И. и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 695–706. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз) дети / взрослые. 2021. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2) [Дата обращения: 10.02.24].
6. 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.
7. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
8. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181.
9. 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.
10. Кондратьева Е.И., Шадрина В.В., Фурман Е.Г. и др. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (3): 218–226. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226.
11. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019. М.: Медпрактика-М; 2021. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site\\_Registre\\_2019.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf)

Поступила: 14.02.24

Принята к печати: 11.03.24

## References

1. Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. St. Petersburg: Blagotvoritel'nyy fond "Ostrova"; 2023. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr\\_systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf) (in Russian).
2. Sherman V.D., Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu [Dornase alpha (Pulmozyme) for the complex treatment of bronchopulmonary process in cystic fibrosis patients]. *Farmateka*. 2011; 11 (224): 42–45. Available at: <https://journals.eco-vector.com/2073-4034/article/view/278929> (in Russian).
3. Aksenova M.S., Bocharova E.N., Abbasova S.G. et al. [Comparability of the reference drug Pulmozim and a similar drug Tigerase in terms of their pharmacodynamic, toxicological and pharmacokinetic properties]. *Biomeditsina*. 2023; 19 (1): 47–60. DOI: 10.33647/2074-5982-19-1-47-60 (in Russian).
4. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Abduganieva D.I. et al. [Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (6): 695–706. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706 (in Russian).
5. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis in children and adults. 2021]. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2) [Accessed: October 02, 2024] (in Russian).
6. 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).
7. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
8. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu. et al. [Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181 (in Russian).
9. 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.
10. Kondratyeva E.I., Shadrina V.V., Furman E.G. et al. [Estimation of possibility of application of Tigerase® (Dornase alfa) drug on the results of a multicenter scientific program of post marketing use of the drug]. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2021; 100 (3): 218–226. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226 (in Russian).
11. Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A. et al. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019]. Moscow: Medpraktika-M; 2021. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site\\_Registre\\_2019.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf) (in Russian).

Received: February 14, 2024

Accepted for publication: March 11, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Шадрина Вера Владиславовна** — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 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, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after academician E.A.Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation;

tel.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>)

**Кондратьева Елена Ивановна** — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом 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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; 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 the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Research, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; 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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://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 Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

**Жекайте Елена Кястутисовна** — к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena\_zhekaite@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

**Elena K. Zhekaite**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena\_zhekaite@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 России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

**Stanislav A. Krasovskiy**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662; 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 России; тел.: (926) 205-03-91; 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 Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federa-

tion; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

**Орлов Александр Владимирович** — к. м. н., заведующий инфекционно-боксированным отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница святой Ольги»; доцент кафедры педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 246-09-41; e-mail: orlovcf@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

**Aleksander V. Orlov**, Candidate of Medicine, Head of the Infectious-Boxing Department, St. Petersburg State Budgetary Institution of Health Care "Children's City Hospital of St. Olga"; Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 246-09-41; e-mail: orlovcf@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

**Пинегина Юлия Станиславовна** — к. м. н., главный детский пульмонолог Новосибирской области, заведующая детским пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; тел.: (3832) 315-99-99; e-mail: pineg@ngs.ru

**Yuliya S. Pinegina**, Candidate of Medicine, Chief Pediatric Pulmonologist of the Novosibirsk region, Head of the Pediatric Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital"; tel.: (3832) 315-99-99; e-mail: pineg@ngs.ru

**Лаврова Алла Евгеньевна** — д. м. н., главный научный сотрудник отдела «Клиника гастроэнтерологии и нарушения обмена веществ» Института педиатрии Университетской клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 436-03-84; e-mail: lavrova26@mail.ru

**Alla E. Lavrova**, Doctor of Medicine, Chief Researcher, Department of the Clinic of Gastroenterology and Metabolic Disorders, Institute of Pediatrics, University Hospital, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 436-03-84; e-mail: lavrova26@mail.ru

**Тришина Светлана Васильевна** — д. м. н., профессор, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Республики Крым, заведующая кафедрой пропедевтики педиатрии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И.Георгиевского — структурного подразделения Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; (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, Chief Freelance Specialist, Ministry of Health of the Republic of Crimea, Head of the Department of Propaeutics of Pediatrics, Medical Academy named after S.I.Georgievskiy is the structural unit of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after V.I.Vernadskiy" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 752-89-11; e-mail: s\_tresha@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3489-2759>)

**Абдулганнева Диана Ильдаровна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 237-34-83; e-mail: diana\_s@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>)

**Diana I. Abdulganieva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan' State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (843) 237-34-83; e-mail: diana\_s@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>)

**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, Separate Structural Unit "Russian Children's Clinical Hospital" of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 936-91-33; e-mail: dr.semykin@mail.ru



**Власова Анна Викторовна** — к. м. н., врач-клинический фармаколог, заведующая отделом клинической фармакологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 959-88-00; e-mail: annavlasova75@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>)

**Anna V. Vlasova**, Candidate of Medicine, Clinical Pharmacologist, Head of the Department of Clinical Pharmacology, State Budgetary Healthcare Institution "Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department"; tel.: (495) 959-88-00; e-mail: annavlasova75@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>)

#### Участие авторов

**Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л.** — концепция и дизайн исследования  
**Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Красовский С.А., Амелина Е.Л., Орлов А.В., Пинегина Ю.С., Лаврова А.Е., Тришина С.В., Абдуганиева Д.И., Семькин С. Ю., Власова А.В.** — сбор и обработка материала  
**Кондратьева Е.И., Шадрина В.В.** — написание, редактирование текста, правки окончательного варианта статьи  
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Kondratyeva E.I., Shadrina V.V., Amelina E.L.** — study concept and design  
**Shadrina V.V., Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Krasovskiy S.A., Orlov A.V., Pinegina Yu.S., Lavrova A.E., Trishina S.V., Abduganieva D.I., Semykin S.Yu., Vlasova A.V.** — collection and processing of the material  
**Kondratyeva E.I., Shadrina V.V.** — writing the article, editing the text, editing the final version of the article  
All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

# Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение

Е.И.Кондратьева<sup>1,2</sup>, Н.Д.Одинаева<sup>2</sup>, Е.В.Паснова<sup>2</sup>, И.Р.Фатхуллина<sup>1,2</sup>, В.Д.Шерман<sup>1</sup> ✉

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

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

## Резюме

Наиболее эффективным препаратом для таргетной терапии муковисцидоза (МВ) на сегодняшний день является CFTR-модулятор элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Он представляет собой комбинацию двух CFTR-корректоров и CFTR-потенциатора, корректирующих основной генетический дефект у пациентов с МВ, несущих в генотипе хотя бы один вариант, указанный в инструкции к препарату. В Российской Федерации дети с МВ в возрасте от 6 лет обеспечиваются таргетным препаратом за счет средств благотворительного фонда «Круг добра». **Целью** исследования явилось изучение эффективности и безопасности терапии CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у детей с МВ в течение 12 мес. наблюдения. **Материалы и методы.** Проанализированы данные пациентов ( $n = 48$ ) в возрасте от 6 до 18 лет, включенные в раздел «Таргетная терапия» Регистра пациентов с МВ в Российской Федерации, получавших в 2021 г. таргетную терапию препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Для изучения эффективности и безопасности терапии проводился мониторинг нутритивного статуса, потовой пробы, функции внешнего дыхания (ФВД), биохимических параметров крови, артериального давления, состояния хрусталика на фоне проводимой терапии. **Результаты.** На фоне терапии отмечено увеличение массы тела с  $44,1 (\pm 8,8)$  до  $50,1 (\pm 7,8)$  кг ( $M \pm SD$ ) ( $p < 0,001$ ), роста — со  $158,2 (\pm 9,1)$  до  $161,9 (\pm 8,7)$  см ( $p < 0,001$ ); индекса массы тела — с  $17,5 (\pm 2,3)$  до  $19 (\pm 1,9)$  кг / м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Проводимость пота снизилась с  $114,8 (\pm 17,4)$  ммоль / л NaCl на старте тройной терапии до  $73,9 (\pm 20,6)$  ммоль / л NaCl ( $p < 0,001$ ) через 12 мес. лечения. У 28,5 % пациентов отмечена нормализация потового теста (проводимость пота эквивалентна  $< 50$  ммоль / л NaCl). Получены статистически значимые изменения показателей ФВД: значение форсированной жизненной емкости легких возросло с  $72,8 (\pm 21,7)$  до  $86,6 (\pm 24,4)$  %<sub>дож.</sub> ( $p < 0,001$ ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду — с  $67,2 (\pm 21,7)$  до  $84,9 (\pm 28,9)$  %<sub>дож.</sub> ( $p < 0,001$ ). **Заключение.** По результатам анализа параметров переносимости терапии показан надежный профиль безопасности тройной терапии.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, CFTR-модуляторы, таргетная терапия, потовый тест, функция внешнего дыхания, индекс массы тела, нежелательные побочные реакции.

**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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

**Этическая экспертиза.** Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 4 от 19.04.21). При включении в исследование от родителей пациентов получено письменное разрешение, лицами в возрасте старше 15 лет подписано добровольное информированное согласие.

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2024

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Шерман В.Д. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 218–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224

## Efficacy and safety of triple therapy (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up

Elena I. Kondratyeva<sup>1,2</sup>, Nuriniso D. Odinaeva<sup>2</sup>, Ekaterina V. Pasnova<sup>2</sup>, Irina R. Fatkhullina<sup>1,2</sup>, Victoria D. Sherman<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia

## Abstract

The most effective drug for targeted therapy of cystic fibrosis (CF) today is the CFTR modulator elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. It is a combination of two CFTR correctors and a CFTR potentiator that correct the main genetic defect in patients with CF who carry at least one genetic variant specified in the instructions for use of the drug. In the Russian Federation, children with CF at the age of 6 years and older are provided with a tar-

geted drug at the expense of the Circle of Kindness Charitable Foundation. **The aim** of the study was to investigate the efficacy and safety of therapy with the CFTR modulator elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis during 12 months of follow-up. **Methods.** The data of 48 patients aged 6 to 18 years who received targeted therapy with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in 2021 and were included in the “Targeted therapy” section of the Register of Patients with Cystic Fibrosis in the Russian Federation, were analyzed. To study the effectiveness and safety of the therapy, the patients’ nutritional status, sweat test, respiratory function, blood chemistry, blood pressure, and lens condition were monitored during the therapy. **Results.** During therapy, an increase in body weight was noted from 44.1 ( $\pm 8.8$ ) to 50.1 ( $\pm 7.8$ ) kg ( $M \pm SD$ ) ( $p < 0.001$ ); height, from 158.2 ( $\pm 9.1$ ) to 161.9 ( $\pm 8.7$ ) cm ( $p < 0.001$ ); and BMI, from 17.5 ( $\pm 2.3$ ) to 19 ( $\pm 1.9$ ) kg / m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ). The conductivity of sweat decreased from 114.8 ( $\pm 17.4$ ) at the start of triple therapy to 73.9 ( $\pm 20.6$ ) mmol/l NaCl ( $p < 0.001$ ) after 12 months of treatment. In 28.5%, the sweat test results returned to normal (the sweat conductivity was equivalent to  $< 50$  mmol / l NaCl). Statistically significant changes in the indices of respiratory function were obtained: the forced vital capacity increased from 72.8%<sub>pred.</sub> ( $\pm 21.7$ ) to 86.6%<sub>pred.</sub> ( $\pm 24.4$ ) ( $p < 0.001$ ), FEV<sub>1</sub> – from 67.2%<sub>pred.</sub> ( $\pm 21.7$ ) to 84.9%<sub>pred.</sub> ( $\pm 28.9$ ) ( $p < 0.001$ ). **Conclusion.** Analysis of the tolerability showed a consistent safety profile of the triple therapy.

**Key words:** cystic fibrosis, CFTR modulators, targeted therapy, sweat test, respiratory function, body mass index, side effects.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** The work was carried within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**Ethical review.** This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (protocol No.4 of 04.19.21). Upon inclusion in the study, written permission was obtained from the parents of patients, and voluntary informed consent was signed by persons over the age of 15 years.

© Kondratyeva E.I. et al., 2024

For citation: Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V., Fatkhullina I.R., Sherman V.D. Efficacy and safety of triple therapy (elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 218–224 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224

Муковисцидоз (МВ) — тяжелое наследственное заболевание, на примере которого можно отследить не только постепенный переход от фатальной детской патологии к хронической болезни взрослых, но и произошедшую за последнее десятилетие смену фокуса терапии с купирования симптомов заболевания на коррекцию последствий основного генетического дефекта с помощью таргетной терапии CFTR-модуляторами. Мутации гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), кодирующего одноименный белок, являющийся хлорным каналом, приводят к снижению секреции хлоридов и увеличению всасывания натрия с последующим осмотическим поглощением воды, провоцируя выделение вязкого секрета. Следствием данных электролитных нарушений является развитие хронического бронхита с прогрессирующим снижением легочной функции, патологии системы пищеварения, нутритивной недостаточности, бесплодия и т. д. [1, 2].

CFTR-модуляторы представляют собой низкомолекулярные терапевтические средства, предназначенные для устранения основной причины МВ. CFTR-корректоры, такие как элексакафтор и тезакафтор, улучшают процессинг CFTR и его транспортировку к эпителиальным поверхностям, тогда как CFTR-потенциатор, такой как ивакафтор, продлевает период активности CFTR хлорного канала [1, 3]. При назначении тройной комбинации CFTR-модуляторов у пациентов с МВ в возрасте 6 лет и старше, у которых в генотипе присутствует хотя бы один генетический вариант F508del, продемонстрированы эффективность и безопасность препарата [4, 5]. Носителями данного патогенного варианта в Российской Федерации по данным Регистра пациентов с МВ (2021) являются  $> 50$  %, в Европе — около 60 %, в США — 85,5 % пациентов с МВ [6–9].

В Российской Федерации терапия CFTR-модуляторами стала доступна с 2021 г. благодаря поддержке детей с МВ Благотворительным фондом «Круг добра».

В 2023 г. препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор зарегистрирован в Российской Федерации для терапии пациентов с 6-летнего возраста. Поскольку терапия CFTR-модуляторами потенциально является пожизненной, любые долгосрочные исследования ее эффективности и безопасности являются на сегодняшний день актуальными.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности терапии CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у детей с МВ в течение 12 мес. наблюдения.

## Материалы и методы

Проанализированы данные пациентов в возрасте 6–18 лет, получавших в 2021 г. таргетную терапию препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, включенные в раздел «Таргетная терапия» Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации.

В течение 12 мес. пациенты ( $n = 48$ ) в возрасте от 6 до 18 лет, включая лиц 6–12 лет массой тела  $< 30$  кг ( $n = 2$ ), получали CFTR-модулятор элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Абсолютное большинство ( $n = 46$ ) составили пациенты в возрасте старше 12 лет. Среди получавших таргетную терапию выявлены гетерозиготные носители варианта F508del ( $n = 44$ ), гомозиготные носители F508del ( $n = 2$ ) и носители генотипа с комплексным аллелем F508del;L467F/F508del ( $n = 2$ ) (табл. 1).

Эффективность таргетной терапии изучена на основании следующих методов обследования:

- осмотр пациента;
- измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) по *Quetelet* (масса тела (кг) / рост (м)<sup>2</sup>) и шкале *Anthro plus* Всемирной организации здравоохранения);
- спирометрия: измерение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема фор-



**Таблица 1**  
**Распределение пациентов по возрасту и дозировке препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор**  
**Table 1**  
**Distribution of patients by age and dosage of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor**

| Дозировка, режим приема                                                                                             | Возраст, годы | Масса тела, кг | n  | Генотип                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Элексакафтор 50 мг / тезакафтор 25 мг / ивакафтор 37,5 мг<br>2 таблетки утром, ивакафтор 75 мг 1 таблетка вечером   | 6–12          | < 30           | 2  | F508del / другой вариант                                                                      |
| Элексакафтор 100 мг / тезакафтор 50 мг / ивакафтор 75 мг<br>в таблетках, 2 таблетки утром, ивакафтор 150 мг вечером | ≥ 12          |                | 46 | F508del / другой вариант (n = 42)<br>F508del/F508del;L467F (n = 2)<br>F508del/F508del (n = 2) |

сированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), %<sub>долж.</sub> в соответствии с критериями Американского торакального (*American Thoracic Society* – ATS) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society* – ERS) обществ;

- потовая проба методом определения проводимости пота на аппарате *Nanoduct* (Вескор, США).

Безопасность таргетной терапии изучалась на основании:

- осмотра, сбора анамнеза;
- определения уровня аминотрансфераз, общего билирубина в биохимическом анализе крови;
- измерения артериального давления;
- результатов обследования органа зрения на предмет катаракты (консультация врача-офтальмолога, офтальмоскопия, визометрия, биомикроскопия глаза).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения. В зави-

симости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение (SD) или медиана ( $Me$ ) (интерквартильный размах). Использовался критерий Колмогорова–Смирнова. При сравнении средних значений или медиан применялся t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При изучении эффективности терапии статистически значимые изменения на фоне проводимого лечения были получены в отношении всех изучаемых показателей здоровья пациентов (табл. 2).

На фоне таргетной терапии отмечено увеличение массы тела ( $M \pm SD$ ) с 44,1 ( $\pm 8,8$ ) до 50,1 ( $\pm 7,8$ ) кг ( $p < 0,001$ ), роста – со 158,2 ( $\pm 9,1$ ) до 161,9 ( $\pm 8,7$ ) см ( $p < 0,001$ ); ИМТ – с 17,5 ( $\pm 2,3$ ) до 19 ( $\pm 1,9$ ) кг / м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

Установлены существенные изменения показателей потовой пробы в виде снижения проводимости со 114,8 ( $\pm 17,4$ ) ммоль / л NaCl на старте тройной

**Таблица 2**  
**Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с муковисцидозом от старта до 12-го месяца терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор**

**Table 2**  
**Anthropometric, laboratory, and instrumental parameters of patients with cystic fibrosis from the start to 12 months of therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor**

| Показатель                            | День терапии | n  | M     | SD   | p     |
|---------------------------------------|--------------|----|-------|------|-------|
| Масса тела, кг                        | 1-й (старт)  | 48 | 44,1  | 8,8  | 0,001 |
|                                       | 12 мес.      | 48 | 50,1  | 7,8  |       |
| Рост, см                              | 1-й (старт)  | 48 | 158,2 | 9,1  | 0,001 |
|                                       | 12 мес.      | 48 | 161,9 | 8,7  |       |
| ИМТ                                   | 1-й (старт)  | 48 | 17,5  | 2,3  | 0,001 |
|                                       | 12 мес.      | 48 | 19,0  | 1,9  |       |
| Потовый тест, ммоль / л               | 1-й (старт)  | 48 | 114,8 | 17,4 | 0,001 |
|                                       | 12 мес.      | 48 | 73,9  | 20,6 |       |
| ФЖЕЛ, % <sub>долж.</sub>              | 1-й (старт)  | 48 | 72,8  | 21,7 | 0,001 |
|                                       | 12 мес.      | 48 | 86,6  | 24,4 |       |
| ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub> | 1-й (старт)  | 48 | 67,2  | 22,2 | 0,001 |
|                                       | 12 мес.      | 48 | 84,9  | 28,9 |       |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; p – t-критерий Стьюдента.

Note: p – Student's t-test.

терапии до  $73,9 (\pm 20,6)$  ммоль / л NaCl ( $p < 0,001$ ) через 12 мес. лечения. У 28,5 % пациентов произошла нормализация потового теста (проводимость пота эквивалентна  $< 50$  ммоль / л NaCl).

По данным спирометрии продемонстрирован существенный прирост показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Так, показатели ФЖЕЛ возросли с  $72,8 (\pm 21,7)$  до  $86,6 (\pm 24,4)$  %<sub>долж.</sub> ( $p < 0,001$ ), ОФВ<sub>1</sub> – с  $67,2 (\pm 21,7)$  до  $84,9 (\pm 28,9)$  %<sub>долж.</sub> ( $p < 0,001$ ).

Динамика изменений ИМТ, потового теста и показателей ФВД в течение 12 мес. проводимой терапии представлена на рис. 1–3.

При анализе биохимических показателей в рамках оценки безопасности терапии установлено, что увеличение медианы показателя аланинаминотрансферазы (АЛТ) составило 1,3 ед. / л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) снизилась на 2,4 ед. / л, прирост общего билирубина – 1,6 мкмоль / л (табл. 3). Пациентов, у которых концентрация АЛТ и / или АСТ превышала более чем в 3 раза верхнюю границу нормы в сочетании с содержанием билирубина, более чем в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы, не выявлено. Изменение среднего показателя систолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем было незначительным (см. табл. 3). Существенного повышения уровня артериального давления ни у одного пациента не зафиксировано.

За весь период наблюдения ни у одного пациента не зафиксировано развития катаракты.

В табл. 4 представлены наиболее распространенные (частота встречаемости  $> 1$  %) нежелательные реакции, частота которых несколько менялась в динамике. Так, увеличение объема мокроты, усиление кашля и появление кожной сыпи отмечено в основном в 1-й месяц терапии, а нарушение сна, усталость, запоры стали чаще отмечаться после 3-го месяца лечения. В основном нежелательные реакции проходили самостоятельно, в ряде случаев применялись терапевтические средства, например, при кожной сыпи и диарее. Отмены препарата не потребовалось ни у одного из пациентов.

## Обсуждение

По результатам проведенного исследования при терапии CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор показаны существенные статистически значимые изменения важнейших показателей здоровья пациентов 6–18 лет, таких как нутритивный статус (масса тела, рост, ИМТ), ФВД, а также показателя функции CFTR хлорного канала – потовой пробы. Полученные данные полностью совпадают с результатами ранее проведенных аналогичных исследований на других популяциях пациентов с МВ.

Так, по результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы с участием пациентов ( $n = 403$ ) в возрасте 12 лет и старше с генотипами F508del/вариант с минимальной функцией CFTR выявлено, что через 24 нед. терапии в группе пациентов, получавших CFTR-модулятор элексакафтор / тезака-

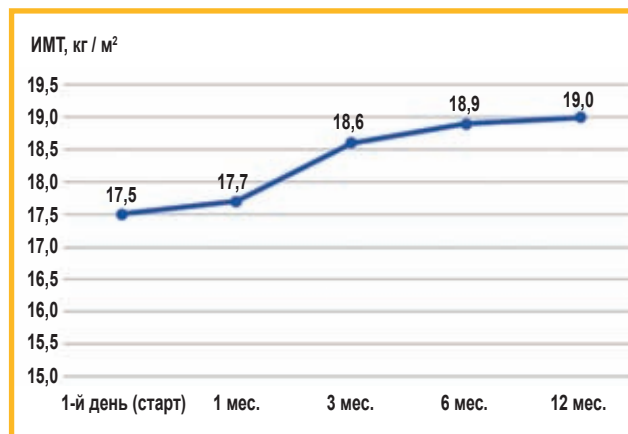


Рис. 1. Динамика индекса массы тела на фоне терапии  
Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Figure 1. Changes in the body mass index during therapy

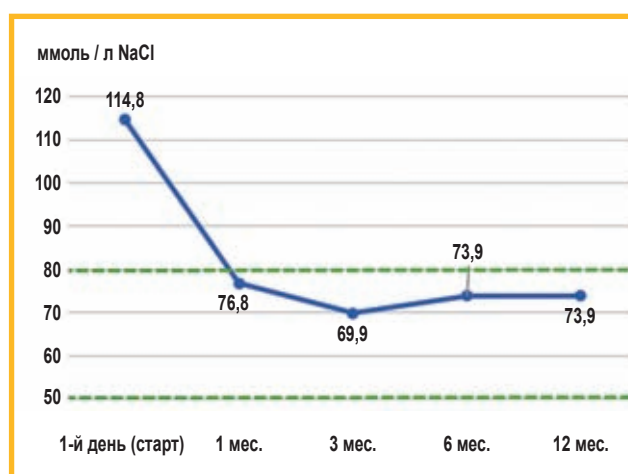


Рис. 2. Динамика потового теста на фоне терапии

Figure 2. Changes in the the sweat test results during therapy

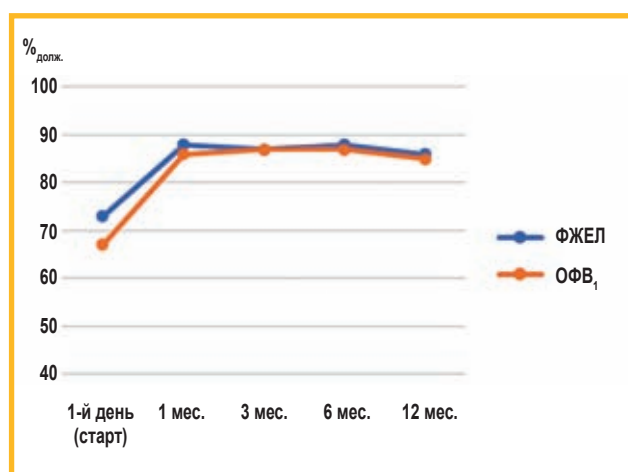


Рис. 3. Динамика показателей спирометрии на фоне терапии  
Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 3. Changes in the spirometry indicators during therapy

фтор / ивакафтор, произошло снижение концентрации хлоридов на 41,8 ммоль / л ( $p < 0,001$ ), а прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 13,8 % по сравнению с группой получавших плацебо ( $p < 0,001$ ) [10].

**Таблица 3**  
**Динамика биохимических показателей безопасности и показателей артериального давления на фоне терапии препаратом элексафтор / тезакафтор / ивакафтор**

**Table 3**  
**Biochemical safety indicators and blood pressure values during therapy with elhexacaptor/tezacaptor/ivacaptor**

| Показатель                  | День терапии | n  | Q1   | Me   | Q3   | M     | SD  | p     |
|-----------------------------|--------------|----|------|------|------|-------|-----|-------|
| АЛТ, ед. / л                | 1-й (старт)  | 48 | 11,0 | 18,5 | 30,8 | –     | –   | 0,654 |
|                             | 12 мес.      | 48 | 15,0 | 19,8 | 30,5 | –     | –   |       |
| АСТ, ед. / л                | 1-й (старт)  | 48 | 17,1 | 23,7 | 39,9 | –     | –   | 0,043 |
|                             | 12 мес.      | 48 | 16,7 | 21,3 | 30,8 | –     | –   |       |
| Общий билирубин, мкмоль / л | 1-й (старт)  | 48 | 6,0  | 7,6  | 10,4 | –     | –   | 0,013 |
|                             | 12 мес.      | 48 | 7,5  | 9,2  | 13,6 | –     | –   |       |
| САД, мм рт. ст.             | 1-й (старт)  | 48 | –    | –    | –    | 106,4 | 8,0 | 0,011 |
|                             | 12 мес.      | 48 | –    | –    | –    | 110,8 | 8,9 |       |
| ДАД, мм рт. ст.             | 1-й (старт)  | 48 | –    | –    | –    | 66,1  | 6,5 | 0,81  |
|                             | 12 мес.      | 48 | –    | –    | –    | 66,5  | 8,9 |       |

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; p – t-критерий Стьюдента.

Note: p – Student's t-test.

**Таблица 4**  
**Частота встречаемости нежелательных побочных реакций на фоне терапии; %**

**Table 4**  
**Frequency of adverse events during therapy; %**

| Вид нежелательных побочных реакций | Сроки появления, дни |         |         |          |           |
|------------------------------------|----------------------|---------|---------|----------|-----------|
|                                    | 1–14-й               | 14–30-й | 30–90-й | 90–180-й | 180–360-й |
| Усиление кашля, увеличение мокроты | 5                    | 11      | 2       | 2        | 2         |
| Головная боль                      | 2                    | 2       | –       | 2        | –         |
| Боль в животе                      | 2                    | 6       | 2       | 3        | 3         |
| Диарея                             | 2                    | –       | –       | 3        | 3         |
| Кожная сыпь                        | 3                    | 4       | 2       | –        | 2         |
| Повышение печеночных проб          | –                    | 3       | 2       | 1        | 1         |
| Субфебрилитет / лихорадка          | –                    | 3       | –       | 2        | 3         |
| Усталость                          | –                    | –       | –       | 1        | 5         |
| Нарушение сна                      | –                    | –       | –       | 1        | 2         |
| Запор                              | –                    | –       | –       | –        | 3         |

Аналогичные результаты получены португальскими исследователями при ретроспективной оценке состояния пациентов ( $n = 45$ ), получавших тройную терапию в течение 6 мес. Средний показатель потовой пробы снизился на 45 ммоль / л ( $p < 0,001$ ), ОФВ<sub>1</sub> – возрос на 11,6 % по сравнению с исходным ( $p < 0,001$ ), ИМТ увеличился на 8 % ( $p < 0,001$ ) [11].

Нормализация показателей потовой пробы установлена у 28,5 % пациентов, в то время как в долгосрочном 96-недельном исследовании эффективности и безопасности тройной терапии у детей старше 6 лет этот показатель колебался от 9,1 % у гетерозиготных носителей варианта F508del и варианта, относящегося к I классу нарушений, до 38,5 % – среди гомозигот по варианту F508del [12].

Таким образом, продемонстрирован положительный долгосрочный профиль безопасности у детей

в возрасте старше 6 лет, который согласуется с ранее установленным профилем безопасности тройной терапии [13].

Необходимо отметить существенное преимущество эффективности тройной терапии по сравнению с таковой при назначении комбинации лумакафтор / ивакафтор для гомозиготных носителей F508del [14]. По данным исследования Е.И. Кондратьевой и соавт. российской популяции пациентов применение двойной терапии не сопровождалось нормализацией или значительным снижением потовой пробы, а также отсутствовало увеличение функции легких.

## Заключение

По результатам исследования показана высокая эффективность тройной терапии препаратом элексака-



фтор / тезакафтор / ивакафтор, которая проявлялась в виде улучшения основных показателей здоровья российских пациентов при наблюдении в течение 12 мес. Серьезных нежелательных явлений у пациентов изучаемой группы не отмечено.

## Литература

1. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
2. Bardin E., Pastor A., Semeraro M. et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. *Eur. J. Med. Chem.* 2021; 213: 113195. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113195.
3. 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.
4. Barry P.J., Mall M.A., Álvarez A. et al. Triple therapy for cystic fibrosis Phe508del-gating and-residual function genotypes. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (9): 815–825. DOI: 10.1056/NEJMoa2100665.
5. Boyle M.P., De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (2): 158–163. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70057-7.
6. Keating D., Marigowda G., Burr L. et al. VX-445–tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (17): 1612–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1807120.
7. Красовский С.А., Старинова А.Ю., Воронкова Е.Л. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. СПб: Благотворительный фонд «Острова»; 2023. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr\\_systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf)
8. Cystic Fibrosis Foundation. 2019 Patient Registry: Annual Data Report. 2020. Available at: <https://www.cff.org/>
9. ECFS. ECFS Patient Registry. Annual Report. 2021. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
10. 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.
11. Ribeiro A.S., Azevedo P., Lopes C., Veloso P. Sweat chloride concentration as a surrogate marker of CFTR modulator therapy response. *Eur. Respir. J.* 2023, 62 (Suppl. 67): PA2157. DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.pa2157.
12. Wainwright C., McColley S.A., McNally P. et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged ≥ 6 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a phase 3, open-label clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (1): 68–78. DOI: 10.1164/rccm.202301-0021OC.
13. Zemanick E.T., Taylor-Cousar J.L., Davies J. et al. A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (13): 1522–1532. DOI: 10.1164/rccm.202102-0509OC.
14. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю. и др. Эффективность таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у детей при муковисцидозе (12-месячное наблюдение).

Архив педиатрии и детской хирургии. 2023;1 (1): 50–58. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58.

Поступила: 12.01.24  
Принята к печати: 29.02.24

## References

1. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
2. Bardin E., Pastor A., Semeraro M. et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. *Eur. J. Med. Chem.* 2021; 213: 113195. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113195.
3. 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.
4. Barry P.J., Mall M.A., Álvarez A. et al. Triple therapy for cystic fibrosis Phe508del-gating and-residual function genotypes. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (9): 815–825. DOI: 10.1056/NEJMoa2100665.
5. Boyle M.P., De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (2): 158–163. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70057-7.
6. Keating D., Marigowda G., Burr L. et al. VX-445–tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (17): 1612–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1807120.
7. Krasovsky S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. St. Petersburg: Blagotvoritel'nyy fond "Ostrova"; 2023. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr\\_systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf) (in Russian).
8. Cystic Fibrosis Foundation. 2019 Patient Registry: Annual Data Report. 2020. Available at: <https://www.cff.org/>
9. ECFS. ECFS Patient Registry. Annual Report. 2021. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
10. 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.
11. Ribeiro A.S., Azevedo P., Lopes C., Veloso P. Sweat chloride concentration as a surrogate marker of CFTR modulator therapy response. *Eur. Respir. J.* 2023, 62 (Suppl. 67): PA2157. DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.pa2157.
12. Wainwright C., McColley S.A., McNally P. et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged ≥ 6 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a phase 3, open-label clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (1): 68–78. DOI: 10.1164/rccm.202301-0021OC.
13. Zemanick E.T., Taylor-Cousar J.L., Davies J. et al. A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (13): 1522–1532. DOI: 10.1164/rccm.202102-0509OC.
14. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Voronkova A.Yu. et al. [Efficacy of targeted therapy with lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis (12-month follow-up)]. *Arhiv pediatrii i detskoy khirurgii.* 2023; 1 (1): 50–58. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58. (in Russian).

Received: January 12, 2024

Accepted for publication: February 29, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом 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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской

области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; 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 the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education

of the Russian Federation; Deputy Director for Research, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

**Одинаева Нурино Джумаевна** — д. м. н., профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/-0000-0001-5214-8072>)

**Nuriniso D. Odinaeva**, Doctor of Medicine, Professor, Director, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/-0000-0001-5214-8072>)

**Паснова Екатерина Витальевна** — руководитель образовательного центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 237-02-23; e-mail: repjeva.katerina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-0502>)

**Ekaterina V. Pasnova**, Head of the educational center, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: repjeva.katerina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-0502>)

**Фатхуллина Ирина Ринатовна** — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая отделением муковисцидоза

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: irina\_hatmulina@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

**Irina R. Fatkhullina**, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Cystic Fibrosis Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: irina\_hatmulina@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

**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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 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 Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

#### Участие авторов

**Кондратьева Е.И.** — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, утверждение окончательного варианта статьи

**Одинаева Н.Д.** — участие в разработке концепции и дизайна

**Паснова Е.В.** — редактирование текста

**Фатхуллина И.Р.** — сбор и обработка материала

**Шерман В.Д.** — анализ и интерпретация полученных данных, написание текста статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Authors Contribution

**Kondratyeva E.I.** — concept and design of the study, analysis of the data obtained, approval of the final version of the article

**Odinaeva N.D.** — participation in the development of the concept and design

**Pasnova E.V.** — text editing

**Fatkhullina I.R.** — collection and processing of material

**Sherman V.D.** — analysis and interpretation of the data obtained, writing the text of the article

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

# Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина

Н.А.Карчевская<sup>1,2</sup> ✉, А.С.Белевский<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Москва, Россия, Большая Сухаревская пл., 3

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

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

## Резюме

Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина (A1AT) относится к орфанным заболеваниям. Основными органами-мишенями являются легкие, печень и кожа. Типичными проявлениями со стороны органов дыхания являются эмфизема и бронхоэктазы, при прогрессировании часто приводящие к инвалидизации. Для замедления прогрессирования патологии легких в мире применяется заместительная терапия (ЗТ) ингибитором  $\alpha_1$ -протеиназы. **Целью** работы явилось ознакомление врачей с редким заболеванием легких, которое приводит к раннему развитию эмфиземы и хронической обструктивной болезни легких. **Заключение.** Раннее выявление патологии легких, ассоциированной с дефицитом A1AT, позволит вовремя назначить необходимую ЗТ, что, в свою очередь, приведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, панацинарная эмфизема, заместительная терапия.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Статья опубликована при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «Къези Фармасьютикалс».

© Карчевская Н.А., Белевский А.С., 2024

Для цитирования: Карчевская Н.А., Белевский А.С. Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 225–229. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-225-229

# $\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency

Natalya A. Karchevskaya<sup>1,2</sup> ✉, Andrey S. Belevskiy<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine”: Bol’shaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

$\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency is classified as an orphan disease. The main target organs are the lungs, liver and skin. Typical respiratory manifestations are emphysema and bronchiectasis, which often lead to disability as the disease progresses. To slow the progression of lung pathology, replacement therapy with an  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor is used worldwide. **The aim** of this article is to familiarize physicians with a rare lung disease that leads to the early development of emphysema and chronic obstructive pulmonary disease. **Conclusion.** Early detection of lung pathology associated with  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency allows timely prescription of the necessary replacement therapy, which in turn leads to an increase in the duration and improvement in the quality of life of patients with this pathology.

**Key words:**  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency; panacinar emphysema; replacement therapy.

**Conflict of interest.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Funding.** The article was conducted with the support of Chiesi Pharmaceuticals LLC.

© Karchevskaya N.A., Belevskiy A.S. et al., 2024

For citation: Karchevskaya N.A., Belevskiy A.S.  $\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 225–229 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-225-229

Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина (A1AT) относится к орфанным заболеваниям. Основными органами-мишенями являются легкие, печень и кожа. Типичными проявлениями со стороны органов дыхания являются эмфизема и бронхоэктазы, при прогрессировании часто приводящие к инвалидизации. Для торможения прогрессирования патологии легких приме-

няется заместительная терапия (ЗТ) ингибитором  $\alpha_1$ -протеиназы.

## Эпидемиология

Дефицит A1AT относится к группе орфанных заболеваний. В Российской Федерации заболевание от-



носится к редким, если оно встречается с частотой  $\leq 10$  случаев на 100 тыс. [1], при этом точные статистические данные о распространенности дефицита A1AT в Российской Федерации, к сожалению, отсутствуют.

По данным зарубежных коллег, дефицит A1AT относится к «самым часто встречающимся среди редких заболеваний», при этом частота встречаемости дефицита A1AT сопоставима с распространенностью муковисцидоза. Распространенность дефицита A1AT в США составляет 1 : 2 500, что в абсолютных цифрах составляет около 100 тыс. [2, 3].

По приблизительным подсчетам, патологическая комбинация аллелей, ассоциированная с тяжелым дефицитом A1AT, составляет около 3 млн человек в мире [4, 5]. Таким образом, если экстраполировать данные зарубежной статистики на население России, которое на 2023 г. составило 146 447 млн, то на территории Российской Федерации должны проживать 58 тыс. человек, имеющих хотя бы одну патологическую аллель в гене серпина. В настоящее время выявляемость данной патологии на территории Российской Федерации крайне низка и представлена единичными случаями в отдельных регионах. Так, к настоящему времени на территории Российской Федерации выявлены только 60 человек с гомозиготными изменениями по патологической Z-аллели, приводящими к развитию выраженных клинических проявлений. Низкая выявляемость данной патологии на территории Российской Федерации связана прежде всего с плохой осведомленностью врачей о данном заболевании.

Целью работы явилось ознакомление врачей с редким заболеванием легких, которое приводит к раннему развитию эмфиземы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

### Система «протеолиз – антипротеолиз». Сериновые протеазы и их ингибиторы (серпины)

Одной из наиболее важных систем организма, без которой невозможно его нормальное функционирование, является система протеолиза, которая включает в себя не только протеолитические ферменты, но и их ингибиторы. В норме протеазы и их ингибиторы представляют собой хорошо сбалансированную систему. Основную часть протеолитических ферментов человеческого организма составляют металлосодежащие и сериновые протеазы. Кроме того, существуют еще цистеиновые, треониновые, аспарагиновые протеазы. Наиболее известными сериновыми протеазами являются трипсин, химотрипсин, энтеропептидаза, урокиназа, эластаза, калликреины плазмы и крови и некоторые факторы свертывания крови.

Трипсин и химотрипсин участвуют в расщеплении белков пищи в тонком кишечнике, энтеропептидаза — пищеварительный фермент, превращающий трипсиноген в трипсин, урокиназа участвует в растворении тромбов крови, эластаза способна расщеплять эластин соединительной ткани.

В норме в регуляции протеолиза участвуют ингибиторы протеолитических ферментов. Организм чело-

века обладает мощным антипротеазным потенциалом, в основном за счет серпинов. Соответственно, активность сериновых протеиназ регулируется белками-ингибиторами суперсемейства серпинов (*SERine Protease Inhibitor* — SERPIN). К группе ингибиторов сериновых протеаз относятся  $\alpha_2$ -антиплазмин,  $\alpha_2$ -макроглобулин, A1AT, антитромбин III и др. В условиях патологии протеазы становятся чрезмерно активными, их работа не контролируется, что и приводит к развитию болезни. Основная функция A1AT — это подавление чрезмерной активности нейтрофильной эластазы и других сериновых протеаз.

Сегодня насчитывается около 50 наследственных заболеваний, основу которых составляют нарушения функционирования генов, ответственных за экспрессию протеаз и их ингибиторов. Наиболее распространенными заболеваниями, связанными с врожденным дефицитом серпинов, являются первичная эмфизема легких и наследственный ангионевротический отек.

### Генетика

Дефицит A1AT наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ген, кодирующий A1AT, называется *SERPINA1* и расположен на длинном плече 14-й хромосомы.

Фенотипирование A1AT основано на электрофоретической подвижности белков, продуцируемых различными аномальными аллелями A1AT. Генотипирование осуществляется путем идентификации специфических аллелей в ДНК, например, с помощью тестов полимеразной цепной реакции или путем секвенирования генов. Варианты A1AT можно разделить на 4 основные группы [6]:

- **нормальные аллели** связаны с нормальным уровнем A1AT и нормальной функцией. Семейство нормальных аллелей обозначается как M, а нормальный генотип — MM;
- **дефицитные аллели** связаны с уровнем A1AT в плазме  $< 35\%$  от среднего нормального уровня. Наиболее распространенной дефицитной аллелью, связанной с эмфиземой, является аллель Z;
- **нулевые аллели** приводят к отсутствию белка A1AT в плазме. Лица с нулевым генотипом встречаются реже всего и подвергаются риску наиболее тяжелой формы патологии легких, но не заболеваний печени;
- **дисфункциональные аллели** производят нормальное количество белка A1AT, но белок не функционирует должным образом (например, PI\*F).

### Клинические проявления

Основные клинические проявления дефицита A1AT касаются 3 отдельных органов: легких, печени и значительно реже — кожи. В спорадических сообщениях указывается на то, что дефицит A1AT могут сопровождать также другие клинические состояния. Как правило, в клинической практике при дефиците A1AT лидирует патология легких, которая проявляется в виде панацинарной эмфиземы (см. рисунок),

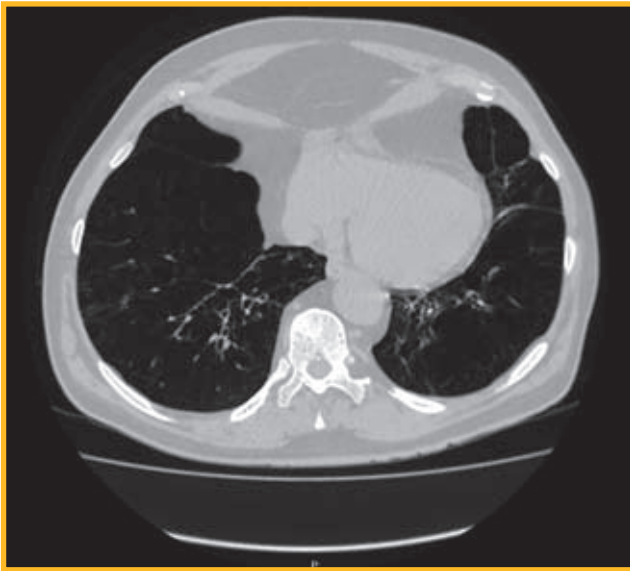


Рисунок. Панацинарная эмфизема на фоне дефицита  $\alpha_1$ -анти-трипсина

Figure. Panacinar emphysema due to  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency

бронхоэктазов, хронического бронхита и даже бронхиальной астмы.

Двумя отличительными особенностями эмфиземы, связанной с тяжелым дефицитом A1AT, являются дебют в молодом возрасте и преимущественная локализация в базальных отделах легких. Клиническая картина эмфиземы вследствие дефицита A1AT имеет много общих черт с обычной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Наиболее распространенным симптомом является одышка, кроме того, может беспокоить кашель, выделение мокроты как постоянно, так и только на фоне инфекции верхних дыхательных путей [7, 8].

Бронхоэктатическая болезнь также связана с тяжелым дефицитом A1AT. Например, по данным одного из исследований, бронхоэктазы выявлены у 11,3 % из 246 гомозигот по патологической Z-аллели [9]. Предполагаемая распространенность в других отчетах составляет 2–43 %. Бронхоэктазы чаще всего возникают в долях с более высокими показателями эмфиземы, это позволяет предположить, что формированию бронхоэктазов может способствовать изменение архитектоники дыхательных путей [9].

Кроме того, органами-мишенями при дефиците A1AT также являются печень и кожа. Патология печени проявляется в разном возрасте, однако отмечаются 2 возрастных пика:

- 1-й — в возрасте до 1 года, который проявляется чаще всего обратимым неонатальным холестазом и транзиторным повышением трансаминаз;
- 2-й пик приходится на возраст старше 50 лет и, как правило, имеет более серьезные проявления в виде цирроза и карциномы [10–11].

Кожные поражения при дефиците A1AT проявляются в виде некротизирующего панникулита [12].

Кроме перечисленного, существуют и малоизвестные ассоциации дефицита A1AT с сосудистыми заболеваниями, такими как аневризмы и фибрино-

мышечные дистрофии, а также кишечными воспалительными заболеваниями, васкулитами (в частности, гранулематозом Вегенера) и гломерулонефритами [13–14].

Основу ассоциации позитивных к цитоплазме нейтрофилов антител (*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody* — ANCA) с васкулитами составляет не до конца изученный, но вполне правдоподобный патогенетический механизм: A1AT играет важную роль в ингибировании протеиназы-3, фермента, который, как и нейтрофильная эластаза, относится к группе сериновых протеаз, локализующихся в гранулах нейтрофилов.

При снижении активности A1AT протеиназа-3, наряду с другими сериновыми протеазами, может оказывать деструктивное воздействие на ткани, что может проявляться в виде гранулематоза Вегенера.

Именно поэтому Американским торакальным и Европейским респираторным обществами в рекомендациях по обследованию пациентов с цитоплазматическим (C-ANCA)-позитивным васкулитом включено обязательное генетическое тестирование на A1AT [6].

Среди дополнительных признаков, которые должны навести клиницистов на мысль о тестировании на дефицит A1AT, отмечены следующие [15]:

- эмфизема у молодого человека (возраст  $\leq 45$  лет);
- эмфизема у некурящего или минимально курящего человека;
- эмфизема, характеризующаяся преобладанием изменений в базальных отделах на рентгенограмме органов грудной клетки;
- семейный анамнез эмфиземы и / или заболеваний печени;
- бронхиальная астма, возникшая у взрослых (когда обструкция дыхательных путей не нормализуется после применения бронходилататоров);
- клинические данные или панникулит в анамнезе;
- клинические данные или история необъяснимого хронического заболевания печени.

Диагноз тяжелого дефицита A1AT устанавливается при выявлении его уровня в сыворотке  $< 57$  мг / дл (по данным нефелометрии) в сочетании с подтверждением тяжелого дефицитного генотипа (путем целевого генотипирования для распространенных вариантов) или фенотипа (методом изоэлектрического фокусирования).

Для пациентов с дефицитом A1AT функциональные тесты легких (например, спирометрия до и после бронходилататора, бодиплетизмография, диффузионная способность по монооксиду углерода) используются для оценки степени тяжести заболевания легких и мониторинга прогрессирования заболевания. Типичным функциональным признаком, связанным с дефицитом A1AT, является ограничение воздушного потока, которое со временем прогрессирует [16–17].

Визуализация органов грудной клетки используется для определения характера и степени выраженности эмфиземы и исключения других причин одышки. Как отмечалось выше, классическим паттерном эмфиземы при дефиците A1AT являются базально-преобладаю-

щие эмфизематозные изменения (см. рисунок), хотя встречаются паттерны от базально-преобладающей до апикально-преобладающей эмфиземы.

На скорость снижения функции легких сильно влияет курение. Ежегодное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) среди курильщиков составляет от 42 до 317 мл по сравнению с 44–110 мл у некурящих или бывших курильщиков [18].

## Лечение

На сегодняшний день единственным доступным специфическим средством лечения эмфиземы легких, обусловленной дефицитом  $A1AT$ , является внутривенная аугментационная ЗТ человеческим  $A1AT$ , полученным из пула донорской плазмы. Целью ЗТ является увеличение уровня  $A1AT$  в плазме и интерстиции легких и, как следствие, замедление прогрессирования эмфиземы [19–20]. Результатом ЗТ является эффективное снижение ежегодной потери легочной ткани, о чем свидетельствует оценка показателей компьютерно-томографической денситометрии в динамике [20]. Подтверждено также уменьшение скорости снижения  $ОФВ_1$  в год и статистически значимое увеличение продолжительности жизни при проведении аугментационной терапии [20].

По данным ряда исследований показано, что ЗТ способствует не только снижению частоты и уменьшению тяжести обострений ХОБЛ при дефиците  $A1AT$ , но и улучшению качества жизни пациентов согласно результатам респираторного вопросника клиники святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ), однако доказательной базы пока недостаточно.

ЗТ оказывает противовоспалительное действие, что подтверждается снижением количества нейтрофилов и уровня интерлейкина-8 в бронхиальной лаважной жидкости, уменьшением активности нейтрофильной эластазы и лейкотриена В<sub>4</sub> в мокроте. Однако ЗТ не может повлиять на провоспалительные свойства полимеров Z-типа  $A1AT$ . Таким образом, при помощи ЗТ, которая является наиболее патогенетически обоснованным методом лечения дефицита  $A1AT$ , возможно замедлить прогрессирование болезни легких.

При дефиците  $A1AT$  установлены следующие показания к ЗТ [6]:

- возраст старше 18 лет;
- фенотипы  $Pi^*ZZ$ ,  $Pi^*ZNull$ ,  $Pi^*NullNull$ ;
- редкие дефицитные фенотипы со значительным снижением уровня  $A1AT$ ;
- наличие клинических проявлений со стороны органов дыхания;
- $ОФВ_1$  – 30–65 %<sub>долж.</sub>

У пациентов с дефицитом  $A1AT$  и  $ОФВ_1 < 30$  %<sub>долж.</sub> также рекомендуется рассмотреть вопрос о внутривенной ЗТ [16]. В качестве аргументов за проведение ЗТ у пациентов данной категории выступают потенциальная возможность уменьшить смертность и замедление прогрессирования заболевания. Однако

доказательной базы для проведения ЗТ у пациентов данной категории недостаточно.

У пациентов с дефицитом  $A1AT$  с  $ОФВ_1 > 65$  %<sub>долж.</sub> решение относительно проведения ЗТ рекомендуется принимать в индивидуальном порядке с учетом потенциальной возможности замедлить прогрессирование заболевания, высокой стоимости терапии и отсутствия доказательной базы у больных данной категории [16].

Поддерживающая терапия у пациентов с эмфиземой, вызванной дефицитом  $A1AT$ , соответствует обычным рекомендациям для ХОБЛ и включает в себя легочную реабилитацию, нутритивную и дополнительную кислородную поддержку, профилактическую вакцинацию (против гриппа и пневмококковой инфекции), а также лечение инфекций нижних дыхательных путей при первых симптомах.

Медикаментозная терапия бронходилататорами (например,  $\beta$ -агонистами и антагонистами мускариновых рецепторов) и ингаляционными или пероральными глюкокортикостероидами также должна соответствовать рекомендациям для терапии ХОБЛ.

Трансплантация легких может быть рассмотрена у пациентов с прогрессирующей эмфиземой из-за тяжелого дефицита  $A1AT$ .

Аналогично трансплантация печени предусмотрена для пациентов с терминальной стадией заболевания печени. После трансплантации печени дефицит  $A1AT$  корректируется, поскольку печень от донора с нормальным фенотипом вырабатывает и секретирует  $A1AT$ .

## Заключение

Раннее выявление патологии легких, ассоциированной с дефицитом  $A1AT$ , позволит вовремя назначить патогенетически обоснованную ЗТ, что, в свою очередь, приведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов с данной патологией.

## Литература / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.11 № 323-ФЗ. Ст. 44. Медицинская помощь гражданам, которым предоставляются государственные гарантии в виде обеспечения лекарственными препаратами и специализированными продуктами лечебного питания. Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025> / Ministry of Health of the Russian Federation. [Federal Law “On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation” dated November 21, 2011 No323-FZ. Art. 44. Medical assistance to citizens who are provided with state guarantees in the form of provision of medicines and specialized medical nutrition products]. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025> (in Russian).
2. Stoller J.K., Sandhaus R.A., Turino G. et al. Delay in diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest*. 2005; 128 (4): 1989–1994. DOI: 10.1378/chest.128.4.1989.
3. Campos M.A., Wanner A., Zhang G., Sandhaus R.A. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with alpha-1-antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. *Chest*. 2005; 128 (3): 1179–1186. DOI: 10.1378/chest.128.3.1179.
4. de Serres F.J., Blanco I., Fernández-Bustillo E. PI S and PI Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide: a review of existing genetic



- epidemiological data. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2007; 67 (4): 184–208. DOI: 10.4081/monaldi.2007.476.
5. de Serres F.J. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha 1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest.* 2002; 122 (5): 1818–1829. DOI: 10.1378/chest.122.5.1818.
  6. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (7): 818–900. DOI: 10.1164/rccm.168.7.818.
  7. Black L.F., Kueppers F. Alpha1-antitrypsin deficiency in nonsmokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 117 (3): 421–428. DOI: 10.1164/arrd.1978.117.3.421.
  8. Gishen P., Saunders A.J., Tobin M.J., Hutchison D.C. Alpha 1-antitrypsin deficiency: the radiological features of pulmonary emphysema in subjects of Pi type Z and Pi type SZ: a survey by the British Thoracic Association. *Clin. Radiol.* 1982; 33 (4): 371–377. DOI: 10.1016/s0009-9260(82)80297-3.
  9. Cuvelier A., Muir J.F., Hellot M.F. et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest.* 2000; 117 (2): 415–419. DOI: 10.1378/chest.117.2.415.
  10. Sharp H.L., Bridges R.A., Krivit W., Freier E.F. Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. *J. Lab. Clin. Med.* 1969; 73 (6): 934–939. Available at: [https://www.translationalres.com/article/0022-2143\(69\)90151-6/abstract](https://www.translationalres.com/article/0022-2143(69)90151-6/abstract)
  11. Mahadeva R., Chang W.S., Dafforn T.R. et al. Heteropolymerization of S, I, and Z alpha1-antitrypsin and liver cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 1999; 103 (7): 999–1006. DOI: 10.1172/JCI4874.
  12. Franciosi A.N., Ralph J., O'Farrell N.J. et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated panniculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022; 87 (4): 825–832. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.01.074.
  13. Schievink W.I., Björnsson J., Parisi J.E., Prakash U.B. Arterial fibromuscular dysplasia associated with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Mayo Clin. Proc.* 1994; 69 (11): 1040–1043. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)61369-x.
  14. Cox D.W. Alpha 1-antitrypsin: a guardian of vascular tissue. *Mayo Clin. Proc.* 1994; 69 (11): 1123–1124. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)61385-8.
  15. Miravittles M., Dirksen A., Ferrarotti I. et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1700610. DOI: 10.1183/13993003.00610-2017.
  16. Sandhaus R.A., Turino G., Brantly M.L. et al. The diagnosis and management of alpha-1-antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2016; 3 (3): 668–682. DOI: 10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182.
  17. Buist A.S., Burrows B., Eriksson S. et al. The natural history of air-flow obstruction in PiZ emphysema. Report of an NHLBI workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127 (2): S43–45. DOI: 10.1164/arrd.1983.127.2P2.S43.
  18. Piitulainen E., Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (2): 247–251. DOI: 10.1183/09031936.99.13224799.
  19. Stoller J.K., Aboussouan L.S. Alpha1-antitrypsin deficiency. 5: Intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax.* 2004; 59 (8): 708–712. DOI: 10.1136/thx.2003.006544.
  20. McElvaney N.G., Burdon J., Holmes M. et al. Long-term efficacy and safety of  $\alpha$ 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30430-1.

Поступила: 24.01.24

Принята к печати: 13.03.24

Received: January 24, 2024

Accepted for publication: March 13, 2024

#### Информация об авторах / Authors Information

**Карчевская Наталья Анатольевна** — к. м. н., научный сотрудник, врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России» тел.: (495) 395-63-93; e-mail: [karchevskaia@mail.ru](mailto:karchevskaia@mail.ru) (SPIN: 7651-2087; Author ID: 1230264; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

**Natalia A. Karchevskaya**, Candidate of Medicine, Researcher, Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Skifosovsky Research Institute For Emergency Medicine”; Researcher, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: [karchevskaia@mail.ru](mailto:karchevskaia@mail.ru) (SPIN: 7651-2087; Author ID: 1230264; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>)

**Белевский Андрей Станиславович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии 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.: (495) 963-24-67; e-mail: [pulmobas@yandex.ru](mailto:pulmobas@yandex.ru) (SPIN-код: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

**Andrey S. Belevskiy**, Doctor of Medicine, Professor. Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: [pulmobas@yandex.ru](mailto:pulmobas@yandex.ru) (SPIN: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

#### Участие авторов

**Карчевская Н.А.** — написание текста  
**Белевский А.С.** — редактирование текста  
 Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Оба автора в равной степени участвовали в подготовке публикации, разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании, редактировании, проверке и утверждении текста статьи.

#### Authors Contribution

**Karchevskaya N.A.** — text writing  
**Belevskiy A.S.** — text editing  
 The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. Both authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing, editing, checking and approving the text of the article.

Дефицит альфа-1-антитрипсина (ДААТ) – генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови и проявляющееся в виде хронической обструктивной болезни легких, поражения печени и сосудов<sup>1</sup>



## СИМПТОМЫ<sup>1</sup>:

- |                     |                                              |
|---------------------|----------------------------------------------|
| Одышка              | Снижение толерантности к физической нагрузке |
| Хронический кашель  | Инфекции грудной клетки                      |
| Хрипы               | Рецидивирующие респираторные инфекции        |
| Хронический бронхит |                                              |

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА<sup>2</sup>

Курение, воздействие пыли и/или химических веществ увеличивают вероятность развития заболеваний легких, таких как эмфизема и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), среди лиц с дефицитом альфа-антитрипсина

## ДИАГНОСТИКА ДААТ



### КОГО ОТПРАВЛЯТЬ НА ДИАГНОСТИКУ

#### Пациенты до 50 лет:

- Эмфизема/ХОБЛ
- Астма с необратимой бронхообструкцией
- Бронхоэктазы

#### В сочетании с:

- Заболевание печени
- Родственники первой линии пациентов с ДААТ с симптомами\*



Подробности диагностической программы «Къези» можно получить по ссылке:  
**[www.Pulmoliga.ru](http://www.Pulmoliga.ru)**

#### НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

1. Клинические рекомендации «Эмфизема легких», 2021, РРО.  
2. Эмфизема легких: Монография / Под ред. Аверьянова А.В. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2009.

ООО «Къези Фармасьютикалс», Россия, 127015, г. Москва, ул. Вятская д. 27, стр. 13, 3-й этаж Бизнес-центр Фактория.  
Тел.: +7 495 967 12 12. Факс: +7 495 967 12 11. Email: [info.ru@chiesi.com](mailto:info.ru@chiesi.com)

Respi-Rus 12.09.23

Только для сотрудников здравоохранения

# Опыт работы Центра муковисцидоза Омской области

Е.Б.Павлинова<sup>1</sup>, Т.И.Сафонова<sup>2</sup>, И.А.Киришина<sup>1</sup>, Д.А.Медведева<sup>2</sup> ✉, Т.Ю.Корнеева<sup>2</sup>, Н.А.Басюкова<sup>2</sup>, А.А.Шевлякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

<sup>2</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»: 644001, Россия, Омск, ул. Куйбышева, 77

## Резюме

Муковисцидоз (МВ) — это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами нуклеотидной последовательности гена трансмембранного регулятора проводимости МВ (*CFTR*). Необходимость комплексного подхода к терапии МВ определяется полиорганным характером поражения. Наиболее эффективной моделью оказания медицинской помощи пациентам с МВ признана организация специализированных центров МВ. **Целью** исследования явилась оценка эффективности оказания специализированной медицинской помощи больным МВ в условиях Детского центра муковисцидоза Омской области (ДЦМВ Омской обл.) в 2011–2023 гг. **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ деятельности ДЦМВ по данным Национального регистра больных МВ (2011) и медицинской документации пациентов, состоявших на диспансерном учете в 2023 г. **Результаты.** Отмечено повышение среднего возраста наблюдавшихся в ДЦМВ детей с 7,1 до 10,4 года (критерий Манна–Уитни;  $p = 0,004$ ). В 2023 г. диагностика МВ осуществляется преимущественно посредством неонатального скрининга (критерий Фишера;  $p = 0,000$ ). Для клинической картины характерно доминирование смешанной формы МВ. Идентифицированы 100 % патологических аллелей, аллельная частота F508del составляет 57,8–58,9 %, при этом отмечено преобладание «тяжелых» генотипов. Установлено также значительное сокращение случаев хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* (критерий Фишера;  $p = 0,002$ ) за счет оптимизации схем антибактериальной терапии, строгого соблюдения санитарно-эпидемиологического режима, использования стационар-замещающих технологий. С 2021 г. в лечении больных применяются CFTR-модуляторы, при этом наибольшая клиническая эффективность отмечена при назначении тройной комбинации элексафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. К 180-му дню терапии объем форсированного выдоха за 1-ю секунду у детей повысился с 63,3 до 84,2 % (критерий Уилкоксона;  $p = 0,001$ ), на 33 ммоль / л снизились хлориды пота (критерий Уилкоксона;  $p = 0,0001$ ). Результаты работы ДЦМВ в 2011–2023 гг. являются следствием совершенствования подходов к оказанию специализированной медицинской помощи при МВ. **Заключение.** При создании многопрофильной команды для лечения больных МВ отмечено значительное повышение уровня оказываемой помощи и улучшение качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, *CFTR*, модуляторы трансмембранного регулятора муковисцидоза, таргетная терапия.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование проводилось без поддержки спонсоров.

**Этическая экспертиза.** Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. При внесении пациентов в Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации у каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на обработку персональных данных и сведений, составляющих врачебную тайну.

© Павлинова Е.Б. и соавт., 2024

Для цитирования: Павлинова Е.Б., Сафонова Т.И., Киришина И.А., Медведева Д.А., Корнеева Т.Ю., Басюкова Н.А., Шевлякова А.А. Опыт работы Центра муковисцидоза Омской области. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 231–237. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-231-237

# Experience of the Center for cystic fibrosis in the Omsk Region

Elena B. Pavlinova<sup>1</sup>, Tatyana I. Safonova<sup>2</sup>, Irina A. Kirshina<sup>1</sup>, Daris A. Medvedeva<sup>2</sup> ✉, Tatyana Yu. Korneeva<sup>2</sup>, Natalia A. Basyukova<sup>2</sup>, Anna A. Shevlyakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Omsk State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia

<sup>2</sup> Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Regional Children’s Clinical Hospital”: ul. Kuibysheva 77, Omsk, 644001, Russia

## Abstract

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disease caused by pathogenic variants in the nucleotide sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene. As the disease affects multiple organs, an integrated approach to the treatment is essential. The most effective model of providing medical care to patients with cystic fibrosis is the organization of specialized centers. **Aim.** To assess the effectiveness of specialized medical care for patients with cystic fibrosis in the Children’s Center for Cystic Fibrosis from 2011 to 2023. **Methods.** A comparative analysis of the Center’s activities was carried out using the National Register of Cystic Fibrosis Patients for 2011 and the medical records of patients registered for follow-up in 2023. **Results.** The average age of the children followed at the Center increased from 7.1 to 10.4 years (Mann – Whitney;  $p = 0.004$ ). In 2023, cystic fibrosis was diagnosed primarily through newborn screening (Fisher;  $p = 0.000$ ). The most common clinical picture was the mixed form of cystic fibrosis. 100% of pathological alleles were identified, the frequency of the F508del allele was 57.8 – 58.9%. A predominance of “severe” genotypes was noted. The incidence of chronic infection with *P. aeruginosa* decreased significantly (Fisher;  $p = 0.002$ ) due to the



optimization of antibacterial treatment regimens, strict adherence to the sanitary and epidemiological regulations, and the use of hospital-replacement technologies. CFTR modulators have been used in patient care since 2021. The greatest clinical efficacy was observed with the use of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor. By the 180<sup>th</sup> day of use in children, forced expiratory volume in 1 second improved from 63.3% to 84.2% (Wilcoxon;  $p = 0.001$ ), and sweat chlorides decreased by 33 mmol/l (Wilcoxon;  $p = 0.0001$ ). The results of the Center's work in 2011 – 2023 are a consequence of improved approaches to specialized medical care for cystic fibrosis. **Conclusion.** The creation of a multidisciplinary team for the treatment of patients with cystic fibrosis can significantly increase the level of care and improve the quality of life of patients.

**Key words:** cystic fibrosis, CFTR, cystic fibrosis transmembrane regulator modulators, targeted therapy.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** This study was not sponsored.

**Ethical review.** This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. When entering patients into the Register of Patients with cystic fibrosis in the Russian Federation, each patient received written voluntary informed consent for the processing of personal data and information constituting medical confidentiality.

© Pavlinova E.B. et al., 2024

For citation: Pavlinova E.B., Safonova T.I., Kirshina I.A., Medvedeva D.A., Korneeva T.Yu., Basyukova N.A., Shevlyakova A.A. Experience of the Center for cystic fibrosis in the Omsk Region. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 231–237 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-231-237

Муковисцидоз (МВ) — это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез [1]. За развитие болезни отвечают > 2 тыс. патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена трансмембранного регулятора проводимости МВ (CFTR) [1]. Следствием генетического дефекта являются дисфункции различной степени формирующего хлорный канал белка CFTR, включая нарушение синтеза протеина, его фолдинга, переноса, активации или стабильности. Данные дефекты приводят к нарушению транспорта ионов хлора через апикальную мембрану клеток экзокринных желез, что вызывает аномальное сгущение их секрета. Для МВ характерно полиорганное поражение с преимущественным вовлечением респираторной и пищеварительной систем, определяющее комплексный подход к терапии заболевания. Наиболее эффективной моделью оказания медицинской помощи пациентам с МВ признана организация специализированных центров, действующих с учетом актуальных клинических протоколов [1, 2].

Детский центр муковисцидоза Омской области (ДЦМВ Омской обл.) создан на базе пульмонологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница» (БУЗОО «ОДКБ») по приказу № 128 от 12.09.95 Главного управления здравоохранения Омской области. Основной задачей деятельности ДЦМВ является создание условий для качественной медицинской помощи больным МВ, соответствующей современным достижениям науки и практики.

Работа ДЦМВ Омской обл. строится по принципу ведения больных бригадой специалистов, прошедших подготовку по оказанию медицинской помощи при МВ. В своей деятельности ДЦМВ тесно взаимодействует с медицинскими организациями региона. Первичная медико-санитарная помощь больным МВ оказывается специалистами амбулаторно-поликлинических учреждений. Своевременное выявление детей с подозрением на МВ и их направление в ДЦМВ для обследования обеспечивается специалистами Медико-генетической консультации БУЗОО «ОДКБ» (Омск). Научное руководство ДЦМВ осуществляется кафедрой госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Федераль-

ного государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. За обеспечение жизненно важными медикаментами для стационарного и амбулаторного этапов лечения больных МВ отвечает Государственное Омское оптово-розничное производственное предприятие «Фармация». В подходе к ведению пациентов реализуется преемственность между детским и взрослым центрами МВ; взрослый центр МВ функционирует на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области» с 2010 г.

С 2011 г. центры МВ в Омской области принимают участие в составлении Национального регистра больных МВ [3]. Динамика качества оказания медицинской помощи пациентам данной категории оценивается по результатам анализа представленных в регистре сведений.

Целью исследования явилась оценка эффективности оказания специализированной медицинской помощи больным МВ в условиях ДЦМВ Омской обл. за 2011–2023 гг.

## Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ данных Национального регистра больных МВ (по Омской области) за 2011 г. и медицинской документации пациентов, наблюдаемых в ДЦМВ Омской обл. на конец 2023 г.

Диспансеризация пациентов осуществлялась в соответствии с требованиями действующих клинических рекомендаций и Национального консенсуса [1, 4]. Дети приглашались на обследование не реже 1 раза в квартал в формате однодневного стационара. Для систематизации данных специалистами ДЦМВ Омской обл. разработаны индивидуальные карты наблюдения, в которых учитывались особенности клинического обследования больных МВ. Во время диспансерного дня ребенок осматривался лечащим врачом, проводилась оценка физического развития и анализ дневника питания с коррекцией диеты при необходимости. Во время каждого визита осуществлялся контроль над качеством проведения ингаляционной и кинезиоте-

рации с использованием дыхательных тренажеров. При динамическом осмотре в обязательном порядке выполнялись общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, спирометрия (с 5 лет), микробиологическое исследование мокроты и назофарингеального мазка, копрологическое исследование с определением нейтрального жира, консультации узких специалистов при необходимости. Ежегодно проводились оральный глюкозотолерантный тест, определение 25-ОН витамина D в крови, эхокардиография сердца, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и пазух носа.

Статистическая обработка результатов осуществлялась в программе *Statistica 10.0* с использованием методов непараметрической статистики. Критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05.

## Результаты

В 2011 г. под наблюдением ДЦМВ Омской обл. находились 33 ребенка. За прошедшие 12 лет родились 26 детей, во взрослый центр МВ выбыли 15 пациентов, 5 больных умерли. Таким образом, в 2023 г. в ДЦМВ на учет состояли 39 пациентов.

Отмечено повышение среднего возраста наблюдавшихся в ДЦМВ детей с 7,1 до 10,4 лет (критерий Манна–Уитни;  $p = 0,004$ ). Имевшееся в 2011 г. преобладание больных дошкольного возраста сменилось доминированием школьников (критерий Фишера;  $p = 0,017$ ; рис. 1).

Отмечен статистически незначимый рост удельного веса совершеннолетних пациентов – с 9 (21,43 %) до 23 (37,1 %) (критерий Фишера;  $p = 0,129$ ).

Соотношение лиц женского и мужского пола не претерпело изменений: среди педиатрических

больных Омской области преобладают девочки (51,5 % – в 2011 г. и 53,8 % – в 2023 г.).

По состоянию на 2023 г. основным методом диагностики являлось выявление МВ посредством неонатального скрининга, благодаря которому диагноз был установлен у 31 (79,5 %) пациентов. В 8 (20,5 %) случаях обоснование диагноза опиралось на данные клинической картины, включая 4 младенцев с ложноотрицательными уровнями иммунореактивного трипсина. В 2011 г. наблюдалась диаметрально противоположная ситуация: посредством неонатального скрининга выявлены 10 (30,3 %) детей (критерий Фишера;  $p = 0,000$ ).

Для ДЦМВ Омской обл. характерен высокий охват пациентов генетической диагностикой – 96,9 % (2011) и 100,0 % (2023). По состоянию на 2011 г. при расширенном поиске частых мутаций в гене *CFTR* (Москва, Санкт-Петербург) как 1-м этапе исследования выявлено 55 (85,9 %) патологических аллелей. Постепенно с 2015 г. методом высокопроизводительного секвенирования (Москва, Томск) установлены генотипы 11 детей. Таким образом, к концу 2023 г. все 78 аллелей были идентифицированы (табл. 1).

За изучаемый период в клинической картине устойчиво превалировала смешанная форма МВ – от 100 (2011) до 94,9 % (2023) случаев. Легочная форма была нехарактерна для пациентов Омского региона – сохранная экзокринная функция поджелудочной железы выявлена только у 2 (5,1 %) детей, которые обходились без заместительной терапии панкреатическими ферментами.

Структура осложнений при МВ была достаточно типичной (рис. 2), за исключением значительного числа случаев аллергического бронхолегочного аспергиллеза в 2011 г. (критерий Фишера;  $p = 0,039$ ).

Бактериальный мониторинг мокроты и назофарингеального мазка проводился в обязательном по-

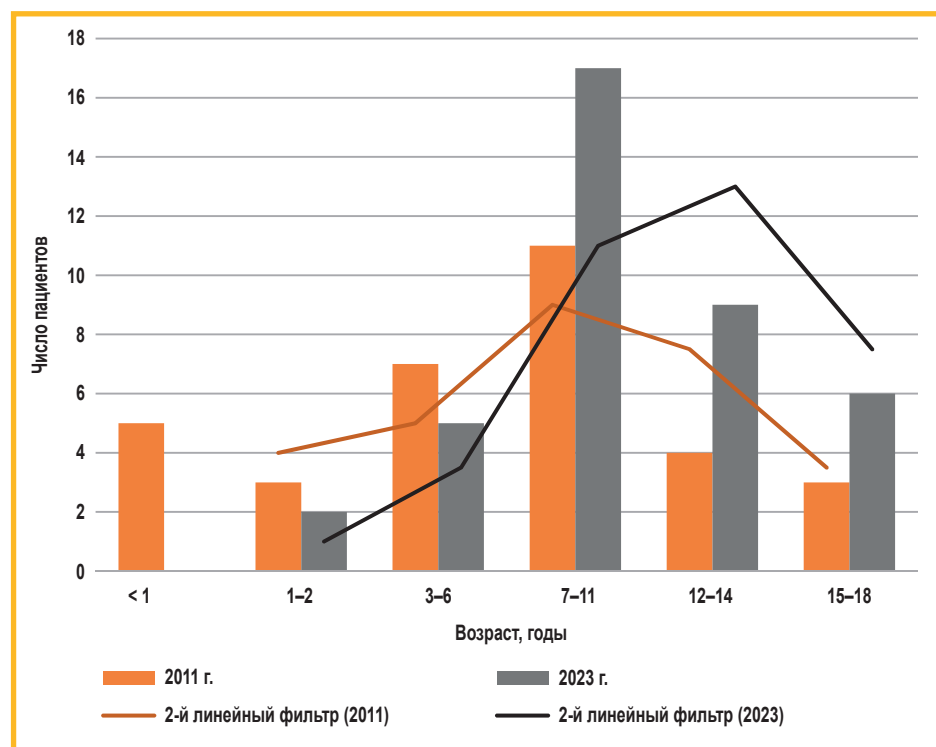


Рис. 1. Распределение пациентов Детского центра муковисцидоза Омской области в зависимости от возраста в 2011 и 2023 гг.

Figure 1. Distribution of patients at the Omsk region Children's cystic fibrosis center by age in 2011 and 2023

Таблица 1  
Генетические варианты гена CFTR у детей с муковисцидозом (Омская область)

Table 1  
Genetic variants of the CFTR gene in children with cystic fibrosis (Omsk Region)

| № | 2011 г.            |               | 2023 г.                                                                 |               |
|---|--------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------|
|   | аллель             | %             | аллель                                                                  | %             |
| 1 | F508del            | 57,8          | F508del                                                                 | 58,9          |
| 2 | CFTRdele2,3 (21kb) | 10,9          | CFTRdele2,3 (21kb)                                                      | 11,5          |
| 3 | G542X              | 7,8           | G542X                                                                   | 3,9           |
| 4 | 2184insA           | 6,3           | 2184insA, N1303K, E92K, W1310X, 711+5G>A, R334W                         | По 2,6 каждый |
| 5 | 2143delT, N1303K   | По 1,6 каждый | 2143delT, 4015delA, 2789+5G>A, L138ins, L732X, с.1301C>G, R1066C, R347P | По 1,3 каждый |

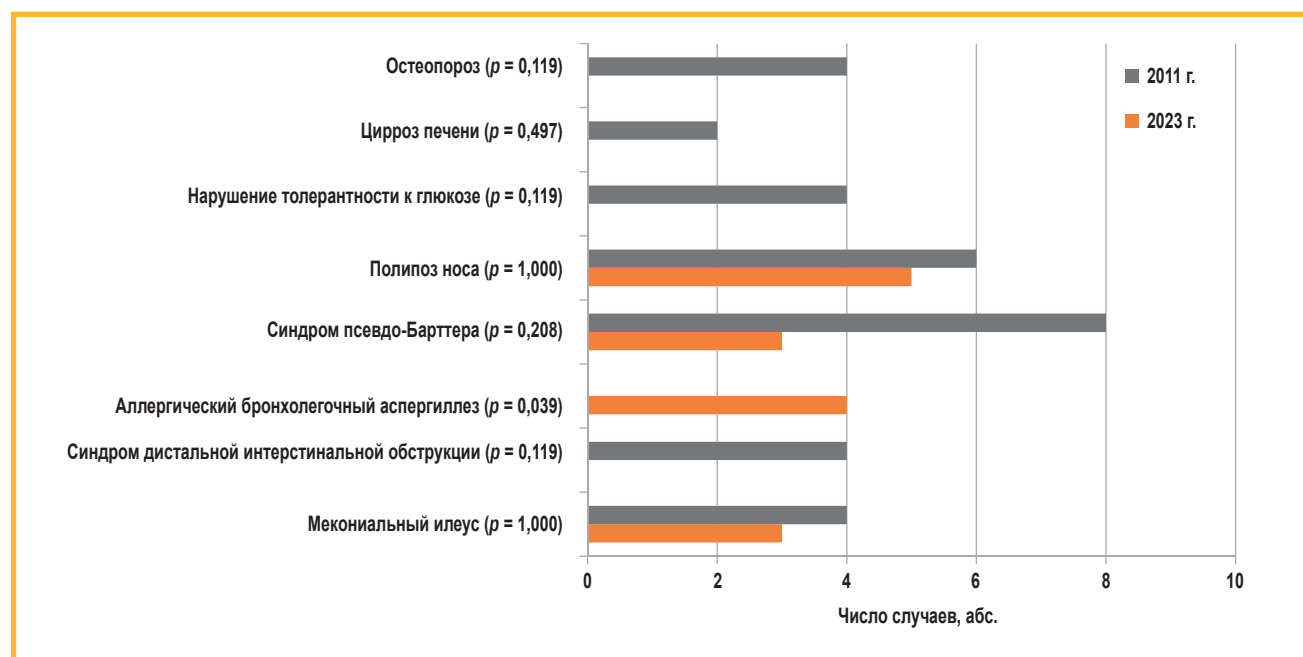


Рис. 2. Осложнения у больных муковисцидозом в 2011 и 2023 гг.

Figure 2. Complications of cystic fibrosis in 2011 and 2023

рядке у всех больных МВ 1 раз в 3 мес. [1]. Наиболее часто выделяемыми патогенами были *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 3). В динамике отмечено значительное сокращение случаев хронической инфекции *P. aeruginosa* (критерий Фишера;  $p = 0,002$ ), установлен тренд на улучшение диагностики метициллин-устойчивых штаммов *S. aureus* (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA).

Улучшение контроля над хронической синегнойной инфекцией достигнуто в т. ч. за счет повышения доступности регулярных курсов ингаляционной антибактериальной терапии. В 2011 г. тобрамицин назначен 11 (33,3 %) больным, к 2023 г. их число возросло до 24 (64,5 %) (критерий Фишера;  $p = 0,020$ ), при этом 11 (28 %) пациентам с резистентной хронической инфекцией *P. aeruginosa* и / или высевом *Achromobacter spp.* назначались ингаляции колестиметата натрия.

Недостаточное обеспечение в 2011 г. ингаляционным тобрамицином служило косвенной причиной высокой потребности больных в курсах внутривенной антибактериальной терапии – 32 (96,9 %) пациента.

Повышение доступности ингаляционных антибактериальных препаратов повлекло за собой сокращение объемов внутривенного введения препаратов (до 15 (38,5 %) пациентов в 2023 г.) (критерий Фишера;  $p = 0,000$ ).

С переориентацией на стационар-замещающие технологии в ДЦМВ Омской обл. нарабатан опыт проведения внутривенной антибактериальной терапии на дому. Первое успешное применение парентеральных антибактериальных препаратов в домашних условиях состоялось в 2018 г. у 3 пациентов, в 2023 г. процедуру получили 9 пациентов (6 из них – мальчики; средний возраст – 12,8 года).

Все дети страдали смешанной формой МВ. У 7 больных выявлена хроническая инфекция *P. aeruginosa*, у 2 детей высев носил интермиттирующий характер.

Первое введение препарата обязательно осуществлялось в условиях однодневного стационара с предварительным осмотром пациента специалистом. Пациенты и их родители имели возможность как дистанционной, так и очной консультации с лечащим врачом.



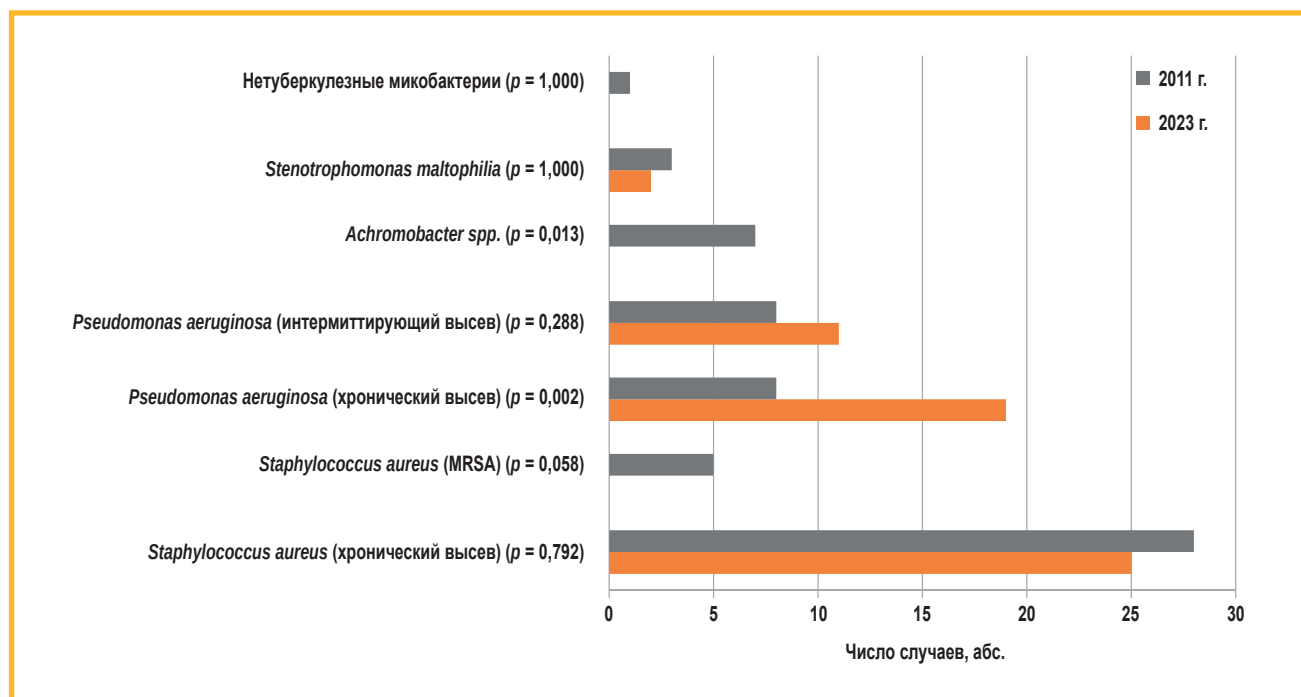


Рис. 3. Микробиологический профиль у больных муковисцидозом в 2011 и 2023 гг.

Примечание: MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-устойчивые штаммы *S. aureus*.

Figure 3. Microbiological profile of cystic fibrosis patients in 2011 and 2023

Осмотр врача и медицинской сестры проводился 1 раз в 7–10 дней.

На фоне лечения в домашних условиях обострения легочного синдрома отсутствовали, z-score индекса массы тела (ИМТ) увеличился на 0,11 (критерий Уилкоксона;  $p = 0,575$ ). Стабильное состояние пациентов подтверждено результатами лабораторных исследований:

- средний уровень лейкоцитов составил  $6,8 \times 10^9 / \text{л}$ ;
  - С-реактивный белок – 0,12 мг / дл (норма –  $\leq 1,0$ ).
- Отмечена также тенденция к улучшению микробиологического профиля (критерий Фишера;  $p = 0,057$ ):
- трансформация хронической синегнойной инфекции в интермиттирующую ( $n = 4$ );
  - полная элиминация *P. aeruginosa* ( $n = 3$ );
  - снижение выделения возбудителя ( $n = 1$ ).

С 2021 г. 25 (64,1 %) пациентов ДЦМВ Омской обл. получают таргетную терапию препаратами элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор; 5 (12,8 %) – ивакафтор + лумакафтор.

Опыт ведения пациентов продемонстрировал неравнозначную клиническую эффективность CFTR-модуляторов (табл. 2).

Среди пациентов, получающих препарат ивакафтор + лумакафтор, значимого улучшения функции внешнего дыхания не выявлено ( $p = 0,465$ ). В среднем уровень хлоридов пота при оценке методом проводимости системой *Macroduct* в комплексе с потовым анализатором *Sweat-Chek* снижался на 11 ммоль / л ( $p = 0,067$ ). Значимых изменений нутритивного статуса не выявлено, ИМТ увеличился на 1 %.

Отмечено снижение в среднем на 33 ммоль / л уровня хлоридов пота у всех пациентов, принимающих элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор ( $p = 0,0001$ ). Зарегистрировано уменьшение степени тяжести обструктивных нарушений с приростом объема форсированного выдоха за 1-ю секунду до 19 % ( $p = 0,001$ ). В ходе наблюдения значимого роста z-score ИМТ не установлено, ИМТ увеличился на 4 % ( $p = 0,071$ ).

Таблица 2  
Клиническая эффективность CFTR-модуляторов (180-й день терапии)

Table 2  
Clinical efficacy of CFTR modulators (the 180<sup>th</sup> day of therapy)

| Параметр (средние значения) | Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор |            |              | Ивакафтор + лумакафтор |            |              |
|-----------------------------|---------------------------------------------------|------------|--------------|------------------------|------------|--------------|
|                             | 0-й день                                          | 180-й день | p Уилкоксона | 0-й день               | 180-й день | p Уилкоксона |
| Потовый тест, ммоль / л     | 100                                               | 67         | 0,0001       | 111                    | 99         | 0,067        |
| ОФВ <sub>1</sub> , %        | 63,3                                              | 84,2       | 0,001        | 68,8                   | 65,8       | 0,465        |
| Z-score ИМТ                 | -0,39                                             | -0,13      | 0,071        | -0,65                  | -0,81      | 0,715        |

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ – индекс массы тела.

## Обсуждение

Результаты работы ДЦМВ Омской обл. за истекший период являются следствием совершенствования подходов к оказанию специализированной медицинской помощи больным.

Ранняя диагностика МВ посредством неонатального скрининга прочно внедрена в современную клиническую практику. Несмотря на очевидные преимущества программы, клиницисту всегда следует помнить о возможности получения ложноотрицательного результата, что обуславливает необходимость сохранения настороженности в отношении МВ у детей с характерными клиническими симптомами.

Для пациентов ДЦМВ Омской обл. характерен устойчивый, типичный для населения Сибирского федерального округа спектр лидирующих по распространности патогенных вариантов гена *CFTR*, как и преобладание «тяжелых» генотипов с развитием панкреатической недостаточности [5]. Совершенствование методов генетической диагностики позволяет 3-кратно расширить перечень идентифицированных аллелей (с 6 до 18) и закладывает основу для терапии *CFTR*-модуляторами.

Значительное внимание уделено достижению контроля над респираторной инфекцией. Вспышки заболеваемости тем или иным патогеном зачастую являются следствием пренебрежения санитарно-противоэпидемическими нормативами, установленными как для больных МВ, так и для медицинских организаций [4]. В ДЦМВ Омской обл. проводится индивидуальный микробиологический мониторинг каждого больного, обеспечивается строгое разделение потоков амбулаторных и стационарных пациентов с учетом их доминирующей микрофлоры, проводится просветительская работа, при высеве высокопатогенных микроорганизмов назначается интенсивная антибактериальная терапия. Определенный вклад вносит также утверждение четких критериев диагностики хронической синегнойной инфекции у детей, что позволяет актуализировать диагноз [4].

Рациональное применение ингаляционных внутривенных антисинегнойных препаратов, сокращение времени пребывания в больничном учреждении за счет внедрения стационар-замещающих технологий являются важными элементами при эрадикации хронической инфекции *P. aeruginosa*. Элиминация *S. aureus* менее успешна за счет длительного персистирования микроорганизма в дыхательных путях [6]. Настораживает рост случаев диагностики MRSA, однако не исключается и вероятность повышения осведомленности клиницистов о методах выявления данного патогена.

Открытие и успешное внедрение *CFTR*-модуляторов можно считать прорывом в терапии МВ, но эффективность этих препаратов неуниверсальна и ограничена конкретными классами мутаций [2]. На настоящий момент нет таргетной терапии, которая была бы эффективна в отношении редких патогенных вариантов *CFTR* [7].

Результирующим вектором работы ДЦМВ Омской обл. является смещение возрастной кривой вправо. Данная особенность стала следствием повышения выживаемости детей с МВ за счет снижения смертности в критические возрастные периоды младенчества и пубертата. Обращает на себя внимание и факт снижения числа случаев рождения новых больных МВ. Вероятно, это достигнуто за счет просвещения родителей из «ядерных» семей и проведения активной пренатальной диагностики.

## Заключение

Эффективность оказания специализированной медицинской помощи больным МВ определяется комплексным подходом к диагностике и лечению заболевания. Достижение данного результата невозможно без функционирования центров МВ, позволяющих аккумулировать знания и навыки специалистов различных направлений. Уровень оказываемой помощи и качество жизни пациентов значительно повышается при создании многопрофильной команды для лечения больных с МВ.

## Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2?ysclid=ltprux0qqcj90886013](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2?ysclid=ltprux0qqcj90886013) [Дата обращения: 28.02.24].
2. Bell S.C., Mall M. A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
3. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации 2011 год. *Пульмонология*. 2014. Приложение. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr\\_end\\_2011.pdf?ysclid=ltprv0oo-qgk81369922](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf?ysclid=ltprv0oo-qgk81369922)
4. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». 2-е изд. М.; 2019. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogram.pdf?ysclid=ltprv5psoun562052220> [Дата обращения: 28.02.24].
5. Кондратьева Е.И., Кондакова Ю.А., Назаренко Л. П. и др. Клинико-эпидемиологические характеристики больных муковисцидозом, проживающих на территории Сибирского федерального округа, по данным национального регистра (2017). *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 764–775. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-764-775.
6. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. и др. Эпидемиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16 (6): 5–13. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-5-13.
7. Clancy J.P., Cotton C.U., Donaldson S.H. et al. CFTR modulator theratyping: current status, gaps and future directions. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (1): 22–34. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.

Поступила: 29.12.23

Принята к печати: 11.03.24

## References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis]. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2?ysclid=ltprux0qqcj90886013](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2?ysclid=ltprux0qqcj90886013) [Accessed: February 28, 2024] (in Russian).
2. Bell S.C., Mall M. A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.

3. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation 2011]. *Pul'monologiya*. 2014. Suppl. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr\\_end\\_2011.pdf?ysclid=ltpv0ooqgk81369922](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf?ysclid=ltpv0ooqgk81369922) (in Russian).
4. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. 2<sup>nd</sup> Edn. Moscow; 2019. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf?ysclid=lt-pv5psoun562052220> [Accessed: February: 28, 2024] (in Russian).
5. Kondratyeva E.I., Kondakova Yu.A., Nazarenko L.P. et al. [Clinical and epidemiological characteristics of cystic fibrosis patients living in the Siberian Federal District, according to the National Register (2017)]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 764–775. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-764-775 (in Russian).
6. Shaginyan I.A., Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R. et al. [Epidemiological features of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2017; 16 (6): 5–13. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-5-13 (in Russian).
7. 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/S2213-2600(19)30337-6.

Received: December 29, 2023

Accepted for publication: March 11, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

**Павлинова Елена Борисовна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования 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 (SPIN: 3129-9420)

**Elena B. Pavlinova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics with a course of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Omsk State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (3812) 36-28-35; e-mail: 123elena@mail.ru (SPIN: 3129-9420)

**Сафонова Татьяна Ивановна** — заведующая пульмонологическим отделением с центром муковисцидоза Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 37-30-68; e-mail: tatyanasafonova66@mail.ru (SPIN: 3917-6615)

**Tatyana I. Safonova**, Head of the Pulmonology Department with the Cystic Fibrosis Center, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Regional Children’s Clinical Hospital”; tel.: (3812) 37-30-68; e-mail: tatyanasafonova66@mail.ru (SPIN: 3917-6615)

**Киришина Ирина Алексеевна** — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 36-28-35; e-mail: kirshina-irina@mail.ru (SPIN: 1020-1148)

**Irina A. Kirshina**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics with a course of additional professional education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Omsk State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (3812) 36-28-35; e-mail: kirshina-irina@mail.ru (SPIN: 1020-1148)

**Медведева Дарья Александровна** — врач-пульмонолог, педиатр пульмонологического отделения с центром муковисцидоза Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 37-30-68; e-mail: dariabel7@gmail.com

**Daria A. Medvedeva**, Pulmonologist, Pediatrician, Pulmonology Department with the Cystic Fibrosis Center, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Regional Children’s Clinical Hospital”; tel.: (3812) 37-30-68; e-mail: dariabel7@gmail.com

**Корнеева Татьяна Юрьевна** — врач-пульмонолог, педиатр пульмонологического отделения с центром муковисцидоза Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 37-30-68; e-mail: korneeva.tu83@gmail.com

**Tatyana Yu. Korneeva**, Pulmonologist, Pediatrician, Pulmonology Department with the Cystic Fibrosis Center, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Regional Children’s Clinical Hospital”; tel.: (3812) 37-30-68; e-mail: korneeva.tu83@gmail.com

**Басюкова Наталья Александровна** — врач-пульмонолог, педиатр пульмонологического отделения с центром муковисцидоза Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 37-30-68; e-mail: natasha-b91@mail.ru

**Natalia A. Basyukova**, Pulmonologist, Pediatrician, Pulmonology Department with the Cystic Fibrosis Center, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Regional Children’s Clinical Hospital”; tel.: (3812) 37-30-68; e-mail: natasha-b91@mail.ru

**Шевлякова Анна Александровна** — врач-пульмонолог, педиатр пульмонологического отделения с центром муковисцидоза Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 37-30-68; e-mail: aashevlyakova@mail.ru

**Anna A. Shevlyakova**, Pulmonologist, Pediatrician, Pulmonology Department with the Cystic Fibrosis Center, Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region “Regional Children’s Clinical Hospital”; tel.: (3812) 37-30-68; e-mail: aashevlyakova@mail.ru

### Участие авторов

**Павлинова Е.Б.** — утверждение окончательного варианта статьи  
**Сафонова Т.И.** — доработка статьи

**Киришина И.А.** — сбор и обработка материала, написание текста

**Медведева Д.А.** — сбор и обработка материала, написание текста

**Корнеева Т.Ю.** — редактирование текста

**Басюкова Н.А.** — редактирование текста

**Шевлякова А.А.** — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

### Authors Contribution

**Pavlinova E.B.** — approval of the final version of the article

**Safonova T.I.** — revision of the article

**Kirshina I.A.** — collecting and processing of the material, writing the text

**Medvedeva D.A.** — collection and processing of the material, writing the text

**Korneeva T.Yu.** — text editing

**Basyukova N.A.** — text editing

**Shevlyakova A.A.** — text editing

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.



# Врожденная альвеолярная дисплазия и альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен: клинико-морфологические сопоставления

Д.Ю.Овсянников<sup>1,2</sup>, В.П.Мирошниченко<sup>2</sup>, И.С.Давыдов<sup>1</sup> ✉, М.А.Абрамян<sup>1,2</sup>, В.В.Горев<sup>2</sup>, А.Г.Талалаев<sup>2</sup>, Ю.И.Семина<sup>2</sup>, В.А.Стрельникова<sup>1,2</sup>, Е.Л.Туманова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»: 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1 / 9

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

## Резюме

Врожденная альвеолярная дисплазия (ВАД) и альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен (АКД / АРЛВ) — редкие генетически детерминированные интерстициальные заболевания легких у младенцев, манифестирующие в первые часы / сутки после рождения. Патология характеризуется летальным исходом и обычно диагностируется при аутопсии. **Целью** работы явилось рассмотрение клинических проявлений и патоморфологической картины ВАД и АКД / АРЛВ на основании клинических наблюдений новорожденных, получавших искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), терапию в связи с высокой легочной гипертензией (ЛГ), экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО). Приведена клинико-анамнестическая характеристика пациентов. Рассмотрены результаты прижизненных методов визуализации, аутопсийного исследования с применением световой микроскопии и рутинных методов окраски микропрепаратов, иммуногистохимических методов. При оценке данных гистологического исследования подробно описаны морфологические изменения в легких, характерные для ВАД и АКД / АРЛВ. **Заключение.** Данные патологоанатомического исследования играют решающую роль при диагностике ВАД и АКД / АРЛВ, которые необходимо заподозрить у новорожденных с дыхательной недостаточностью, тяжелой ЛГ в случае неэффективности ИВЛ, ингаляций оксида азота и ЭКМО.

**Ключевые слова:** врожденная альвеолярная дисплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен, диффузные нарушения развития легких, легочная гипертензия, новорожденные, патологическая анатомия.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** От законных представителей пациентов получено разрешение на публикацию клинических наблюдений.

© Овсянников Д.Ю. и соавт., 2024

Для цитирования: Овсянников Д.Ю., Мирошниченко В.П., Давыдов И.С., Абрамян М.А., Горев В.В., Талалаев А.Г., Семина Ю.И., Стрельникова В.А., Туманова Е.Л. Врожденная альвеолярная дисплазия и альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен: клинико-морфологические сопоставления. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 238–247. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-238-247

# Congenital alveolar dysplasia and alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: clinical and anatomical comparisons

Dmitry Yu. Ovsyannikov<sup>1,2</sup>, Vladimir P. Miroshnichenko<sup>2</sup>, Igor S. Davydov<sup>1</sup> ✉, Mikhail A. Abrahamyan<sup>1,2</sup>, Valery V. Gorev<sup>2</sup>, Alexander G. Talalaev<sup>2</sup>, Yulia I. Semina<sup>2</sup>, Valeria A. Strelnikova<sup>1,2</sup>, Elena L. Tumanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”: 4th Dobryninskiy per. 1/9, Moscow, 119049, Russia

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Congenital alveolar dysplasia (CAD) and alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins (ACD/MPV) are rare genetically determined interstitial lung diseases in infants that manifest in the first hours to days after birth, have fatal outcome and are usually diagnosed at autopsy. **The aim** of this work was to consider the clinical manifestations and pathomorphologic picture of CAD and ACD/MPV based on clinical

observations of newborns who were on a ventilator, received therapy for high pulmonary hypertension and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). The clinical characteristics and medical history of the patients are described. The results of lifetime imaging methods, autopsy examinations with light microscopy and the use of routine staining methods of micro-preparations as well as immunohistochemical methods are considered. Morphologic changes in the lungs characteristic of CAD and ACD/MPV are described in detail in the analysis of histologic examination data. **Conclusion.** The pathoanatomical examination data are of crucial importance for the diagnosis of CAD and ACD/MPV, which must be suspected in newborns with respiratory insufficiency and severe pulmonary hypertension when ventilation, inhalation of nitric oxide and ECMO are ineffective.

**Key words:** congenital alveolar dysplasia, alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins, diffuse lung development disorders, pulmonary hypertension, newborns, pathological anatomy.

**Conflict of interest.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Funding.** There was no sponsorship or financial support for the article.

**Ethical review.** Permission has been obtained from the legal representatives of the patients to publish the clinical data.

© Ovsyannikov D.Yu. et al., 2024

For citation: Ovsyannikov D.Yu., Miroshnichenko V.P., Davydov I.S., Abramyan M.A., Gorev V.V., Talalayev A.G., Semina Yu.I., Strel'nikova V.A., Tumanova E.L. Congenital alveolar dysplasia and alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: clinical and anatomical comparisons. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 238–247 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-238-247

Согласно современной классификации, в понятие «диффузные нарушения развития легких» включены такие патологии, как врожденная альвеолярная дисплазия (ВАД), альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен (АКД / АРЛВ), или врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия (ВАКД). Указанные заболевания специфичны для детского возраста [1]. Их формирование связано с нарушением первичных молекулярных механизмов легочного и / или сосудистого развития. При АКД / АРЛВ выявляется персистенция макрофагов с рецепторами ангиопоэтинов TIE2 в просвете альвеол. Это объясняется тем, что гипоксия ткани легкого активирует TIE2-рецепторы эндотелиальных клеток, приводя к адгезии циркулирующих макрофагов, и, как следствие, их дальнейшей миграции из альвеолярных перегородок в просвет альвеол. Процесс активации рецепторов, адгезии макрофагов и их миграции опосредованно запускает инвагинационный ангиогенез — из одного сосуда при инвагинации его стенки образуется второй сосуд, формируя тем самым абберантный тип кровоснабжения [2, 3].

Клинически данные патологические состояния проявляются тяжелым респираторным дистресс-синдромом у доношенных новорожденных в первые часы жизни, сопровождающимся высокой легочной гипертензией (ЛГ) / легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), часто сочетаются с врожденными пороками развития (ВПР), рефрактерны к любым терапевтическим вмешательствам. Рентгенологически определяется диффузное снижение прозрачности легочной ткани, свойственное респираторному дистресс-синдрому [4].

При ВАД по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявляются грубое нарушение архитектоники легочной паренхимы, диффузные ретикулярные изменения, отражающие неравномерное утолщение междолькового интерстиция с кистозной перестройкой паренхимы легкого. У детей с АКД / АРЛВ при КТ обычно обнаруживаются разнообразные изменения: двусторонние диффузные участки уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла», диффузное нарушение архитектоники легких с мелкосетчатой деформацией и грубыми

уплотнениями перибронхиального, периваскулярного и междолькового интерстиция, обеднение сосудистого рисунка, плевропультмональные спайки и множественные участки вздутия [5].

Диагноз подтверждается данными биопсии или аутопсии [6]. При ВАД по результатам гистологического исследования определяется, по выражению *Н.Е. MacMahon*, впервые описавшего данную патологию в 1947 г., «... очень мало альвеол и очень много интерстициальной ткани» [7]. Немногочисленные альвеолы при ВАД имеют большие размеры, альвеолярные перегородки утолщены и содержат примитивную мезенхиму без зрелых коллагеновых волокон, отмечается обилие кровеносных сосудов, при этом бронхиальный эпителий хорошо дифференцирован, альвеолы деформированы за счет утолщения и фибрирования междольковых перегородок, выстланы альвеолоцитами II типа [5, 6]. Морфологические изменения при АКД / АРЛВ включают толстостенные альвеолярные перегородки, нарушение ангиогенеза микроциркуляторного русла, гипертрофию мышечного слоя с фиброзом мелких и средних легочных артерий [2, 3]. Типичными признаками АКД / АРЛВ являются нарушение развития легочной доли (остановка внутриутробного развития на поздней каналикулярной или ранней саккулярной стадиях) и изменение положения легочных вен (вены располагаются параллельно ветвям легочной артерии, объединены общей адвентицией, встречаются анастомозы) [4, 5]. «Смещенные легочные вены» представляют собой преацинарные шунтирующие сосуды между системными и легочными сосудами [8]. У пациентов с АКД / АРЛВ возможны участки легкого с нормальной капиллярной сетью, что создает диагностические трудности при гистологическом исследовании, определяет возможность развития менее тяжелой, иногда отсроченной после рождения, манифестации заболевания [9]. Сравнительная характеристика вариантов диффузных нарушений развития легких представлена в таблице. Для более точной диагностики диффузных нарушений развития легких целесообразно использовать полногеномное секвенирование [10]. Вместе с тем отрицательный результат генетического исследова-

**Таблица**  
**Клинические, гистологические и генетические особенности диффузных нарушений развития легких [10]**  
**Table**  
**Clinical, histological and genetic features of diffuse disorders of lung development [10]**

| Показатели                         | ВАД                                        | АКД / АРЛВ                 |
|------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|
| Код по МКБ-10                      | Q33.6                                      | Q33.6                      |
| Код по МКБ-11                      | LA75.2                                     | CB04.0                     |
| <b>Клинические особенности</b>     |                                            |                            |
| ЗВУР плода                         | +                                          | –                          |
| Гестационный возраст               | Доношенные 50 %                            | Доношенные > 90 %          |
| Манифестация симптомов             | 24–48 ч                                    | 24–48 ч                    |
| Исход заболевания                  | Смерть в первые недели, некоторые выживают | Смерть в первые часы / дни |
| Гипоксемия                         | Умеренная                                  | Рефрактерная               |
| Респираторный ацидоз               | –                                          | +                          |
| ЛАГ                                | +                                          | +                          |
| <b>Генетические особенности</b>    |                                            |                            |
| Ген                                | <i>TBX4, FGF10</i>                         | <i>FOXF1</i>               |
| Тип наследования                   | Аутосомно-рецессивный                      | Аутосомно-доминантный      |
| <b>Гистологические особенности</b> |                                            |                            |
| Фаза развития легкого              | Каналикулярная / ранняя сакулярная         | Каналикулярная             |
| Альвеолы                           | Не до конца сформированы                   | +                          |
| Ацинарные структуры                | Симплификация, снижено количество          | +                          |
| Смещение легочных вен              | –                                          | +                          |
| Лимфангиозктазия                   | Редко                                      | +                          |
| <b>Внепочечные пороки развития</b> |                                            |                            |
| Желудочно-кишечный тракт           | +                                          | +                          |
| Мочеполовая система                | +                                          | +                          |
| Сердечно-сосудистая система        | +                                          | +                          |
| Костно-мышечная система            | +                                          | –                          |
| ЛОР-органы                         | +                                          | –                          |
| Кожа                               | +                                          | –                          |
| Лицевой дисморфизм                 | –                                          | –                          |

Примечание: ВАД – врожденная альвеолярная дисплазия; АКД / АРЛВ – альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен; МКБ – Международная классификация болезней; ЗВУР – задержка внутриутробного роста; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

ния не исключает диагноза при наличии гистопатологических изменений.

Процедура экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), как и использование ингаляционного оксида азота (iNO), не приводят к долговременной выживаемости при диффузных нарушениях развития легких, хотя при обеспечении вентиляционной поддержки и ЭКМО продолжительность жизни может достигать нескольких недель, редко – месяцев. Имеются единичные наблюдения атипичной или отсроченной клинической манифестации АКД / АРЛВ, выживания младенцев с данным заболеванием, перенесших трансплантацию легких в возрасте 4–20 мес. [11, 12].

Представлены клинические наблюдения за пациентами ( $n = 2$ ) с ВАД и АКД / АРЛВ, получавшими ЭКМО, у которых наступил летальный исход в неонатальном периоде. Диагноз верифицирован при аутопсии.

### Клиническое наблюдение № 1

Пациент М. родился 28.03.23. Ребенок от 11-й беременности, 3 из которых закончились выкидышами на раннем сроке (до 5 нед. гестации, пол детей неизвестен), 1 – антенатальной гибелью плода (мальчик) на 20-й неделе, 7 – родами (в 2006 г. родился мальчик, роды на 27-й неделе гестации, множественные ВПР; в 2008 г. родился мальчик, роды срочные, летальный исход на 2-е сутки; в 2009, 2011, 2017 г. родились девочки, роды срочные, дети здоровы; в 2019 г. родился мальчик, роды срочные, на 10-й минуте после рождения произошла остановка дыхания, находился длительно в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), на данный момент жив, развивается по возрасту, хронической патологии органов дыхания не отмечено; в 2023 г. – обследуемый пациент М.).

Матери 41 год, беременность и роды протекали без патологии. Ребенок доношенный, масса тела при рождении – 3 610 г, длина тела – 53 см, оценка по шкале Апгар – 7 / 7 баллов. На 8-й минуте жизни возник цианоз,



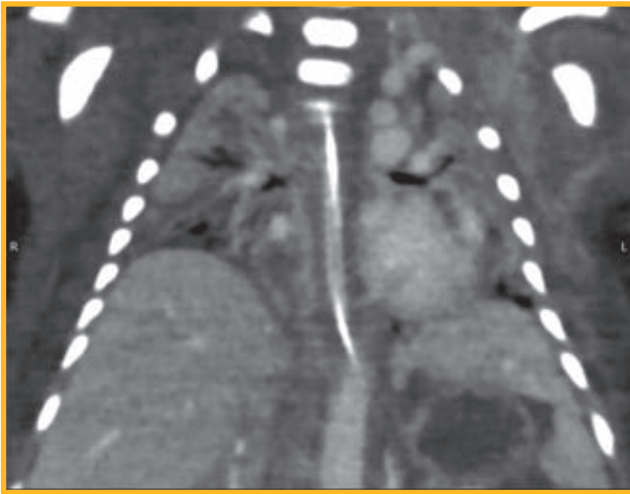


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением пациента М. Отмечается практически полное отсутствие воздушных участков легочной ткани

Figure 1. Computer tomogram scan of the thoracic cavity organs with intravenous contrast enhancement, patient M. Air spaces are almost absent in the lung tissue.

нарастала дыхательная недостаточность; ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в ОРИТН, затем (29.03.23) — в блок интенсивной терапии отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». У ребенка нарастала сердечно-легочная недостаточность с развитием лактат-ацидоза, тяжелой ЛГ, систолическое давление в легочной артерии по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), оцененное по скорости трикуспидальной регургитации, составило 60 мм рт. ст. Проведена комплексная терапия iNO, силденафилом, бозентаном — без эффекта. По данным ЭхоКГ также диагностированы открытый артериальный проток, межпредсердное сообщение. Выполнена КТ ОГК с контрастированием, по данным которой выявлено практически полное отсутствие воздушных участков легочной ткани, при этом исключены ВПР трахеи и бронхов (рис. 1).

Лабораторных данных (нормальный уровень лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка, отрицательные результаты посевов, серологических тестов), подтверждающих врожденную пневмонию и иную перинатальную инфекцию, не получено. 29.03.23 проведено подключение веноартериальной ЭКМО югулярным доступом. Проявления сердечной недостаточности носили вторичный характер на фоне выраженной гипоксемии, гиперкапнии и рефрактерной к терапии ЛГ. Проведение ЭКМО осложнилось преренальной анурией, острой почечной и острой печеночной недостаточностью. Состояние оставалось крайне тяжелым, прогрессировала сердечно-легочная недостаточность, которая и явилась непосредственной причиной смерти в возрасте 18 суток.

По результатам аутопсии установлен диагноз ВАД. Степень зрелости легких не соответствовала возрасту. Межальвеолярные перегородки были диффузно утолщены, отмечено наличие большого количества мезенхимы, которую сопровождали многочисленные капилляры (CD31), также были определены начальные признаки фибрирования (при окраске на трихром

по Массону). В просвете некоторых альвеол и бронхов отмечено небольшое количество полиморфно-ядерных лейкоцитов и десквамированный эпителий. Альвеоларно-радиальный счет составил 3–4 альвеолы до респираторной бронхиолы. Определялись эмфизематозно расширенные альвеолы, распространенные участки ателектазов. Гистологическая картина легких была сравнительно однородна, большинство полей зрения занимали преальвеолярные пространства с толстостенными перегородками, двойным слоем капилляров, без формирования альвеолокапиллярных мембран, что было верифицировано на основании экспрессии CD31 (рис. 2А). В немногочисленных полях зрения визуализировались тонкостенные перегородки с одним слоем капилляров по экспрессии CD31 (см. рис. 2В). Дифференцированные альвеолоциты I типа наиболее распространены в субплевральных областях, в толще легочной ткани дифференцировка была нарушена согласно экспрессии цитокератина-7 (СК7, см. рис. 2С, D). Отличительной чертой данного наблюдения явилась диффузная экспрессия напси-на А (до 10 % при норме 1–2 %), визуализирующая большое количество сурфактант-продуцирующих клеток (см. рис. 2Е, F).

Вероятно, такая реакция является компенсаторно-приспособительной. Отсутствовал хрящевой каркас бронхов среднего калибра, морфологические изменения стенок мелких легочных артерий соответствовали 1–2-й стадии по классификации Хита–Эдвардса [13].

Морфологическими находками явились также широко открытый артериальный проток (0,8 см), открытое овальное окно (0,6 см), распространенные ателектазы и эмфизема легких, гипертрофия миокарда правого и левого желудочков сердца, субтотальная энцефаломалиция, острый панкреатит, фиброз и холестаз печени, общее венозное полнокровие, анасарка, асцит, отек мягких мозговых оболочек и вещества головного мозга.

## Клиническое наблюдение № 2

Девочка С., доношенная, от 1-й беременности, масса тела при рождении — 3 800 г, длина тела — 52 см, роды домашние. Матери 18 лет, в женской консультации не наблюдалась. На 1-е сутки жизни 23.07.23 госпитализирована в ОРИТН Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» с последующим переводом в блок интенсивной терапии отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии в крайне тяжелом нестабильном состоянии в связи с выраженной артериальной гипоксемией, подозрением на цианотический врожденный порок сердца (ВПС). ВПС по данным ЭхоКГ был исключен.

При осмотре обращали на себя внимание признаки дыхательной и сердечной недостаточности на фоне высокой ЛГ (систолическое давление в легочной артерии — 65 мм рт. ст.), гипербилирубинемии. По данным пульсоксиметрии — десатурация до 30–40 %, несмотря на агрессивную респираторную поддержку, кислородотерапию, ЛАГ-специфическую терапию (iNO, силденафил, бозентан). По данным обзорной рентгенограммы ОГК выявлено обеднение легочного рисунка в периферических отделах (рис. 3).

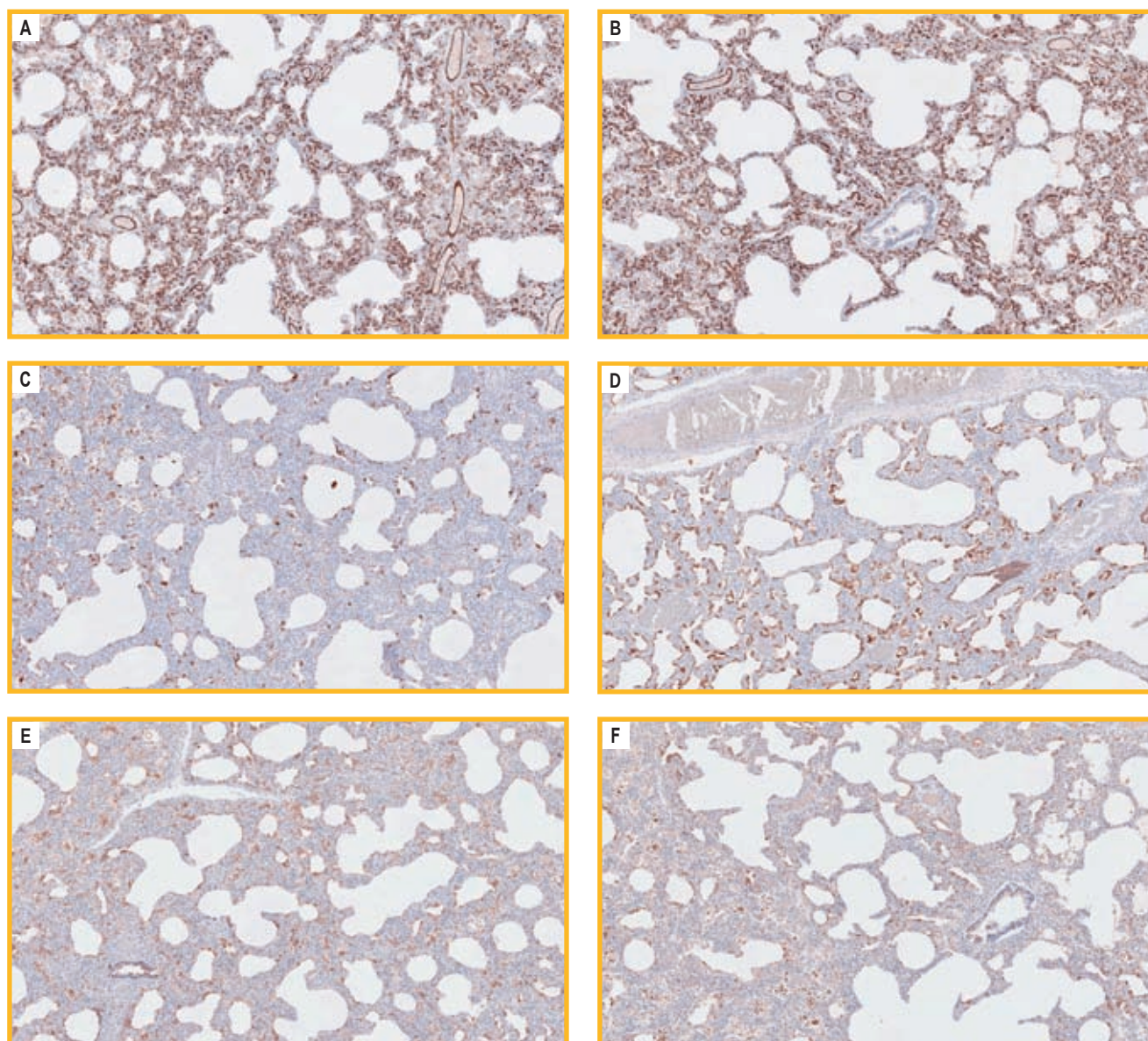


Рис. 2. А — участки с утолщенными перегородками, двойным слоем капилляров, CD31;  $\times 5$ ; В — участки с тонкими перегородками, гистоархитектурой капилляров, соответствующей норме, CD31;  $\times 5$ ; С — утолщенные перегородки с недостаточным количеством альвеолоцитов I типа, CK7;  $\times 5$ ; D — участки с количеством альвеолоцитов I типа, соответствующим норме, CK7;  $\times 5$ ; E — участки с утолщенными перегородками, гиперплазией альвеолоцитов II типа, напсин А;  $\times 5$ ; F — участки с тонкими перегородками, гиперплазией альвеолоцитов II типа, напсин А;  $\times 5$

Figure 2. A, areas with thickened septa, with a double layer of capillaries, CD31;  $\times 5$ ; areas with thin septa with capillary histoarchitecture that are considered normal, CD31;  $\times 5$ ; C, thickened septa with insufficient number of type I alveolocytes, CK7;  $\times 5$ ; D, sites with the number of type I alveolocytes that are considered normal, CK7;  $\times 5$ ; E, areas with thickened septa, with type II alveolocyte hyperplasia, napsin A;  $\times 5$ ; F, areas with thin septa, with type II alveolocyte hyperplasia, Napsin A;  $\times 5$

С учетом рефрактерной к терапии ЛГ 24.07.23 выполнено подключение веноартериальной ЭКМО, которую девочка получала в течение 16 суток до момента наступления летального исхода.

Механическая поддержка кровообращения позволила выиграть время и исключить, как и в клиническом наблюдении № 1, врожденные инфекции, неонатальную пневмонию, ВПР гортани, трахеи и бронхов. При проведении ангиопульмонографии зарегистрировано отсутствие капиллярной фазы контрастирования, маятникообразное движение контраста, высокое сопротивление сосудов малого круга кровообращения. Прогрессивное ухудшение

респираторного статуса, несмотря на активную терапию, не позволило провести отлучение от ЭКМО, биопсию легких. Ребенок погиб от вторичных осложнений (печеночная недостаточность, острое почечное повреждение III стадии по классификации Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes* — KDIGO), несмотря на проведение сеансов плазмообмена, заместительной почечной терапии, перитонеального диализа.

При морфологическом исследовании установлен диагноз АКД / АРЛВ, ВПР нижних дыхательных путей (врожденная кистозная аденоматозная мальформация легких) II типа. Примечательность патогистологиче-





Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки С. Признаки обеднения легочного кровотока

Figure 3. Chest X-ray of patient C. Signs of depletion of pulmonary blood flow

ских изменений в легких у пациентки заключалась в полиморфизме изменений в пределах одного легкого, а зачастую и одного предметного стекла. Визуализировались участки с внутриальвеолярным отеком, некрозами, ателектазом, зоны с толстостенными межальвеолярными перегородками и зоны с ВПР нижних дыхательных путей II типа. Обнаруживалось отсутствие хрящевого каркаса бронхов среднего калибра, их просвет был деформирован, сами бронхи имели неправильную продолговатую форму, бронхиальный эпителий — признаки плоскоклеточной метаплазии. Отмечались патогномоничные для АКД / АРЛВ толстостенные артериальные сосудистые структуры, связанные с соседней венозной структурой, имеющие единую адвентицию (рис. 4А), а также аваскулярные зоны (см. рис. 4В).

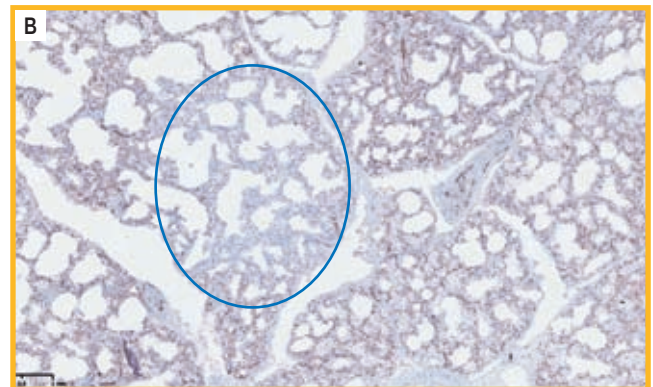
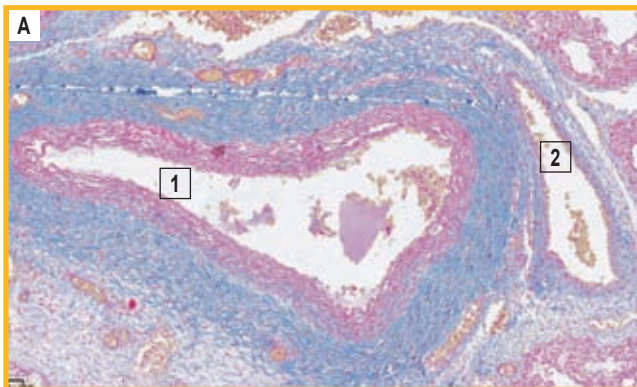


Рис. 4. А — морфологическое исследование ткани легких пациентки С.; трихром по Массон;  $\times 10$  — комплекс «артерия (1) — вена (2)»; В — морфологическое исследование ткани легких пациентки С., CD 31;  $\times 3,5$  — аваскулярная зона

Figure 4. A, Morphological examination of lung tissue of patient S., trichrome by Masson;  $\times 10$  — complex “artery (1) — vein (2)”; B, Morphological examination of lung tissue of patient S., CD 31,  $\times 3.5$  — avascular zone

Мелкие легочные артерии — с начальными признаками фиброза и гиперплазии мышечного слоя, что соответствовало, как и в клиническом наблюдении № 1, 1–2-й стадии по классификации Хита—Эдвардса [13]. При дополнительных исследованиях (экспрессия CD31 на эндотелии сосудов) достоверно подтвержден двойной слой капилляров в утолщенных перегородках, без формирования альвеолокапиллярных мембран (рис. 5А). Судя по экспрессии CD31, картина ателектаза сформирована участками с тонкими перегородками с одним слоем капилляров и образованием альвеолокапиллярных мембран.

Вероятнее всего, эти зоны являлись наиболее функциональными при жизни ребенка, а их изменения, обусловленные осложнениями от ЭКМО, привели к прогрессированию дыхательной недостаточности и смерти. При проведении иммуногистохимической реакции с CD31 визуализировались бессосудистые зоны — утолщенные межальвеолярные перегородки, в которых отсутствовали сосуды микроциркуляторного русла. Экспрессией СК7 и напсина А также подтверждается гипотеза о неравномерности морфогенеза легочной ткани. В зонах ателектаза визуализировалось достаточное количество альвеолоцитов I и II порядка, тогда как в утолщенных перегородках дифференцировка альвеолоцитов была нарушена, визуализировались немногочисленные дифференцированные альвеолоциты I порядка (СК 7; см. рис. 5В) и единичные альвеолоциты II порядка.

В этом случае отмечена выраженная персистенция макрофагов как в толще межальвеолярных перегородок, так и в альвеолярных пространствах (CD163). Кроме того, при аутопсии обнаружены проявления геморрагического синдрома (внутримозговое паренхиматозное субкортикальное кровоизлияние в левой теменно-затылочной области, распространенные мелкие субарахноидальные кровоизлияния; распространенные кровоизлияния в легких, почках; субэндокардиальные кровоизлияния в миокард с явлениями организации; очаговые кровоизлияния в брыжейке тонкой и толстой кишки; кровоизлияния в слизистую оболочку тонкой и толстой кишки; очаговые крово-



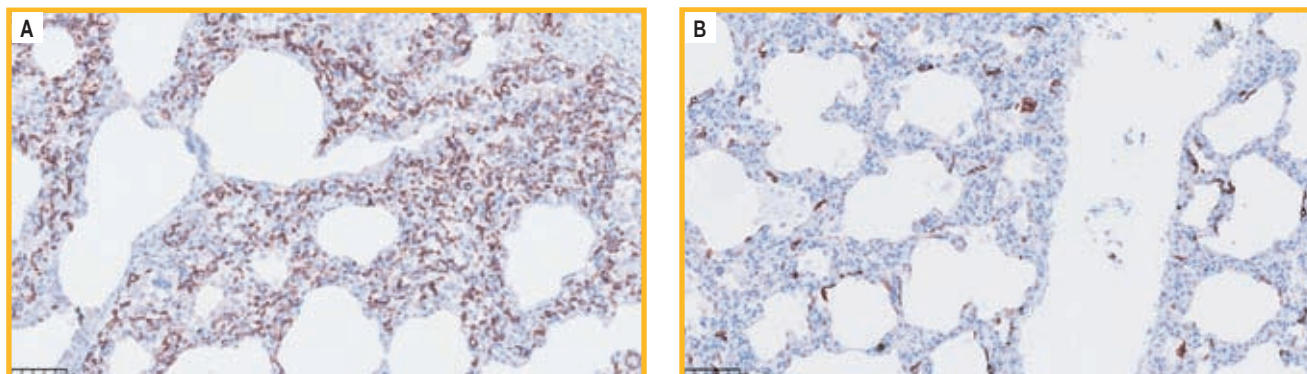


Рис. 5. А — утолщенные межальвеолярные перегородки с двойным слоем капилляров, CD31;  $\times 20$ ; В — утолщенные межальвеолярные перегородки с недостаточным количеством альвеолоцитов I типа, CK 7;  $\times 20$

Figure 5. A, thickened interalveolar septa with a double layer of capillaries, CD31;  $\times 20$ ; B, thickened interalveolar septa with insufficient number of type I alveolocytes, CK 7;  $\times 20$

излияния в паренхиму селезенки и мозговое вещество надпочечников; распространенные некрозы и кровоизлияния в паренхиме печени), распространенные некрозы коркового и мозгового вещества почек, что можно расценивать как осложнение ЭКМО [14]; желтуха кожного покрова, слизистых оболочек, мягких тканей, интимы сосудов внутренних органов.

## Обсуждение

ВАД и АКД / АРЛВ являются чрезвычайно редкими летальными интерстициальными заболеваниями легких у младенцев, которые, возможно, реже диагностируются, чем встречаются. В доступной литературе обнаружены всего 5 случаев данных заболеваний в России, ни один из пациентов не получал терапию с помощью ЭКМО [5, 15, 16].

Трудности прижизненной диагностики ВАД и АКД / АРЛВ связаны с быстрым наступлением летального исхода, рефрактерностью при обычно распространенных морфологических изменениях к проводимой респираторной терапии, ЛАГ-специфической терапии и даже ЭКМО, что продемонстрировано в приведенных клинических наблюдениях. В обоих случаях заболевания развились у доношенных детей без инфекционных заболеваний, манифестируя в виде респираторного дистресс-синдрома, персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН) в первые минуты / часы жизни. Необходимо отметить, что в соответствии с Панамской классификацией гипертензионной сосудистой болезни легких у детей (2011) ЛГ, связанная с фетальными нарушениями развития сосудов легких, к которым относятся, в частности, ВАД и АКД / АРЛВ, включена в 1-ю категорию причин гипертензионной сосудистой болезни легких, в то время как ПЛГН — во 2-ю категорию, что имеет важное практическое значение, нацеливая врача на необходимость дифференциальной диагностики данных состояний [17].

В историческом аспекте можно предположить, что некоторые случаи, первоначально расцениваемые как идиопатическая ПЛГН, фактически являлись недиагностированными диффузными нарушениями развития легких.

Жизнеспасающая процедура ЭКМО, инициированная с 1-х суток жизни, позволила пациентам дожить до 18 и 17 суток соответственно, а детальное морфологическое исследование — посмертно верифицировать диагноз. Следует отметить, что в отсутствие ЭКМО летальный исход при диффузных нарушениях роста легких наступает уже в первые часы / сутки жизни, как отмечено у сибсов пациента М. (клиническое наблюдение № 1).

В литературе обсуждалась целесообразность проведения ЭКМО, которая расценивалась как бессмысленная, у пациентов с ВАКД в случае проведения биопсии легких [18]. Вместе с тем при биопсии легких диагноз ВАКД устанавливается не более чем в 10 % случаев [19]. Среди особенностей представленных пациентов выделяются, вероятно, ассоциированный с полом тип наследования, отсутствие задержки внутриутробного роста плода, наличие ВПС (открытый артериальный проток, открытое овальное окно) у пациента М. с ВАД (клиническое наблюдение № 1); отсутствие внелегочных ВПР у пациентки С. при сочетании АКД / АРЛВ с ВПР нижних дыхательных путей II типа (клиническое наблюдение № 2); отсутствие хряща в бронхах среднего калибра, наличие осложнений ЭКМО, в т. ч. на аутопсии, у обоих пациентов.

## Заключение

ВАД и АКД / АРЛВ являются очень редкими причинами дыхательной недостаточности новорожденных, вторичной по отношению к тяжелой ЛГ, которая невосприимчива к стандартным методам лечения, таким как ИВЛ, iNO и ЭКМО, что продемонстрировано в приведенных клинических наблюдениях. Подавляющее большинство случаев ВАД и АКД / АРЛВ по-прежнему диагностируется на аутопсии благодаря характерной гистологической картине. Данные заболевания необходимо заподозрить при неэффективности ЛАГ-специфической терапии ПЛГН и неэффективности ЭКМО. Ведение пациентов и установление диагноза возможны в рамках мультидисциплинарного подхода и тщательного морфологического исследования.

## Список сокращений

АКД / АРЛВ — альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен  
 ВАД — врожденная альвеолярная дисплазия  
 ВАКД — врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия  
 ВПР — врожденные пороки развития  
 ВПС — врожденный порок сердца  
 ЗВУР — задержка внутриутробного роста  
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
 КТ — компьютерная томография  
 ЛАГ — легочная артериальная гипертензия  
 ЛГ — легочная гипертензия  
 МКБ — Международная классификация болезней  
 ОГК — органы грудной клетки  
 ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных  
 ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных  
 ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация  
 ЭхоКГ — эхокардиография  
 iNO — ингаляционный оксид азота  
 KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек

## Литература

- Griese M. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 1747. DOI: 10.3390/jcm11061747.
- Kamp J.C., Neubert L., Ackermann M. et al. A morphomolecular approach to alveolar capillary dysplasia. *Am. J. Pathol.* 2022; 192 (8): 1110–1121. DOI: 10.1016/j.ajpath.2022.05.004.
- Bishop N.B., Stankiewicz P., Steinhorn R.H. Alveolar capillary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (2): 172–179. DOI: 10.1164/rccm.201010-1697CI.
- Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких. *Педиатр.* 2016; 7 (2): 104–112. DOI: 10.17816/PED72104-112.
- Ильина Н.А., Иванов С.Л., Мягкова И.Е., Прусакова К.В. Роль лучевых методов исследования в диагностике редких форм интерстициальных заболеваний легких у новорожденных. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2023; 22 (1): 92–102. DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-92-102.
- Armes J.E., Ashworth M., Mifsud W. Diffuse lung disease of infancy: a pattern-based, algorithmic approach to histological diagnosis. *J. Clin. Pathol.* 2015; 68 (2): 100–110. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202685.
- MacMahon H.E. Congenital alveolar dysplasia of the lungs. *Am. J. Pathol.* 1948; 24 (4): 919–931. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1942746/>
- Galambos C., Sims-Lucas S., Abman S.H. Three-dimensional reconstruction identifies misaligned pulmonary veins as intrapulmonary shunt vessels in alveolar capillary dysplasia. *J. Pediatr.* 2014; 164 (1): 192–195. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.08.035.
- Saadi S., Masmoudi T., Ben Daly A. et al. Pulmonary alveolar capillary dysplasia in infants: a rare and deadly missed diagnosis. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris).* 2022; 71 (2): 112–114. DOI: 10.1016/j.ancard.2020.07.017.
- Vincent M., Karolak J.A., Deutsch G. et al. Clinical, histopathological, and molecular diagnostics in lethal lung developmental disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (9): 1093–1101. DOI: 10.1164/rccm.201903-0495TR.

- Alturkustani M., Li D., Byers J.T. et al. Histopathologic features of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins with atypical clinical presentation. *Cardiovas. Pathol.* 2021; 50: 107289. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107289.
- Towe C.T., White F.V., Grady R.M. et al. Infants with atypical presentations of alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins who underwent bilateral lung transplantation. *J. Pediatr.* 2018; 194: 158–164.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.026.
- Heath D., Edwards J.E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation.* 1958; 18 (4, Pt 1): 533–547. DOI: 10.1161/01.cir.18.4.533.
- Xiong J., Zhang L., Bao L. Complications and mortality of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of neonatal respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 124. DOI: 10.1186/s12890-020-1144-8.
- Федоров И.А., Степанов О.Г., Пушкарева Ю.Э. Врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия легких у новорожденного ребенка. *Вестник Южно-Уральского государственного университета.* 2012; 42 (301): 127–128. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdannaya-alveolyarno-kapillyarnaya-displaziya-legkih-u-novorozhdennogo-rebenka?ysclid=ltzlibyz10287184861>
- Гаврилова Е.С., Борисова А.А., Быкова Е.В., и др. Клиническое наблюдение врожденной альвеолярно-капиллярной дисплазии легких у новорожденного ребенка. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016; 12 (2): 162–164. Доступно на: <https://scip.org/14918249>
- Cerro M.J., Abman S., Diaz G. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulm. Circ.* 2011; 1 (2): 286–298. DOI: 10.4103/2045-8932.83456.
- Steinhorn R.H., Cox P.N., Fineman J.R. et al. Inhaled nitric oxide enhances oxygenation but not survival in infants with alveolar capillary dysplasia. *J. Pediatr.* 1997; 130 (3): 417–422. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70203-8.
- Nandy R.R., Parham D., Yu Z., Escobedo M. Congenital alveolar capillary dysplasia and new associations: a case series with a report of new associations and literature review. *Med. Rep. Case Stud.* 2017; 2 (1): 129. DOI: 10.4172/2572-5130.1000129.

Поступила: 09.01.24  
 Принята к печати: 19.03.24

## References

- Griese M. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 1747. DOI: 10.3390/jcm11061747.
- Kamp J.C., Neubert L., Ackermann M. et al. A morphomolecular approach to alveolar capillary dysplasia. *Am. J. Pathol.* 2022; 192 (8): 1110–1121. DOI: 10.1016/j.ajpath.2022.05.004.
- Bishop N.B., Stankiewicz P., Steinhorn R.H. Alveolar capillary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (2): 172–179. DOI: 10.1164/rccm.201010-1697CI.
- Boytsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. [On the question of interstitial lung diseases in children: diffuse disorders of growth and development of the lungs]. *Pediatr.* 2016; 7 (2): 104–112. DOI: 10.17816/PED72104-112 (in Russian).
- Il'ina N.A., Ivanov C.L., Myagkova I.E., Prusakova K.V. [The role of radiological research methods in the diagnosis of rare forms of interstitial lung diseases in newborns]. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya.* 2023; 22 (1): 92–102. DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-92-102 (in Russian).
- Armes J.E., Ashworth M., Mifsud W. Diffuse lung disease of infancy: a pattern-based, algorithmic approach to histological diagnosis. *J. Clin. Pathol.* 2015; 68 (2): 100–110. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202685.
- MacMahon H.E. Congenital alveolar dysplasia of the lungs. *Am. J. Pathol.* 1948; 24 (4): 919–931. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1942746/>
- Galambos C., Sims-Lucas S., Abman S.H. Three-dimensional reconstruction identifies misaligned pulmonary veins as intrapulmonary shunt vessels in alveolar capillary dysplasia. *J. Pediatr.* 2014; 164 (1): 192–195. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.08.035.



9. Saadi S., Masmoudi T., Ben Daly A. et al. Pulmonary alveolar capillary dysplasia in infants: a rare and deadly missed diagnosis. *Ann. Cardiol. Angeiol.* (Paris). 2022; 71 (2): 112–114. DOI: 10.1016/j.ancard.2020.07.017.
10. Vincent M., Karolak J.A., Deutsch G. et al. Clinical, histopathological, and molecular diagnostics in lethal lung developmental disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (9): 1093–1101. DOI: 10.1164/rccm.201903-0495TR.
11. Alturkustani M., Li D., Byers J.T. et al. Histopathologic features of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins with atypical clinical presentation. *Cardiovas. Pathol.* 2021; 50: 107289. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107289.
12. Towe C.T., White F.V., Grady R.M. et al. Infants with atypical presentations of alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins who underwent bilateral lung transplantation. *J. Pediatr.* 2018; 194: 158–164.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.026.
13. Heath D., Edwards J.E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation.* 1958; 18 (4, Pt 1): 533–547. DOI: 10.1161/01.cir.18.4.533.
14. Xiong J., Zhang L., Bao L. Complications and mortality of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of neonatal respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 124. DOI: 10.1186/s12890-020-1144-8.
15. Fedorov I.A., Stepanov O.G., Pushkareva YU.E. [Congenital alveolar-capillary dysplasia of the lungs in a newborn child]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta.* 2012; 42 (301): 127–128. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennaya-alveolyarno-kapillyarnaya-displaziya-legkih-u-novorozhdenno-go-rebenka?ysclid=ltzlibyz10287184861> (in Russian).
16. Gavrilova E.S., Borisova A.A., Bykova E.V. et al. [Clinical case of the course of congenital alveolar-capillary dysplasia of the lungs at a newborn]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2016; 12 (2): 162–164. Available at: <https://sciup.org/14918249> (in Russian).
17. Cerro M.J., Abman S., Diaz G. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulm. Circ.* 2011; 1 (2): 286–298. DOI: 10.4103/2045-8932.83456.
18. Steinhorn R.H., Cox P.N., Fineman J.R. et al. Inhaled nitric oxide enhances oxygenation but not survival in infants with alveolar capillary dysplasia. *J. Pediatr.* 1997; 130 (3): 417–422. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70203-8.
19. Nandyal R.R., Parham D., Yu Z., Escobedo M. Congenital alveolar capillary dysplasia and new associations: a case series with a report of new associations and literature review. *Med. Rep. Case Stud.* 2017; 2 (1): 129. DOI: 10.4172/2572-5130.1000129.

Received: January 09, 2024

Accepted for publication: March 19, 2024

#### Информация об авторах / Authors Information

**Овсянников Дмитрий Юрьевич** — д. м. н., заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 154-03-33; e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

**Dmitry Yu. Ovsyannikov**, Doctor of Medicine, Head of the Department of Pediatrics, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”; tel.: (499) 154-03-33; e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

**Мирошниченко Владимир Петрович** — врач детский кардиолог отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 870-55-22; e-mail: vmiroshnichenko@morozdgbk.ru (SPIN: 4715-3522; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4140-8777>)

**Vladimir P. Miroshnichenko**, Pediatric Cardiologist, Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 870-55-22; e-mail: vmiroshnichenko@morozdgbk.ru (SPIN: 4715-3522; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4140-8777>)

**Давыдов Игорь Сергеевич** — клинический ординатор кафедры патологической анатомии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 940-90-03 (доб.: 1749); e-mail: i@davidov41.ru (SPIN: 9402-2169; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4019-3188>)

**Igor S. Davydov**, Clinical Resident, Department of Pathological Anatomy, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 940-90-03 (add.: 1749); e-mail: i@davidov41.ru (SPIN: 9402-2169; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4019-3188>)

**Абрамян Михаил Арамович** — д. м. н., профессор кафедры педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заведующий

отделением экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 870-55-22; e-mail: neonsurg@gmail.com (SPIN: 4299-1032; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287>)

**Mikhail A. Abrahamyan**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Head of the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 870-55-22; e-mail: neonsurg@gmail.com (SPIN: 4299-1032; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287>)

**Горев Валерий Викторович** — к. м. н., главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 870-55-22; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 8944-9664; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>)

**Valery V. Gorev**, Candidate of Medicine, Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 870-55-22; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 8944-9664; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>)

**Талалаев Александр Гаврилович** — д. м. н., профессор, врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 870-55-22; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 9938-7840; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-1925>)

**Alexander G. Talalaev**, Doctor of Medicine, Professor, Pathologist, State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 870-55-22; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 9938-7840; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-1925>)

**Семина Юлия Игоревна** — врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 870-55-22; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 9537-2340; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9423-0250>)

**Yulia I. Semina**, Pathologist, State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 870-55-22; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 9537-2340; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9423-0250>)

**Стрельникова Валерия Алексеевна** — ассистент кафедры педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства



науки и высшего образования Российской Федерации; врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 870-55-22; e-mail: doc.strelnikova@mail.ru (SPIN: 2567-2850; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>)

**Valeria A. Strelnikova**, Assistant, Department of Pediatrics, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution "Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department"; tel.: (495) 870-55-22; e-mail: doc.strelnikova@mail.ru (SPIN: 2567-2850; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>)

**Туманова Елена Леонидовна** — д. м. н., заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 945-77-54; e-mail: elena07tumanova@yandex.ru (SPIN: 5818-0080; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>)

**Elena L. Tumanova**, Doctor of Medicine, Head of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 945-77-54; e-mail: elena07tumanova@yandex.ru (SPIN: 5818-0080; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>)

#### Участие авторов

**Овсянников Д.Ю.** — идея статьи, консультация пациентов, анализ данных морфологических исследований, написание и редактирование статьи  
**Мирошниченко В.П.** — обследование и ведение пациентов, написание статьи

**Давыдов И.С.** — осуществление морфологических и иммуногистохимических исследований, написание статьи

**Абрамян М.А.** — обследование и ведение пациентов

**Горев В.В.** — определение и разработка концепции статьи

**Талалаев А.Г., Туманова Е.Л.** — анализ данных морфологических исследований, постановка диагноза

**Семина Ю.И.** — осуществление морфологических и иммуногистохимических исследований

**Стрельникова В.А.** — обследование пациента

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили текст публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Ovsyannikov D.Y.** — the idea of the article, consultation of patients, analysis of morphological assay data, writing and editing the article

**Miroshnichenko V.P.** — examination and management of the patients, writing the article

**Davydov I.S.** — implementation of morphological and immunohistochemical assays, writing the article

**Abramyan M.A.** — examination and management of the patients

**Gorev V.V.** — definition and development of the concept of the article

**Talalaev A.G., Tumanova E.L.** — analysis of morphological assay data, diagnosis

**Semina Yu.I.** — implementation of morphological and immunohistochemical assays

**Strelnikova V.A.** — examination of one patient

All authors made a significant contribution to the preparation and writing of the article, read and approved the text of the publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

# Первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера): случай поздней диагностики и катамнестическое наблюдение

О.И.Симонова<sup>1,2</sup>, Л.Р.Селимзянова<sup>2-4</sup> ✉, А.Ю.Симонова<sup>1</sup>, Ю.В.Горина<sup>1</sup>, О.В.Кустова<sup>1</sup>, А.В.Лазарева<sup>1</sup>, М.М.Платонова<sup>3</sup>, Е.А.Вишнева<sup>3,4</sup>, Ю.А.Босенко<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1

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

<sup>5</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Прембула»: 109117, Россия, Москва, ул. Окская, 3, корп. 1, помещение 1

## Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся вследствие ультраструктурного дефекта ресничек и жгутиков. Симптоматика, особенно в детском возрасте, неспецифична и характеризуется рецидивирующими ринитами и бронхитами, нередко с обструкцией. У 50 % пациентов с ПЦД диагностируется такое яркое клиническое проявление, как синдром Картагенера (СК) (хронический бронхит, хронический синусит, обратное расположение внутренних органов), тем не менее даже в таких случаях диагностика иногда вызывает затруднения. **Целью** работы явилась демонстрация случая поздней диагностики ПЦД у ребенка с классическим СК и сопутствующей атопией, а также результатов 11-летнего катамнестического наблюдения и микробиологического мониторинга. Подробно представлены этапы диагностического поиска, проанализированы типичные ошибки при установлении диагноза. **Заключение.** На примере данного клинического наблюдения продемонстрированы сложности диагностики ПЦД пациента с сопутствующей атопией. Отмечено, что для детей с ПЦД критически важны постоянное адекватное наблюдение и своевременная терапия. Подчеркнута необходимость стандартизации подходов к диагностике и ведению пациентов с ПЦД, в т. ч. с целью сохранения преемственности при переводе во взрослую сеть.

**Ключевые слова:** первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера, полное обратное расположение внутренних органов, хронический бронхит, бронхоэктазы, хронический синусит.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** У пациентки, данные которой использованы в приведенном клиническом наблюдении, получено письменное добровольное информированное согласие.

© Симонова О.И. и соавт., 2024

Для цитирования: Симонова О.И., Селимзянова Л.Р., Симонова А.Ю., Горина Ю.В., Кустова О.В., Лазарева А.В., Платонова М.М., Вишнева Е.А., Босенко Ю.А. Первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера): случай поздней диагностики и катамнестическое наблюдение. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 248–256. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-248-256

## Primary ciliary dyskinesia (Kartagener syndrome): a case of late diagnosis and follow-up

Olga I. Simonova<sup>1,2</sup>, Liliya R. Selimzyanova<sup>2-4</sup> ✉, Alexandra Yu. Simonova<sup>1</sup>, Yulia V. Gorinova<sup>1</sup>, Olga V. Kustova<sup>1</sup>, Anna V. Lazareva<sup>1</sup>, Maria M. Platonova<sup>3</sup>, Elena A. Vishneva<sup>3,4</sup>, Yulia A. Bosenko<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Lomonosovskiy prosp. 2, build. 1, Moscow, 119296, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Pediatrics and Children’s Health, Scientific and Clinical Center No.2, Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Fotiyevoy 10, build. 1, Moscow, 117593, Russia

<sup>4</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

<sup>5</sup> Limited Liability Company “Preambula”: ul. Okskaya 3, build. 1, Moscow, 109117, Russia

## Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is an autosomal recessive disease that develops as a result of an ultrastructural defect of the cilia and flagella. The symptoms are non-specific, especially in childhood, and are characterized by recurrent rhinitis and bronchitis, often with obstruction. Half of the patients with PCD are diagnosed with such clear clinical manifestation as Kartagener's syndrome (chronic bronchitis, chronic sinusitis, reverse position of internal organs (situs inversus), but even in these cases the diagnosis can be difficult. **The aim** of this paper was to demonstrate a clinical case of late diagnosis of PCD in a child with classic Kartagener syndrome and concomitant atopy, and the results of 11 years of follow-up and microbiological monitoring. The stages of the diagnostic search are presented in detail and typical errors on the way to diagnosis are analyzed. **Conclusion.** This clinical observation demonstrates the difficulties of diagnosing PCD in a patient with concomitant atopy. It is noted that appropriate continued monitoring and timely therapy are crucial for children with PCD. The need to standardize approaches to the diagnosis and management of patients with PCD, including continuity during transfer to the adult healthcare network, is emphasized.

**Key words:** primary ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome, situs inversus, chronic bronchitis, bronchiectasis, chronic sinusitis.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** There was no sponsorship for the study.

**Ethical expertise.** Written voluntary informed consent was obtained from the patient whose data was used in the above clinical case.

© Simonova O.I. et al., 2024

For citation: Simonova O.I., Selimzyanova L.R., Simonova A.Yu., Gorinova Yu.V., Kustova O.V., Lazareva A.V., Platonova M.M., Vishneva E.A., Bosenko Yu.A. Primary ciliary dyskinesia (Kartagener syndrome): a case of late diagnosis and follow-up. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 248–256 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-248-256

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое генетически детерминированное заболевание из группы цилиопатий, основу которого составляет нарушение двигательной активности ресничек эпителия респираторного тракта и жгутиков различных клеточных структур. Дефект мукоцилиарного клиренса обуславливает развитие хронического воспалительного процесса в придаточных пазухах носа, легких, среднем ухе, осложняясь кондуктивной тугоухостью. Классической формой ПЦД является синдром Картагенера (СК), характеризующийся триадой симптомов: обратное расположение внутренних органов или изолированная дэкстракардия, хронический бронхолегочный процесс (хронический бронхит, бронхоэктазы), хронический синусит [1, 2].

Представлено катamnестическое наблюдение в течение 11 лет за пациенткой с ПЦД 2005 года рождения.

### Клиническое наблюдение

Пациентка К. 2005 года рождения. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности, первых срочных родов. Оценка по шкале Апгар — 8 / 9 баллов. В 1-е сутки жизни отмечался подъем температуры до 38 °С, гнойное отделяемое из глаз, заложенность носа, кашель. На 3-е сутки жизни ребенок переведен в инфекционную больницу, где находился в течение 3 нед. с диагнозом внутриутробная правосторонняя пневмония с ателектазом, тяжелая форма, дыхательная недостаточность 1-й степени. Обратное расположение внутренних органов. Выписана с улучшением.

На 1-м году жизни возникли проявления пищевой аллергии, атопического дерматита. Привита по индивидуальному графику. Психомоторное развитие по возрасту. Наследственность: бабушка страдает полинозом.

В дальнейшем с 1,5-месячного возраста родители обратили внимание на периодическое затруднение носового дыхания, в 5 мес. впервые отмечен бронхообструктивный синдром на фоне острой респираторной инфекции, а с 7 мес. — постоянные выделения из носа. С первого года жизни девочка взята под наблюдение аллергологом и оториноларингологом по поводу круглогодичного аллергического ринита, аденоидов 2-й степени.

В возрасте 5 лет отмечено снижение слуха, установлен рецидивирующий бронхит. В 5 лет 10 мес. при аллерго-

гическом обследовании выявлено повышение общего иммуноглобулина (Ig) E, специфических IgE к шерсти кошки и домашней пыли.

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД), полученные методом спирометрии, — в норме. На основании отягощенной наследственности, клинических данных (постоянная заложенность носа, усиливающаяся при контакте с кошкой и пылью; неоднократные эпизоды бронхообструкции, некоторая положительная динамика в отношении кашля и «свистящего» дыхания на фоне терапии флутиказоном (дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером) в суточной дозе 200 мкг) установлен диагноз бронхиальная астма (БА) среднетяжелого течения. Учитывая недостаточный эффект от ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), назначена терапия салметеролом + флутиказон 25 / 125 мкг по 1 дозе 2 раза в день.

При обращении к аллергологу через 3 мес. для контрольного осмотра (в 6 лет 1 мес.) в связи с сохранявшимся кашлем и стойкими хрипами в легких увеличена доза базисного препарата по флутиказону до 500 мкг в сутки.

Дополнительно проведена рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК), по данным которой выявлены бронхитические изменения. Дэкстракардия в заключении не указана, т. к. снимок при описании был перевернут на «правильную» сторону.

Общий анализ крови: эозинофилия — 9 %, увеличение скорости оседания эритроцитов ≤ 17 мм / ч. При контрольном исследовании ФВД изменений не выявлено.

С учетом данных обследования к терапии добавлен джозамицин (курс — 10 дней), однако эффект от антибактериальной терапии (АБТ) был частичным: в легких сохранялись влажные хрипы, несмотря на уменьшение интенсивности кашля.

Дополнительно с учетом сохраняющихся выделений из носа проведена РГ придаточных пазух носа, по данным которой выявлен двусторонний гайморит, этмоидит, в связи с этим назначен повторный курс АБТ (цефиксим в течение 7 дней). С помощью цефалоспоринов III поколения удалось достичь желаемого эффекта: кашель прекратился, аускультативно выслушивались единичные сухие хрипы. Однако спустя 4–5 дней после отмены АБТ жалобы на кашель с отхождением гнойной мокроты возобновились.

Для исключения туберкулеза органов дыхания пациентка направлена к фтизиатру. На основании результатов иммунодиагностики туберкулезной инфекции (проба Манту



с 2 ТЕ — гиперемия 3 мм; проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест) — отрицательная) и данных рентгенологического обследования туберкулез был исключен.

В связи с отсутствием эффекта от проводимого лечения пациентка направлена в Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России) для амбулаторного осмотра пульмонологом.

При первом осмотре пульмонологом (сентябрь 2011 г., возраст ребенка — 6 лет 4 мес.), состояние ребенка расценено как среднетяжелое. Жалобы на насморк, нечастый продуктивный кашель с отхождением гнойной мокроты. Кожные покровы и слизистые — обычной окраски. Носовое дыхание резко затруднено. Одышки нет. Рот приоткрыт. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторно над легкими — коробочный оттенок звука. В легких — дыхание жесткое, с двух сторон выслушиваются грубые сухие хрипы на вдохе и выдохе, большое количество влажных разнокалиберных хрипов. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 28 в минуту. Декстракардия. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 92 в минуту. Артериальное давление — 100 / 60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень расположена слева, по краю реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул в норме.

Во время консультации проведено исследование ФВД (спирометрия). Отклонений от нормы не выявлено.

С учетом жалоб (постоянный насморк, кашель с отхождением гнойной мокроты), анамнестических данных (внутриутробная пневмония, рецидивирующие бронхиты и синуситы), отсутствия ожидаемого эффекта от ИГКС, в т. ч. в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами, которые пациентка получала в связи с ранее установленным диагнозом БА, а также клинических данных (кондуктивная тугоухость, стойкие аускультативные изменения в легких, полное обратное расположение внутренних органов) предварительный диагноз ПЦД, СК.

Для верификации диагноза и проведения лечения в октябре 2011 г. ребенок госпитализирован в отделение пульмонологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. По данным обследования установлено следующее:

- изменений клинического и биохимического анализов крови не выявлено. Ig основных классов (G, M, A) — в пределах нормы. Общий IgE — 60,95 ед. / мл (норма < 60);
- при бактериологическом исследовании мокроты выделен *Staphylococcus aureus*  $10^{-5}$ ; грибы отсутствовали;
- газы крови и кислотно-щелочное состояние — в норме (парциальное давление кислорода — 122,2; парциальное давление углекислого газа — 33,3; pH — 7,413; гемоглобин — 13,2; гликированный гемоглобин (HbO<sub>2</sub>) — 94,9; дефицит буферных оснований для всей внеклеточной жидкости — (-2,5); СВ — 22,2; гематокрит — 40,6);
- риноанометрия: выявлен асимметричный воздушный поток через нос (справа — норма, слева — резко снижен);
- показатели ФВД (спирометрия) — в пределах нормы: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 98 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) — 113 %; индекс Тиффно (ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ) — 117 %; пиковая скорость выдоха (ПСВ) — 114 %; максимальная объемная скорость (МОС) при выдохе 25, 50

и 75 ФЖЕЛ: МОС<sub>25</sub> — 117 %, МОС<sub>50</sub> — 110 %, МОС<sub>75</sub> — 89 %;

- по данным бодиплетизмографического исследования зарегистрировано повышение бронхиального сопротивления при нормальной структуре общей емкости легких (ОЕЛ): жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 109 %; внутригрудной газовый объем (ВГО) — 98 %; остаточный объем легких (ООЛ) — 93 %; ОЕЛ — 105 %; ООЛ / ОЕЛ — 24 %;
- по данным компьютерной томографии (КТ) околоносовых пазух (ОНП) от 03.10.11 обнаружены признаки хронического риносинусита (рис. 1).

По данным КТ ОГК от 03.10.11 выявлены полное обратное расположение внутренних органов, двусторонний хронический бронхит, пневмосклероз S4,5 левого легкого (рис. 2).

По данным трахеобронхоскопии (ТБС) диагностировано обратное строение бронхиального дерева, двусторонний гнойный эндобронхит 2-й степени выраженности воспалительного процесса. Взят биоптат слизистой оболочки бронха.

По данным световой микроскопии исследовалась подвижность ресничек эпителия дыхательных путей. Реснички хорошо визуализировались, однако движение их отсутствовало.

По данным электрокардиографии установлены левосформированное праворасположенное сердце, нормальное положение электрической оси сердца, брадиаритмия.



Рис. 1. Компьютерная томограмма околоносовых пазух от 03.10.11: значительное неравномерное утолщение слизистой оболочки обеих верхнечелюстных пазух, больше слева. Деформация перегородки носа. Также на представленном срезе отмечается нарушение пневматизации ячеистой системы сосцевидного отростка височной кости с обеих сторон и барабанной полости справа — признаки хронического риносинусита, деформации перегородки носа, двустороннего среднего экссудативного отита

Figure 1. Computed tomography of the paranasal sinuses from 03.10.11: Significant uneven thickening of the mucous membrane is seen in both maxillary sinuses, more on the left. The nasal septum is deformed. Also, the presented section features violated pneumatization of the cellular system of the mastoid process of the temporal bone on both sides and the tympanic cavity on the right, which are the signs of chronic rhinosinusitis, deformation of the nasal septum, and bilateral exudative otitis media

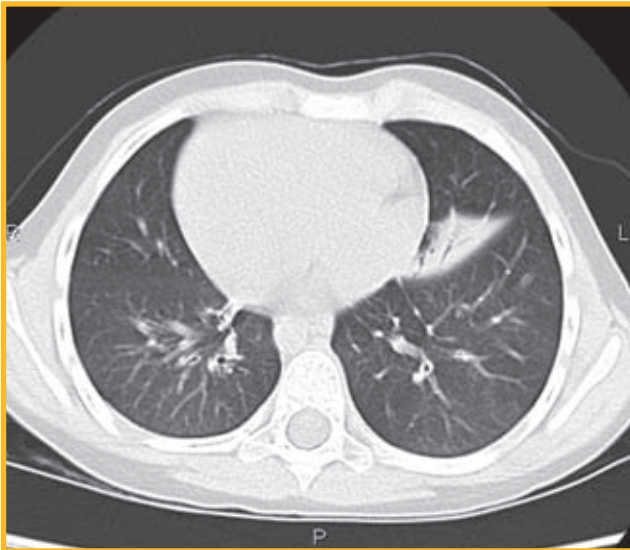


Рис. 2. Компьютерная томограмма от 03.10.11: полное обратное («зеркальное») расположение внутренних органов, уплотнение легочной ткани в S4,5 слева с объемным уменьшением доли и видимыми просветами бронхов в ней. Сближение главной и добавочной междолевых щелей слева, утолщение стенок сегментарных и субсегментарных бронхов, наиболее выражено в базальных сегментах справа

Figure 4. Computed tomography from 03.10.11: Complete reverse ("mirror") arrangement of the internal organs, compaction of the lung tissue in S4.5 on the left with a volumetric decrease in the lobe and visible lumens of the bronchi in it. Convergence of the main and additional interlobar fissures on the left, thickening of the walls of the segmental and subsegmental bronchi, which is most pronounced in the basal segments on the right

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) установлена фальш-хорда; давление в легочной артерии в норме.

Диагностическое эндоскопическое исследование носоглотки: признаки двустороннего синусита, назальные полипы, гипертрофия аденоидов 2–3-й степени.

Девочка осмотрена оториноларингологом и сурдологом.

На основании анамнеза, осмотра и проведенного обследования установлен диагноз ПЦД, СК. Полное обратное расположение внутренних органов. Хронический бронхит. Пневмосклероз IV и V сегментов левого легкого. Двусторонний гнойный эндобронхит. Дыхательная недостаточность 0-й степени. Двусторонний хронический синусит. Назальный полипоз. Двусторонний хронический экссудативный средний отит. Гипертрофия аденоидов 2–3-й степени. Двусторонняя кондуктивная тугоухость 1-й степени.

Проведено лечение: массаж грудной клетки; дренаж; лечебная физкультура; кинезитерапия; муколитическая терапия (ацетилцистеин, амброксол); АБТ (цефтриаксон 1,5 г внутривенно в течение 10 дней); бронхоспазмолитическая терапия (ипратропия бромид + фенотерол); ринофлуимуцил (инстилляции в нос).

К моменту выписки отмечена выраженная положительная динамика: кашель стал редким, мокрота приобрела слизистый характер, уменьшилось количество хрипов в легких, улучшилось носовое дыхание.

В связи с тем, что основой профилактики обострений при ПЦД являются ежедневные дренирующие мероприятия, пациентке рекомендована ежедневная пожизненная кинезитерапия в сочетании с умеренными физическими нагрузками, активной дыхательной гимнастикой (в т. ч. упражнения с положительным давлением на выдохе) в сочетании с регулярной муколитической терапией, в т. ч. гипертоническими солевыми растворами, туалет носа.

В дальнейшем пациентка ежегодно (1–2 раза в год) госпитализировалась в отделение пульмонологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для контроля над течением заболевания и лечения, что позволило провести длительное катамнестическое наблюдение в течение 11 лет.

В сентябре 2012 г. на момент плановой госпитализации, несмотря на клиническую стабильность, при проведении КТ ОГК от 18.09.12 отмечена небольшая отрицательная динамика по сравнению с предыдущим обследованием: более выраженное утолщение стенки бронхов, преимущественно в нижних отделах легких, больше справа, там же появились немногочисленные центрилобулярные узелки, обусловленные расширением просветов бронхиол и заполнением их секретом по типу «дерево в почках».

По данным бодиплетизмографии отмечено небольшое повышение бронхиального сопротивления без изменения структуры ОЕЛ.

По данным спирометрии исходно нарушений не выявлено. Тест с бронхолитическим препаратом — положительный.

В дальнейшем с января 2013 г. по апрель 2016 г. состояние девочки оставалось стабильным, отрицательной динамики течения заболевания при сохраняющихся жалобах на хронический кашель и выделения из носа не выявлено.

При госпитализации в апреле 2016 г. отрицательная динамика обусловлена обострением основного заболевания: кашель с отхождением обильной слизисто-гнойной мокроты, выделения из носа слизистого характера, одышка в покое с втяжением яремной ямки. В легких дыхание ослаблено в нижних отделах, единичные сухие хрипы на высоте вдоха, среднепузырчатые хрипы с двух сторон, преимущественно в нижних отделах. ЧДД — 24 в минуту; ЧСС — 105 в минуту; насыщение артериальной крови кислородом ( $SpO_2$ ) — 95 %.

По данным КТ ОГК от 11.04.16 по сравнению с предыдущими исследованиями определялась умеренная отрицательная динамика (рис. 3).

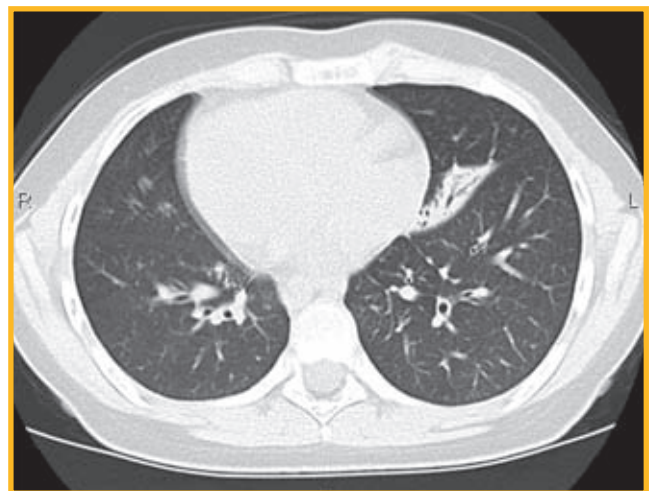


Рис. 3. Компьютерная томограмма от 11.04.16: по сравнению с предыдущими исследованиями — умеренная отрицательная динамика за счет нарастания бронхитических изменений, преимущественно в нижней доле левого легкого: утолщение стенок сегментарных и субсегментарных бронхов с появлением единичных участков измененного паттерна «дерево в почках». В остальном — без существенной динамики

Figure 3. Computed tomography from 11.04.16: Compared with previous assessments, there was moderate negative dynamics due to an increase in bronchitis changes, mainly in the lower lobe of the left lung: thickening of the walls of the segmental and subsegmental bronchi with the appearance of isolated areas of an altered "tree in the buds" pattern. Otherwise, there were no significant changes.



По данным спирометрии выявлено умеренно выраженное генерализованное нарушение бронхиальной проходимости. Проба с бронхолитическим препаратом – положительная. Исходно: ФЖЕЛ – 96 %, ОФВ<sub>1</sub> – 80 %, индекс Тиффно – 85 %, ПСВ – 68 %, МОС<sub>25</sub> – 62 %, МОС<sub>50</sub> – 42 %, МОС<sub>75</sub> – 42 %.

После приема бронхолитического препарата (ипратропия бромид + фенотерол 2 дозы (дозированный аэрозольный ингалятор через спейсер)): ФЖЕЛ – 102 %, ОФВ<sub>1</sub> – 98 %, индекс Тиффно – 98 %, ПСВ – 78 %, МОС<sub>25</sub> – 78 %, МОС<sub>50</sub> – 85 %, МОС<sub>75</sub> – 60 % (ΔОФВ<sub>1</sub> – 22 %).

По данным бодиплетизмографии: структура ОЕЛ не изменена; бронхиальное сопротивление умеренно повышено. ЖЕЛ – 100 %, ВГО – 89 %, ООЛ – 93 %, ОЕЛ – 96 %, ООЛ / ОЕЛ – 20 %.

Результаты ЭхоКГ – без отрицательной динамики.

По данным ТБС выявлен трахеобронхит 1–2-й степени интенсивности воспалительного процесса.

В дальнейшем течение заболевания вплоть до марта 2019 г. было стабильным, без отрицательной динамики по результатам осмотра и обследования.

В марте 2019 г. девочка поступила в отделение с ухудшением состояния, связанным с обострением хронического бронхолегочного заболевания. При осмотре состояние расценено как тяжелое за счет одышки в покое с втяжением уступчивых мест грудной клетки; ЧДД – 24 в минуту, SpO<sub>2</sub> – 98 %, ЧСС – 120 в минуту. Аускультативно – дыхание жесткое, хрипы не выслушивались.



Рис. 4. Компьютерная томограмма от 01.04.19: нарастание компьютерно-томографических изменений в динамике. Формирование локального участка пневмофиброза в S7 нижней доли правого легкого, интенсификация признаков уменьшения объема легочной ткани в S4, 5 слева. На фоне уплотнений прослеживаются неравномерно расширенные, деформированные бронхи. Сохраняется значительное утолщение стенок бронхов с преобладанием изменений в области базальной пирамиды правого легкого и S10 нижней доли левого легкого, где отмечается увеличение дилатации просветов бронхов и распространенности патологического содержимого в проекции бронхиол

Figure 4. Computed tomography from 01.04.19: Increasing changes in the computed tomographic scan. A localized area of pulmonary fibrosis appeared in S7 of the lower lobe of the right lung, signs of a decrease in the volume of lung tissue intensified in S4, 5 on the left. Unevenly dilated, deformed bronchi can be seen against the compaction. Significant thickening of the bronchial walls remains with most changes seen in the area of the basal pyramid of the right lung and S10 of the lower lobe of the left lung, where there is an increase in dilatation of the lumens of the bronchi and the prevalence of pathological contents in the projection of the bronchioles

По данным КТ ОГК от 01.04.19 по сравнению с исследованием от 11.04.16 отмечается отрицательная динамика (рис. 4).

Результаты спирометрии – в пределах нормы.

По данным ЭхоКГ насосная функция сердца снижена за счет брадикардии. Давление в системе легочной артерии – в пределах нормы (19,15 мм рт. ст.).

В дальнейшем до ноября 2022 г. согласно данным ка-тамнестического наблюдения заболевание протекало без выраженной отрицательной динамики.

На момент госпитализации в ноябре 2022 г. отмечены частый малопродуктивный кашель с трудноотделяемой мокротой, заложенность носа со слизистым отделяемым из носовых ходов. ЧДД – 20 в минуту; SpO<sub>2</sub> – 96 %; ЧСС – 90 в минуту. Аускультативно выслушивались единичные сухие свистящие хрипы и умеренное количество влажных мелкопузырчатых хрипов по задней поверхности легких. Одышки в покое нет.

По данным КТ ОГК от 17.11.22 отмечена небольшая отрицательная динамика по сравнению с исследованием от 30.11.21 (рис. 5).

По данным КТ ОНП от 30.11.22 установлены признаки хронического полипозного риносинусита, деформации перегородки носа, двустороннего среднего экссудативного отита (рис. 6).

Показатели спирометрии – в норме. Проба с бронхолитическим препаратом – отрицательная. Исходно: ФЖЕЛ – 123 %, ОФВ<sub>1</sub> – 125 %, индекс Тиффно – 85 %, ПСВ – 119 %, МОС<sub>25</sub> – 62 %, МОС<sub>50</sub> – 113 %, МОС<sub>75</sub> – 94 %. После использования бронхолитического препарата (сальбутамол 2 дозы (дозированный аэрозольный ингалятор через спейсер)) ΔОФВ<sub>1</sub> – 3 %.



Рис. 5. Компьютерная томограмма от 17.11.22: небольшая отрицательная динамика – нарастание участков измененного паттерна «дерево в почках» в области нижней доли левого легкого. В правой базальной пирамиде его распространенность существенно не изменилась. Стенки бронхов с обеих сторон утолщены в прежней степени выраженности. Острых инфильтративных изменений в паренхиме легких нет. Признаков внутригрудной лимфаденопатии не выявлено

Figure 5. Computed tomography from 17.11.22: Slightly negative changes are seen in the form of expanded areas of the altered “tree in the buds” pattern in lower lobe of the left lung. Its extent did not change significantly in the right basal pyramid. The walls of the bronchi on both sides are thickened to the same degree. There are no acute infiltrative changes in the lung parenchyma. No signs of intrathoracic lymphadenopathy were detected



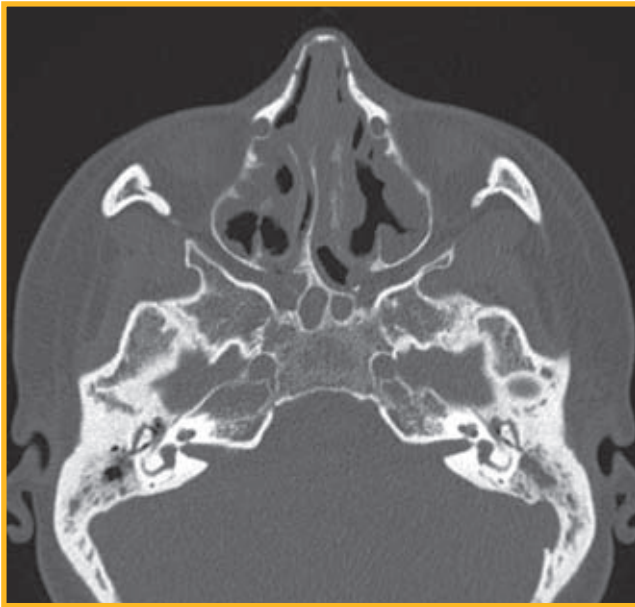


Рис. 6. Компьютерная томограмма от 30.11.22: отрицательная динамика — ухудшение пневматизации пазух с формированием хронического полипозного риносинусита, двустороннего хронического среднего отита. Деформация перегородки носа

Figure 6. Computed tomography from 30.11.22: The picture worsened. Pneumatization of the sinuses deteriorated, chronic polypoid rhinosinusitis and bilateral chronic otitis media developed. The nasal septum is deformed

По данным ЭхоКГ насосная функция сердца снижена за счет брадикардии. Давление в системе легочной артерии — в пределах нормы (3 мм рт. ст.).

По данным ТБС установлен двусторонний диффузный гнойный эндобронхит.

При анализе динамики высева патогенов из мокроты / трахеального аспирата / промывных вод бронхов в период с сентября 2011 г. по ноябрь 2022 г. чаще всего выявлялась *Haemophilus influenzae* (как в монокультуре, так и в ассоциации), несколько реже — *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *S. aureus*. Однократно в промывных водах бронхов обнаружен *A. xylosoxidans*.

АБТ назначалась и корректировалась в соответствии с чувствительностью выделенных из мокроты, трахеального аспирата или бронхоальвеолярного лаважа микроорганизмов. Среди антибактериальных препаратов, которые в основном назначались пациентке при лечении в стационаре в максимальных возрастных дозировках, — цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефиксим, цефоперазон + сульбактам) в т. ч. в комбинации с тиамфеникола глицинатом ацетилцистеинатом. Также применялся амоксициллина клавуланат парентерально.

## Обсуждение

Диагностика ПЦД вызывает определенные сложности: средний возраст установления диагноза составляет 5–6 лет (у детей с обратным расположением органов — 3,5 года, при нормальном расположении — 5,8 года) [3–5]. Запоздавшая диагностика обусловлена неспецифическими проявлениями заболевания и отсутствием настороженности врачей в отношении ПЦД. Наличие бронхообструктивного синдрома с обратимой или частично обратимой обструкцией у пациентов с ПЦД, распространенность в популя-

ции аллергической патологии нередко обуславливает установление ошибочного диагноза БА. При наличии хронического риносинусита врач в первую очередь вынужден думать о его аллергическом генезе.

У представленной пациентки дополнительная сложность диагностики обусловлена сочетанной патологией. Аллергический ринит установлен на основании характерной клинической картины и подтвержден результатами аллергологического обследования. Известно, что у пациентов с аллергическим ринитом нередко выявляется БА. Респираторные симптомы (кашель и регулярно определяемые хрипы в легких) изначально были расценены как вероятная БА.

Некоторая положительная динамика от пробной базисной терапии флутиказоном, возможно, была обусловлена неспецифическим противовоспалительным эффектом иГКС. Однако при дальнейшем лечении согласно общепринятым правилам ступенчатой терапии БА показано отсутствие ожидаемого действия комбинации салметерол + флутиказон. С целью поиска альтернативного диагноза и в связи с отсутствием эффекта от усиления противоастматической терапии аллерголог направил ребенка к пульмонологу.

В приведенном клиническом наблюдении такое яркое проявление, как обратное расположение внутренних органов, обнаружено сразу после рождения ребенка, с первых дней жизни отмечены респираторные проявления со стороны верхних и нижних дыхательных путей. Тем не менее в клинической практике ранний анамнез нередко не анализируется при респираторных жалобах у детей младшего, дошкольного и школьного возраста. Отчасти это обусловлено ограничением времени на клинический осмотр во время амбулаторного приема, а также недостаточной осведомленностью врачей первичного звена о ПЦД. Кроме того, у детей с обратным расположением внутренних органов этикетка на рентгенограмме иногда переклеивается на «правильную» сторону и имеющаяся декстракардия остается незамеченной, как это произошло в приведенном клиническом наблюдении.

Известны признаки, благодаря которым можно заподозрить ПЦД: наличие практически с рождения торпидных к терапии ринитов, рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей, постоянного кашля, нередко уже в neonatalном периоде. У многих пациентов отмечаются рецидивирующие экссудативные отиты со снижением слуха. В семейном анамнезе встречаются случаи мужского бесплодия, хронических бронхитов, синуситов, аномальное расположение внутренних органов и ПЦД.

С целью отбора пациентов для диагностики ПЦД целесообразно использовать шкалу PICADAR [6].

В настоящее время при установлении диагноза ПЦД учитываются следующие факторы:

- характерная клиническая картина;
- результаты скрининга — исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе. У пациентов с ПЦД NO снижен [1, 2];
- результаты анализа частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии;

- результаты электронной микроскопии биоптата слизистой оболочки носа или бронхов, при проведении которой у пациентов с ПЦД обнаруживаются аномалии строения ресничек [7].

Помимо указанных методов, пациентам с подозрением на ПЦД проводится лучевая диагностика (РГ и КТ ОГК, ОНП), спирометрия [1].

С санационно-диагностической целью следует выполнять ТБС [8–11]. Перспективными с точки зрения установления диагноза ПЦД являются генетические методы, при которых проводится идентификация мутации генов, ответственных за строение и / или функцию ресничек и жгутиков [12].

Микробиологическое обследование пациента с подозрением или установленным диагнозом ПЦД является обязательной диагностической манипуляцией. В качестве биоматериала используются мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, однако в случае возникновения трудностей при сборе мокроты (малопродуктивный кашель или в силу юного возраста пациента) — фаринготрахеальный аспират.

При ПЦД наиболее часто в микробном пейзаже исследуемого биосубстрата обнаруживаются такие возбудители инфекционного процесса, как *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, реже — *M. catarrhalis*, *S. aureus*. У детей с ПЦД *Pseudomonas aeruginosa* обнаруживается редко, но с возрастом этот патоген начинает играть важную роль в воспалительном процессе [1, 13, 14].

Данные о клиническом значении и распространенности патогена *A. xylosoxidans* у пациентов с ПЦД противоречивы. Известно, что этот микроорганизм чаще всего обнаруживается у взрослых (в 6 % образцов мокроты, полученных у пациентов старше 25 лет, vs 1 % образцов мокроты, полученных у детей до 12-летнего возраста) [15, 16]. Тем не менее данный патоген может определяться у 5 % пациентов с ПЦД и, как при кистозном фиброзе (муковисцидозе), быть как разовой транзитной находкой, так и (при интермиттирующем либо персистирующем высеве) являться причиной клинически значимой серьезной легочной инфекции, оказывающей негативное влияние на легочную функцию, при которой требуется длительная эрадикационная АБТ [17].

## Заключение

Таким образом, по данным представленного катamnестического наблюдения за пациенткой в течение 11 лет показано, что несмотря на определенную отрицательную динамику течения хронического бронхолегочного заболевания (по данным КТ ОГК и ОНП), регулярное наблюдение, обследование, адекватная терапия обострений и ежедневные усилия пациента и медицинского персонала, направленные на улучшение дренажной функции легких, способствовали предотвращению развития бронхоэктазов, формированию «легочного сердца» и ухудшению функциональных показателей легких.

В настоящее время формируется система оказания медицинской помощи пациентам с ПЦД, в т. ч. пере-

дача детей с данным заболеванием во взрослую сеть. Разрабатываемые клинические рекомендации позволят обеспечить стандартизацию и преемственность ведения пациентов с ПЦД на всех этапах медицинской помощи, что будет способствовать улучшению их качества жизни и прогноза заболевания.

## Литература

1. Eber E., Midulla F., eds. ERS Handbook of Pediatric Respiratory Medicine. 2nd Edn. European Respiratory Society; 2021. DOI: 10.1183/9781849841313.eph01.
2. Nussbaumer M., Kieninger E., Tschanz S.A. et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: discrepancy according to different algorithms. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (4): 00353–2021. DOI: 10.1183/23120541.00353-2021.
3. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010.
4. Vishneva E., Selimzyanova L., Sereda E. Difficulties of primary ciliary dyskinesia diagnosis in children. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 1236. Available at: <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?dP=126729>
5. Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А. и др. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией. *Пульмонология.* 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209.
6. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
7. Демченко А.Г., Смирнихина С.А. Культуры реснитчатых клеток для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2023; 33 (2): 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215.
8. Ferraro V.A., Baraldi E., Stabinger D. et al. Pediatric flexible bronchoscopy: a single-center report. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56 (8): 2634–2641. DOI: 10.1002/ppul.25458.
9. Djakow J., O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. *Breathe.* 2014; 10: 122–133. DOI: 10.1183/20734735.007413
10. Raidt J., Brillault J., Brinkmann F. et al. [Management of primary ciliary dyskinesia]. *Pneumologie.* 2020; 74 (11): 750–765. DOI: 10.1055/a-1235-1520.
11. Leigh M.W., Ferkol T.W., Davis S.D. et al. Clinical features and associated likelihood of primary ciliary dyskinesia in children and adolescents. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1305–1313. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC.
12. Antony D., Brunner H.G., Schmidts M. Ciliary dyneins and dynein related ciliopathies. *Cells.* 2021; 10 (8):1885. DOI: 10.3390/cells10081885.
13. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304.
14. Marthin J.K., Lucas J.S., Boon M. et al. International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (3): 00301–2021. DOI: 10.1183/23120541.00301-2021.
15. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21: 1093.e1–1093.e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
16. Wijers C.D., Chmiel J.F., Gaston B.M. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: comparison with cystic fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2017; 14 (4): 392–406. DOI: 10.1177/1479972317694621.
17. Holgersen M.G., Marthin J.K., Johansen H.K., Nielsen K.G. A retrospective review of *Achromobacter* species and antibiotic treatments in patients with primary ciliary dyskinesia. *Chron. Respir. Dis.* 2021; 18: 14799731211061600. DOI: 10.1177/14799731211061600.

Поступила: 16.01.24

Принята к печати: 14.03.24

## References

- Eber E., Midulla F., eds. ERS Handbook of Pediatric Respiratory Medicine. 2<sup>nd</sup> Edn. *European Respiratory Society*; 2021. DOI: 10.1183/9781849841313.epb01.
- Nussbaumer M., Kieninger E., Tschanz S.A. et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: discrepancy according to different algorithms. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (4): 00353–2021. DOI: 10.1183/23120541.00353–2021.
- Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010.
- Vishneva E., Selimzyanova L., Sereda E. Difficulties of primary ciliary dyskinesia diagnosis in children. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 1236. Available at: <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=126729>
- Nikolaeva E.D., Ovsyannikov D.Yu., Strel'nikova V.A. et al. [Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209 (in Russian).
- Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
- Demchenko A.G., Smirnikhina S.A. [Ciliated cell cultures for diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (2): 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215 (in Russian).
- Ferraro V.A., Baraldi E., Stabinger D. et al. Pediatric flexible bronchoscopy: a single-center report. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56 (8): 2634–2641. DOI: 10.1002/ppul.25458.
- Djakow J., O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. *Breathe.* 2014; 10: 122–133. DOI: 10.1183/20734735.007413
- Raidt J., Brillault J., Brinkmann F. et al. [Management of primary ciliary dyskinesia]. *Pneumologie.* 2020; 74 (11): 750–765. DOI: 10.1055/a-1235-1520.
- Leigh M.W., Ferkol T.W., Davis S.D. et al. Clinical features and associated likelihood of primary ciliary dyskinesia in children and adolescents. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1305–1313. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC.
- Antony D., Brunner H.G., Schmidts M. Ciliary dyneins and dynein related ciliopathies. *Cells.* 2021; 10 (8):1885. DOI: 10.3390/cells10081885.
- Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304.
- Marthin J.K., Lucas J.S., Boon M. et al. International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (3): 00301–2021. DOI: 10.1183/23120541.00301-2021.
- Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21: 1093.e1–1093.e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
- Wijers C.D., Chmiel J.F., Gaston B.M. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: comparison with cystic fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2017; 14 (4): 392–406. DOI: 10.1177/1479972317694621.
- Holgersen M.G., Marthin J.K., Johansen H.K., Nielsen K.G. A retrospective review of *Achromobacter* species and antibiotic treatments in patients with primary ciliary dyskinesia. *Chron. Respir. Dis.* 2021; 18: 14799731211061600. DOI: 10.1177/14799731211061600.

Received: January 16, 2024

Accepted for publication: March 14, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**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.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru (SPIN: 2241-9728; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

**Olga I. Simonova**, Doctor of Medicine, Pediatrician, Head of the Pulmonology Department Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru (SPIN: 2241-9728; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

**Селимзянова Лилия Робертовна** — к. м. н. заведующая отделом Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 400-47-33; e-mail: lilysir@mail.ru (SPIN: 5508-1689; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>)

**Liliya R. Selimzyanova**, Candidate of Medicine, Head of Department, Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Scientific and Clinical Center No.2, of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research

Centre of Surgery", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Clinical Institute of Child Health named after N.F.Filatov, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 400-47-33; e-mail: lilysir@mail.ru (SPIN: 5508-1689; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>)

**Симонова Александра Юрьевна** — к. м. н., врач-пульмонолог Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 967-14-20; e-mail: simonova\_a@nczd.ru (SPIN: 7321-4410)

**Alexandra Yu. Simonova**, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 967-14-20; e-mail: simonova\_a@nczd.ru (SPIN: 7321-4410)

**Горина Юлия Викторовна** — к. м. н., врач-пульмонолог, ведущий научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>; SPIN: 8936-4911)

**Yulia V. Gorinova**, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Senior Researcher, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>; SPIN: 8936-4911)

**Кустова Ольга Владимировна** — врач-рентгенолог Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-13-62; e-mail: o.v.kustova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6668-0761>; SPIN: 1562-4674)

**Olga V. Kustova**, Radiologist, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of



the Russian Federation; tel.: (499) 134-13-62; e-mail: o.v.kustova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6668-0761>; SPIN: 1562-4674)

**Лазарева Анна Валерьевна** — д. м. н., заведующая лабораторией микробиологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-30-83; e-mail: lazarevaav@nczd.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7149-5387>; SPIN: 3913-2086)

**Anna V. Lazareva**, Doctor of Medicine, Head of Microbiology Laboratory, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 134-30-83; e-mail: lazarevaav@nczd.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7149-5387>; SPIN: 3913-2086)

**Платонова Мария Михайловна** — к. м. н., врач-пульмонолог, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 431-21-86; e-mail: m.platonova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6164-0074>; SPIN: 6686-0989)

**Maria M. Platonova**, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Senior Researcher, Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Scientific and Clinical Center No.2, of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 431-21-86; e-mail: m.platonova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6164-0074>; SPIN: 6686-0989)

**Вишнева Елена Александровна** — д. м. н., профессор Российской академии наук, заместитель руководителя по науке Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 431-21-86; e-mail: vishneva.e@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>; SPIN: 1109-2810)

**Elena A. Vishneva**, Doctor of Medicine, Professor of Russian Academy of Sciences, Deputy Head for Science, Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Scientific and Clinical Center No.2, of Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Professor, Department of Faculty Pediatrics of the Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 431-21-86; e-mail: vishneva.e@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>; SPIN: 1109-2810)

**Босенко Юлия Александровна** — к. м. н., врач-аллерголог-иммунолог Общества с ограниченной ответственностью «Прембула»; тел.: (916) 642-04-23; e-mail: yuliabosx@gmail.com

**Yulia A. Bosenko**, Candidate of Medicine, Allergist-Immunologist, Limited Liability Company "Preambula"; tel.: (916) 642-04-23; e-mail: yuliabosx@gmail.com

#### Участие авторов

**Симонова О.И.** — курация пациента, концепция и дизайн статьи, редактирование текста

**Селимзянова Л.Р.** — обработка, обзор литературы, написание и редактирование текста

**Симонова А.Ю.** — курация пациента, сбор и обработка данных

**Горина Ю.В.** — курация пациента, сбор и обработка данных

**Кустова О.В.** — проведение визуализационных исследований, подготовка иллюстраций, сбор и обработка данных, написание текста

**Лазарева А.В.** — выполнение микробиологических исследований, сбор данных и интерпретация результатов

**Платонова М.М.** — обработка, обзор литературы, написание текста

**Вишнева Е.А.** — концепция и дизайн статьи, редактирование текста

**Босенко Ю.А.** — курация пациента, сбор и обработка данных, написание текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Simonova O.I.** — patient supervision, concept and design of the article, text editing

**Selimzyanova L.R.** — processing, literature review, text writing and editing

**Simonova A.Y.** — patient supervision, data collection and processing

**Gorinova Y.V.** — patient supervision, data collection and processing

**Kustova O.V.** — conducting imaging studies, preparation of the illustrations, data collection and processing, text writing

**Lazareva A.V.** — conducting the microbiological assays, data collection and interpretation of results.

**Platonova M.M.** — processing, literature review, text writing

**Vishneva E.A.** — concept and design of the article, text editing

**Bosenko Y.A.** — patient supervision, data collection and processing, text writing

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

# Особенности течения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом на фоне таргетной терапии CFTR-модуляторами

Г.Л.Шумкова<sup>1</sup> ✉, Е.Л.Амелина<sup>1</sup>, С.А.Красовский<sup>1,2</sup>, Н.А.Крылова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

## Резюме

Хронический риносинусит (ХРС) у пациентов с муковисцидозом (МВ) развивается постепенно в течение жизни, усугубляясь с возрастом. Причинами этого являются механический застой слизи в околоносовых пазухах и персистенция в ней колоний патогенных микроорганизмов с выработкой факторов антибактериальной резистентности. Тяжесть течения ХРС значительно уменьшается при таргетной терапии модуляторами хлорного канала CFTR. Характер этих изменений и динамика микробного пейзажа верхних дыхательных путей (ДП) изучены недостаточно. **Целью** работы явилась демонстрация различных аспектов влияния CFTR-модуляторов на течение ХРС у взрослых больных МВ на основании данных литературы и серии собственных клинических наблюдений. Представлена серия клинических наблюдений течения ХРС у взрослых больных МВ на фоне терапии модуляторами CFTR при разной продолжительности применения. **Заключение.** На фоне таргетной терапии модуляторами CFTR происходит обратное развитие симптомов ХРС благодаря восстановлению нормальных реологических свойств назального секрета, улучшается клиническая картина и уменьшается степень тяжести ХРС. Однако данный вид лечения не оказывает прямого влияния на микробный пейзаж ДП, требуются дополнительные мероприятия в виде местной и системной антибактериальной терапии. На фоне терапии CFTR-модуляторами происходит изменение привычной клинической картины течения МВ в полости носа, глотки и гортани.

**Ключевые слова:** модуляторы CFTR, муковисцидоз, таргетная терапия, хронический риносинусит, полипы носа, компьютерная томография.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Публикация не противоречит этическим нормам, имеет описательный характер и не затрагивает личных интересов пациентов, все данные пациентов обезличены.

© Шумкова Г.Л. и соавт., 2024

Для цитирования: Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Крылова Н.А. Особенности течения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом на фоне таргетной терапии CFTR-модуляторами. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 257–263 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-257-263

## Chronic rhinosinusitis in adult patients with cystic fibrosis receiving CFTR modulators

Galina L. Shumkova<sup>1</sup> ✉, Elena L. Amelina<sup>1</sup>, Stanislav A. Krasovskiy<sup>1,2</sup>, Natalia A. Krylova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

## Abstract

Cystic fibrosis-associated chronic rhinosinusitis (CRS) is a separate form of CRS that progresses gradually over the course of patient's life and worsens with age. The reasons for this are the mechanical congestion of mucus in the paranasal sinuses and the persistence of colonies of pathogenic antibiotic-resistant microorganisms. Therapy with CFTR modulators has resulted in a significant reduction in the severity of CRS. The nature of these changes and the dynamics in the microbial landscape of the upper respiratory tract are not sufficiently explored. **Aim** of the article is to highlight various aspects of the impact of CFTR modulators on the course of CRS in adult patients with cystic fibrosis (CF) based on literature data and a number of our own clinical observations. The article presents a series of clinical cases of CRS in adult CF patients treated with CFTR modulators for different periods of time. **Conclusion.** During targeted therapy with CFTR modulators, the symptoms of CRS are reversed due to the restoration of normal rheological properties of nasal secretions, the clinical picture improves, and the severity of CRS decreases. However, this type of treatment has no direct effect on the microbial landscape of the respiratory tract and requires additional interventions in the form of local and systemic antibacterial therapy. Therapy with CFTR modulators alters the course of CF in the nasal cavity, as well as in the pharynx and larynx.

**Key words:** CFTR-modulators, cystic fibrosis, targeted therapy, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, computer tomography.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** There was no sponsorship for the study.

**Ethical review.** The publication does not contradict ethical standards, is descriptive in nature and does not affect the personal interests of patients; all patient data is anonymized.

© Shumkova G.L. et al., 2024

For citation: Shumkova G.L., Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Krylova N.A. Chronic rhinosinusitis in adult patients with cystic fibrosis receiving CFTR modulators. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 257–263 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-257-263

Хронический риносинусит (ХРС) является одним из самых частых проявлений муковисцидоза (МВ). Часто начинаясь в детском возрасте, ХРС продолжается в течение всей жизни пациента, усугубляясь с течением времени и осложняя хроническую микробную патологию легких. Определение ХРС при МВ как самостоятельного заболевания впервые дано в Европейском рекомендательном документе по лечению ХРС (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* – EPOS, 2020): «ХРС является вторичным (как следствие МВ), диффузным (затрагивает все околоносовые пазухи (ОНП)) и механическим (развивается вследствие нарушения реологических свойств слизи полости носа и ОНП)». При этом ХРС при МВ имеет все признаки и обязательные симптомы классического ХРС – заложенность носа, отделяемое из носа, а также разлитые или локальные головные боли в проекции ОНП или ощущение тяжести и распиравания в них, понижение или отсутствие обоняния и эндоскопические и компьютерно-томографические (КТ) признаки ХРС [1].

По данным российских и зарубежных ученых, ХРС встречается в 68–98 % случаев заболевания МВ. ХРС в таком случае разнообразен по тяжести течения, которая не имеет доказанной корреляционной связи с тяжестью генотипа и конкретными мутациями. При этом доказана прямая связь ХРС у больных МВ с наличием в мокроте *Pseudomonas aeruginosa* (как мукоидной, так и немуконидной форм) [2–5]. Тяжесть течения ХРС у пациентов с МВ часто усугубляется с течением времени, несмотря на проводимые хирургические и консервативные лечебные мероприятия, поскольку усиливается однообразие и патогенность, микробная устойчивость микробиома дыхательных путей (ДП) у каждого конкретного пациента [3]. Это происходит за счет сохранения механической природы ХРС при МВ.

Модуляторы CFTR – это препараты качественно нового механизма действия, которые нормализуют работу хлорного ионного канала мембран эпителиоцитов, тем самым устраняя одну из основных причин появления ХРС и делая его МВ-независимым. Однако при назначении препаратов указанной группы, в корне меняющих вектор развития ХРС и значительно снижающих тяжесть его течения, без определенных лечебных мероприятий невозможно излечить его полностью даже на фоне проведения таргетной терапии, поскольку данный вид лечения напрямую не влияет на состав микробного пейзажа ДП.

При МВ микробиом как нижних, так и верхних ДП с течением времени теряет видовое разнообразие в результате постоянного воспалительного процесса. Микробный пейзаж ОНП становится более однород-

ным с преобладанием одного или двух видов бактерий, чаще – грамотрицательных (*P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp.) либо грамположительных с формированием резистентности к антибактериальным препаратам (АБП) (метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (*Methicillin-resistant S. aureus* – MRSA)) и других патогенных свойств.

Также значимую роль в течении воспалительного процесса в ДП играют грибы рода *Aspergillus* и некоторые виды грибов рода *Candida*. Такой длительно протекающий ХРС достаточно сложно контролировать, поскольку ОНП представляют собой костные полости со сложной архитектурой строения, 2–5 мм в диаметре, соединенные с полостью носа через соустья. В этих резервуарах происходит значительное утолщение слизистой на фоне хронического воспалительного процесса, формирование нейтрофильно-эозинофильных или нейтрофильных полипов [6]. Ввиду блокировки соустьев полипозными массами, плотными обезвоженными гнойными корками и вязким муцином пазухи оказываются изолированными от внешней среды, являясь идеальным местом для развития колоний патогенных микроорганизмов и приобретения ими новых инфекционных свойств. Доказано, что микроорганизмы верхних и нижних ДП взаимно обмениваются [3, 4], по ходу перемещения передавая полученный «опыт» лекарственной устойчивости новым колониям [7].

Итак, основными патогенетическими факторами хронизации риносинусита при МВ и усугубления тяжести его течения у взрослых пациентов являются два основных фактора:

- сгущение и неподвижность слизисто-гнойного секрета в пазухах;
- нарастание патогенности микробного пейзажа ОНП (видовой и приобретенной).

Таким образом, для успешного лечения ХРС при МВ необходимо придерживаться двух направлений – восстановления текучести слизи и нормальной аэрации ОНП, а также эффективной противомикробной терапии.

Модуляторы хлорного канала CFTR являются одним из вариантов решения первой из указанных задач. Подбор таргетного препарата зависит от типа мутации и ее конкретного вида. Для лечения носителей т. н. «кельтской» мутации G551D используется препарат ивакафтор (одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* – FDA) для 32 чувствительных мутаций с 2012 г., для 96 – с 2019 г.). Ивакафтор – потенциатор открытия канала CFTR на мембране – встраивается в молекулу хлорного канала на поверхности клетки и потенциру-



ет дефектный CFTR к открытию. Начиная с 2012 г., в США и Европе проводились клинические исследования и наблюдения, по данным которых показана эффективность данного качественно нового препарата в лечении ХРС. Так, по результатам наблюдательного исследования *J. McCormick et al.* (2019) [8], в котором приняли участие дети ( $n = 129$ ) от 6 лет с мутацией G551D, демонстрируется значительное уменьшение суммарного показателя всех симптомов ХРС согласно стандартному опроснику SNOT-20, разбитого на кластеры (ринологические жалобы и качество жизни), на 1, 3 и 6-м месяцах лечения ивакафтором на всех временных интервалах ( $p < 0,01$ ). Отмечена значительная динамика уменьшения синоназальных симптомов на всех точках контроля ( $p < 0,01$ ).

По данным проспективного наблюдательного исследования *S.I. Sheikh et al.* (2015) [9] определена значимая положительная динамика течения ХРС по данным КТ ОНП в течение 12 мес. приема ивакафтора у пациентов ( $n = 12$ ) смешанной возрастной группы (10–44 лет; медиана возраста — 17 лет). У 100 % обследованных показано значимое уменьшение затенения по данным КТ ОНП ( $p < 0,01$ ), а также уменьшение тяжести течения ХРС (у 3 пациентов тяжелое течение ХРС перешло в среднетяжелое, у 4 — в легкое; у 4 пациентов среднетяжелое течение ХРС перешло в легкое). Такие результаты успешного лечения ХРС у пациентов с мутацией G551D также иллюстрируют клинические наблюдения, обнаруженные в научной литературе.

Появление во врачебном арсенале нового комбинированного модулятора CFTR (лумакафтор + ивакафтор) для пациентов с тяжелым генотипом — гомозигот по мутации F508del/F508del — обусловило возможность проведения таргетной терапии в Российской Федерации (препарат одобрен FDA с 2015 г., в России — с 2020 г. для детей с 6 лет и взрослых,

с 2021 г. — для детей с 2-летнего возраста). Лумакафтор представляет собой корректор, улучшающий процессинг белка CFTR к апикальной мембране эпителиальной клетки. Далее группа модуляторов белка CFTR пополнилась другой комбинацией — ивакафтор и тезакафтор. Тезакафтор также корректирует строение молекулы белка и обеспечивает успешное связывание его с белком-переносчиком к поверхности мембраны эпителиальной клетки. По результатам проспективного наблюдательного исследования *L. Wucherpfennig* (2023) [10] показано долгосрочное улучшение патологии ОНП у детей с МВ в возрасте от 7 мес. до 12 лет на фоне лечения комбинацией лумакафтор + ивакафтор по данным магнитно-резонансной томографии. Однако согласно данным клинических наблюдений, влияние этого препарата на течение ХРС у взрослых пациентов неоднозначно. По результатам собственных наблюдений отмечено, что комбинация лумакафтор + ивакафтор не всегда способна полностью восстановить воздушность ОНП.

В качестве примера приводится собственное клиническое наблюдение № 1.

#### Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Н. 27 лет, генотип F508del/F508del, хроническое инфицирование ДП *S. aureus* с возраста 5 лет. С ноября 2021 г. получала лумакафтор + ивакафтор в течение 2 лет с положительным эффектом. Также за этот период курсами проводилась терапия: системно доксициклин и сумамед ингаляционно в нижние ДП, тиамфеникол. Пациентка перенесла 5 обострений ХРС за год, предшествующий началу таргетной терапии, что соответствовало общей картине течения ХРС (5–6 обострений за год, сопровождающихся гноеотечением из носа, выраженной заложенностью носа, повышением температуры тела до фебрильных цифр, усилением разлитой головной боли и локальных интенсивных болей в области темени, проекции лобных и верхнечелюстных



Рис. 1. Компьютерная томограмма пациентки Н.: А — концентрическое утолщение слизистой стенок верхнечелюстных пазух (очерчено красным контуром); В — тотальное затенение лобных пазух (очерчено синим контуром)

Figure 1. Computer tomogram of patient N.: A, concentric thickening of the mucous membrane of the walls of the maxillary sinuses (outlined in red); B, total shading of the frontal sinuses (outlined in blue)

ных пазух и зоне корня носа). На фоне таргетной терапии наблюдалось значительное уменьшение тяжести течения ХРС — на 2-й год лечения обострения ХРС наблюдались 2 раза (легкое течение), симптомы ХРС — заложенность носа и насморк, локальные боли в области лба и верхнечелюстных пазух — значительно уменьшились (от 7–9 из 10 баллов до 1–3 баллов по визуальной аналоговой шкале). При этом по данным КТ полной регрессии признаков ХРС не отмечено (рис. 1). В содержимом ОНП через 2 года терапии модулятором CFTR в стандартной дозировке продолжал выделяться полирезистентный *S. aureus* как монофлора с плотностью высева  $10^5$ .

Данное клиническое наблюдение не единственное и демонстрирует необходимость проведения дополнительных к таргетной терапии комбинацией лумаксафтора + ивакафтор лечебных мероприятий.

Намного более оптимистичные результаты в терапии ХРС при МВ показаны при назначении препарата элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор (одобрен FDA с 2019 г.; в России — в 2023 г.). Элексакафтор является корректором CFTR II поколения, который работает при гетерозиготной мутации F508del. Эта комбинация обеспечивает максимальное восстановление нормальной проводимости ионов хлора через апикальную мембрану эпителиоцитов и таким образом устраняет механическую причину ХРС при МВ. В отношении взрослых пациентов эффект полного восстановления пневматизации ОНП достигается уже через полгода приема препарата как на регулярной (ежедневной), так и на нерегулярной основе (в один из двух или трех дней). Данные выводы основаны на результатах зарубежных проспективных исследований и собственных клинических наблюдений.

По результатам проспективного наблюдательного когортного исследования A.L.Stapleton et al. (2022) [11], в котором приняли участие пациенты с МВ ( $n = 34$ ; возраст — 12–60 лет; средний возраст — 27 лет) с генотипом F508del/не F508del, показано, что на фоне терапии комбинацией элексакафтор + тезакафтор +

ивакафтор зарегистрировано достоверное улучшение признаков ХРС уже через 7 дней лечения и полная их нормализация к 28-му дню лечения:

- исчезновение полипов полости носа;
- нормализация КТ картины ОНП;
- купирование жалоб.

Сделан вывод о том, что на фоне лечения комбинацией элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор достигается быстрый и стойкий эффект в виде купирования всех проявлений ХРС. Данные выводы подтверждены результатами клинического наблюдения № 2.

#### Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Л. 31 года с генотипом F508del/F508del с хроническим инфицированием ДП *P. aeruginosa*. Исходно наблюдались ХРС тяжелого течения с обострениями 6–7 раз в год, боли в области ОНП, гнойные корки и слизистое отделяемое из носа, заложенность носа. На фоне терапии комбинацией элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор в течение 3 мес. отмечено снижение заложенности носа, купирование болей в области ОНП, значительное уменьшение выделения слизи и гноя через 5 нед. приема препарата, дальнейшее отсутствие насморка через 8 нед. На рис. 2 (МСКТ ОНП от 02.12.23 через 3 мес. после начала таргетной терапии) отмечается неполное восстановление пневматизации верхнечелюстных и лобных пазух.

Результаты более длительного приема таргетной терапии приведены в клиническом наблюдении № 3.

#### Клиническое наблюдение № 3

Пациентка М. 27 лет с генотипом F508del/F508del. Хроническое инфицирование легких *B. cepacia complex*, инфицирование ОНП *S. aureus*. Пациентка перенесла хирургическое лечение (полисинусотомию и полипотомию носа) (2018), получала медикаментозное лечение ХРС, на фоне чего симптомы ХРС незначительно уменьшились,

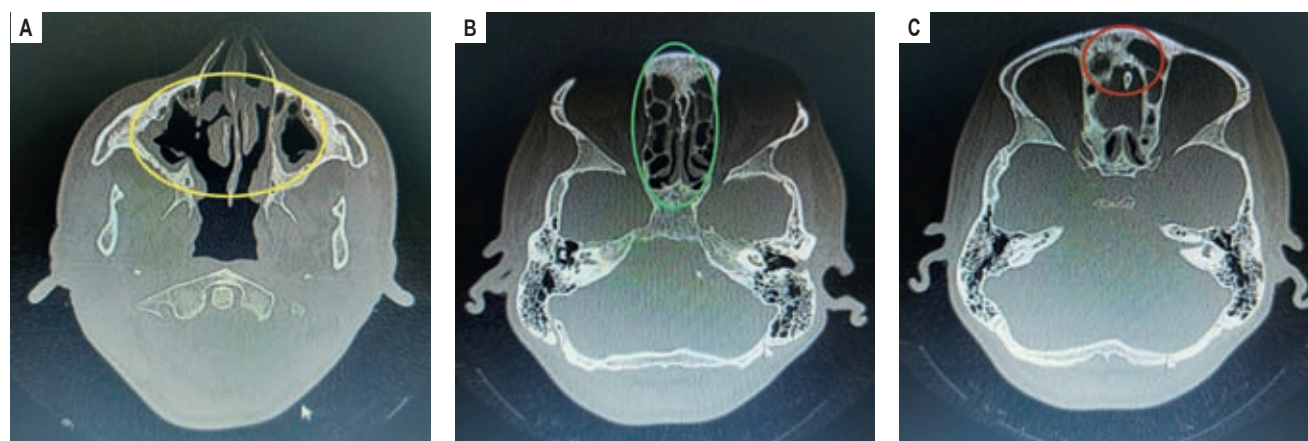


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух пациентки Л. от 02.12.23: А — состояние после таргетного лечения в течение 3 мес.; значительное улучшение пневматизации верхнечелюстных и лобных пазух (очерчено желтым контуром); В — полное восстановление пневматизации решетчатых пазух (очерчено зеленым контуром); С — нарушение пневматизации лобных пазух (очерчено красным контуром)

Figure 2. Multislice computed tomography of the paranasal sinuses of patient L. dated December 02, 2023: A, condition after targeted treatment for 3 months; significant improvement in pneumatization of the maxillary and frontal sinuses (outlined in yellow); B, complete restoration of pneumatization of the ethmoid sinuses (outlined in green); C, impaired pneumatization of the frontal sinuses (outlined in red)



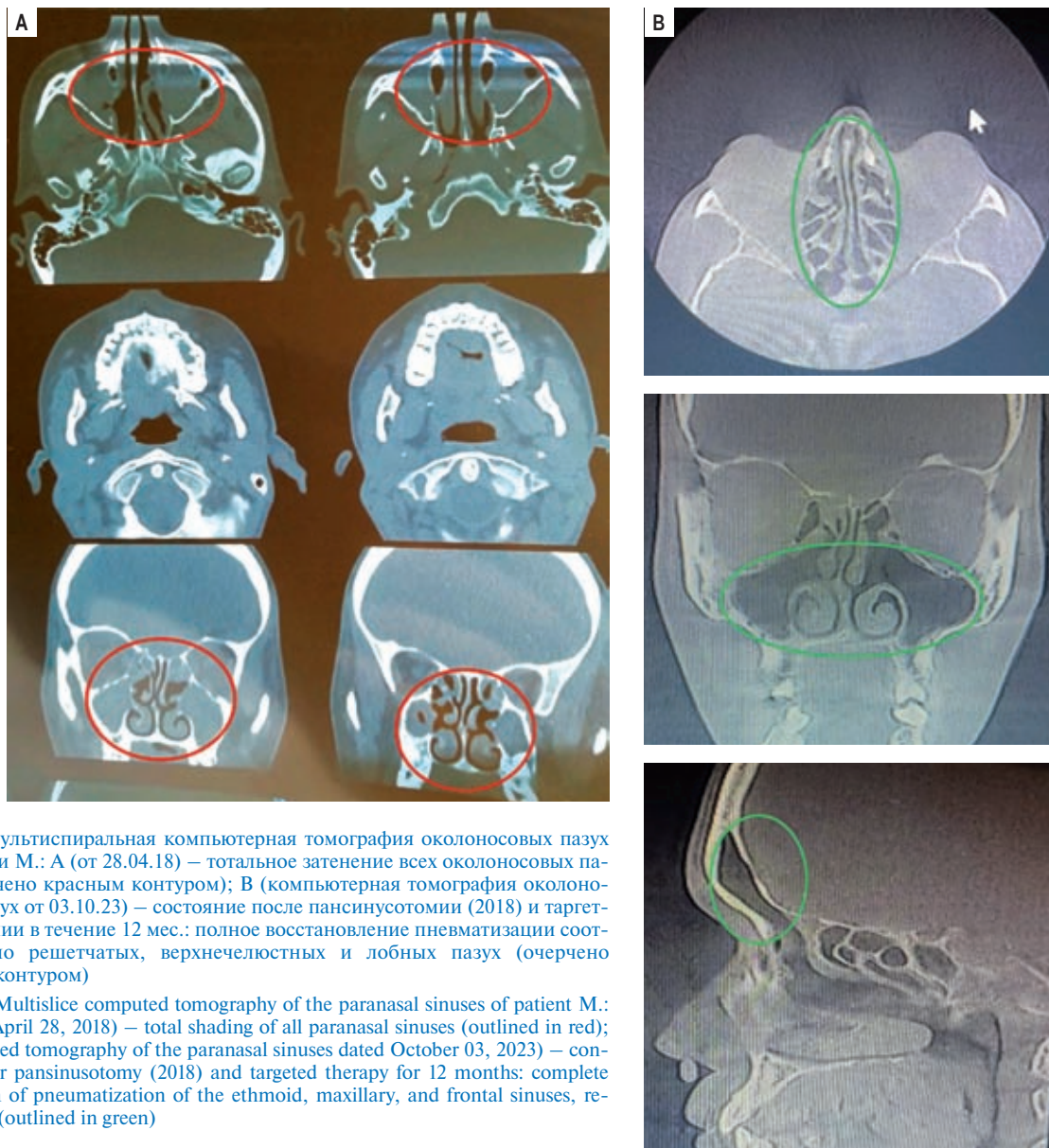


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух пациентки М.: А (от 28.04.18) — тотальное затенение всех околоносовых пазух (очерчено красным контуром); В (компьютерная томография околоносовых пазух от 03.10.23) — состояние после пансинусотомии (2018) и таргетной терапии в течение 12 мес.: полное восстановление пневматизации соответственно решетчатых, верхнечелюстных и лобных пазух (очерчено зеленым контуром)

Figure 3. Multislice computed tomography of the paranasal sinuses of patient M.: A (dated April 28, 2018) — total shading of all paranasal sinuses (outlined in red); B — computed tomography of the paranasal sinuses dated October 03, 2023) — condition after pansinusotomy (2018) and targeted therapy for 12 months: complete restoration of pneumatization of the ethmoid, maxillary, and frontal sinuses, respectively (outlined in green)

обострения возникали 3 раза в год. Однако полное купирование симптомов ХРС достигнуто только на фоне терапии комбинацией элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор в течение года.

Пациентка отмечает полное купирование заложенности носа, болей в области ОНП, насморка с гнойными корками. В посеве лаважной жидкости из ОНП от 03.10.23 патогенной микрофлоры не выделено. По данным КТ ОНП (рис. 3С) отмечается восстановление пневматизации решетчатых, верхнечелюстных и лобных пазух.

Таким образом, можно сделать выводы об улучшении симптомов и КТ-картины при МВ на фоне терапии модуляторами CFTR и несомненном положительном влиянии на течение ХРС трехкомпонентных модуляторов CFTR последнего поколения. Это делает их незаменимыми не только при лечении патологии легких, но и в терапии ХРС, поскольку реснитчатый респираторный эпителий верхних и нижних ДП имеет идентичное гистологическое строение.

Однако по наблюдениям клиницистов, при прекращении таргетной терапии КТ-картина ОНП вновь

ухудшается в период от 3 мес. до полугода. Это связано с тем, что микробный пейзаж ОНП радикально не меняется на фоне лечения таргетными препаратами, в особенности в первое время терапии. По сути, у пациентов, получающих модуляторы CFTR, выявлен МВ-независимый гнойный ХРС (пансинусит), при котором также может наблюдаться тяжелое течение и устойчивость к антибактериальной терапии.

На фоне восстановления нормальных реологических свойств назальной слизи и восстановления функции соустьев ОНП происходит их постепенное опорожнение, усиливается назальный затек. Таким образом, массивный объем патогенных микроорганизмов из области ОНП устремляется в носоглотку и далее — в нижележащие отделы ДП, в т. ч. бронхолегочную систему. В начале приема таргетных препаратов эта проблема стоит наиболее остро. Поэтому свою актуальность не теряет антибактериальная терапия ХРС — как системная, так и местная, при помощи компрессорных ингаляционных систем с пульсирующей подачей аэрозоля в ОНП. АБП подбирается ин-





Рис. 4. Случай гнойного тонзиллита у пациентки с муковисцидозом на фоне терапии комбинацией элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор: А — в период течения болезни; В — результат микробиологического исследования посева со слизистой глотки в период острого течения тонзиллита после 10 дней терапии левофлоксацином 1 г в сутки

Figure 4. A case of purulent tonsillitis in a patient with cystic fibrosis during therapy with combination of elxacaftor + tezacaftor + ivacaftor: A, during the course of the disease; B, the result of a microbiological assay of culture from the pharyngeal mucosa during acute tonsillitis after 10 days of therapy with levofloxacin 1 g per day

Пол: Ж  
Возраст:  2000

В

Отделяемое верхних дыхательных путей (зев)

Посев на микрофлору и чувствительность к антибиотикам (базовый спектр)

| Микроорганизм/антибиотик                              | КОЕ/гр, мл      | Норма                |
|-------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br>(условно-патогенная) | 10 <sup>6</sup> | менее 10 в 4 степени |
| Amikacin                                              | S               |                      |
| Cefepime                                              | S               |                      |
| Cefazidime                                            | S               |                      |
| Ciprofloxacin                                         | S               |                      |
| Imipenem                                              | S               |                      |
| Piperacillin/Tazobactam                               | S               |                      |

R — резистентный, I — умеренно-чувствительный, S — чувствительный

Посев *Candida* и чувствительность к антимикотикам

| Микроорганизм/антибиотик                 | КОЕ/гр, мл    | Норма                |
|------------------------------------------|---------------|----------------------|
| <i>Candida spp.</i> (условно-патогенная) | Не обнаружено | менее 10 в 4 степени |

R — резистентный, I — умеренно-чувствительный, S — чувствительный

дата выдачи: 10.09.2023



дивидуально с учетом чувствительности микробного пейзажа к различным группам АБП, применяются средства, разрешенные к внутривполостному и ингаляционному применению, — колистиметат натрия, тобрамицин, тиамфеникол, диоксидин.

Кроме этого, отмечена еще одна клиническая особенность на фоне терапии модуляторами CFTR — возникновение острых гнойно-воспалительных процессов в области носо- и ротоглотки, обусловленных назальным затеком из ОНП, — гнойного назофарингита, аденоидита (в т. ч. у взрослых), а также гнойного тонзиллита. Данные состояния нехарактерны для больных МВ вне таргетного лечения. В случае, если таковые воспалительные процессы вызываются грамотрицательной микрофлорой (в т. ч. синегнойной инфекцией; рис. 4) или АБП-резистентными формами MRSA, они трудно поддаются стандартному лечению пероральными АБП. В таких случаях для эффективного лечения гнойного-воспалительного процесса рекомендуется взятие посева для определения возбудителя с поверхности воспаленной ткани и применение ингаляционных форм АБП в соответствии с чувствительностью выделенных микроорганизмов.

## Заключение

На фоне таргетной терапии отмечается улучшение клинической картины течения ХРС у взрослых больных МВ, при этом микробный пейзаж ДП существенно не изменяется. С учетом приведенных в статье особенностей течения ХРС на фоне таргетной терапии

МВ возможно эффективное и быстрое лечение с восстановлением функции носового дыхания и аэрации ОНП и понижение микробной нагрузки на верхние и нижние ДП, представляющие собой единую и неделимую систему.

Необходимо также помнить о том, что на фоне таргетной терапии МВ возможно появление воспалительных заболеваний верхних и средних ДП (патологии носоглотки, рото- и гортаноглотки, гортани), не характерных для типичной клинической картины течения МВ.

## Литература

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl. S29): 1–464. DOI: 10.4193/rhin20.600.
2. Mainz J.G., Naehrlich L., Schien M. et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P. aeruginosa* and *S. aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009; 64 (6): 535–540. DOI: 10.1136/thx.2008.104711.
3. Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C., Bourdin A., Chanez P., eds. *The nose and sinuses in respiratory disorders*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017: 48–66. DOI: 10.1183/2312508X.10009616.
4. Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свиштушкин В.М. и др. Хронический риносинусит у взрослых больных муковисцидозом: клинические проявления и подходы к лечению. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 311–320. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-311-320.
5. Berkhout M.C., van Rooden CJ, Rijntjes E. et al. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J. Cyst. Fibrosis*. 2014; 13 (4): 442–448. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.011.
6. Mainz J.G., Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2012; 12 (2): 163–174. DOI: 10.1007/s11882-012-0250-y.

7. Кондратенко О.В., Жестков А.В., Лямин А.В., Поликарпова С.В. Микробиота респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2019; (3): 1–8. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-respiratornogo-trakta-u-patsientov-s-mukovistsidozom?ysclid=lteb0xjjug10993699>
8. McCormick J., Cho D.Y., Lampkin B. et al. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. *Int. Forum Allergy Rhinol*. 2019; 9 (3): 292–297. DOI: 10.1002/alr.22251.
9. Sheikh S.I., Long F.R., McCoy K.S. et al. Ivacaftor improves appearance of sinus disease on computerised tomography in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *Clin. Otolaryngol*. 2015; 40 (1): 16–21. DOI: 10.1111/coa.12310.
10. Wucherpfennig L., Wuennemann F., Eichinger M. et al. Long-term effects of lumacaftor/ivacaftor on paranasal sinus abnormalities in children with cystic fibrosis detected with magnetic resonance imaging. *Front. Pharmacol*. 2023; 14: 1161891. DOI: 10.3389/fphar.2023.1161891.
11. Stapleton A. L., Kimple A.J., Goralski J.L. et al. Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2022; 21 (5): 792–799 DOI: 10.1016/j.jcf.2022.03.002.
- respiratory disorders. Sheffield: European Respiratory Society; 2017: 48–66. DOI: 10.1183/2312508X.10009616.
4. Shumkova G.L., Amelina E.L., Svistushkin V.M. et al. [Chronic rhinosinusitis in adult patients with cystic fibrosis: clinical manifestation and therapeutic approaches]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (3): 311–320. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-311-320 (in Russian).
5. Berkhout M.C., van Rooden CJ, Rijntjes E. et al. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J. Cyst. Fibrosis*. 2014; 13 (4): 442–448. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.011.
6. Mainz J.G., Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2012; 12 (2): 163–174. DOI: 10.1007/s11882-012-0250-y.
7. Kondratenko O.V., Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Polikarpova S.V. [Microbiota of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2019; (3): 1–8. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-respiratornogo-trakta-u-patsientov-s-mukovistsidozom?ysclid=lteb0xjjug10993699> (in Russian).
8. McCormick J., Cho D.Y., Lampkin B. et al. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. *Int. Forum Allergy Rhinol*. 2019; 9 (3): 292–297. DOI: 10.1002/alr.22251.
9. Sheikh S.I., Long F.R., McCoy K.S. et al. Ivacaftor improves appearance of sinus disease on computerised tomography in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *Clin. Otolaryngol*. 2015; 40 (1): 16–21. DOI: 10.1111/coa.12310.
10. Wucherpfennig L., Wuennemann F., Eichinger M. et al. Long-term effects of lumacaftor/ivacaftor on paranasal sinus abnormalities in children with cystic fibrosis detected with magnetic resonance imaging. *Front. Pharmacol*. 2023; 14: 1161891. DOI: 10.3389/fphar.2023.1161891.
11. Stapleton A. L., Kimple A.J., Goralski J.L. et al. Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2022; 21 (5): 792–799 DOI: 10.1016/j.jcf.2022.03.002.

Поступила: 13.01.24  
Принята к печати: 05.03.24

## References

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl. S29): 1–464. DOI: 10.4193/rhin.20.600.
2. Mainz J.G., Naehrlich L., Schien M. et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P. aeruginosa* and *S. aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009; 64 (6): 535–540. DOI: 10.1136/thx.2008.104711.
3. Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C., Bourdin A., Chanez P., eds. *The nose and sinuses in*

Received: January 13, 2024

Accepted for publication: March 05, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Шумкова Галина Леонидовна** — к. м. н., консультант-оториноларинголог, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru (SPIN-код: 5053-3013; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9076-2348>)

**Galina L. Shumkova**, Candidate of Medicine, Consultant Otorhinolaryngologist, Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; galina2212@yandex.ru. tel.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru (SPIN-код: 5053-3013; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9076-2348>)

**Амелина Елена Львовна** — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (926) 205-03-91, 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 Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 205-03-91, e-mail: eamelina@mail.ru. (SPIN-код: 6341-4662; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

**Красовский Станислав Александрович** — к. м. н., врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская

клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

**Stanislav A. Krasovskiy**, Candidate of Medicine, Physician, State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City"; Senior Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

**Крылова Наталья Анатольевна** — консультант-диетолог, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (905) 752-22-71; e-mail: nataliya\_2007\_78@mail.ru (SPIN-код: 6289-2376; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3788-0887>)

**Natalia A. Krylova**, Consultant-Nutritionist, Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (905) 752-22-71; e-mail: nataliya\_2007\_78@mail.ru (SPIN-код: 6289-2376; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3788-0887>)

## Участие авторов

**Амелина А.А., Красовский С.А., Шумкова Г.Л.** — концепция и дизайн статьи  
**Шумкова Г.Л.** — сбор и обработка материала, написание текста  
**Крылова Н.А., Амелина Е.Л.** — редактирование текста  
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

## Authors Contribution

**Amelina A.A., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L.** — article concept and design  
**Shumkova G.L.** — collection and processing of the material, writing the text  
**Krylova N.A., Amelina E.L.** — text editing  
All authors made a significant contribution to the search, and analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

# Изучение функциональной активности канала CFTR у пациента с генотипом [L467F;F508del]/W1310X

М.Г.Краснова<sup>1</sup> ✉, Д.О.Мокроусова<sup>1</sup>, А.С.Ефремова<sup>1</sup>, Ю.Л.Мельяновская<sup>1,2</sup>, В.Д.Шерман<sup>1</sup>, Т.Б.Бухарова<sup>1</sup>, Д.В.Гольдштейн<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

## Резюме

Важным фактором, оказывающим влияние на тяжесть муковисцидоза (МВ) и эффективность лечения, является наличие комплексных аллелей (КА) в гене *CFTR* ≥ 2 вариантов на одном аллеле. Влияние таких аллелей на проявления МВ изучено недостаточно. **Целью** работы явилось исследование влияния КА [L467F;F508del] на фенотипические проявления МВ и эффективность таргетной терапии на модели кишечных органоидов (КО) у пациента с генотипом [L467F;F508del]/W1310X. **Материалы и методы.** На примере истории болезни пациентки с генотипом [L467F;F508del]/W1310X представлены методы определения разницы кишечных потенциалов (ОРКП), КО, форсколиновый тест. **Результаты.** У пациентки выявлено заболевание прогрессирующего характера с явной деградацией легочной функции. При использовании метода ОРКП показано отсутствие функции хлорного канала. По данным исследования на культуре КО, полученной из ткани кишечника, показана полная утрата функциональной активности хлорного канала. Кроме того, КА [L467F;F508del] оказался нечувствительным к действию всех протестированных CFTR-модуляторов. **Заключение.** КА [L467F;F508del], нечувствительный к действию ни одного из зарегистрированных таргетных препаратов, вызывает полную утрату функционального белка CFTR.

**Ключевые слова:** CFTR, муковисцидоз, комплексный аллель, определение разности кишечных потенциалов, кишечные органоиды, форсколиновый тест, таргетная терапия.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена за счет средств гранта Российского научного фонда № 22-15-00473 «Исследование влияния комплексных аллелей гена *CFTR* на функциональную активность хлорного канала для персонализированного подбора таргетной терапии при муковисцидозе».

**Этическая экспертиза.** При проведении исследования от всех пациентов получено разрешение и подписано добровольное информированное согласие. Исследование и форма информированного согласия одобрены 15.10.18 Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (председатель Комитета по этике — профессор Л.Ф.Курило).

© Краснова М.Г. и соавт., 2024

Для цитирования: Краснова М.Г., Мокроусова Д.О., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Шерман В.Д., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В. Изучение функциональной активности канала CFTR у пациента с генотипом [L467F;F508del]/W1310X. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 264–270. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-264-270

# Functional activity of the CFTR channel in a patient with the [L467F;F508del]/W1310X genotype

Maria G. Krasnova<sup>1</sup> ✉, Diana O. Mokrousova<sup>1</sup>, Anna S. Efremova<sup>1</sup>, Yulia L. Melyanovskaya<sup>1,2</sup>, Victoria D. Sherman<sup>1</sup>, Tatiana B. Bukharova<sup>1</sup>, Dmitry V. Goldshtein<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia

## Abstract

An important factor influencing the severity of cystic fibrosis (CF) and the effectiveness of treatment is the presence of complex alleles in the *CFTR* gene ≥ 2 variants in one allele. The influence of such alleles on the manifestations of CF has not been sufficiently studied. **The aim** of this study was to investigate the effect of the complex allele [L467F;F508del] on the phenotypic manifestations of CF and the efficacy of targeted therapy in an intestinal organoid (IO) model in a patient with the [L467F;F508del]/W1310X genotype. **Methods.** Methods for determining the difference in intestinal potentials (IDP), the KO method, and the forskolin test are presented using the medical history of a patient with the [L467F;F508del]/W1310X genotype as an example. **Results.** The patient was diagnosed with progressive disease with obvious deterioration of pulmonary function. The ORKP method showed the absence of chlorine channel function. An assay with a KO culture from intestinal tissue showed a complete loss of functional activity of the chloride channel. In addition, the complex allele [L467F;F508del] is not sensitive to the effect of all tested CFTR modulators. **Conclusion.** The complex allele [L467F;F508del] causes a complete loss of functional CFTR protein and is not sensitive to the effect of any of the registered targeted drugs.



**Key words:** CFTR, cystic fibrosis, complex allele, intestinal current measurement, intestinal organoids, forskolin-induced swelling assay, targeted therapy.

**Conflict of interests.** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding.** The work was supported by the Russian Science Foundation grant No.22-15-00473 “Study of the influence of complex alleles of the *CFTR* gene on the functional activity of chloride channel for personalized selection of targeted therapy for cystic fibrosis”.

**Ethical review.** During the study, permission was obtained from all patients and voluntary informed consent was signed. The study and the informed consent form were approved on October 15, 2018 by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (chairman of the Ethics Committee – Professor L.F.Kurilo).

© Krasnova M.G. et al., 2024

For citation: Krasnova M.G., Mokrousova D.O., Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L., Sherman V.D., Bukharova T.B., Goldshtein D.V. Functional activity of the CFTR channel in a patient with the [L467F;F508del]/W1310X genotype. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 264–270 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-264-270

Муковисцидоз (МВ) — моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется полиорганными проявлениями из-за недостаточного количества CFTR-белка на апикальной мембране эпителиальных клеток или его дисфункции. Патогенные нуклеотидные варианты гена *CFTR*, который кодирует одноименный белок CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), приводят к развитию МВ [1].

Диагностика МВ и подбор эффективной терапии затруднены из-за большого разнообразия вариантов *CFTR*. На данный момент известно > 2 000 вариантов гена *CFTR*, 719 из них имеют доказанную патогенность [2].

Для патогенетической терапии МВ разработаны и одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* — FDA) CFTR-модуляторы: потенциатор ивакафтор (VX-770) и корректоры лумакафтор (VX-809), тезакафтор (VX-661), элексакафтор (VX-445). Препараты назначаются на основании *CFTR*-генотипа, однако дополнительные варианты *in cis* могут снизить эффективность применяемой терапии. Установление диагноза также осложняется комплексными аллелями (КА) гена *CFTR*. КА возникают при наличии ≥ 2 нуклеотидных вариантов на одном и том же аллеле (в cis-положении). Среди российских пациентов наиболее распространен КА [L467F;F508del], его частота составляет 0,74 % всех пациентов с МВ, а среди гомозигот F508del — 8 % [3, 4].

Данный КА оказывает влияние на эффективность таргетной терапии. F508del-*CFTR* присутствует примерно у 90 % пациентов с МВ [5]. По данным исследования *Van Goor et al.* показано, что функциональная активность (ФА) канала F508del-CFTR восстанавливается при использовании корректора лумакафтора (VX-809) и потенциатора ивакафтора (VX-770), что делает данную комбинацию CFTR-модуляторов релевантной для применения в терапии пациентов с генотипом F508del/F508del [6]. Также восстановление ФА CFTR наблюдается при применении остальных комбинированных препаратов (тезакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор). Однако в случае идентификации дополнительного варианта *in cis* эффективность таргетной терапии может снижаться. L467F в базе данных GnomAD описан как

вариант с неопределенной клинической значимостью. По данным исследования изучена ФА канала CFTR у пациента с генотипом [L467F;F508del]/W1310X. Вариант W1310X относится к I классу и приводит к полной утрате ФА белка CFTR. W1310X в гомозиготном состоянии приводит к «тяжелому» МВ [7].

Для подбора таргетной терапии у пациентов с МВ производится оценка ФА канала CFTR *in vitro* на кишечных органоидах (КО), полученных от пациента. ФА канала оценивается посредством форсколинового теста, который позволяет с высокой точностью персонализировано оценить эффективность CFTR-модуляторов [8]. Форсколиновый тест является биомаркером *in vitro*, при помощи которого количественно определяется CFTR-зависимый транспорт ионов хлора в люмен КО. Таким образом, КА усложняют классификацию нуклеотидных вариантов *CFTR* и нуждаются в дополнительных исследованиях для определения их патогенности или модулирующего эффекта в ответ на лечение CFTR-модуляторами.

Целью работы явилось исследование влияния КА [L467F;F508del] на фенотипические проявления МВ и эффективность таргетной терапии на модели КО у пациентки с генотипом [L467F;F508del]/W1310X.

### Клиническое наблюдение

Обследована пациентка 2013 года рождения. Клинический диагноз МВ (E84.8), смешанная форма, тяжелое течение, генетический диагноз [L467F;F508del]/W1310X. Хронический гнойно-обструктивный бронхит. Дыхательная недостаточность 0-й степени. Хронический пансинусит. Хронический высев *Pseudomonas aeruginosa*. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Цирроз печени (F4 по METAVIR). Синдром портальной гипертензии.

Из ректальных биоптатов кишечника пациентки изолировались крипты. Для этого осуществлялась инкубация с раствором 10 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) (*Thermo Fisher Scientific*, США), затем крипты погружались в матригель (*Corning*, США) и высевались в 24-луночные планшеты. После полимеризации матригеля добавлялась ростовая среда. Состав среды указан в работе [9]. Пересев КО осуществлялся 1 раз в 7 дней путем механического разрушения крупных почкующихся структур на мелкие фрагменты.

Для проведения форсколинового теста КО высевались в 96-луночные планшеты. Через 24 ч КО окрашивались *Calcein AM* (*Biotium*) и осуществлялась стимуляция форсколином в концентрациях 0,128 и 5 мкМ. Обработка про-

должалась в течение 60 мин. На определенных временных точках (каждые 10 мин в течение 1 ч) осуществлялась съемка зафиксированных полей с использованием автоматического сканера клеток *BioTek Lionheart FX Automated Microscope* (Agilent, США). Корректоры лумакафтор VX-809, тезакафтор VX-661 и элексакафтор VX-445 (3,5 мкМ) (*Selleckchem*, США) добавлялись в ростовую среду на этапе посева КО, а потенциатор ивакафтор VX-770 (3,5 мкМ) (*Selleckchem*, США) — одновременно с форсколином. Количественный анализ набухания КО проводился при помощи программы *ImageJ*.

Забор ректальных биоптатов проводился на оборудовании *Olympus Disposable EndoTherapy EndoJaw Biopsy forceps* (model #FB-23OU).

Метод определения разницы кишечных потенциалов (ОРКП) осуществлялся согласно европейским стандартным операционным процедурам V2.7\_26.10.11 [10]. Работа проводилась на приборе VCC MC 8B421 *Physiologic Instrument* (США). Биопсийный материал, помещенный в специальный зажим P2407B с диафрагмой диаметром 1,2 мм, помещался в камеру. Камеры заполняются раствором буфера *Meyler*. Буфер подается в камеру с помощью циркуляционного насоса, подключенного к водяной бане с установленной температурой 37 °C и постоянным газовым составом 95 % O<sub>2</sub> : 5 % CO<sub>2</sub>. Затем согласно протоколу добавляются стимуляторы и ингибиторы *Sigma-Aldrich*, (*Merck*, Германия) в следующей последовательности: амилорид (100 μМ), форсколин (10 μМ) / IBMX (100 μМ), генистеин (100 μМ), карбахол (100 μМ), DIDS (100 μМ), гистамин (100 μМ). После добавления каждого стимулятора измеряется показатель плотности тока короткого замыкания ( $\Delta I_{sc}$ ). Измерение проводится один раз.

**Клиническая картина.** Из анамнеза пациентки известно, что диагноз МВ установлен в первые месяцы жизни на основании положительного результата неонатального скрининга, подтвержденного результатом потовой пробы (проводимость эквивалентна 98 ммоль / л NaCl при норме < 50 ммоль / л), характерной клинической картины (кишечный синдром с рождения, отставание в физическом развитии, низкий уровень фекальной эластазы (< 50 мкг / г при норме > 200 мкг / г), результата генетического исследования (на 1-м этапе обнаружен вариант F508del в гетерозиготном

состоянии). В 2016 г. по результатам секвенирования нового поколения (NGS) установлен генотип [L467F;F508del]/W1310X. Течение заболевания тяжелое, обострения бронхолегочного процесса 2 раза в год, течение хронической инфекции *P. aeruginosa*. В 2022 г. диагностирован цирроз печени, в 2023 г. — синдром портальной гипертензии. Отмечается отставание в физическом развитии (индекс массы тела — 15,6 кг / м<sup>2</sup> (31-й перцентиль; -0,49 SD)).

Показатели спирометрии — в пределах нормы (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — 94,4 %<sub>долж.</sub>). Несмотря на присутствие в генотипе КА и варианта, относящегося к I классу нарушений, пациентке в 2023 г. назначена таргетная терапия CFTR-модуляторами ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор. На фоне проводимой терапии в течение 9 мес. темпы физического развития — без динамики, сохранялись признаки синусита, отмечались обострения хронического бронхита, при которых потребовались госпитализации. Показатель потового теста колебался от 89 до 116 ммоль / л (отсутствие положительной динамики). По данным рентгенографии — признаки бронхоэктазов, фиброателектаза. Показатели спирометрии оставались в пределах нормальных значений.

### Определение разности кишечных потенциалов

С целью оценки эффективности таргетной терапии через 9 мес. от ее старта проведено ОРКП. Плотность тока короткого замыкания в ответ на введение форсколина (хлорный CFTR-канал) составила 0 μА / см<sup>2</sup>, показатели соответствуют «тяжелому» генотипу (рис. 1). Заключение: тест свидетельствует об отсутствии функции канала CFTR.

### Проведение форсколинового теста на культуре кишечных органоидов, несущих комплексный аллель [L467F;F508del]

При помощи форсколинового теста проведена оценка влияния CFTR-модуляторов на восстановление ФА белка CFTR. Получена культура КО от пациен-

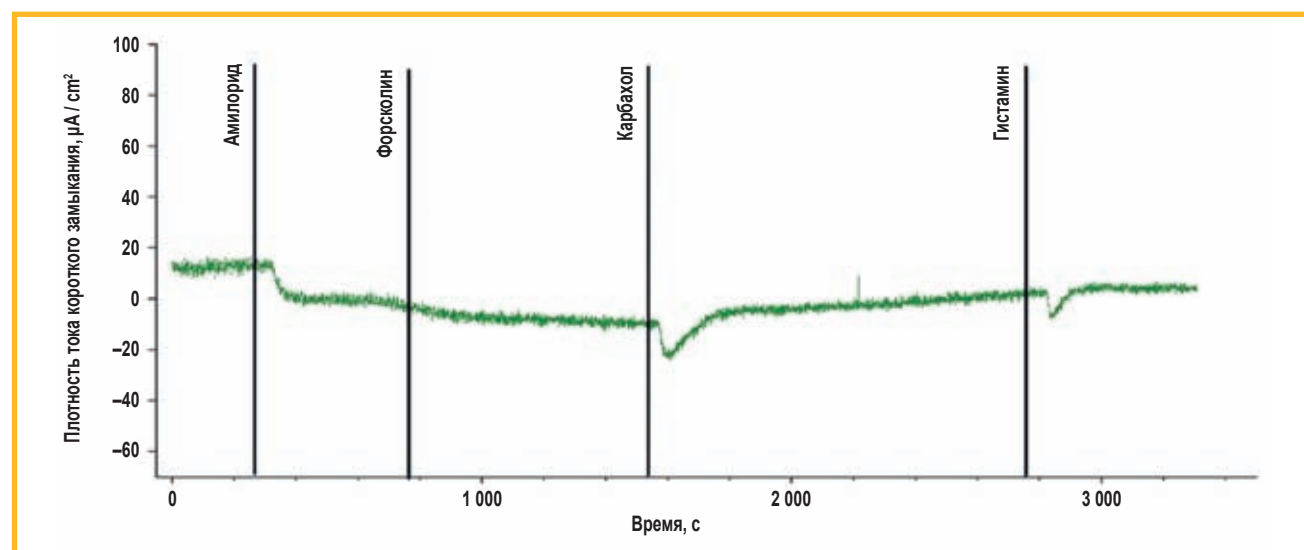


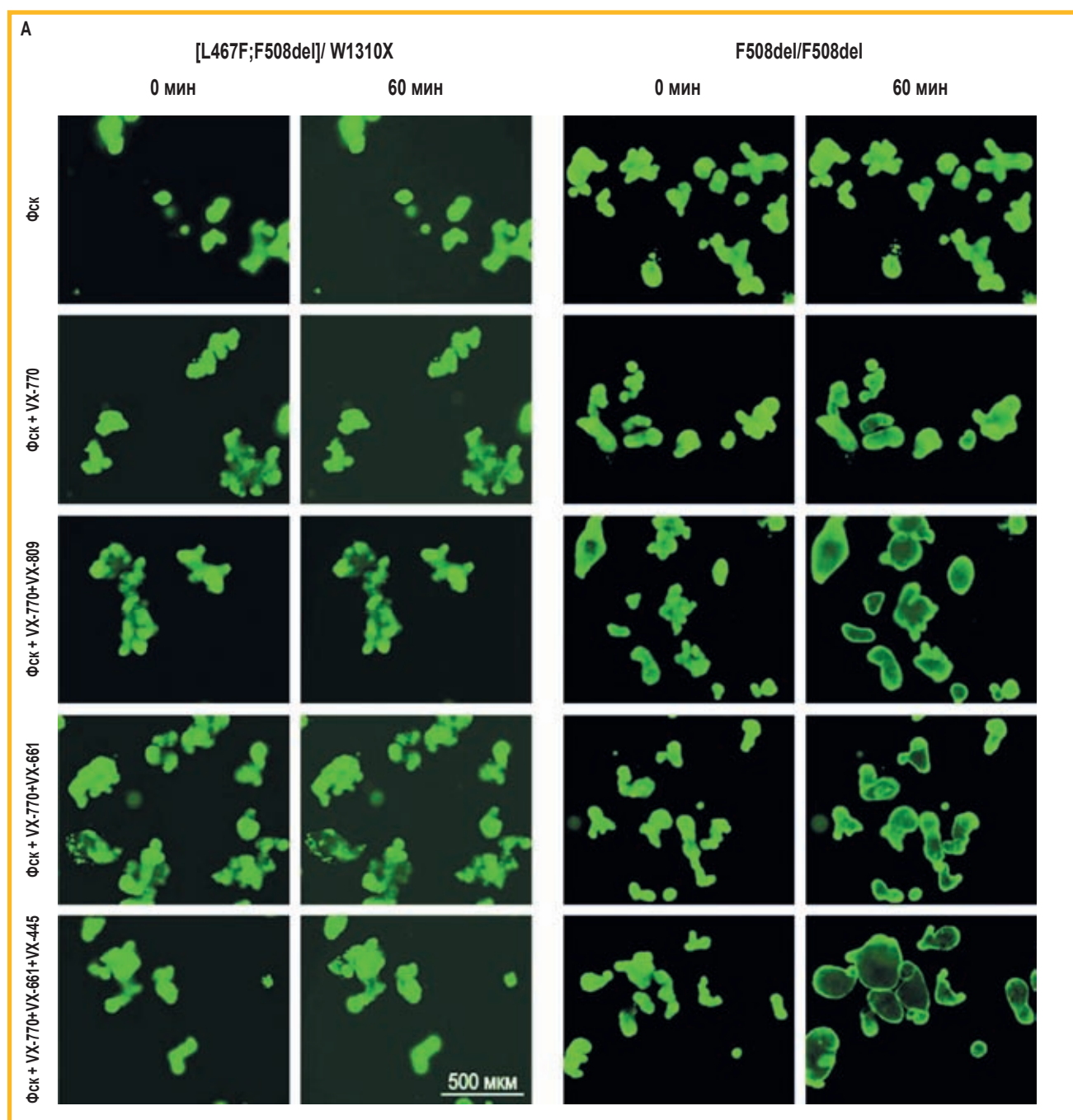
Рис. 1. Графический результат метода определения разности кишечных потенциалов у пациента с генотипом [L467F;F508del]/W1310X  
Figure 1. Intestinal current measurement of a patient with [L467F;F508del]/W1310X genotype

тки с генотипом [L467F;F508del]/ W1310X. В данном случае наблюдается полная утрата ФА канала CFTR, поскольку КО не отвечают набуханием на стимуляцию форсколином. Потенциатор ивакафтор не влияет на активность канала CFTR. Отсутствие ответа также наблюдается при воздействии CFTR-модулятора лумакафтора и комбинированных таргетных препаратов, сочетающих ивакафтор с лумакафтором (VX-770+VX-809) или с тезакафтором (VX-770+VX-661) (рис. 2). При воздействии тройного комбинированного препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор (VX-770+VX-661+VX-445) наблюдается слабое набухание КО, количественные значения составляют  $120,97 \pm 3,07 \%$  (рис. 2В). Однако полученные результаты не могут стать основанием для назна-

чения таргетной терапии пациентам с генотипом [L467F;F508del] / I класс.

### Обсуждение

Вариант W1310X, находящийся *in trans*, относится к нарушениям I класса и приводит к полной утрате ФА канала CFTR [7]. При наличии у пациента генотипа [L467F;F508del]/W1310X также наблюдается отсутствие ФА канала CFTR, согласно результатам форсколинового теста на КО и ОРКП, что свидетельствует о принадлежности КА [L467F;F508del] к «тяжелым» вариантам I или II класса. При обработке КО таргетными препаратами их площадь не изменяется, в отличие от контрольной культуры F508del/F508del,



Начало рис. 2. Окончание см. на стр. 268



Окончание рис. 2. Начало см. на стр. 267

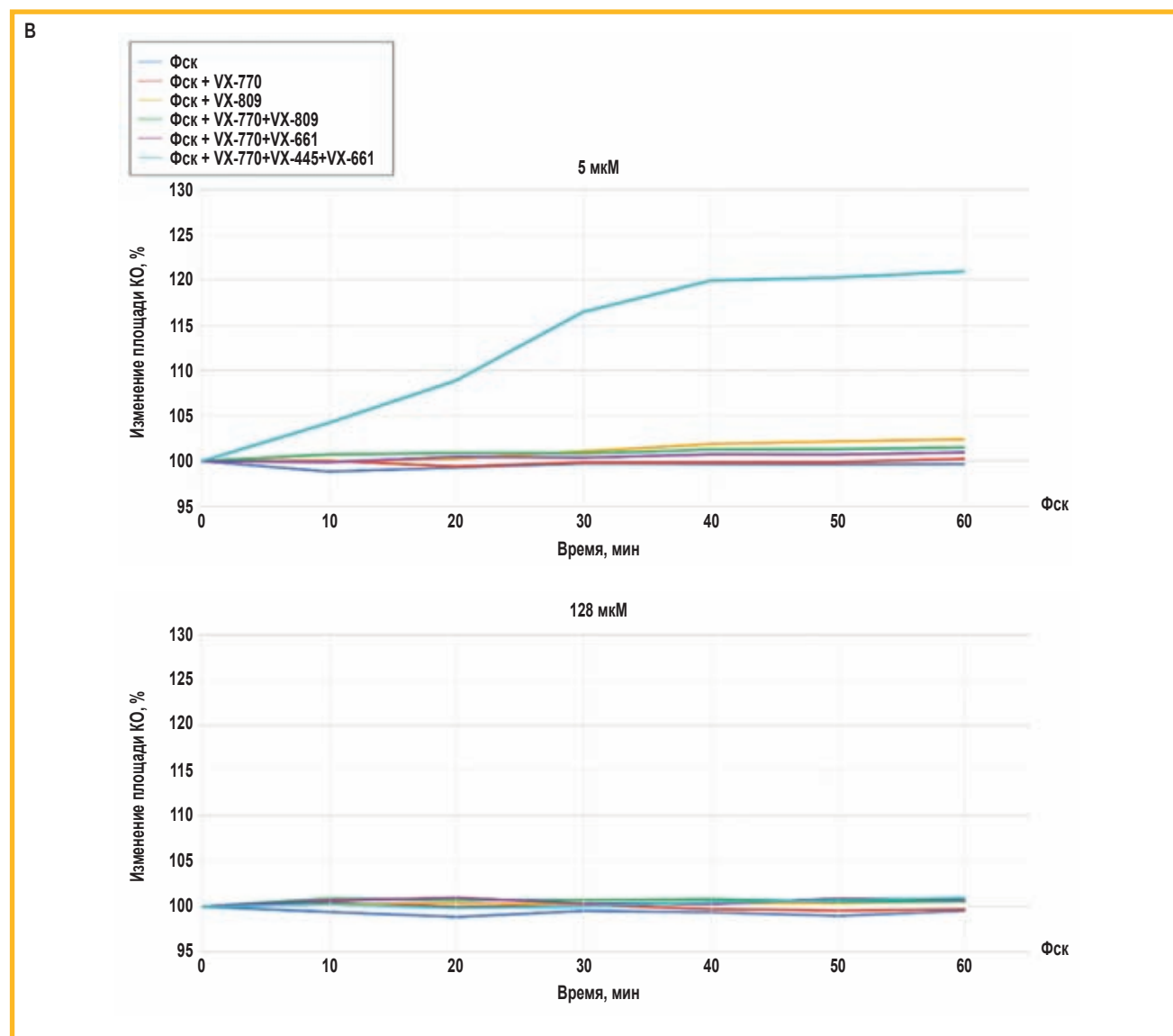


Рис. 2. А – характерные изображения кишечных органоидов у пациентов с генотипом [L467F;F508del]/W1310X до воздействия форсколина (5 мкМ) и таргетных препаратов (все – 3,5 мкМ) и после завершения обработки. Кишечные органоиды у пациентов с генотипом F508del/F508del (справа) – контроль. Окраска – Calcein (0,84 мкМ, 1 ч), объектив  $\times 5$ , масштабная шкала – 500 мкм; В – график изменения площади кишечных органоидов при воздействии форсколина (5 и 0,128 мкМ) и таргетных препаратов в течение 1 ч

Примечание: КО – кишечные органоиды; ФСК – форсколин.

Figure 2. A, representative images of intestinal organoids of patients with the [L467F;F508del]/W1310X genotype before exposure to forskolin (5  $\mu$ M) and targeted therapies (all 3.5  $\mu$ M) and after the treatment. Intestinal organoids from patients with the F508del/F508del genotype (right) served as control. Staining – Calcein (0.84  $\mu$ M, 1 h), objective  $\times 5$ , scale bar – 500  $\mu$ m; B, graph of changes in the area of intestinal organoids when exposed to forskolin (5  $\mu$ M and 0.128  $\mu$ M) and targeted therapies for 1 hour

что свидетельствует о том, что вариант L467F в КА [L467F;F508del] снижает эффективность таргетной терапии по сравнению с вариантом F508del.

Для данного варианта *E.Sondo et. al.* проведена оценка экспрессии *CFTR*<sup>[L467F;F508del]</sup> *in vitro*. Клетки CFBE41o<sup>+</sup> и FRT, трансдуцированные *CFTR*<sup>[L467F;F508del]</sup>, продуцируют преимущественно незрелую форму белка. Обработка клеток препаратом тезакафтор + элексафтор не приводила к существенному изменению уровня зрелого белка [11].

Таким образом, КА гена *CFTR* являются относительно распространенным явлением, которое необходимо учитывать при установлении генетического диагноза и назначении таргетной терапии. В случае

неканонического ответа пациента на рекомендованную терапию необходимо проводить поиск дополнительных вариантов в цис-положении.

## Заключение

Данные, полученные методом ОРКП и на модели КО, несущих генотип [L467F; F508del]/W1310X, позволяют классифицировать данный генотип как «тяжелый», приводящий к полной утрате ФА белка CFTR и отсутствию его эффективного восстановления при воздействии не только ивакафтором, но и другими, более эффективными комбинациями CFTR-модуляторов. Отсутствие положительного влияния тройной тар-

гетной терапии подтверждается также результатами потового теста и клинического наблюдения.

## Литература

1. 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.
2. Clinical and functional translation of CFTR. Available at: <https://cfir2.org/> [Accessed: January 29, 2024].
3. Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. СПб: Благотворительный фонд «Острова»; 2023. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr\\_systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf)
4. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Evaluation of the complex p.[Leu467Phe;Phe508del] CFTR allele in the intestinal organoids model: implications for therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (18): 10377. DOI: 10.3390/ijms231810377.
5. Boeck K.De, Zolin A., Cuppens H. et al. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (4): 403–409. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.12.003.
6. Van Goor F., Yu H., Burton B., Hoffman B.J. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (1): 29–36. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.06.008.
7. Гембицкая Т.Е., Ивашенко Т.Э., Черменский А.Г., Насыхова Ю.А. Фенотипические особенности и генетическая неоднородность больных при поздней манифестации и неклассическом течении муковисцидоза. *Пульмонология.* 2014; (1): 66–70. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-1-66-70.
8. 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): 190242. DOI: 10.1183/13993003.02426-2019.
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): 55159. DOI: 10.3791/55159.
10. 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.
11. Sondo E., Cresta F., Pastorino C. et al. The L467F-F508del complex allele hampers pharmacological rescue of mutant CFTR by elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients: The value of the ex vivo nasal epithelial model to address non-responders to CFTR-modulating drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (6): 3175. DOI: 10.3390/ijms23063175.

Поступила: 15.01.24  
Принята к печати: 15.03.24

## References

1. 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.
2. Clinical and functional translation of CFTR. Available at: <https://cfir2.org/> [Accessed: January 29, 2024].
3. Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. St. Petersburg: Blagotvoritel'nyy fond "Ostrova"; 2023. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr\\_systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf) (in Russian).
4. Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Evaluation of the complex p.[Leu467Phe;Phe508del] CFTR allele in the intestinal organoids model: implications for therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (18): 10377. DOI: 10.3390/ijms231810377.
5. Boeck K.De, Zolin A., Cuppens H. et al. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (4): 403–409. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.12.003.
6. Van Goor F., Yu H., Burton B., Hoffman B.J. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (1): 29–36. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.06.008.
7. Gembitskaya T.E., Ivashchenko T.E., Chermenskiy A.G., Nasykhova Yu.A. [Phenotypic characteristics and genetic heterogeneity in patients with late-onset unclassical cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2014; (1): 66–70. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-1-66-70 (in Russian).
8. 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): 190242. DOI: 10.1183/13993003.02426-2019.
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): 55159. DOI: 10.3791/55159.
10. 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.
11. Sondo E., Cresta F., Pastorino C. et al. The L467F-F508del complex allele hampers pharmacological rescue of mutant CFTR by elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients: The value of the ex vivo nasal epithelial model to address non-responders to CFTR-modulating drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (6): 3175. DOI: 10.3390/ijms23063175.

Received: January 15, 2024  
Accepted for publication: March 15, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Краснова Мария Геннадьевна** — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: krasnova.m.g.0605@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2195-3025>)  
**Maria G. Krasnova**, Postgraduate Student, Junior Researcher, Stem Cell Genetics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: krasnova.m.g.0605@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2195-3025>)

**Мокроусова Диана Олеговна** — лаборант-исследователь лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: diana-mok2000@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2066-0009>)

**Diana O. Mokrousova**, Laboratory Researcher, Stem Cell Genetics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Feder-

ation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: diana-mok2000@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2066-0009>)

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

**Anna S. Efremova**, Candidate of Biology, Leading Researcher, Stem Cell Genetics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: anna.efremova.83@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

**Мельникова Юлия Леонидовна** — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здра-

воохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; 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 Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

**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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; 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 Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

**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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: bukharova-rmt@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0481-256X>)

**Tatiana B. Bukharova**, Candidate of Biology, Leading Researcher, Stem Cell Genetics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: bukharova-rmt@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0481-256X>)

**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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: dvgoldrm7@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-1605>)

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

#### Участие авторов

**Краснова М.Г., Мокроусова Д.О.** — проведение экспериментов на кишечных органоидах, количественный анализ результатов, оформление рисунков, написание и редактирование рукописи

**Ефремова А.С.** — дизайн экспериментов с культурами органоидов, оценка полученных результатов, редактирование рукописи

**Мельяновская Ю.Л.** — дизайн экспериментов по определению разницы кишечных потенциалов, анализ полученных результатов, оформление рисунков, написание рукописи

**Шерман В.Д., Бухарова Т.Б.** — дизайн экспериментов на кишечных органоидах, интерпретация результатов, редактирование рукописи

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

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Krasnova M.G., Mokrousova D.O.** — conducting experiments on intestinal organoids, quantitative analysis of results, design of figures, writing and editing the manuscript

**Efremova A.S.** — design of experiments with organoid cultures, evaluation of the results, editing the manuscript

**Melyanovskaya Yu.L.** — design of experiments on determining the difference in intestinal potentials, analysis of the results, design of figures, writing the manuscript

**Sherman V.D., Bukharova T.B.** — design of experiments on intestinal organoids, interpretation of the results, editing the manuscript

**Goldstein D.V.** — guidance at all stages of the work, editing the manuscript

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.



# Первый опыт применения магнитно-резонансной томографии в визуализации легких у детей с муковисцидозом: возможности и перспективы

Р.И.Мустафин<sup>1</sup> ✉, О.В.Кустова<sup>1</sup>, О.И.Симонова<sup>1-3</sup>, А.В.Аникин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»: 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1 / 9

## Резюме

Муковисцидоз (МВ) — наследственное заболевание, ассоциированное с системной недостаточностью экзокринных желез. В 95 % случаев отмечается прогрессирующее поражение легочной ткани, при котором требуется динамический врачебный контроль. Основными методами визуализации являются рентгенография (РГ) и компьютерная томография (КТ). Оба метода связаны с ионизирующим излучением. Согласно клиническим рекомендациям, РГ-исследование органов грудной клетки (ОГК) проводится не чаще 1 раза в 2 года. Однако с учетом высокого риска развития воспалительных процессов у детей с МВ частота проведения лучевых исследований может значительно возрастать. Поиск альтернативных методов без ионизирующего излучения крайне востребован для детей с МВ. Одним из таких методов является магнитно-резонансная томография (МРТ). **Целью** исследования явилось изучение возможностей МРТ для визуализации легочной ткани у детей с МВ. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ( $n = 12$ ) в возрасте 7–18 лет со впервые выявленным и ранее установленным диагнозом МВ. У всех детей выполнены КТ и МРТ ОГК. **Результаты.** При проведении КТ ОГК у всех детей (100 %) выявлен комплекс изменений, характерных для больных МВ, — признаки хронического бронхита, распространенные мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы различной локализации, участки пневмофиброза, инфильтративные изменения легочной ткани. При МРТ наиболее эффективно (100 %) выявляются участки пневмофиброза (уплотнение легочной ткани), скопление экссудата в просвете бронхоэктазов, а также инфильтративные изменения. В отличие от КТ, меньшая эффективность МРТ показана при оценке бронхитических изменений с утолщением стенок бронхов без наличия экссудата (83 %). Низкая эффективность МРТ отмечается при визуализации бронхоэктазов со свободным просветом (без признаков мукостаза). **Заключение.** РГ и КТ остаются основными методами для визуализации легочной паренхимы у детей с МВ. Однако с учетом отсутствия ионизирующего излучения, развития метода и появления новых последовательностей МРТ может эффективно использоваться для динамического наблюдения и контроля над состоянием легких у больных МВ вместо РГ и КТ, что позволит снизить получаемую дозу облучения.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, бронхоэктазы, пневмофиброз, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, эффективная доза, дети.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Этическая экспертиза.** У пациентов, данные которых использованы в приведенных клинических наблюдениях, получено письменное добровольное информированное согласие.

© Мустафин Р.И. и соавт., 2024

Для цитирования: Мустафин Р.И., Кустова О.В., Симонова О.И., Аникин А.В. Первый опыт применения магнитно-резонансной томографии в визуализации легких у детей с муковисцидозом: возможности и перспективы. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 271–276. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-271-276

## The first experience of using magnetic resonance tomography for lung imaging in children with cystic fibrosis: opportunities and prospects

Rinat I. Mustafin<sup>1</sup> ✉, Olga V. Kustova<sup>1</sup>, Olga I. Simonova<sup>1-3</sup>, Anatoly V. Anikin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Lomonosovskiy prosp. 2, build. 1, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”: 4<sup>th</sup> Dobryninskiy per. 1/9, Moscow, 119049, Russia

## Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a hereditary disease associated with systemic failure of the exocrine glands. In 95% of the cases, progressive damage to the lung tissue occurs that requires follow-up. The main imaging methods are radiography and computed tomography (CT). Both methods involve ionizing radiation. According to clinical guidelines, a chest X-ray is performed no more than once every 2 years. However, given the high risk of developing inflammatory processes in children with CF, the frequency of radiological examinations may increase significantly. The search for alternative methods without ionizing radiation is in great demand among children with CF. One of these methods is magnetic resonance imaging (MRI). **The aim** was to explore the capabilities of MRI for imaging lung tissue in children with CF. **Methods.** The study included 12 patients aged 7 to 18 years with newly diagnosed and previously diagnosed CF. All children underwent CT and MRI of the chest. **Results.** In all children (100%), chest CT revealed a complex of changes typical of CF: signs of chronic bronchitis, widespread saccular and cylindrical bronchiectasis of various localizations, areas of pulmonary fibrosis, infiltrative changes in the lung tissue. Chest MRI is most effective (100%) in identifying areas of pulmonary fibrosis (thickening of the lung tissue), accumulation of exudate in the lumen of bronchiectasis, and infiltrative changes. In contrast to CT, MRI is less effective in the assessment of bronchitis changes with thickening of the bronchial walls without exudate (83%). A low efficiency of MRI is observed in the visualization of bronchiectasis with a free lumen (without signs of mucostasis). **Conclusion.** Radiography and computed tomography remain the main methods for lung imaging in children with CF. However, taking into account the absence of ionizing radiation, the development of the method and the emergence of new sequences, chest MRI can be used effectively for follow-up instead of radiography and CT, reducing the radiation dose received.

**Key words:** cystic fibrosis, bronchiectasis, pulmonary fibrosis, computed tomography, magnetic resonance tomography, effective dose, children.

**Conflict of interest.** The authors declare absence of a conflict of interests.

**Funding.** There was no sponsorship or financial support for the study.

Ethical expertise. Written voluntary informed consent was obtained from the patients whose data was used in the presented clinical cases.

© Mustafin R.I. et al., 2024

For citation: Mustafin R.I., Kustova O.V., Simonova O.I., Anikin A.V. The first experience of using magnetic resonance tomography for lung imaging in children with cystic fibrosis: opportunities and prospects. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 271–276 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-271-276

Муковисцидоз (МВ) (кистозный фиброз) — наследственное заболевание, ассоциированное с системной недостаточностью экзокринных желез [1].

Прогрессирующее поражение легочной ткани при МВ встречается в большинстве случаев, при этом требуется динамический врачебный контроль. Основными методами визуализации легких в традиционной практике являются рентгенография (РГ) и компьютерная томография (КТ) [2], по данным которых возможно выявить признаки поражения легочной ткани в виде деформации легочного рисунка, пневмофиброза, перибронхиальной инфильтрации, консолидации и ателектазов, бронхоэктазов и булл, а также определить признаки бронхиальной обструкции — локальные участки вздутия легочной ткани, увеличение ретростерального пространства, уплощение диафрагмы. Метод КТ с учетом возможности послойной визуализации в значительной степени превосходит рутинную РГ в локализации и детализации спектра поражений легочной ткани [3].

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (2021) по ведению пациентов с кистозным фиброзом, РГ-исследование должно проводиться не чаще 1 раза в 2 года [4]. Однако на практике с учетом высокого риска развития воспалительных процессов у детей данной группы частота проведения лучевых методов исследования может значительно возрастать. При этом для получения полезной диагностической информации пределы доз лучевой нагрузки для пациентов не лимитированы [5, 6].

Эффективная доза (ЭД) облучения — это расчетная величина, отражающая меру ущерба для здоровья человека от отдаленных эффектов в результате общего или местного облучения [7]. При КТ органов грудной клетки (ОГК) ЭД составляет в среднем от 1,5 до 3,5 миллизиверт (мЗв) и значительно пре-

вышает таковую при РГ (0,01–0,05 мЗв), что может соотноситься как 100 : 1. При этом не следует впадать в крайности радиофобии, поскольку дозы до 100 мЗв расцениваются как «очень малые». Для «малых» и «очень малых» доз возможны лишь стохастические (вероятностные) отдаленные побочные эффекты [7]. Следует также указать, что средняя годовая лучевая нагрузка от естественного фона излучения составляет порядка 4,5–5 мЗв. Таким образом, однократная КТ ОГК приближается к годовой дозе естественного фона ионизирующего излучения.

Существует несколько крупных исследований по многолетнему наблюдению за детьми после применения КТ [8, 9]. По результатам одного из последних исследований (2023) подтвердилось небольшое, но достоверное повышение случаев развития лейкоза и различных опухолей у детей с наличием КТ-исследований в анамнезе по сравнению с контрольной группой детей, у которых КТ не проводилось [10]. Обнаружено, что при проведении у ребенка 2–3 КТ-исследований более чем в 2 раза повышается риск внутричерепной опухоли; ≥ 4 КТ-исследований у детей в возрасте до 18 лет приводили к 9-кратному увеличению риска внутричерепных опухолей и значительному повышению риска неходжкинской лимфомы и лейкемии. При этом однократное применение КТ-исследования у детей не сопровождалось повышенным риском развития рака.

Таким образом, поиски альтернативных методик без ионизирующего излучения крайне востребованы для детей с МВ. Одним из таких методов является магнитно-резонансная томография (МРТ). До недавнего времени МРТ использовалась в очень немногих мировых центрах для изучения функции легких (перфузии, дыхательной механики, легочной вентиляции) в качестве аналога однофотонной эмиссионной КТ-методики радионуклидного исследования [11, 12]. Структурные изображения неизмененной легочной

ткани по данным МРТ с учетом большой воздушности и малого содержания протонов водорода на обычных T1- и T2-взвешенных изображениях выглядят как практически темные участки (с наличием стенок крупных бронхов). Однако патологические процессы, связанные с уплотнением легочной ткани, скоплением слизи и жидкости, визуализируются на МРТ [13]. С развитием новых магнитно-резонансных последовательностей за последнее десятилетие визуализация легочной ткани значительно улучшилась [14]. Особенно полезными для оценки легких стали супербыстрые последовательности T2 (SSFSE). Сбор данных занимает короткое время (10–15 с) и такие возможности есть в арсенале практически каждого магнитно-резонансного аппарата с напряженностью магнитного поля 1,5–3 Тл.

J.C.Woods et al. проведено исследование новых ультракоротких (*ultrashort time echo* – UTE) последовательностей, разработанных в последние годы, позволяющих получить изображение, аналогичное качеству низкодозной КТ с пространственным разрешением до 1 мм [15]. Показаны возможности новых (UTE) последовательностей, где изображения МРТ (правый ряд) близки по характеристикам к изображениям КТ (левый ряд) (рис. 1). Однако в настоящее время указанные последовательности не имеют широкого распространения и связаны с вопросами новейшего апгрейда оборудования.

Проведено пилотное исследование возможностей МРТ для визуализации легочной ткани у детей с МВ по сравнению с данными КТ.

## Материалы и методы

В рамках госпитализации в отделение пульмонологии Федерального государственного автономного

учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации пациентам ( $n = 12$ : 5 мальчиков, 7 девочек; возраст – 7–18 лет) с диагнозом МВ, легочно-кишечная форма, в отделе лучевой диагностики выполнена МРТ ОГК. Среднетяжелое течение заболевания отмечено у 8 (67 %) детей, тяжелое – у 4 (33 %). У всех пациентов подтвержден генотип, типичный для МВ. Предварительно у всех детей выполнялась КТ ОГК. Как КТ-, так и МРТ-исследования проводились без медикаментозного сна, при задержке дыхания на вдохе.

КТ проводилась на томографе GE *Discovery 750HD* (General Electric Company, США), толщина среза – 2,5 мм с последующей реконструкцией до 0,6 мм, в двух режимах (WL:-410, WW:1995 и WL:30, WW:400). МРТ проводилась на томографе *Signa Explorer 1,5 Тл* (General Electric Company, США). Выполнялись последовательности T1 LAVA (толщина среза – 4 мм, аксиальная и коронарная проекции), T2 Fat Sat и T2 SS FSE (толщина среза – 4 мм; интервал – 1 мм; в аксиальной и коронарной проекциях).

## Результаты

При проведении КТ ОГК у всех детей (100 %) выявлен комплекс изменений, характерных для больных МВ, – признаки хронического бронхита, распространенные мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы различной локализации, участки пневмофиброза, инфильтративные изменения легочной ткани.

При МРТ наиболее эффективно (100 %) выявляются участки пневмофиброза (уплотнение легочной ткани), скопление экссудата в просвете бронхоэктазов, а также инфильтративные изменения. Меньшая эффективность МРТ, в отличие от КТ, показана при

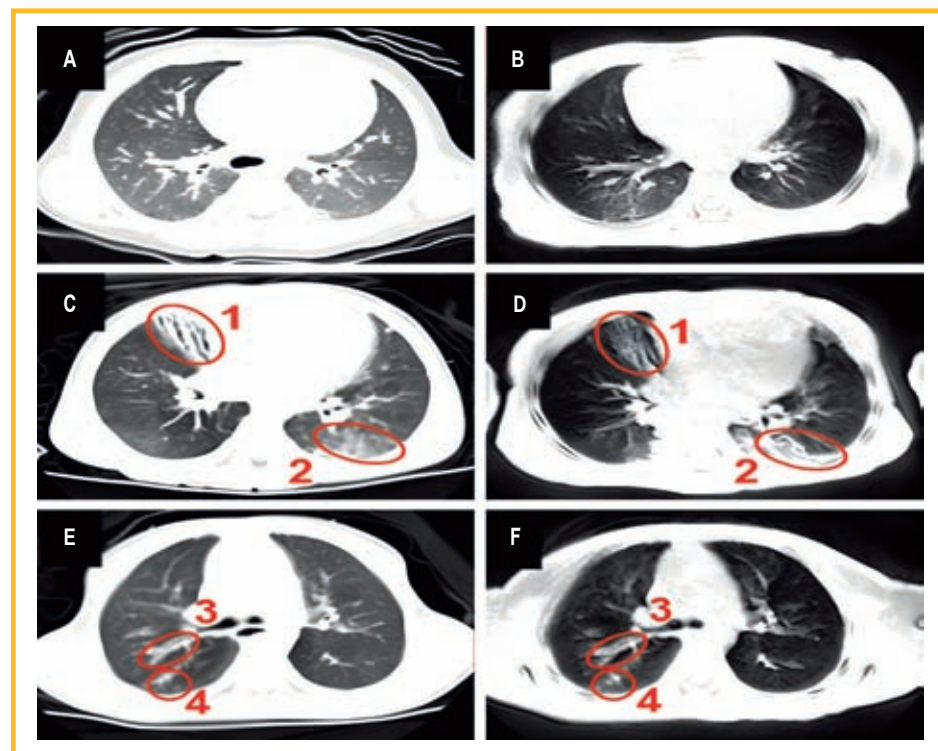


Рис. 1. Сравнение компьютерно-томографических и радиальных UTE-последовательностей по результатам магнитно-резонансной томографии у здорового пациента и больных муковисцидозом: 1 – бронхоэктазы; 2 – уплотнение по типу «матового стекла»; 3 – утолщение стенок бронхов; 4 – заполнение просвета бронха слизью [15]  
Примечание: UTE (*ultrashort time echo*) – ультракороткие последовательности.

Figure 1. Comparison of computed tomography images and radial UTE sequence-based magnetic resonance images in a healthy patient and patients with cystic fibrosis: 1 – bronchiectasis; 2 – “ground glass” type compaction; 3 – thickening of the bronchial walls; 4 – filling of the bronchial lumen with mucus [15]



оценке бронхитических изменений с утолщением стенок бронхов без наличия экссудата (83 %). Низкая эффективность МРТ отмечается в визуализации бронхоэктазов со свободным просветом (без признаков мукостаза).

В качестве иллюстрации представлено клиническое наблюдение, по результатам которого продемонстрирована возможность проведения динамического контроля над состоянием легочной паренхимы при помощи МРТ, позволяющей снизить лучевую нагрузку.

### Клиническое наблюдение

Пациентка А. 17 лет. Диагноз МВ установлен в возрасте 7 мес. на основании клинической картины (кашель, плохая прибавка массы тела, выраженная стеаторея, положительный потовый тест (хлориды пота — 102 ммоль / л)) и молекулярно-генетического исследования (генотип с.54-5940\_273+10250del /с.2052dup). В клинику впервые поступила в 11 лет с жалобами на влажный кашель, субфебрильную лихорадку, повышенную утомляемость и нарушение дыхания. По данным КТ ОГК выявлены признаки хронического обструктивного бронхита, диффузный пневмофиброз, распространенные цилиндрические бронхоэктазы обеих легких, пневмоническая инфильтрация S3 левого легкого. При КТ околоносовых пазух отмечены признаки двустороннего хронического полисинусита. На фоне комплексной базисной терапии наступила стабилизация

состояния. Обострения бронхолегочного процесса стали реже — за год с 5–6 эпизодов снизились до 2–3. В дальнейшем госпитализация в пульмонологическое отделение происходила в плановом порядке — 1 раз в 6 мес. За 7 лет наблюдения у пациентки по показаниям проведены следующие лучевые исследования:

- 7 РГ кистей рук (динамика отставания костного возраста);
- 7 денситометрических исследований (динамика сниженной минеральной плотности костной ткани);
- 1 ирригография с ирригоскопией (выявлена долихосигма, трансверзоптоз с опущением селезеночного угла ободочной кишки);
- 7 КТ ОГК и придаточных пазух носа (оценка динамики патологического процесса).

Суммарная лучевая нагрузка, полученная за весь период наблюдения (ЭД), составила 38,5 мЗв (4,8 мЗв за 1 год).

В рамках последней госпитализации при проведении МРТ легких достоверно визуализировался фиброателектаз верхней доли правого легкого с наличием бронхоэктазов и утолщением стенок крупных бронхов (белая стрелка на рис. 2: А, В — КТ; С, D — МРТ). Однако единичные бронхоэктазы с умеренно утолщенными стенками бронхов в левом легком на МРТ-изображениях достоверно не определялись (белые кружки на рис. 2). Несмотря на факт негативной визуализации бронхоэктазов с помощью МРТ, с уверенностью можно сделать вывод об отсутствии отрицательной динамики процесса в легких по сравнению с предыдущими данными КТ (см. рис. 2).

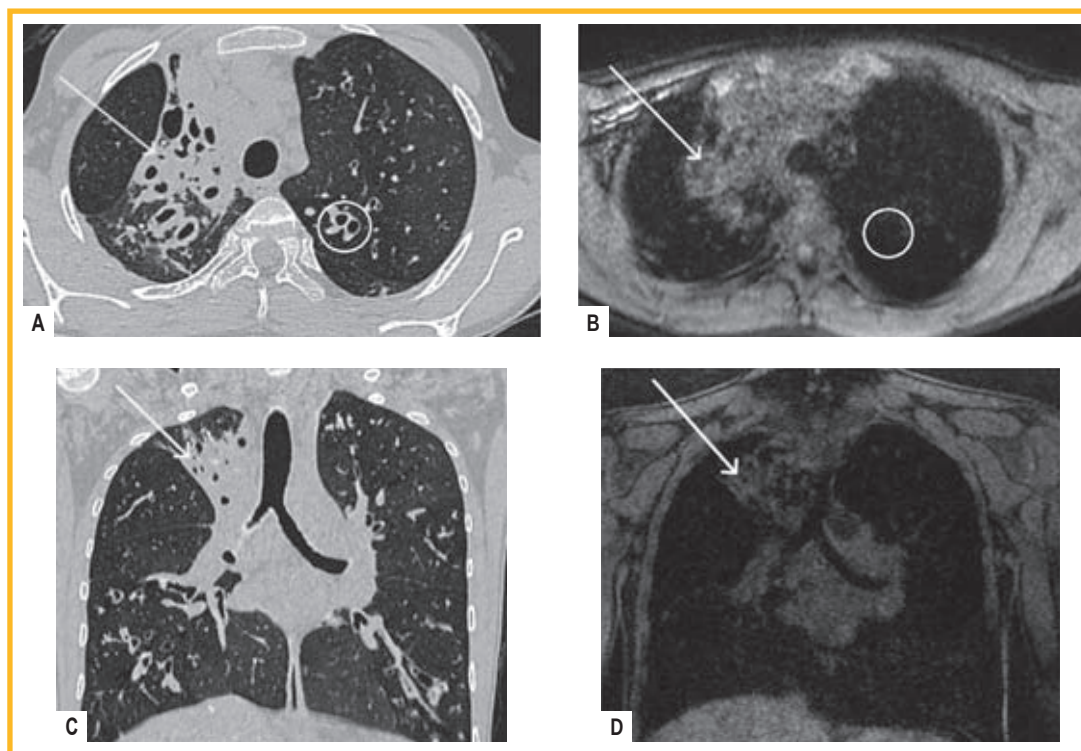


Рис. 2. Томограммы пациентки А. 17 лет: А — компьютерная томография, аксиальный срез; В — магнитно-резонансная томография, аксиальный срез (LAVA); С — компьютерная томография, коронарный срез; D — магнитно-резонансная томография, коронарный срез (LAVA). Белые стрелки — объемное уменьшение верхней доли правого легкого с субтотальной фиброзной консолидацией легочной ткани, в толще которой прослеживаются резко деформированные, расширенные и сближенные между собой просветы бронхов. Белые кружки — цилиндрические бронхоэктазы с уплотненными и утолщенными стенками без визуальных признаков наличия мукостаза

Figure 2. Tomograms of patient A., 17 years old: A, computed tomography, axial section; B, magnetic resonance imaging, axial slice (LAVA); C, computed tomography, coronal section; D, magnetic resonance imaging, coronal slice (LAVA). White arrows show volumetric reduction of the upper lobe of the right lung with subtotal fibrous consolidation of the lung tissue, in the thickness of which extensively deformed, dilated and close-to-close lumens of the bronchi can be found. White circles show cylindrical bronchiectasis with compacted and thickened walls without any visual signs of mucostasis

## Обсуждение

Неодинаковая эффективность визуализации патологических процессов в легких на МРТ связана с физическими свойствами тканей, а именно – содержанием протонов водорода. При неизменной пневматизации легочной ткани магнитно-резонансный сигнал очень низкий в связи с малым количеством протонов водорода. При таких процессах, как уплотнение легочной ткани, скопление секрета и воспалительные инфильтративные изменения, значительно увеличивается количество протонов водорода, усиливаются магнитно-резонансный сигнал и эффективность визуализации. Наличие же бронхоэктазов без скопления экссудата, а также изолированное утолщение стенок бронхов практически не усиливают магнитно-резонансный сигнал, что затрудняет выявление данной патологии на МРТ.

## Заключение

РГ и КТ ОГК остаются основными методами визуализации легочной паренхимы у детей с МВ. МРТ не является методом первичной диагностики патологии легких, поскольку обладает меньшей разрешающей способностью визуализации бронхоальвеолярной ткани, содержащей малое количество протонов водорода. Однако с учетом отсутствия ионизирующего излучения и развития метода с появлением новых последовательностей МРТ может эффективно использоваться для динамического наблюдения и контроля над состоянием легких вместо плановых РГ и КТ. При альтернативном применении следует ожидать снижения ЭД облучения и риска развития онкологии у детей в отдаленном будущем. Работа над изучением возможностей МРТ в визуализации легких у детей с МВ продолжается.

## Литература

- 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.
- Кондратьева Е.И., Капранова Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». 2-е изд. М.: Боргес; 2018. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus\\_2019.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus_2019.pdf)
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология.* 2022; 19 (2): 153–195. DOI: 10.15690/pf.v19i2.2417.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз. 2021. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2)
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских аппаратов и проведению рентгенологических исследований. СанПиН 2.6.1.1192-03. 2003. Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/901854044>
- Государственные санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99). СП 2.6.1.799-99. 1999. Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/1200005919>
- Малаховский В.Н., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В. Радиационная безопасность рентгенологических исследований: учебно-методическое пособие для врачей. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2007.

- Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P. et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2012; 380 (9840): 499–505. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
- Mathews J.D., Forsythe A.V., Brady Z. et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ.* 2013; 346: f2360. DOI: 10.1136/bmj.f2360.
- Wang W.H., Sung C.Y., Wang S.C., Shao Y.J. Risks of leukemia, intracranial tumours and lymphomas in childhood and early adulthood after pediatric radiation exposure from computed tomograph. *CMAJ.* 2023; 195 (16): E575–583. DOI: 10.1503/cmaj.221303.
- Bauman G., Lutzen U., Ullrich M. et al. Pulmonary functional imaging: qualitative comparison of fourier decomposition MR Imaging with SPECT/CT in porcine lung. *Radiology.* 2011; 260 (2): 551–559. DOI: 10.1148/radiol.11102313.
- Bauman G., Scholz A., Rivoire J. et al. Lung ventilation- and perfusion-weighted Fourier decomposition magnetic resonance imaging: in vivo validation with hyperpolarized <sup>3</sup>He and dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn. Reson. Med.* 2013; 69 (1): 229–237. DOI: 10.1002/mrm.24236.
- Eichinger M., Heussel C.P., Kauczor H.U. et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in cystic fibrosis lung disease. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010; 32 (6): 1370–1378. DOI: 10.1002/jmri.22374.
- Leutz-Schmidt P., Eichinger M., Stahl M. et al. Ten years of chest MRI for patients with cystic fibrosis: Translation from the bench to clinical routine. *Radiologe.* 2019; 59 (Suppl. 1): 10–20. DOI: 10.1007/s00117-019-0553-2.
- Woods J.C., Wild J.M., Wielpütz M.O. et al. Current state of the art MRI for the longitudinal assessment of cystic fibrosis. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2020; 52 (5): 1306–1320. DOI: 10.1002/jmri.27030.

Поступила: 11.01.24  
Принята к печати: 23.03.24

## References

- 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.
- Kondratyeva E.I., Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. 2nd Edn. Moscow: BORGES; 2018. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus\\_2019.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus_2019.pdf) (in Russian).
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I. et al. [Modern approaches in management of children with cystic fibrosis]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2022; 19 (2): 153–195. DOI: 10.15690/pf.v19i2.2417 (in Russian).
- Ministry of Health of the Russian Federation. [Guidelines: Cystic fibrosis]. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2) (in Russian).
- Ministry of Health of the Russian Federation. [Hygienic requirements for the design and operation of X-ray machines and the conduct of X-ray examinations. SanPiN 2.6.1.1192-03]. 2003. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/901854044> (in Russian).
- State sanitary and epidemiological rules and regulations. [Basic sanitary rules for ensuring radiation safety (OSPORB-99). SP 2.6.1.799-99]. 1999. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200005919> (in Russian).
- Malakhovskiy V.N., Trufanov G.E., Ryzanov V.V. [Radiation safety of X-ray studies: manual]. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2007 (in Russian).
- Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P. et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2012; 380 (9840): 499–505. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
- Mathews J.D., Forsythe A.V., Brady Z. et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ.* 2013; 346: f2360. DOI: 10.1136/bmj.f2360.
- Wang W.H., Sung C.Y., Wang S.C., Shao Y.J. Risks of leukemia, intracranial tumours and lymphomas in childhood and early adulthood after pediatric radiation exposure from computed tomograph. *CMAJ.* 2023; 195 (16): E575–583. DOI: 10.1503/cmaj.221303.

11. Bauman G., Lutzen U., Ullrich M. et al. Pulmonary functional imaging: qualitative comparison of fourier decomposition MR Imaging with SPECT/CT in porcine lung. *Radiology*. 2011; 260 (2): 551–559. DOI: 10.1148/radiol.11102313.
12. Bauman G., Scholz A., Rivoire J. et al. Lung ventilation- and perfusion-weighted Fourier decomposition magnetic resonance imaging: in vivo validation with hyperpolarized  $^3\text{He}$  and dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn. Reson. Med.* 2013; 69 (1): 229–237. DOI: 10.1002/mrm.24236.
13. Eichinger M., Heussel C.P., Kauczor H.U. et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in cystic fibrosis lung disease. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2010; 32 (6): 1370–1378. DOI: 10.1002/jmri.22374.
14. Leutz-Schmidt P., Eichinger M., Stahl M. et al. Ten years of chest MRI for patients with cystic fibrosis: Translation from the bench to clinical routine. *Radiologe*. 2019; 59 (Suppl. 1): 10–20. DOI: 10.1007/s00117-019-0553-2.
15. Woods J.C., Wild J.M., Wielpütz M.O. et al. Current state of the art MRI for the longitudinal assessment of cystic fibrosis. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2020; 52 (5): 1306–1320. DOI: 10.1002/jmri.27030.

Received: January 11, 2024

Accepted for publication: March 23, 2024

#### Информация об авторах / Authors Information

**Мустафин Ринат Исламович** — врач-рентгенолог отделения компьютерной томографии отдела лучевой диагностики Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-13-62; e-mail: rinmust25@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3648-2884>)

**Rinat I. Mustafin**, Radiologist, Computed Tomography Department of the Radiology Department, Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 134-13-62; e-mail: rinmust25@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3648-2884>)

**Кустова Ольга Владимировна** — врач-рентгенолог Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-13-62; e-mail: kustova@nczd.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6668-0761-119296>)

**Olga V. Kustova**, Radiologist, Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 134-13-62; e-mail: kustova@nczd.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6668-0761-119296>)

**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 кафедры педиатрии и ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени

И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); врач-педиатр медико-генетического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru (SPIN: 2241-9728; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

**Olga I. Simonova**, Doctor of Medicine, Pediatrician, Head of the Pulmonology Department, Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Department of Pediatrics and Rheumatology, N.F.Filatov Clinical Institute of Child Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Pediatrician, Medical Genetics Department, State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru (SPIN: 2241-9728; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

**Аникин Анатолий Владимирович** — к. м. н., заведующий отделом лучевой диагностики Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-10-65; e-mail: anikacor@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0362-6511>)

**Anatoly V. Anikin**, Candidate of Medicine, Head of the Radiology Department, Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 134-10-65; e-mail: anikacor@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0362-6511>)

#### Участие авторов

**Мустафин Р.И.** — написание текста, дизайн статьи, сбор и обработка материала, обсуждение результатов  
**Кустова О.В.** — сбор и обработка материала  
**Симонова О.И.** — дизайн статьи, редактирование, обсуждение результатов  
**Аникин А.В.** — написание текста, сбор и обработка материала, редактирование, обсуждение результатов  
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Mustafin R.I.** — text writing, study design, collection and processing of the material, discussion of the results  
**Kustova O.V.** — collection and processing of the material  
**Simonova O.I.** — study design, editing, discussion of the results  
**Anikin A.V.** — text writing, collection and processing of the material, editing, discussion of the results  
 All authors made significant contributions to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.



# Региональный опыт наблюдения за детьми с муковисцидозом, получающими таргетную терапию, в Республике Татарстан

О.Г.Пятеркина<sup>1</sup> ✉, О.А.Карпова<sup>1</sup>, Г.Р.Бегиева<sup>1</sup>, И.Р.Зиннатуллин<sup>1</sup>, И.И.Закиров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»: 420138, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 140

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18, корп. 1

## Резюме

В связи с внедрением в клиническую практику препаратов таргетной терапии муковисцидоза (МВ) возникает необходимость изучения клинической эффективности данных препаратов и фиксирования возможных неблагоприятных побочных явлений при приеме препаратов данной группы у детей. **Целью** работы явилась демонстрация регионального опыта использования этиопатогенетической терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор у детей с диагнозом МВ ( $n = 41$ ) в Республике Татарстан. До инициации тройной терапии проводилась комплексная оценка функциональных возможностей организма пациентов. Мониторинг безопасности и эффективности проводился через 14 дней, 1, 3, 6 и 12 мес. от начала терапии. **Результаты.** Через 14 дней от старта терапии у 10 (27 %) пациентов регистрировались нетяжелые неблагоприятные побочные явления в виде увеличения кашля, мокроты и ринореи, у 2 (5,4 %) – высыпания на коже, у 3 (8,1 %) – повышение уровня аминотрансфераз в крови. Развитие энцефалопатии на фоне артериальной гипертензии зафиксировано у 1 ребенка через несколько месяцев от начала терапии. **Заключение.** При мониторинге в течение 12 мес. у детей с МВ показан удовлетворительный профиль безопасности использования препарата. На фоне приема отмечается повышение функциональных возможностей организма ребенка, улучшение нутритивного статуса и качества жизни.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, таргетная терапия, дети.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Обеспечение лекарственным препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор осуществляется благодаря работе фонда «Круг Добра». При работе над статьей авторы не имели финансовой заинтересованности.

**Этическая экспертиза.** Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Пятеркина О.Г. и соавт., 2024

Для цитирования: Пятеркина О.Г., Карпова О.А., Бегиева Г.Р., Зиннатуллин И.Р., Закиров И.И. Региональный опыт наблюдения за детьми с муковисцидозом, получающими таргетную терапию, в Республике Татарстан. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 277–282. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-277-282

# Regional experience in monitoring children with cystic fibrosis on targeted therapy in the Republic of Tatarstan

Oksana G. Pyaterkina<sup>1</sup> ✉, Olga A. Karpova<sup>1</sup>, Gulnara R. Begieva<sup>1</sup>, Ildar R. Zinnatullin<sup>1</sup>, Ilnur I. Zakirov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> The State Autonomous Healthcare Institution “Children’s Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan”: Orenburgskiy tract 140, Republic of Tatarstan, Kazan, 420138, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Kazan (Volga Region) Federal University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Kremlevskaya 18, build. 1, Republic of Tatarstan, Kazan, 420008, Russia

## Abstract

In connection with the introduction of targeted therapy for cystic fibrosis (CF) into clinical practice, there is a need to study the clinical effectiveness of these drugs and to record their possible side effects in children. **The aim** was to present the regional experience of the Republic of Tatarstan in the use of etiopathogenetic therapy (ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor) in 41 children diagnosed with CF. **Methods.** Before initiation of triple therapy, a comprehensive assessment of body functions was carried out. Monitoring of safety and effectiveness was carried out at 14 days, 1 month, 3 months, 6 months, and 12 months after from the start of therapy. **Results.** In the first 2 weeks from the start of therapy, 10 (27%) patients reported mild side effects in the form of increased cough, sputum, and rhinorrhea, 2 (5,4%) patients had skin rashes, and 3 (8,1%) patients had elevated blood aminotransferases. One child developed encephalopathy due to arterial hypertension several months after starting therapy. **Conclusion.** Monitoring of the safety of the therapy over 12 months in children with CF showed a satisfactory profile. The therapy was associated with an improvement in the body functions, nutritional status, and quality of life.

**Key words:** cystic fibrosis, targeted therapy, children.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** The ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor drug product was provided by the “Krug Dobra” Foundation. The authors of the work had no financial interest in preparing the article.

**Ethical review.** This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Each patient provided written informed consent to participate in the study.  
© Pyaterkina O.G. et al., 2024

For citation: Pyaterkina O.G., Karpova O.A., Begieva G.R., Zinnatullin I.R., Zakirov I.I. Regional experience in monitoring children with cystic fibrosis on targeted therapy in the Republic of Tatarstan. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 277–282 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-277-282

Центр муковисцидоза (МВ) в Республике Татарстан организован в 1993 г. на базе пульмонологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан». В связи с требованиями по организации медицинской помощи, сформулированными в Национальном консенсусе «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (Москва, 2016), в сентябре 2019 г. проведена реорганизация Центра муковисцидоза Республики Татарстан [1, 2].

В настоящее время в федеральном регистре Республики Татарстан зарегистрированы 140 пациентов с МВ, из них 88 детей [3].

Таргетная терапия препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор [4] у детей с МВ в Республике Татарстан стартовала в декабре 2021 г., когда данным препаратом были обеспечены 6 пациентов, в 2022 г. получать таргетную терапию начали 14 детей, в 2023 г. — 41 пациент. Планируемая обеспеченность этиопатогенетической терапией на 2024 г. — 75 % пациентов.

Целью работы явилась демонстрация регионального опыта использования этиопатогенетической терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор у детей с диагнозом МВ ( $n = 41$ ) в Республике Татарстан, а также клинической эффективности данного препарата и возможных неблагоприятных побочных явлений у детей.

### Характеристика пациентов, получающих тройную терапию

Средний возраст больных МВ детей ( $n = 41$ ) на старте терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор составил 11,5 года. Пациенты были распределены на 2 группы согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра:

- преимущественно легочная форма МВ (E84.0) — 21,7 %;
- легочно-кишечная форма (E84.8) — 78,3 %.

При анализе клинической картины заболевания отмечено преобладание хронической респираторной патологии:

- бронхоэктазы (78,3 %);
- хронический риносинусит (84,6 %).

Хирургическое лечение по поводу полипозного пансинусита получили 12,5 % детей, некоторые дети были оперированы повторно.

До инициации таргетной терапии при оценке функции внешнего дыхания (ФВД) снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в пределах 41–80 % зафиксировано у 11 (29,7 %),

< 40 % — у 2 (5,45 %) пациентов. На старте таргетной терапии у 2 (5,45 %) детей выявлен цирроз печени, у 2 (5,45 %) — сахарный диабет, у 1 — врожденная катаракта.

Мутация F508del/F508del зарегистрирована у 9 пациентов, у остальных ( $n = 32$ ) — генетические мутации F508del/E92K, F508del/c.1399C>T, F508del/394delIT, F508del/3894+10kbC>T, F508del/S66X, F508del/Ц1282R, F508del/CFTRdel2,3, F508del/K1158X, F508del/2184insA, F508del/121kb.

Мониторинг безопасности и эффективности тройной терапии проводился до начала терапии, через 14 дней, 1, 3, 6 и 12 мес. от начала терапии. Эффективность тройной терапии оценивалась по частоте обострений бронхолегочного процесса, кривой прибавки массы тела и роста, динамики данных ФВД, уровню панкреатической эластазы, а также по результатам анализа проводимости пота (при использовании аппарата *Macroduct (ELITechGroup Inc., США)* и микробиологического пейзажа мокроты.

### Мониторинг безопасности и эффективности терапии

На 14-й день от старта тройной терапии отмечено повышение уровня аминотрансфераз у 3 больных, через 1 и 3 мес. — у 2 пациентов, в процессе усиления гепатопротективной терапии к 6-му месяцу показатели цитолиза нормализовались. Через 6 мес. от старта терапии у 1 пациента зафиксирован подъем артериального давления. При оценке прозрачности хрусталика перед стартом терапии у 1 ребенка выявлена врожденная катаракта. Врачебной комиссией принято решение проводить терапию под более тщательным контролем офтальмолога. При динамическом наблюдении показано отсутствие прогрессирования катаракты у данного пациента.

При проведении мониторинга у остальных пациентов, получающих таргетную терапию, нарушения прозрачности хрусталика не выявлено.

В таблице приведены некоторые неблагоприятные побочные явления при проведении таргетной терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор.

Представлены также результаты клинических наблюдений за пациентами с МВ, получавшими таргетную терапию.

### Клиническое наблюдение № 1

Пациентка 2008 года рождения с клиническим диагнозом МВ, легочно-кишечная форма. Диффузный пневмофиброз. Двусторонние бронхоэктазы, хроническая дыхательная недостаточность 0–1-й степени. Хронический гнойный

**Таблица**  
**Неблагоприятные побочные явления при проведении**  
**таргетной терапии (n = 41)**

Table

**Side effects of the targeted therapy targeted therapy (n = 41)**

| Побочное явление                    | Число пациентов, n                                                                |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Бронхоспазм                         | –                                                                                 |
| Увеличение кашля и мокроты, ринорея | 10 (27 %) в первые дни терапии                                                    |
| Субфебрилитет / лихорадка           | 1                                                                                 |
| Кровохарканье                       | –                                                                                 |
| Пневмоторакс                        | –                                                                                 |
| Боль в животе                       | –                                                                                 |
| Диарея                              | –                                                                                 |
| Запор                               | –                                                                                 |
| Усталость                           | 2 выраженная слабость                                                             |
| Головная боль                       | 1                                                                                 |
| Нарушение сна                       | –                                                                                 |
| Депрессия                           | –                                                                                 |
| Миалгия                             | –                                                                                 |
| Метроррагия                         | –                                                                                 |
| Повышение печеночных проб           | 5 повышение уровня трансаминаз                                                    |
| Тахикардия                          | 1                                                                                 |
| Кожные высыпания                    | 2                                                                                 |
| Другие побочные явления             | 1 артериальная гипертензия с гипертензивной энцефалопатией (отек головного мозга) |

гайморит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Гипоплазия желчного пузыря. Фиброз печени F3 METAVIR. Компаунд – гетерозигота F508del/S466X. Хроническая инфекция, обусловленная *Pseudomonas aeruginosa*, колонизация *Aspergillus fumigatus*, зафиксирован однократный высев *Burkholderia cenocepacia*. На 2-й день приема препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор (05.05.16) отмечен подъем температуры до 39–40 °C в течение 4 дней. На 7-й день появилась обильная пятнисто-папулезная сыпь на лице, в области шеи, груди, живота, спины, на руках и ногах, без зуда (рис. 1). Препарат временно отменен. На 8-й день от старта терапии сыпь распространилась, отмечена тенденция к слиянию. Получала антигистаминные препараты, оральную регидратацию. На 9–10-й день высыпания регрессировали. Через 1 нед. терапия возобновлена в 50%-ной дозе, еще через 1 нед. – в полной дозе. При повторном назначении препарата высыпания не отмечены.

### Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 2014 года рождения с клиническим диагнозом МВ, легочно-кишечная форма. Хронический гнойный обструктивный бронхит, хроническая дыхательная недостаточность 0-й степени. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Хронический полипозный риносинусит. Гетерозигота 1F508del/K1158X. Интермиттирующий высев *P. aeruginosa*, хроническая инфекция метициллинчувствительным *Staphylococcus aureus* (*Methicillin-Sensitive S. aureus* – MSSA). На 9-й день приема утром выявлены высыпания в небольшом количестве, увеличение высыпаний к обеду, на следующий день – распространенная очагово-сливная папулезная сыпь без зуда, выраженная слабость, без подъема температуры тела. Расценена как токсикоаллергическая реакция. Препарат был временно отменен, проведена парентеральная терапия хлоропирамином и преднизолоном, на фоне



Рис. 1. Пациентка 2008 года рождения. Высыпания на 7-й день терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор у пациентки с муковисцидозом

Figure 1. The patient was born in 2008. Rash on day 7<sup>th</sup> of ivacaftor + tezacaftor + lexacaftor therapy in a patient with cystic fibrosis



купирования кожного синдрома возобновлена терапия в 50%-ной дозе с постепенным переходом на полную дозу.

### Клиническое наблюдение № 3

Пациент 2016 года рождения с диагнозом МВ, смешанная форма. Хронический бронхит. Множественные бронхоэктазы в легких. Аллергический бронхолегочный аспергиллез в анамнезе. Хроническая дыхательная недостаточность 2-й степени. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Хроническая белково-энергетическая недостаточность 3-й степени, смешанной этиологии. Гипоплазия эмали зубов. Хроническая инфекция *P. aeruginosa*. Гомозигота F508del/F508del, с 22.02.23 получает тройную этиопатогенетическую терапию. Эффективность терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор выражалась в уменьшении количества мокроты, регресса хронической интоксикации, прибавки массы тела на 1 кг, увеличения роста на 6 см, снижения уровня хлоридов пота с 105 ммоль / л на старте терапии до 39 ммоль / л — через 3 мес. На амбулаторном этапе у ребенка периодически отмечалась рвота, давление не контролировалось. С 03.07.23 при поступлении в отделении пульмонологии у ребенка отмечены повторная рвота и вялость, головная боль. На 2-й день госпитализации (04.07.23) зафиксирован гипертонический криз — повышение системного артериального давления до 160 / 100 мм рт. ст. На фоне терапии каптоприлом и фуросемидом в вечернее время наблюдалась повторная рвота, артериальная гипертензия сохраняется, гипокалиемия — 1,6 ммоль / л, метаболический ацидоз. Пациент переведен для дальнейшего лечения и наблюдения в реанимационное отделение. Проводилась коррекция метаболических нарушений, инфузионная терапия натрия гидрокарбонатом, 4%-ным калия хлоридом, физиологическим раствором внутривенно. Сохранялась выраженная головная боль. Клиническая картина отека головного мозга подтверждена методом нейровизуализации. 03.07.23 терапия таргетным препаратом приостановлена. Улучшение состояния через 24 ч, обратное развитие симптоматики от-

ека головного мозга. 07.07.23 состояние нормализовалось. 13–18.07.23 лечение возобновлено в редуцированной дозе, в полном объеме (стандартная доза) — с 19.07.23, препарат пациент переносит хорошо.

### Эффективность таргетной терапии

На фоне тройной таргетной терапии показано 2-кратное снижение частоты обострений бронхолегочного процесса. Уровень панкреатической эластазы оставался без динамики.

Через 6 мес. от начала таргетной терапии отмечено повышение показателей ФВД:

- ОФВ<sub>1</sub> — с 88,8 (26–139) до 94,6 (64,7–117) %<sub>долж.</sub>;
- ФЖЕЛ — с 90,47 (37,25–145,6) до 97,54 (81–107,3) %<sub>долж.</sub>

За 6 мес. терапии показана положительная динамика прибавки массы тела, которая в среднем составила 35,8 (14–56) кг на старте и 50 (42–58) кг — на фоне приема препарата.

Стоит отметить, что на фоне таргетной терапии у большинства детей показатели потовой пробы на аппарате Макродакт снизились до нормативных показателей. За 6 мес. наблюдения микробиологический пейзаж мокроты выглядел следующим образом:

- MSSA — у 17 (45,9 %) детей до начала терапии и 22 (59,4 %) — на фоне лечения;
- *P. aeruginosa* — у 13 (35,1 %) и 8 (21,6 %) соответственно;
- *Achromobacter xylosoxidans* — у 5 (13,5 %) и 2 (5,4 %) соответственно;
- метициллин-резистентный *S. aureus* (*Methicillin-resistant S. aureus* — MRSA) — у 1 (2,7 %) и 0 (0 %) соответственно;
- отсутствие высева в мокроте — у 1 (2,7 %) и 5 (13,5 %) соответственно.

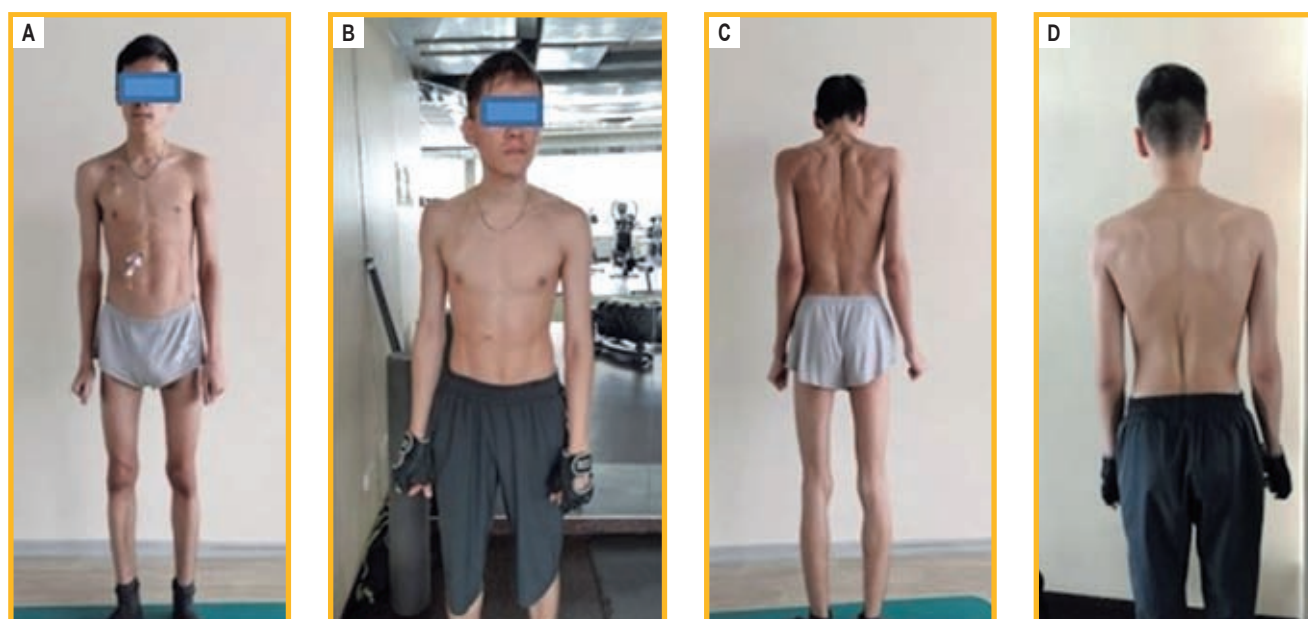


Рис. 2. Пациент 2004 года рождения: А, С — до терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор; В, D — через 2 года после терапии

Figure 2. Patient born in 2004: А, С — before therapy with ivacaftor + tezacaftor + lexacaftor, В, D — after 2 years of therapy

Эффективность тройной комбинации таргетной терапии в течение 2 лет препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор подтверждена данными следующего клинического наблюдения.

#### Клиническое наблюдение № 4

Пациент 2004 года рождения с клиническим диагнозом МВ с другими проявлениями, тяжелое течение. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Распространенные бронхоэктазы легких. Хроническая дыхательная недостаточность 1–2-й степени. Двусторонний хронический полипозно-гнойный пансинусит. Хроническая белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Фиброз печени. Конкременты желчного пузыря. 21.06.21 установлена порт-система, 01.07.21 — гастростома. Хроническая инфекция, вызванная *Achromobacter ruhlandi*. Генетический диагноз: F508del/E92K. 10.08.21 ребенку оформлен паллиативный статус.

25.12.21 стартовала этиопатогенетическая тройная терапия.

По результатам мониторинга эффективности тройной терапии в течение 2 лет отмечена следующая динамика показателей физического развития:

- увеличение массы тела на 9,5 кг (с 40,5 до 50 кг);
- рост — со 168 до 170 см;
- индекс массы тела — с 14,2 кг / м<sup>2</sup> (выраженный дефицит) на старте терапии до 17,3 кг / м<sup>2</sup> (дефицит массы тела) в настоящий момент.

ФЖЕЛ увеличилась с 87,3 до 113 %<sub>долж.</sub>, ОФВ<sub>1</sub> — с 58 до 85,7 %<sub>долж.</sub>. Показатели потовой пробы на аппарате Макродакт снизились с 124 до 86 ммоль / л.

Также отмечается изменение осанки — уменьшились проявления выраженного кифосколиоза. Через 3 мес. от старта терапии удалена гастростома (08.03.22).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 01.12.22 (через 12 мес. от старта терапии) отмечена положительная динамика в виде значительного уменьшения количества бронхоэктазов. По данным компьютерной томографии придаточных пазух носа от 04.12.22 признаки полипозного риносинусита отсутствуют.

В настоящее время пациент чувствует себя отлично, стал заниматься фитнесом, получил специальность тренера-инструктора по фитнесу (рис. 2). Проведение тройной терапии способствовало социализации пациента, позволило вести активный образ жизни и получить профессию, в дальнейшем качество жизни значительно улучшилось.

#### Заключение

Таким образом, при наблюдении за детьми с МВ, проживающими в Республике Татарстан, показан хоро-

ший профиль безопасности тройной терапии в течение 12 мес. препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор. Тяжелое неблагоприятное побочное явление в виде энцефалопатии (отек головного мозга) на фоне артериальной гипертензии зафиксировано только у 1 пациента. За 12 мес. наблюдения на фоне приема данного препарата у детей отмечены повышение функциональных возможностей, увеличение функциональной резистентности организма и улучшение качества жизни.

#### Литература

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2016. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF\\_consensus\\_2017.pdf?ysclid=lub6dusge2963690559](https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf?ysclid=lub6dusge2963690559)
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2) [Дата обращения: 20.12.23]
3. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др., ред. Муковисцидоз. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. М.: Медпрактика-М, 2021. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site\\_Registre\\_2019.pdf?ysclid=lub6yfcmlmh880795942](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf?ysclid=lub6yfcmlmh880795942)
4. Союз педиатров России. Методические рекомендации: Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза). 2023. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/med\\_doc/target-metod-recomend-2023.pdf?ysclid=lub76ua474408183502](https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/target-metod-recomend-2023.pdf?ysclid=lub76ua474408183502) [Дата обращения: 20.12.23].

Поступила: 10.01.24  
Принята к печати: 28.02.24

#### 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: [https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF\\_consensus\\_2017.pdf?ysclid=lub6dusge2963690559](https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf?ysclid=lub6dusge2963690559) (in Russian).
2. Ministry of Health of the Russian Federation [Clinical recommendations: Cystic fibrosis]. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2) [Accessed: December 20, 2023] (in Russian).
3. Kashirskaya N.Ju., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A. et al., eds. [Cystic fibrosis. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019]. Moscow: Medpraktika-M. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site\\_Registre\\_2019.pdf?ysclid=lub6yfcmlmh880795942](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf?ysclid=lub6yfcmlmh880795942) (in Russian).
4. The Union of Pediatricians of Russia. [Recommendations: Targeted therapy for cystic fibrosis]. 2023. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/med\\_doc/target-metod-recomend-2023.pdf?ysclid=lub76ua474408183502](https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/target-metod-recomend-2023.pdf?ysclid=lub76ua474408183502) [Accessed: December 20, 2023] (in Russian).

Received: January 10, 2024  
Accepted for publication: February 28, 2024

#### Информация об авторах / Authors Information

**Пятеркина Оксана Геннадьевна** — заведующая консультативной поликлиникой № 1 Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; главный внештатный детский пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан; тел.: (843) 237-30-39; e-mail: [pjaterkina@yandex.ru](mailto:pjaterkina@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5240-5807>)

**Oksana G. Pyaterkina**, Head of Advisory Clinic No.1, The State Autonomous Healthcare Institution “Children’s Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan”; the Chief Freelance Pediatric

Pulmonologist, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; tel.: (843) 237-30-39; e-mail: [pjaterkina@yandex.ru](mailto:pjaterkina@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5240-5807>)

**Карпова Ольга Александровна** — врач-пульмонолог, заведующая отделением пульмонологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; тел.: (843) 237-30-40; e-mail: [karpova80@mail.ru](mailto:karpova80@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7557-7467>)

**Olga A. Karpova**, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department, The State Autonomous Healthcare Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan"; tel.: (843) 237-30-40; e-mail: karpova80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7557-7467>)

**Бегиева Гульнара Рустамовна** — врач-пульмонолог отделения пульмонологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; тел.: (843) 237-30-40; e-mail: gulnara.begieva@tatar.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2519-609X>)

**Gulnara R. Begieva**, Pulmonologist, Pulmonology Department, The State Autonomous Healthcare Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan"; tel.: (843) 237-30-40; e-mail: gulnara.begieva@tatar.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2519-609X>)

**Зиннатуллин Ильдар Рустамович** — врач-пульмонолог отделения пульмонологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; тел.: (843) 237-30-40; e-mail: i.zinnatullin@tatar.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2756-8304>)

**Ildar R. Zinnatullin**, Pulmonologist, Pulmonology Department, The State Autonomous Healthcare Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan"; tel.: (843) 237-30-40; e-mail: i.zinnatullin@tatar.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2756-8304>)

**Закиров Ильнур Илгизович** — врач-пульмонолог консультативной поликлиники № 1 Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; заведующий кафедрой клинической диагностики с курсом педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (843) 237-30-39; e-mail: zakirov.ilnur@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2611-1580>)

**Ilnur I. Zakirov**, Pulmonologist, Consulting Polyclinic No.1, The State Autonomous Healthcare Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan"; Head of the Department of Clinical Diagnostics with a Pediatric Course, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Kazan (Volga Region) Federal University", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; тел.: (843) 237-30-39; e-mail: zakirov.ilnur@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2611-1580>)

#### Участие авторов

**Пятеркина О.Г.** — концепция и дизайн статьи, написание текста, координация работы авторской группы, утверждение окончательного варианта статьи

**Карпова О.А.** — концепция и дизайн статьи, сбор, анализ и интерпретация полученных данных

**Бегиева Г.Р.** — концепция и дизайн статьи, сбор, анализ и интерпретация полученных данных

**Зиннатуллин И.Р.** — концепция и дизайн статьи, сбор, анализ и интерпретация полученных данных

**Закиров И.И.** — концепция и дизайн статьи, сбор, анализ и интерпретация полученных данных

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Pyaterkina O.G.** — concept and design of the article, writing the text, coordinating the work of the group of authors, approval of the final version of the article

**Karpova O.A.** — concept and design of the article, collection, analysis and interpretation of the data obtained

**Begieva G.R.** — concept and design of the article, collection, analysis and interpretation of the data obtained

**Zinnatullin I.R.** — concept and design of the article, collection, analysis and interpretation of the data obtained

**Zakirov I.I.** — interpretation of the data obtained, preparation of the article, its revision

All authors made a significant contribution to the search, and analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.



# Вклад метода определения разницы кишечных потенциалов в оценку эффективности применения CFTR-модуляторов при муковисцидозе

Ю.Л. Мельяновская

- <sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1
- <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

## Резюме

Муковисцидоз (МВ) является заболеванием, обусловленным патогенными вариантами в гене *CFTR*. В последнее десятилетие наступила «новая эра» в лечении МВ, поскольку стали доступны препараты, восстанавливающие функцию CFTR хлорного канала, т. н. CFTR-модуляторы. Однако требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности таргетных препаратов дополнительными методами оценки. **Целью** исследования явилось изучение роли метода определения разницы кишечных потенциалов (ОРКП) в оценке эффективности таргетной терапии МВ. **Материалы и методы.** У пациентов с МВ ( $n = 15$ : 10 детей, 5 взрослых) оценена эффективность терапии CFTR-модуляторами. Согласно клиническим рекомендациям, кроме ОРКП, оценивались клинические показатели, потовая проба и функция внешнего дыхания. **Результаты.** Восстановления функции хлорного канала у пациентов с генотипами 2143delT/712-1G>T, G542X/R785X при терапии препаратом элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор и лиц с генотипом L467F;F508del при терапии препаратом лумакафтор + ивакафтор не отмечено. У пациентов с генотипами F508del/F508del, N1303K/G461E, N1303K/3321delG отмечена положительная динамика в восстановлении функции канала CFTR при терапии препаратом элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор, у пациентов с генотипом F508del/F508del — препаратами тезакафтор + ивакафтор и лумакафтор + ивакафтор. **Заключение.** Восстановление функции хлорного (CFTR) канала эпителия является основой для увеличения продолжительности жизни пациентов с МВ. При определении эффективности CFTR-модуляторов продемонстрирована решающая роль метода ОРКП.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, метод определения разницы кишечных потенциалов, таргетная терапия.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов автором 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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

© Мельяновская Ю.Л., 2024

Для цитирования: Мельяновская Ю.Л. Вклад метода определения разницы кишечных потенциалов в оценку эффективности применения CFTR-модуляторов при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 283–288. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-283-288

## Contribution of the intestinal current measurement method to assessment of the efficacy of CFTR modulators in cystic fibrosis

Yuliya L. Melyanovskaya

- <sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia
- <sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

## Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a disease caused by pathogenic variants of the *CFTR* gene. In the last decade, the treatment algorithm has entered a new era as several drugs have become available that restore the function of the CFTR chloride channel and are called CFTR modulators. The efficacy and safety of targeted drugs in cystic fibrosis needs to be further investigated using additional assessment methods. **The aim** of this study was to investigate the role of intestinal current measurement (ICM) in assessing the efficacy of targeted therapy for cystic fibrosis. **Methods.** The efficacy of CFTR modulator therapy was evaluated in 15 patients, of which 10 were children and 5 were adults. In addition to the ICM method, patients' clinical parameters, sweat test, and pulmonary function were also evaluated according to clinical guidelines. **Results.** Patients with genotypes 2143delT/712-1G>T and G542X/R785X had no restoration of chloride channel function with elxacaftor + tezacaftor + ivacaftor therapy, and patients with the L467F;F508del genotype with lumacaftor + ivacaftor therapy. In patients with the F508del/F508del, N1303K/G461E, N1303K/3321delG genotype, improvements were noted in terms of the restoration of CFTR channel function during therapy with elxacaftor + tezacaftor + ivacaftor therapy, and in patients with the F508del/F508del genotype during therapy with tezacaftor + ivacaftor therapy and lumacaftor + ivacaftor. **Conclusion.** Restoring the function of the epithelial chloride channel (CFTR) is the basis for increasing life expectancy in CF. The crucial role of the ICM method in determining the efficacy of CFTR modulators is shown.

**Key words:** cystic fibrosis, method for intestinal current measurement, targeted therapy.

**Conflict of interest.** No conflict of interest is declared by the author.

**Funding.** The work was carried out within the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

© Melyanovskaya Yu.L., 2024

For citation: Melyanovskaya Yu.L. Contribution of the intestinal current measurement method to assessment of the efficacy of CFTR modulators in cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 283–288 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-283-288

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) [1]. За последнее десятилетие благодаря передовым технологиям стали использоваться подходы высокопроизводительного скрининга при открытии лекарств, позволивших перорально получать биодоступные низкомолекулярные соединения, способные воздействовать на основной дефект, — CFTR-модуляторы [2–4]. Для определения безопасности и эффективности CFTR-модуляторов при лечении МВ требуются тщательные исследования и новые методы оценки их результативности [5, 6].

В настоящее время у российских пациентов до 18 лет с определенными генетическими вариантами, указанными в инструкции к препаратам элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор и лумакафтор + ивакафтор, есть возможность получать терапию через фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими, — «Круг добра», в то время как пациенты с МВ старше 18 лет порой самостоятельно приобретают таргетные препараты с надеждой на их эффективность, несмотря на отсутствие информации о генетических вариантах в инструкции к препаратам. Оценить эффективность таргетной терапии позволяют лабораторные и инструментальные методы, такие как потовая проба, исследование функции внешнего дыхания (ФВД). «Золотым стандартом» диагностики МВ и оценки эффективности терапии CFTR-модуляторами является потовая проба [1], однако не всегда есть возможность ее проведения (отсутствие прибора, расходных материалов или проблемы со сбором пота у пациента), поэтому необходимы дополнительные методы. Таким методом является определение разницы кишечных потенциалов (ОРКП).

Целью исследования являлось изучение роли метода ОРКП в оценке эффективности лечения МВ CFTR-модуляторами.

## Материалы и методы

У пациентов с МВ ( $n = 15$ : 10 детей до 18 лет, 5 взрослых старше 18 лет) оценена эффективность терапии CFTR-модуляторами. Согласно последним клиническим рекомендациям, оценивались клиническое состояние, потовая проба и показатели ФВД [7]. В случаях сомнения в эффективности терапии таргетными препаратами данные пациенты были направлены лечащими врачами для оценки ее результатов. Забор

ректальных биоптатов проводился на оборудовании *Olympus Disposable EndoTherapy EndoJaw Biopsy forceps (model #FB-23OU)*. ОРКП выполнялось согласно европейским стандартным операционных процедур V2.7\_26.10.11 [8].

## Результаты

Проведена оценка влияния CFTR-модуляторов на течение заболевания у пациентов с МВ (см. таблицу). Пациенты с генотипами N1303K/G461E, N1303K/3321delG, 2143delT/712-1GT, G542X/R785X, CFTRdela2,3/W1282X самостоятельно начинали принимать препарат элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор и были предупреждены лечащим врачом об отсутствии их вариантов в инструкции к препарату. Для дополнительной оценки эффективности терапии, кроме потовой пробы, проведено исследование методом ОРКП до начала и во время лечения.

У пациентов, получающих терапию таргетным препаратом элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор, в связи с отсутствием эффективности (отсутствие изменений потовой пробы и показателей ФВД), подтвержденной методом ОРКП, проведено секвенирование гена *CFTR*, по результатам которого выявлен комплексный аллель L467F;F508del. Таким образом, генотип пациентов был изменен на L467F;F508del/712-1G>T, L467F;F508del/W1310X, L467F;F508del/R1162X.

У пациента 8 лет с генотипом S466X;R1070Q/3821delT, принимающего в течение 8 мес. таргетный препарат элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор, изменений показателей потовой пробы и ФВД также не установлено, хотя мать ребенка отмечает снижение частоты обострений, при которой требовалась антибактериальная терапия, и улучшение самочувствия. С целью оценки эффективности терапии принято решение провести исследование методом ОРКП в динамике. Показатели на старте ( $1,33 \pm 0,2 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ ) и на фоне терапии ( $1,5 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ ) не различались.

## Клиническое наблюдение № 1

Мужчина 21 года с диагнозом МВ, тяжелое течение; хронический гнойно-обструктивный бронхит; хронический обструктивный бронхит; хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Формирующийся цирроз печени (F3 по шкале METAVIR). Хроническая инфекция *Pseudomonas aeruginosa*. Генотип 2143delT/N1303K. Паци-

Таблица  
Оценка влияния CFTR-модуляторов на течение заболевания у пациентов с муковисцидозом

Table  
Assessment of the effect of CFTR modulators on the course of cystic fibrosis

| №  | Пациент (пол, возраст, мутации)           | Время непрерывного приема | CFTR-модулятор                                                                                     | Динамика лечения                                                            | Результат потовой пробы, ммоль / л |            | Результаты спирометрии (ОФВ <sub>1</sub> ), % <sub>доп.</sub> |            | Результаты ОРКП (ΔI <sub>sc</sub> на стимуляцию форсколином), μА / см <sup>2</sup> (контрольная группа – 26,67 ± 15,60) |             |
|----|-------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|    |                                           |                           |                                                                                                    |                                                                             | на старте                          | на терапии | на старте                                                     | на терапии | на старте                                                                                                               | на терапии  |
| 1  | Женский, 30 лет, 2143delT и 712-1G>T      | 14 дней                   | Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор                                                              | Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ                | 116                                | 118        | 68                                                            | 68         | 0                                                                                                                       | 0,81 ± 0,2  |
| 2  | Женский, 16 лет, F508del и F508del        | 90 дней                   | Тезакафтор + ивакафтор                                                                             | Положительный эффект, уменьшилось количество мокроты, увеличилась сатурация | 112                                | 71         | 28                                                            | 52         | 0,83 ± 0,2                                                                                                              | 9,5 ± 0,2   |
| 3  | Женский, 16 лет, F508del и F508del        | 21 день                   | Лумакафтор + ивакафтор (после отмены другого CFTR-модулятора – тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор) | Отрицательная динамика, увеличились количество мокроты и число обострений   | 71                                 | 83         | 52                                                            | 52         | 9,5 ± 0,2                                                                                                               | 4,3 ± 0,2   |
| 4  | Женский, 34 года, N1303K и G461E          | 14 дней                   | Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор                                                              | Положительный эффект, увеличение сатурации, снижение частоты обострений     | 86                                 | 63         | 75                                                            | 85         | –                                                                                                                       | 11,2 ± 0,4  |
| 5  | Женский, 15 лет, L467F;F508del и F508del  | 60 дней                   | Лумакафтор + ивакафтор                                                                             | Эффект отсутствует, кровохарканье, низкая сатурация, частые обострения      | 98                                 | 98         | 98                                                            | 98         | 2,3 ± 0,2                                                                                                               | 2,27 ± 0,38 |
| 6  | Женский, 23 года, G542X и R785X           | 14 дней                   | Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор                                                              | Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ                | 75                                 | 75         | 92                                                            | 92         | 0,83 ± 0,2                                                                                                              | 1,17 ± 0,2  |
| 7  | Женский, 27 лет, N1303K и 3321delG        | 21 день                   | Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор                                                              | Положительный эффект, увеличение ИМТ, снижение частоты обострений           | 110                                | 62         | 78                                                            | 92         | 0,47 ± 0,57                                                                                                             | 6,33 ± 1,78 |
| 8  | Женский, 39 лет, CFTRdele2,3 и W1282X     | 24 дня                    | Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор                                                              | Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ                | 108                                | 118        | 41,8                                                          | 40,0       | 1,5 ± 0,61                                                                                                              | 1,33 ± 0,2  |
| 9  | Мужской, 16 лет, CFTRdele2,3 и F508del    | 7 мес.                    | Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор                                                              | Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в частой в/в АБТ       | 119                                | 96         | 82                                                            | 87         | –                                                                                                                       | 2,5 ± 0,3   |
| 10 | Женский, 12 лет, F508del и F508del        | 4 мес.                    | Лумакафтор + ивакафтор                                                                             | Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ                | 114                                | 114        | 101                                                           | 100        | –                                                                                                                       | 2,83 ± 0,54 |
| 11 | Мужской, 8 лет, S466X;R1070Q и 3821delT   | 8 мес.                    | Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор                                                              | Эффект отсутствует, стабильное состояние                                    | 119                                | 122        | 124                                                           | 116        | 1,33 ± 0,2                                                                                                              | 1,5         |
| 12 | Женский, 16 лет, L467F;F508del и 712-1G>T | 11 мес.                   | Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор                                                              | Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ                | 112                                | 112        | 89                                                            | 88         | –                                                                                                                       | 1,67 ± 1,24 |
| 13 | Женский, 10 лет, L467F;F508del и W1310X   | 10 мес.                   | Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор                                                              | Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ                | 114                                | 114        | 94,4                                                          | 94         | –                                                                                                                       | 0           |
| 14 | Мужской, 13 лет, L467F;F508del и R1162X   | 11 мес.                   | Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор                                                              | Эффект отсутствует, частые обострения, необходимость в/в АБТ                | 96                                 | 96         | 94                                                            | 94         | 1,33 ± 0,2                                                                                                              |             |
| 15 | Мужской, 21 год, N1303K и 2143delT        | 10 нед.                   | Элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор                                                              | Положительный эффект, увеличение ИМТ, снижение частоты обострений           | 109                                | 111        | 85,2                                                          | 88,8       | 4,33 ± 2,51                                                                                                             | 8,33 ± 3,47 |

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; в/в – внутривенно; АБТ – антибактериальная терапия; ИМТ – индекс массы тела.



ент в течение 10 нед. получал терапию CFTR-модулятором (элексафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор).

Проводилась оценка эффективности терапии: потовая проба, ФВД, оценено самочувствие пациента. На старте показатель потовой пробы составил 109 ммоль / л, на фоне таргетной терапии – 111 ммоль / л (положительный результат).

Функция легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub>) повысилась с 85,2 до 88,8 %<sub>долж.</sub>, уменьшилось количество мокроты, нормализовались прямые и косвенные показатели воспалительной реакции.

До начала терапии и через 10 нед. приема препарата элексафтор + тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор проведено обследование пациента методом ОРКП. Отмечено позитивное изменение в работе хлорного CFTR-канала при применении CFTR-модулятора (см. рисунок, А, В).

### Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 19 лет с диагнозом МВ, тяжелое течение, хронический гнойно-обструктивный бронхит; диффузные бронхоэктазы и пневмосклероз; хроническая синегнойная

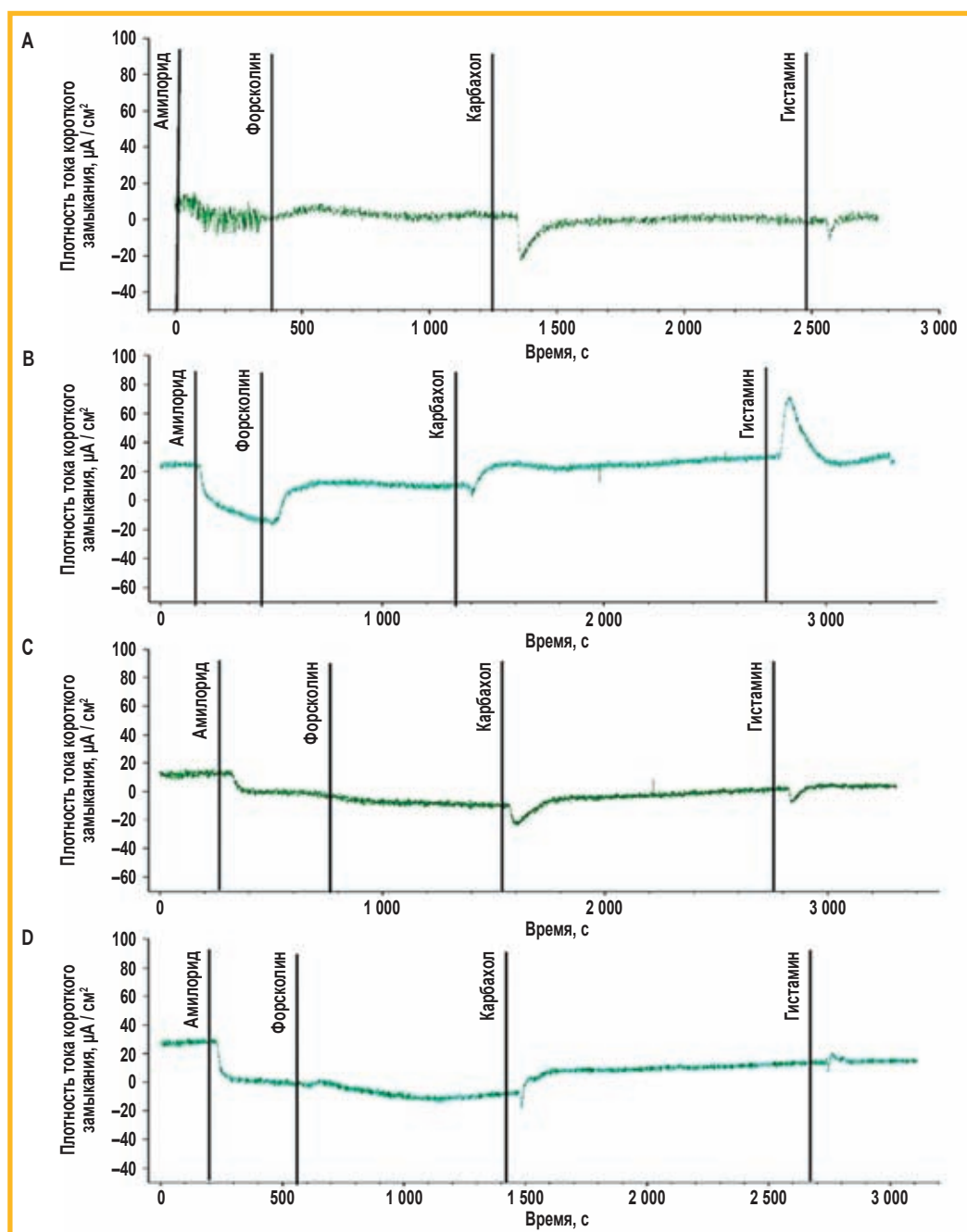


Рисунок. Результаты обследования пациента методом определения разницы кишечных потенциалов: А –  $\Delta I_{sc}$  у пациента с генотипом N1303K/2143delT до старта таргетной терапии; В –  $\Delta I_{sc}$  у пациента с генотипом N1303K/2143delT через 10 нед. таргетной терапии; С –  $\Delta I_{sc}$  у пациента с генотипом G542X/R785X до старта таргетной терапии; D –  $\Delta I_{sc}$  у пациента с генотипом G542X/R785X через 10 нед. таргетной терапии

Примечание:  $\Delta I_{sc}$  – плотность тока короткого замыкания.

Figure. Results of a patient examination using the intestinal current measurement method: A –  $\Delta I_{sc}$  in a patient with the N1303K/2143delT genotype before the start of targeted therapy; B –  $\Delta I_{sc}$  in a patient with the N1303K/2143delT genotype after 10 weeks of targeted therapy; C –  $\Delta I_{sc}$  in a patient with the G542X/R785X genotype before the start of targeted therapy; D –  $\Delta I_{sc}$  in a patient with the G542X/R785X genotype after 10 weeks of targeted therapy

инфекция. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Хроническая панкреатическая недостаточность. Белково-энергетическая недостаточность 3-й степени. Генотип G542X/R785X. Варианты G542X (с.1624G>T, p.Gly542\*) и R785X (с.2353C>T, p.Arg785\*) относятся к I классу.

Начала прием CFTR-модулятора элексафтор + тезакафтор + ивакафтор, ивакафтор.

При оценке стартовых значений проводимости пота (Нанодакт) до терапии (119 ммоль / л) и ФВД (ОФВ<sub>1</sub> – 63 %<sub>долж.</sub>), а также функциональных значений ОРКП до начала терапии установлено (см. рисунок, С), что функция канала CFTR отсутствует.

В течение 2 нед. пациентка без перерыва получала лечение CFTR-модулятором, положительной динамики не отмечено:

- проводимость пота (Нанодакт) – 119 ммоль / л;
- ОФВ<sub>1</sub> (68%<sub>долж.</sub>) – без изменений.

Улучшения самочувствия не отмечено. По результатам ОРКП при терапии препаратом элексафтор + тезакафтор + ивакафтор и ивакафтор (см. рисунок, D) в сравнении со стартовыми значениями показано отсутствие позитивного изменения в работе хлорного CFTR-канала.

Благодаря полученным данным обоснована необходимость в применении инновационного для Российской Федерации метода ОРКП для диагностики пациентов, получающих лечение CFTR-модуляторами, с целью оценки эффективности терапии.

## Обсуждение

С появлением в клинической практике препаратов, направленных на улучшение работы белка CFTR, ОРКП как чувствительный метод оценки функции CFTR-канала становится все более актуальным в Российской Федерации, поскольку позволяет осуществлять персонализированный подход к терапии пациентов с МВ. В связи с этим показано, что метод ОРКП наиболее чувствителен к улучшению функции CFTR-канала, когда биоптаты кишечной ткани обрабатывались CFTR-модуляторами *ex vivo* или были получены от пациентов с МВ, которые системно лечились модуляторами CFTR [9].

Использование метода ОРКП способствует определению потенциальных вариантов лечения для многих пациентов с уникальными вариантами CFTR в связи с их большим разнообразием у российских пациентов с МВ [9] и отсутствием доступа к лечению таргетными препаратами.

Установлено также, что исследуемая методом ОРКП функциональная активность CFTR-канала при оценке ответа на стимуляцию форсколином находится в обратной корреляционной зависимости средней степени значимости от показателей «золотого стандарта» диагностики МВ – потовой пробы и в большей степени коррелирует со снижением ФВД [9].

Отсутствие высокой степени корреляции метода ОРКП с показателями потовой пробы объясняется наличием пограничных результатов потовых проб для «мягких» генотипов или их нормальными значениями для некоторых вариантов, например 3849+10kbc>T [9], что доказывает необходимость

расширения диагностического арсенала при лечении МВ за счет применения метода ОРКП как наиболее точного метода диагностики остаточной функции хлорного канала.

## Заключение

Значительный прогресс в разработке высокоэффективных CFTR-модуляторов дает надежду на улучшение результатов лечения пациентов с МВ. Метод ОРКП как наиболее чувствительный маркер оценки ответа на таргетную терапию, направленную на белок CFTR на уровне основного дефекта при МВ, имеет высокий потенциал для оптимизации персонализированной медицины для пациентов с распространенными и редко встречающимися генотипами CFTR.

## Литература

1. 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.
2. Bierlaagh M.C., Muilwijk D., Beekman J.M., van der Ent C.K. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180 (9): 2731–2739. DOI: 10.1007/s00431-021-04168-y.
3. Roda J., Pinto-Silva C., Silva I.A.I. et al. New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022; 13: 20406223221098136. DOI: 10.1177/20406223221098136.
4. 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.
5. Allen L., Allen L., Carr S.B. et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 693. DOI: 10.1038/s41467-023-36244-2.
6. 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.
7. Krainer G., Schenkel M., Hartmann A. et al. CFTR transmembrane segments are impaired in their conformational adaptability by a pathogenic loop mutation and dynamically stabilized by Lumacaftor. *J. Biol. Chem.* 2020; 295 (7): 1985–1991. DOI: 10.1074/jbc.AC119.011360.
8. 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.
9. Мельяновская Ю.Л. Молекулярная эпидемиология муковисцидоза в РФ и комплексная оценка патогенетической роли вариантов гена CFTR на основе изучения функции эпителиальных ионных каналов (ENaC, CFTR, CaCCs): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2023.

Поступила: 09.02.24

Принята к печати: 01.04.24

## References

1. 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.
2. Bierlaagh M.C., Muilwijk D., Beekman J.M., van der Ent C.K. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180 (9): 2731–2739. DOI: 10.1007/s00431-021-04168-y.
3. Roda J., Pinto-Silva C., Silva I.A.I. et al. New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022; 13: 20406223221098136. DOI: 10.1177/20406223221098136.
4. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Targeted therapy for cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 (in Russian).
5. Allen L., Allen L., Carr S.B. et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 693. DOI: 10.1038/s41467-023-36244-2.
6. 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.
7. Krainer G., Schenkel M., Hartmann A. et al. CFTR transmembrane segments are impaired in their conformational adaptability by a pathogenic loop mutation and dynamically stabilized by Lumacaftor. *J. Biol. Chem.* 2020; 295 (7): 1985–1991. DOI: 10.1074/jbc.AC119.011360.
8. 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.
9. Melyanovskaya Yu.L. [Molecular epidemiology of cystic fibrosis in the Russian Federation and a comprehensive assessment of the pathogenetic role of CFTR gene variants based on studying the function of epithelial ion channels (ENaC, CFTR, CaCCs)]: Dis. Moscow; 2023 (In Russian).

Received: February 09, 2024

Accepted for publication: April 01, 2024

#### Информация об авторах / Authors Information

**Мельяновская Юлия Леонидовна** — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; 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 Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)



# Диагностика и профилактика остеопороза у детей с муковисцидозом

Е.К.Жекайте<sup>1,2</sup> ✉, Н.Д.Одинаева<sup>1</sup>, А.Ю.Воронкова<sup>1,2</sup>, Т.Ю.Максимычева<sup>1,2</sup>, А.С.Сорокин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

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

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский экономический университет имени Г.В.Плеханова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, Стремянный пер., 36

## Резюме

Остеопороз (ОП) — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме. Актуальность проблемы ОП у детей с муковисцидозом (МВ) обусловлена высоким риском снижения минеральной плотности кости (МПК) у пациентов данной категории с риском формирования ОП в будущем. **Целью** работы явилось изучение факторов риска и механизмов снижения МПК у детей с МВ. **Материалы и методы.** Проведено обследование пациентов ( $n = 100$ ) с МВ, группу контроля ( $n = 61$ ) составили здоровые дети 6–17 лет. Проанализированы алиментарные, биохимические факторы риска развития снижения МПК. Рентгеновская денситометрия у детей старше 6 лет проводилась на аппарате DEXXUM (Южная Корея). Определение концентрации кальцидиола 25(ОН)D и других показателей ремоделирования костной ткани в крови проводилось иммуноферментным методом. **Результаты.** Нормальная МПК выявлена у 62 % пациентов с МВ и 82 % здоровых детей. Основными факторами риска для пациентов с МВ, оказывающими влияние на МПК, являются наличие меконоиевого илеуса в анамнезе, хроническое инфицирование синегнойной палочкой, низкие показатели нутритивного статуса и снижение функции легких. Биохимическими маркерами ремоделирования кости, определяющими группу риска по ОП среди пациентов с МВ, являются остеокальцин и щелочная фосфатаза. У здоровых детей, получавших большее количество кальция с пищей, отмечены лучшие показатели МПК. Данные о влиянии поступления кальция с пищей и дозы витамина D на МПК у пациентов с МВ не получено. **Заключение.** Особенности воспалительных и катаболических процессов при МВ оказывают влияние на процессы ремоделирования, снижая остеосинтез и активизируя остеорезорбцию. В обеих группах обследуемых детей низкий нутритивный статус оказывал отрицательное влияние на МПК.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, плотность кости, остеопороз, факторы риска, остеогенез, остеорезорбция, денситометрия, витамин D, кальций.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Закономерности и механизмы снижения минеральной плотности кости у здоровых детей и при различных моделях воспаления (микробно-воспалительной, аллергической, метаболической и аутоиммунной). Совершенствование профилактики и терапии в реальной клинической практике».

**Этическая экспертиза.** Протокол исследования № 12 одобрен Локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» от 22.12.21. Перед началом исследования родители всех детей и дети в возрасте 15 лет и старше подтвердили свое участие подписанием письменного информированного добровольного согласия.

© Жекайте Е.К. и соавт., 2024

Для цитирования: Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Максимычева Т.Ю., Сорокин А.С. Диагностика и профилактика остеопороза у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 289–294. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-289-294

# Diagnosis and prevention of osteoporosis in children with cystic fibrosis

Elena K. Zhekaite<sup>1,2</sup> ✉, Nuriniso D. Odinaeva<sup>1</sup>, Anna Yu. Voronkova<sup>1,2</sup>, Tatiana Yu. Maksimychева<sup>1,2</sup>, Alexander S. Sorokin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Economics named after G.V.Plekhanov”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Stremyanny per. 36, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Osteoporosis is a metabolic disease of the skeleton characterized by a decrease in bone mass, a disruption of the microarchitecture of bone tissue and, as a result, fractures with minimal trauma. The urgency of the problem of osteoporosis in children with cystic fibrosis arises from the high risk of a decrease in bone mineral density (BMD) in this category of patients. **The aim** is to investigate the patterns and mechanisms of bone mineral density reduction in children with cystic fibrosis. **Methods.** 100 patients with cystic fibrosis were examined. The control group included 61 healthy children aged 6 to 17 years. Alimentary and biochemical risk factors for the decrease in BMD were analyzed. X-ray densitometry was performed in children over 6 years of age using a DEXXUM device (South Korea). The concentration of calcidiol 25(OH)D and other biochemical parameters in blood were determined using the enzyme immunoassay method. **Results.** 62% of patients with CF and 82% of healthy children had normal BMD. The leading factors affecting BMD in patients with cystic fibrosis are: history of meconium ileus, chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa*, lower indicators of nutritional status, and lower lung function ( $FEV_1$ , % $_{pred}$ ). The biochemical markers of osteoremodeling that determine the risk group for osteoporosis in patients with CF are osteocalcin and acid phosphatase. Healthy children who consumed more dietary calcium had better BMD. The effect of dietary calcium intake and vitamin D dose on BMD in patients with CF was not observed. **Conclusion.** The features of inflammatory and catabolic processes in cystic fibrosis influence the remodeling processes by reducing osteosynthesis and activating osteoresorption. In both groups of children studied, low nutritional status had a negative effect on BMD.

**Key words:** cystic fibrosis, bone density, osteoporosis, risk factors, osteogenesis, osteoresorption, densitometry, vitamin D, calcium.

**Conflict of interests.** There is no conflict of interest.

**Funding.** This work was part of the research "Patterns and mechanisms of reducing bone mineral density in healthy children and in various models of inflammation (microbial-inflammatory, allergic, metabolic and autoimmune). Improving the prevention and therapy in real clinical practice".

**Ethical expertise.** The protocol of the study No.12 was approved by the Local Ethics Committee of State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region, on December 22, 2021. Parents of all children and all children aged 15 and over 15 confirmed their voluntary participation by signing the written informed consent before the study.

© Zhekaite E.K. et al., 2024

For citation: Zhekaite E.K., Odinaeva N.D., Voronkova A.Yu., Maksimycheva T.Yu., Sorokin A.S. Diagnosis and prevention of osteoporosis in children with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 289–294 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-289-294

Снижение минеральной плотности кости (МПК) — актуальная проблема, связанная с выживаемостью пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, и применением лекарств, которые могут оказывать влияние на процессы ремоделирования костной ткани [1].

По данным Регистра больных муковисцидозом (МВ) в Российской Федерации (2011) остеопороз (ОП) диагностирован у 14,5 % (4,6 % детей и 33,1 % взрослых) пациентов [2]. В 2021 г. данное осложнение выявлено у 6,4 % (1,8 % детей и 19,2 % взрослых) больных МВ [3]. Несмотря на достигнутый прогресс, пациенты с МВ, в т. ч. детского возраста, по-прежнему являются группой риска по развитию снижения МПК. Среди патогенетических звеньев МВ, приводящих к снижению МПК, необходимо выделить хронический воспалительный процесс, хроническую инфекцию дыхательных путей, экзокринную недостаточность поджелудочной железы, задержку полового созревания и гипогонадизм, патологию гепатобилиарной системы, а также прямое воздействие гена *CFTR* на костную ткань и другие факторы [4].

С усовершенствованием терапевтических технологий факторы риска могут изменяться, при этом требуется более подробное их изучение. В реальной клинической практике улучшить профилактику и терапию данной патологии возможно при исследовании факторов риска развития ОП у пациентов с МВ и здоровых детей.

Целью работы явилось изучение факторов риска и механизмов снижения МПК у детей с МВ.

## Материалы и методы

Для участия в проспективном открытом одноцентровом исследовании отобраны пациенты ( $n = 100$ : 40 (40 %) мальчиков, 60 (60 %) девочек; средний возраст —  $11,6 \pm 3,4$  года; медиана возраста — 11,0 ( $Q_1$  —

9,0 и  $Q_3$  — 15,0) лет) с МВ, наблюдавшиеся в Центре наследственных болезней органов дыхания на базе отделения МВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области».

Пациенты были распределены по возрасту на 2 группы:

- 1-я — 49 (49 %) детей 6–11 лет;
- 2-я — 51 (51 %) ребенок 12–18 лет.

Контрольную группу составили здоровые дети ( $n = 61$ : 37 (60,7 %) мальчиков, 24 (39,3 %) девочки; средний возраст —  $12,1 \pm 3,4$  года; медиана возраста — 11 лет) 6–18 лет без хронических заболеваний.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Для оценки потребления продуктов, содержащих кальций и витамин D, а также физической активности применялся анкетно-опросный метод.

Определение биохимических и гормональных маркеров ремоделирования кости (кальций ионизированный, кальций общий, фосфор, остеокальцин, щелочная фосфатаза (ЩФ), кислая фосфатаза, С-концевые телопептиды коллагена I типа, паратгормон, креатинин, кальцитонин) и концентрации витамина D проводилось методом иммуноферментного анализа.

Нутритивный статус больных оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ) по *Quetelet* (масса (кг) / рост (м))<sup>2</sup> [5]. При оценке нутритивного статуса детей использовалась система перцентилей программы *Anthro plus*.

При исследовании функции внешнего дыхания измерялись форсированная жизненная емкость легких и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>). Исследования проводились в соответствии с критериями Американского торакального (*American Thoracic Society* — ATS) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society* — ERS) обществ [6].

МПК определялась методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (*Dual-energy X-ray absorptiometry* – DXA) в поясничном отделе позвоночника (L2–L4), содержание минералов в кости (*Bone Mineral Content* – BMC) у детей старше 6 лет – на аппарате DEXXUM (Южная Корея).

В рамках данного исследования выделение детей в группу риска осуществлялось при снижении МПК ( $Z\text{-score} < -1$ ) (группа риска нарушения процессов минерализации и линейного роста согласно методическим рекомендациям) [7]. Выделение группы с показателем  $Z\text{-score} < -2$  не проводилось, т. к. данную группу составили 9 детей, что для получения статистически значимых результатов недостаточно.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 26 (IBM). Для описания количественных данных использовалась параметрическая (среднее значение и стандартное отклонение) и непараметрическая статистика (медиана, 1-й и 3-й квартили). Для описания качественных данных использовались частотные таблицы и таблицы сопряженности с указанием числа и долей (%). Для проверки различий по количественным признакам применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Для проверки различий по качественным признакам применялись критерий независимости  $\chi^2$  Пирсона и Z-тест равенства долей. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Диагноз МВ у всех детей верифицирован на ранних сроках, возраст установления диагноза –  $1,81 \pm 3,89$  года. Соотношение «мягких» и «тяжелых» мутаций составило 15 (15 %) и 85 (85 %) соответственно.

Меконияльный илеус в анамнезе выявлен у 13 (13 %) пациентов. Микробная флора дыхательных путей была представлена хроническим инфицированием *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* (78 (78 %) и 40 (40 %) пациентов соответственно).

Во внутривенной терапии ежегодно нуждались 24 (24 %) пациента. Полипоз околоносовых пазух зарегистрирован у 59 (59 %), сахарный диабет – у 4 (4 %), цирроз печени – у 9 (9 %) пациентов с МВ.

По результатам исследования показано, что нормальная МПК ( $Z\text{-score} > -1$ ) выявлена у 62 (62 %) пациентов с МВ, сниженная МПК ( $-1 < Z\text{-score} < -2$ ) – у 19 (19 %), низкая МПК ( $Z\text{-score} < -2$ ) – у 9 (9 %) детей. Показатель минеральной плотности BMC составил  $-31,79 \pm 12,1$  г, показатель минеральной плотности (*bone mineral density* – BMD) –  $0,816 \pm 0,182$  г / см<sup>2</sup>, или  $(-0,51) \pm 1,14$  ( $Z\text{-score}$ ). Среди здоровых детей нормальная МПК ( $Z\text{-score} > -1$ ) установлена у 50 (82 %) пациентов. Показатель минеральной плотности BMC составил  $37,43 \pm 16,06$  г, BMD –  $0,869 \pm 0,217$  г / см<sup>2</sup>, или  $-0,02 \pm 1,07$  ( $Z\text{-score}$ ).

При сравнительном анализе МПК у детей разного возраста и пола достоверных отличий не получено. В отличие от группы контроля, доля детей с низкой МПК среди пациентов с МВ увеличивалась

с возрастом. Минеральная плотность (BMC, г) отличалась в разных возрастных группах: у пациентов с МВ 6–11 лет BMC составила 23,7 г, старше 12 лет – 39,5 г, в группе контроля – 25,9 и 49,4 г соответственно ( $p < 0,05$ ). Показатель BMD ( $Z\text{-score}$ ) также был ниже в обеих возрастных группах у пациентов с МВ.

По результатам сравнительного анализа МПК у пациентов с МВ в зависимости от осложнений и микробной флоры дыхательных путей выявлено, что у лиц с мекониевым илеусом (62 %) и хронической синегнойной инфекцией (50 %) низкая МПК выявлялась чаще ( $p = 0,011$ ;  $p = 0,001$ ), а при полипозе околоносовых пазух – реже (27 %) ( $p = 0,023$ ).

Установлено влияние функции легких у пациентов с МВ на МПК. Так, ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с МПК  $\leq (-1)$  ( $Z\text{-score}$ ) составил  $83 \pm 27$  %, у детей с МПК  $> (-1)$  ( $Z\text{-score}$ ) –  $97 \pm 19$  % ( $p = 0,011$ ).

При оценке нутритивного статуса пациентов с МВ в зависимости от возраста получены достоверно более низкие значения ИМТ и роста у детей старшей возрастной группы по сравнению с контролем. У пациентов с МВ, как и у здоровых детей при МПК  $\leq (-1)$  ( $Z\text{-score}$ ), отмечены более низкие показатели нутритивного статуса (см. таблицу).

Показатели кислой фосфатазы и ЩФ у пациентов с МВ были выше таковых у лиц группы контроля, а остеокальцина – ниже. Однако при сравнении данных биохимических показателей в двух группах с разной МПК показатели у пациентов группы с лучшей МПК были выше. Данных о влиянии поступления кальция с пищей, саплементации холекальциферолом и физической нагрузки не получено.

## Обсуждение

При применении современной патогенетической терапии МВ спрогнозировано значительное увеличение доли взрослых пациентов и, соответственно, осложнений, характерных для больных данной категории. Низкие по сравнению с показателями здорового контроля показатели МПК описаны во многих литературных источниках [8, 9], однако комплексный анализ риска развития ОП среди пациентов с МВ в Российской Федерации, включающий широкий спектр биохимических маркеров, проведен впервые.

По результатам настоящего исследования подтверждены полученные ранее среди популяции российских и зарубежных пациентов с МВ данные о влиянии хронического высева *Pseudomonas aeruginosa* и функции легких на МПК [10], т. е. тяжесть микробно-воспалительного процесса в респираторном тракте остается фактором, определяющим состояние костной ткани при МВ.

В данной работе впервые описана связь биохимических маркеров (остеокальцина и ЩФ) и МПК: так, более низкие показатели у лиц с низкой МПК свидетельствуют о снижении скорости процессов ремоделирования костной ткани у пациентов данной категории.

При оценке влияния поступления кальция с пищей и витамина D у больных групп с разной МПК достоверных отличий не получено. Однако при сравнении



**Таблица**

**Минеральная плотность костей у пациентов с муковисцидозом в зависимости от нутритивного статуса, биохимических маркеров, поступления кальция с пищей и дотации холекальциферола**

**Table**

**Bone mineral density in patients with cystic fibrosis depending on nutritional status, biochemical markers, dietary calcium intake, and cholecalciferol supplementation**

| Показатель                              | МПК (Z-score)        |                      |                      |                      | p                        |
|-----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|
|                                         | ≤ −1                 |                      | > −1                 |                      |                          |
|                                         | МВ (1)               | здоровые (2)         | МВ (3)               | здоровые (4)         |                          |
| Нутритивный статус                      |                      |                      |                      |                      |                          |
| ИМТ, процентили                         | 18,87 ± 19,28        | 16,92 ± 24,02        | 39,12 ± 29,59        | 38,84 ± 31,41        | p <sub>1-2</sub> = 0,560 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>3-4</sub> = 0,259 |
|                                         | 12,5 (2,0; 30)       | 12,7 (0,9; 15,2)     | 29,0 (15,0; 63,2)    | 33,05 (10,6; 66,3)   | p <sub>1-3</sub> = 0,180 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>2-4</sub> = 0,693 |
| ИМТ, Z-score                            | −1,37 ± 1,20         | −1,54 ± −1,37        | −0,36 ± 1,17         | −0,55 ± 1,37         | p <sub>1-2</sub> = 0,597 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>3-4</sub> = 0,490 |
|                                         | −1,15 (−2,0; −0,5)   | −1,14 (−2,35; −1,03) | −0,5 (−1,0; −0,4)    | −0,49 (−1,29; −0,18) | p <sub>1-3</sub> = 0,251 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>2-4</sub> = 0,846 |
| Рост, процентили                        | 41,56 ± 27,09        | 30,3 ± 26,4          | 57,51 ± 31,31        | 59,68 ± 28,10        | p <sub>1-2</sub> = 0,584 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>3-4</sub> = 0,163 |
|                                         | 42,75 (20; 63)       | 20,8 (7,2; 48,7)     | 62,35 (35,35; 88,1)  | 63,5 (40,6; 82,8)    | p <sub>1-3</sub> = 0,387 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>2-4</sub> = 0,323 |
| Рост, Z-score                           | 1,72 ± 11,74         | −0,73 ± 0,98         | 1,05 ± 6,07          | −0,42 ± 1,10         | p <sub>1-2</sub> = 0,726 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>3-4</sub> = 0,411 |
|                                         | −0,05 (−0,71; 0,5)   | −0,81 (−1,46; 0,9)   | 0,38 (−0,28; 1,2)    | 0,44 (−0,19; 0,98)   | p <sub>1-3</sub> = 0,598 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>2-4</sub> = 0,574 |
| Биохимические показатели                |                      |                      |                      |                      |                          |
| Остеокальцин<br>(норма < 70 нг / л)     | 63,13 ± 34,07        | 85,82 ± 35,67        | 75,71 ± 33,72        | 90,52 ± 41,68        | p <sub>1-2</sub> = 0,003 |
|                                         | 59,5 (37; 85)        | 85 (60; 113)         | 73 (52; 101)         | 87,5 (67; 114)       | p <sub>3-4</sub> = 0,003 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>1-3</sub> = 0,030 |
| ЩФ<br>(норма 115–369 ед. / л)           | 227 ± 115            | 205 ± 100            | 259 ± 86             | 186 ± 88             | p <sub>1-2</sub> = 0,000 |
|                                         | 222 (148; 282)       | 215 (106; 310)       | 260 (193; 316)       | 202 (128; 239)       | p <sub>1-3</sub> = 0,030 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>3-4</sub> = 0,000 |
| Кислая фосфатаза<br>(норма < 6 ед. / л) | 5,88 ± 1,42          | 5,02 ± 2,01          | 6,26 ± 1,68          | 6,45 ± 1,45          | p <sub>1-2</sub> = 0,026 |
|                                         | 6,1 (4,8; 7,0)       | 5,3 (2,7; 6,8)       | 6,7 (5,5; 7,2)       | 5,6 (4,4; 6,3)       |                          |
| Алиментарные факторы                    |                      |                      |                      |                      |                          |
| Поступление витамина D<br>в сутки, МЕ   | 3 079 ± 2198         | 409 ± 625            | 2 950 ± 1 935        | 540 ± 621            | p <sub>1-2</sub> < 0,001 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>3-4</sub> < 0,001 |
|                                         | 3 000 (1 500; 4 000) | 0 (0; 500)           | 3 000 (2 000; 3 000) | 500 (0; 1 000)       | p <sub>1-3</sub> = 0,762 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>2-4</sub> = 0,419 |
| Поступление Са с пищей<br>в сутки, мг   | 1 233 ± 837          | 245 ± 144            | 1145 ± 628           | 656 ± 487            | p <sub>1-2</sub> < 0,001 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>3-4</sub> < 0,001 |
|                                         | 1 000 (800; 1 600)   | 200 (100; 300)       | 1 000 (800; 1 500)   | 500 (300; 800)       | p <sub>1-3</sub> = 0,836 |
|                                         |                      |                      |                      |                      | p <sub>2-4</sub> = 0,001 |

Примечание: ЩФ – щелочная фосфатаза.

данных показателей у пациентов с МВ и здоровых детей получено кратное отличие у пациентов 1-й группы, что свидетельствует об активной профилактике гиповитаминоза D у пациентов с МВ и комплаентности диетотерапии.

По результатам проведенного исследования разработан алгоритм диагностики и профилактики фак-

торов риска для пациентов с МВ (см. рисунок), подготовлена программа профилактики ОП у здоровых детей. Результаты исследования внедрены в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области».

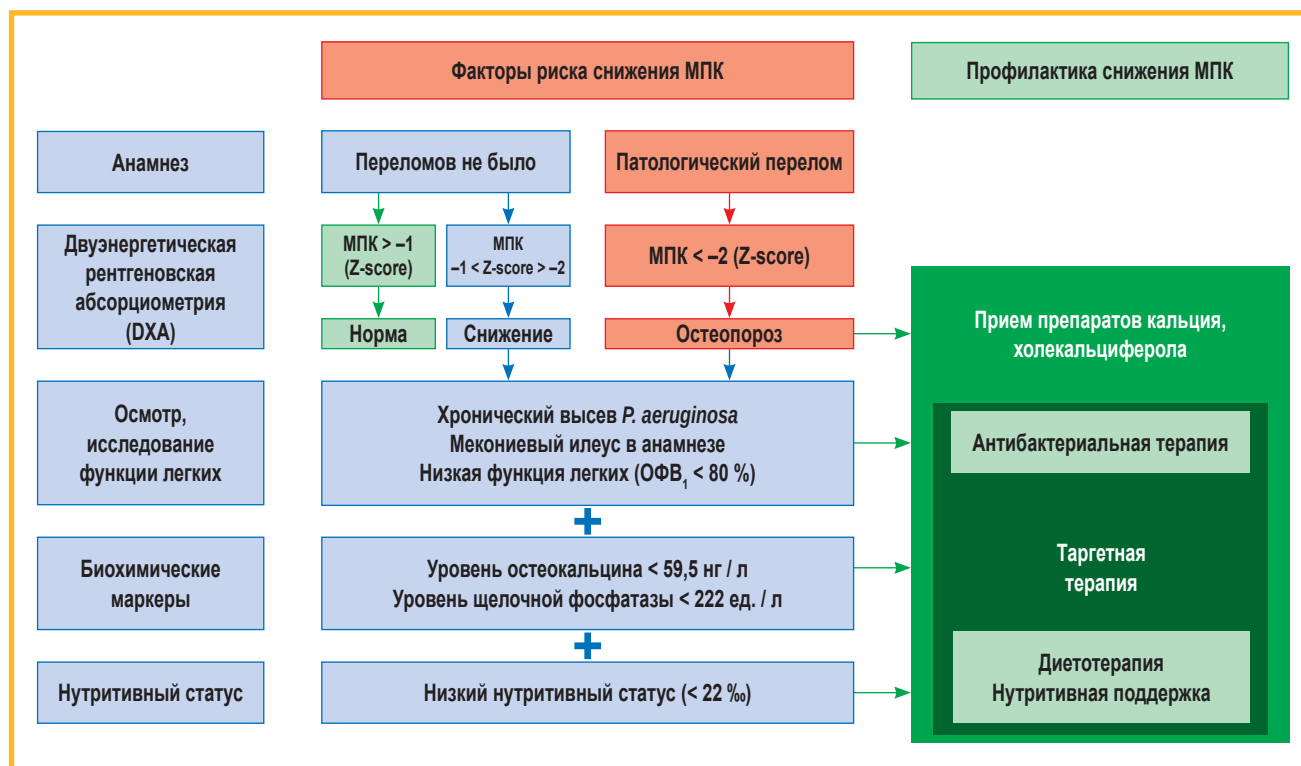


Рисунок. Алгоритм диагностики и профилактики снижения минеральной плотности костей у детей с муковисцидозом  
Примечание: МПК — минеральная плотность кости; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure. Algorithm for diagnosis and prevention of decreased bone mineral density in children with cystic fibrosis

## Заключение

Особенности воспалительных и катаболических процессов у детей с МВ, с одной стороны, оказывают влияние на процессы ремоделирования кости, снижая скорость процессов остеосинтеза и остеорезорбции, а с другой — нивелируют влияние алиментарных факторов, выявленное у здоровых детей.

## Литература

- Galindo-Zavala R., Bou-Torrent R., Magallares-López B. et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2020; 18 (1): 20. DOI: 10.1186/s12969-020-0411-9.
- Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2011 год. *Пульмонология*. 2014 (Прил.). Доступно на: [https://mukoviscidosis.org/doc/registr/Registr\\_end\\_2011.pdf](https://mukoviscidosis.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf) [Дата обращения: 22.06.23].
- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: [https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site\\_registre\\_2020.pdf](https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf)
- Jacquot J., Delion M., Gangloff S. et al. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos. Int.* 2016; 27 (4): 1401–1412. DOI: 10.1007/s00198-015-3343-3.
- Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. 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.
- 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.
- Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е. и др. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике (методические рекомендации). *Остеопороз*

и осмеонामी. 2010; (2): 23–34. Доступно на: [https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-kostnoy-rentgenovskoy-densitometrii-v-klinicheskoy-praktike-metodicheskie-rekomendatsii?ysclid=lt49x6z\\_bj705773467](https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-kostnoy-rentgenovskoy-densitometrii-v-klinicheskoy-praktike-metodicheskie-rekomendatsii?ysclid=lt49x6z_bj705773467) [Дата обращения: 20.02.24].

- Gupta S., Mukherjee A., Khadgawat R. et al. Bone mineral density of Indian children and adolescents with cystic fibrosis. *Indian Pediatr.* 2017; 54 (7): 545–549. DOI: 10.1007/s13312-017-1065-7.
- Sands D., Mielus M., Umławska W. et al. Evaluation of factors related to bone disease in Polish children and adolescents with cystic fibrosis. *Adv. Med. Sci.* 2015; 60 (2): 315–320. DOI: 10.1016/j.advms.2015.05.002.
- Жекайте Е.К., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В. и др. Снижение минеральной плотности кости у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2023; 18 (1): 111–124. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-111-123.

Поступила: 10.01.24  
Принята к печати: 21.02.24

## References

- Galindo-Zavala R., Bou-Torrent R., Magallares-López B. et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2020; 18 (1): 20. DOI: 10.1186/s12969-020-0411-9.
- [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2011]. *Pul'monologiya*. 2014 (Suppl.). Available at: [https://mukoviscidosis.org/doc/registr/Registr\\_end\\_2011.pdf](https://mukoviscidosis.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf) [Accessed: June 22, 2023] (in Russian).
- Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: [https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site\\_registre\\_2020.pdf](https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf) (in Russian).
- Jacquot J., Delion M., Gangloff S. et al. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos. Int.* 2016; 27 (4): 1401–1412. DOI: 10.1007/s00198-015-3343-3.
- Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. 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.

6. 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).
7. Skripnikova I.A., Shcheplyagina L.A., Novikov V.E. et al. [Possibilities of bone X-ray densitometry in clinical practice (guidelines)]. *Osteoporoz i osteopatii*. 2010; (2): 23–34. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-kostnoy-rentgenovskoy-densitometrii-v-klinicheskoy-praktike-metodicheskie-rekomendatsii?ysclid=lt49x6zbi705773467> [Accessed: February 20, 2024] (in Russian).
8. Gupta S., Mukherjee A., Khadgawat R. et al. Bone mineral density of Indian children and adolescents with cystic fibrosis. *Indian Pediatr*. 2017; 54 (7): 545–549. DOI: 10.1007/s13312-017-1065-7.
9. Sands D., Mielus M., Umławska W. et al. Evaluation of factors related to bone disease in Polish children and adolescents with cystic fibrosis. *Adv. Med. Sci.* 2015; 60 (2): 315–320. DOI: 10.1016/j.advms.2015.05.002.
10. Zhekayte E.K., Kondratyeva E.I., Loshkova E.V. et al. [Decline in bone mineral density in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2023; 18 (1): 111–124. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-111-123 (in Russian).

Received: January 10, 2024

Accepted for publication: February 21, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

**Жекайте Елена Кястугитисовна** — к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: [Elena\\_zhekayte@mail.ru](mailto:Elena_zhekayte@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

**Elena K. Zhekayte**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: [Elena\\_zhekayte@mail.ru](mailto:Elena_zhekayte@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

**Одинаева Нурино Джумаевна** — д. м. н., профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (498) 699-53-00; e-mail: [nig05@mail.ru](mailto:nig05@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

**Nurino D. Odinaeva**, Doctor of Medicine, Professor, Director, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (498) 699-53-00; e-mail: [nig05@mail.ru](mailto:nig05@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

**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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: [voronkova111@yandex.ru](mailto:voronkova111@yandex.ru) (ORCID: <https://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 Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: [voronkova111@yandex.ru](mailto:voronkova111@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

**Максимычева Татьяна Юрьевна** — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; ведущий научный сотрудник, руководитель отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: [t.y.leus@yandex.ru](mailto:t.y.leus@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>)

**Tatyana Yu. Maksimychева**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research and Clinical Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Leading Researcher, Head of the Department of Hereditary and Metabolic Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: [t.y.leus@yandex.ru](mailto:t.y.leus@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>)

**Сорокин Александр Сергеевич** — к. э. н., доцент, доцент кафедры математических методов в экономике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский экономический университет имени Г.В.Плеханова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (903) 611-98-24; e-mail: [alsorokin@statmethods.ru](mailto:alsorokin@statmethods.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-7017>)

**Alexander S. Sorokin**, Candidate of Economics, Assistant Professor, Associate Professor, Department of Mathematical Methods in Economics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Economics named after G.V.Plekhanov”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (903) 611-98-24; e-mail: [alsorokin@statmethods.ru](mailto:alsorokin@statmethods.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9328-7017>)

### Участие авторов

**Жекайте Е.К.** — дизайн исследования, создание базы данных, интерпретация данных, написание текста

**Одинаева Н.Д.** — редактирование текста

**Воронкова А.Ю.** — редактирование текста

**Максимычева Т.Ю.** — расчет питания, потребления кальция

**Сорокин А.С.** — статистическая обработка материала, редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### Authors Contribution

**Zhekayte E.K.** — development of the design of the study, creation of the database, interpretation of the data, writing the text

**Odinaeva N.D.** — text editing

**Voronkova A.Yu.** — text editing

**Maksimychева T.Yu.** — calculation of nutrition, calcium intake

**Sorokin A.S.** — statistical processing of the material, text editing

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.



# Нутритивная поддержка взрослых больных муковисцидозом, получающих патогенетическое лечение

Н.А.Крылова<sup>1</sup>, Е.Л.Амелина<sup>1</sup> ✉, С.А.Красовский<sup>1,2</sup>, Г.Л.Шумкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

## Резюме

Муковисцидоз (МВ) характеризуется развитием тяжелого нутритивного дефицита. Низкий показатель индекса массы тела (МТ) имеет прямую корреляцию с низкими показателями функции легких, при этом требуется активная нутритивная поддержка. Патогенетическая (таргетная) терапия, направленная на восстановление работы хлорного канала, также приводит к увеличению МТ. Однако работ о воздействии модуляторов CFTR на внелегочную патологию у взрослых российских больных МВ крайне мало. **Целью** работы явилась оценка последовательного воздействия двух таргетных препаратов – потенциатора ивакафтора и тройной комбинации модуляторов трансмембранного регулятора МВ элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор на нутритивный статус взрослой пациентки с МВ, получающей нутритивную поддержку. **Заключение.** Терапия модуляторами CFTR в сочетании с сиппинговой нутритивной поддержкой способствует значительному увеличению МТ у взрослых пациентов с МВ. Тройная комбинация элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор оказывает более активное воздействие на нутритивный статус по сравнению с таковым при приеме ивакафтора. При проведении таргетной терапии необходимо наблюдение диетолога.

**Ключевые слова:** модуляторы CFTR, муковисцидоз, таргетная терапия, нутритивная поддержка.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Публикация не противоречит этическим нормам, имеет описательный характер и не затрагивает личных интересов пациентов, все данные пациентов обезличены.

© Крылова Н.А. и соавт., 2024

Для цитирования: Крылова Н.А., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л. Нутритивная поддержка взрослых больных муковисцидозом, получающих патогенетическое лечение. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 295–299. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-295-299

# Nutritional support for adult cystic fibrosis patients receiving targeted treatment

Natalia A. Krylova<sup>1</sup>, Elena L. Amelina<sup>1</sup> ✉, Stanislav A. Krasovsky<sup>1,2</sup>, Galina L. Shumkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

## Abstract

Cystic fibrosis (CF) is characterized by the development of a severe nutritional deficiency. A low BMI directly correlates with low lung function and requires active nutritional support. Pathogenetic (targeted) therapy aimed at restoring the chlorine channel function also leads to weight gain. The effects of CFTR modulators on extrapulmonary pathology in adult CF patients in Russia have been described very little. **Aim.** To evaluate the sequential impact of two targeted drugs – the potentiator ivacaftor and the triple combination of CF transmembrane regulator modulators ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor – on the nutritional status of an adult patient with cystic fibrosis receiving nutritional support. **Conclusion.** Therapy with CFTR modulator in combination with sipping nutritional support promotes significant weight gain in adult CF patients. The triple combination of ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor has a more active effect on nutritional status than ivacaftor alone. The targeted therapy requires supervision by a nutritionist.

**Key words:** cystic fibrosis, CFTR modulators, targeted therapy, nutritional support.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** There was no sponsorship for the study.

**Ethical review.** The publication does not contradict ethical standards, is descriptive in nature and does not affect any personal interests of the patients; all patient data has been anonymized.

© Krylova N.A. et al., 2024

For citation: Krylova N.A., Amelina E.L., Krasovsky S.A., Shumkova G.L. Nutritional support for adult cystic fibrosis patients receiving targeted treatment. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 295–299 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-295-299

Муковисцидоз (МВ) — это аутосомно-рецессивное заболевание, которое возникает вследствие мутации в гене трансмембранного регулятора (*CFTR*), кодирующего белок — анионный канал, представленный во многих тканях организма (дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), поджелудочная железа). Нарушение функции белка *CFTR* приводит к сгущению секрета слизистых оболочек в дыхательных путях, что является причиной рецидивирующих инфекций и хронического воспаления; сгущение секрета слизистых оболочек ЖКТ и выводных протоков поджелудочной железы приводит к снижению экзокринной функции поджелудочной железы, воспалению, нарушению моторики и дисбиозу ЖКТ. Сочетание хронического респираторного воспаления, дисфункции поджелудочной железы и ЖКТ, с одной стороны, приводит к увеличению потребности в энергии, с другой — к повышению потерь потребляемых питательных веществ, что в итоге становится причиной развития тяжелого нутритивного дефицита у пациентов с МВ [1, 2]. Низкий показатель индекса массы тела (ИМТ) у больных МВ связан с низкими показателями функции легких и высоким уровнем смертности. По этой причине рекомендуется поддерживать ИМТ  $\geq 22$  кг / м<sup>2</sup> — у женщин и  $\geq 23$  кг / м<sup>2</sup> — у мужчин [3].

Улучшить показатели нутритивного статуса пациентов позволяет активная нутритивная поддержка за счет наращивания калорийности суточного рациона питания и дополнения рациона лечебным питанием [4].

Модуляторы трансмембранного регулятора МВ (*CFTR*) (таргетная терапия) — это новый класс препаратов, направленных на восстановление работы хлорного канала *CFTR*.

Применение таргетной терапии у пациентов с МВ приводит к дальнейшему увеличению массы тела (МТ), однако данных о воздействии модуляторов *CFTR* на нутритивный статус взрослых больных МВ и особенностях тактики нутритивной поддержки в отечественной медицинской литературе крайне недостаточно.

Целью работы явилась оценка последовательного воздействия двух таргетных препаратов — потенциатора ивакафтора и тройной комбинации модуляторов трансмембранного регулятора МВ элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор на нутритивный статус взрослой пациентки с МВ, получающей нутритивную поддержку.

Первый модулятор *CFTR* — потенциатор ивакафтор — одобрен к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration — FDA*) в 2012 г. Ивакафтор потенцирует работу хлорного канала на апикальной мембране эпителиальной клетки, увеличивая его способность к открытию. В 2019 г. потенциатор хлорного канала ивакафтор одобрен для 96 мутаций гена *CFTR* [5, 6].

По результатам исследования ранних модуляторов *CFTR* выявлено различное их влияние на массу тела. Применение ивакафтора было связано со зна-

чительным нарастанием ИМТ по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте  $\leq 20$  лет с мутацией в гене *CF G551D*, получавших лечение в течение 48 нед. [6].

По данным исследования ARRIVAL оценивался уровень фекальной эластазы и иммунореактивного трипсина у детей 12–24 мес. на фоне терапии препаратом ивакафтор. Показано, что у 6 из 9 пациентов с уровнем эластазы  $< 50$  мкг / г показатель увеличился более чем на 200 мкг / г; снизился уровень иммунореактивного трипсина на 56 %, что указывает на улучшение функции поджелудочной железы [6]. Аналогичные результаты получены у детей 2–5 лет. По данным исследования *R.Bass, M.Rosenfeld et al.*, у пациентов более старшего возраста (5 лет — 61 года) через 3 мес. лечения ивакафтором увеличения фекальной эластазы не обнаружено, тем не менее выявлено значительное изменение коэффициента абсорбции жира, что коррелировало с показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [5, 6]. На фоне терапии ивакафтором увеличивалась концентрация в крови IGF-19 и снижался уровень С4 (маркеры абсорбции и синтеза ЖК), уменьшались проявления стеатогепатоза [7]. Через 3 мес. терапии ивакафтором уровень фекального кальпротектина снижался в среднем со 154,4 до 87,5 мкг / г стула ( $p = 0,03$ ); через 6,1 мес. лечения отмечено формирование более здорового микробиома [8]. Через 1 мес. от начала приема ивакафтора продемонстрировано снижение времени достижения pH = 5,5 после опорожнения желудка, что ассоциировано с увеличением секреции бикарбоната [9]. Энергия основного обмена при МВ увеличивается, что связано с легочными и желудочно-кишечными симптомами МВ. Через 3 мес. от начала терапии ивакафтором энергия основного обмена снижалась на  $5,5 \pm 12,0$  % ( $p < 0,05$ ) [10].

У взрослых пациентов с МВ также выявлен более низкий показатель безжировой МТ (БЖМТ) (даже с нормальным ИМТ) по сравнению со здоровыми, а показатели жировой МТ (ЖМТ) у пациентов с МВ и здоровых не различались. Показатели БЖМТ коррелируют с ОФВ<sub>1</sub> (возраст пациентов — 5 лет — 21 год).

*V.Stallings et al.* у пациентов в возрасте 5 лет — 61 года с мутациями III–V классов продемонстрированы изменения МТ (в среднем +2,5 кг) на фоне приема ивакафтора, что сопровождалось изменениями состава тела: +0,9 кг за счет БЖМТ и +1,6 кг — за счет ЖМТ за 3 мес. лечения. По данным исследований с участием пациентов ( $n = 18$ ) с МВ и одной из мутаций III–V классов, которые принимали ивакафтор, через 24 мес. зарегистрировано значительное увеличение МТ, ИМТ, ЖМТ, но без изменения БЖМТ [10].

Первым *CFTR*-модулятором для пациентов-гомозигот по мутации F508del в гене *CFTR* стал комбинированный двухкомпонентный препарат лумакафтор / ивакафтор. Препарат оказывает двойное действие: корректор лумакафтор улучшает процессинг и миграцию зрелого белка *CFTR* к поверхности эпителиальных клеток, а потенциатор ивакафтор облегчает транспорт ионов хлора через хлорный канал.

У гомозигот по F508del в возрасте старше 12 лет лечение двухкомпонентным препаратом лумакафтор /

ивакафтор в течение 24 нед. было связано с увеличением ИМТ на 0,2 кг / м<sup>2</sup> по сравнению с плацебо [11]. Терапия препаратом тезакафтор / ивакафтор в течение 24 нед. по сравнению с плацебо была связана со значительным изменением ИМТ [12].

Первая тройная комбинация модуляторов трансмембранного регулятора МВ — препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор одобрена FDA в октябре 2019 г. для пациентов с МВ по крайней мере с 1 копией аллеля *CFTR* F508del в возрасте 12 лет и старше. В августе 2020 г. препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам для пациентов с МВ с генотипом F508del / F508del [1, 13]. В июне 2023 г. препарат зарегистрирован для российских пациентов старше 6 лет.

На фоне приема тройной комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор средняя скорость увеличения МТ была выше на 1,47 кг / м<sup>2</sup> в год от начала приема препарата по сравнению с плацебо [13]. Также у пациентов с МВ ( $n = 36$ ) на фоне приема тройной комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор через 6 мес. лечения наблюдалось значительное увеличение ИМТ и ЖМТ [13, 14]. В исследовании *L.R. aley et al.* отмечено, что за 2 года терапии тройной комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор медиана ИМТ значительно увеличилась — с 23,3 до 24,58 кг / м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), а потребление энергии, напротив, снизилось — с 2 552 до 2 153 ккал в сутки ( $p < 0,001$ ); вклад макронутриентов в общее потребление энергии не менялся с течением времени; таким образом, коррекция CFTR приводит к частичной коррекции сложных клеточных взаимодействий, которые могут изменять метаболизм и энергетический обмен. При терапии тройной комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор отмечено снижение системного воспаления и частоты респираторных обострений, уменьшается воспаление в кишечнике, тем самым уменьшается расход энергии [1].

*M.C. Petersen et al.* проведено одноцентровое ретроспективное исследование с участием взрослых пациентов с МВ ( $n = 134$ ). Терапия тройной комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор связана с увеличением ИМТ при среднем сроке наблюдения 12,2 мес.; также наблюдалось значительное повышение артериального давления, а у пациентов с МВ-ассоциированным сахарным диабетом повышался уровень общего холестерина в сыворотке крови, триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности. Сделаны выводы о том, что широкое применение тройной комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у пациентов с МВ может способствовать перееданию и росту кардиометаболических факторов риска (артериальная гипертензия и дислипидемия). С учетом увеличения среднего возраста пациентов с МВ растущая распространенность переедания, артериальной гипертензии и гиперлипидемии, вероятно, приведет к увеличению частоты сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. [13] Признавая эту меняющуюся парадигму, в недавних рекомендациях Академии питания и диетологии подчеркивается возросшая распространенность избыточной

МТ и ожирения среди больных МВ и рекомендуется на фоне таргетной терапии использовать модели питания, обеспечивающие здоровье сердечно-сосудистой системы, а не традиционные диеты с высоким содержанием жиров и калорий [15].

### Клиническое наблюдение

Пациентка С. 23 лет наблюдается специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» с диагнозом МВ, тяжелое течение; хронический гнойно-обструктивный бронхит; диффузные бронхоэктазы; диффузный пневмосклероз; хроническое инфицирование дыхательных путей *Staphylococcus aureus*, интермиттирующий высев *Pseudomonas aeruginosa*; хронический панкреатит; белково-энергетическая недостаточность; хронический полипозный риносинусит.

Диагноз установлен в возрасте 8 лет, подтвержден положительным потовым тестом (при обследовании на аппарате *Nanoduct* (ЭЛИТехГруп, США) проводимость пота эквивалентна 93 ммоль / л NaCl) и генетическим исследованием, по результатам которого выявлены 2 мутации — *3849+10kbC>T/F508del*.

Внешнесекреторная функция поджелудочной железы в норме — уровень панкреатической эластазы в стуле составил  $> 200$  мкг / г (норма —  $> 200$  мкг / г).

Получала комплексную терапию: внутривенные и ингаляционные антибактериальные препараты, муколитические препараты, кинезитерапию. Проводилась активная нутритивная поддержка: Суппортан перорально  $\geq 600$  ккал в день.

Суппортан (в 100 мл содержится 10 г белка, 6,7 г жира, 11,6 г углеводов) выбран как высокобелковый высокоэнергетический продукт с пониженным содержанием углеводов (оптимально для пациента с МВ и дыхательной недостаточностью).

Основными жалобами пациентки являлись кашель с гнойной мокротой, одышка при умеренной физической нагрузке, резкое снижение аппетита, прогрессивное снижение МТ на фоне ежемесячных респираторных обострений.

МТ — 42 кг (на фоне респираторного обострения за 2 нед. МТ снизилась на 5–6 кг), рост — 170 см, ИМТ — 14,5 кг / м<sup>2</sup>; насыщение крови кислородом — 94 %, ОФВ<sub>1</sub> — 33 %.

В генотипе пациентки выявлены 2 мутации V и II классов. С мая 2022 г. начала принимать патогенетическую терапию препаратом ивакафтор (Калидеко) в дозе 300 мг в сутки.

С октября 2022 г. инициирована патогенетическая терапия тройной комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (Трикафта). Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне терапии Калидеко и Трикафта представлена в таблице.

На фоне терапии ивакафтором за 6 мес. увеличение ИМТ составило 14,5 %<sub>исх.</sub>, в свою очередь, на фоне терапии препаратом Трикафта ИМТ увеличился на 32,5 % (без дополнительного приема лечебного питания). Что касается респираторной функции, то следует отметить, что при терапии препаратом Калидеко за 6 мес. прирост ОФВ<sub>1</sub> составил +45 %<sub>исх.</sub>, а на фоне терапии тройной комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор — всего лишь +8 % за 1 год.

### Заключение

Таким образом, при терапии модуляторами CFTR в сочетании с сиппинговой нутритивной поддержкой



**Таблица**  
**Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне терапии ивакафтором и тройной комбинацией**  
**элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор**

**Table**  
**Changes in clinical and laboratory parameters during therapy with ivacaftor and the triple combination**  
**elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor**

| Показатели                          | Исходно       | Через 5 мес. приема ивакафтора | Через 1 год приема комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор                                                                    |
|-------------------------------------|---------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Масса тела, кг                      | 37            | 48                             | 63                                                                                                                                     |
| ИМТ, кг / м <sup>2</sup>            | 14,5          | 16,6                           | 22                                                                                                                                     |
| SaO <sub>2</sub> , %                | 94            | 98                             | 98–99                                                                                                                                  |
| ОФВ <sub>1</sub> , %                | 33            | 48                             | 52                                                                                                                                     |
| Хлориды пота, ммоль / л             | 94            | 61                             | Не определялись                                                                                                                        |
| Количество респираторных обострений | Ежемесячно    | Ни одного за 5 мес.            | Ни одного в течение года                                                                                                               |
| Физическая активность               | Резко снижена | Повысилась                     | Самостоятельно поднимается на 5-й этаж, одышка появляется к 5-му этажу; ходьба по горизонтальной поверхности не доставляет дискомфорта |
| Аппетит                             | Резко снижен  | Норма                          | Увеличился размер порции                                                                                                               |
| Суточный калораж, ккал              | 2 000–2 200   | 2 000–2 200                    | 2 200–2 300                                                                                                                            |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; SaO<sub>2</sub> – сатурация кислородом артериальной крови; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

отмечено значительное увеличение МТ пациентки, при этом показано более активное воздействие на нутритивный статус тройной комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор по сравнению с приемом только ивакафтора.

На фоне патогенетической терапии у пациентки отмечено более выраженное улучшение нутритивного статуса по сравнению с респираторной функцией. Это связано с тяжелым поражением бронхиальной системы у взрослых больных в результате длительного инфекционно-воспалительного процесса, который приводит к необратимым патологическим изменениям, препятствующим дальнейшему улучшению респираторной функции на фоне продолжающейся таргетной терапии.

На фоне патогенетической терапии отмечено также улучшение клинического состояния пациентки – отсутствие респираторных обострений; нормализация потового теста, увеличение толерантности к физическим нагрузкам.

В дальнейшем у пациентов с МВ, получающих патогенетическую терапию, важно проводить оценку состава тела, динамики нарастания ЖМТ и БЖМТ и липидограммы крови.

На фоне таргетной терапии необходимо наблюдение диетолога с оценкой динамики МТ, ИМТ; сбор подробных данных о рационе питания, включая оценку количества и качества жира, соли, сахара и липидного спектра крови в динамике (холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности), а также исследование состава тела (ЖМТ и БЖМТ) и по возможности – непрямая калориметрия.

Диетологические рекомендации для пациентов с МВ, получающих таргетную терапию, должны изменить вектор в сторону сбалансированного питания, направленного на здоровье сердечно-сосудистой системы. Для увеличения мышечной массы и улучше-

ния кардиометаболических показателей пациентам необходимо рекомендовать физическую активность.

## Литература / References

1. Caley L.R., Jarosz-Griffiths H.H., Smith L. et al. Body mass index and nutritional intake following elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor modulator therapy in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (6): 1002–1009. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.010.
2. Ooi C.Y., Durec. P.R. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 13 (3): 175–185. DOI: 10.1038/ngastro.2015.226.
3. Stallings A., Stark L.J., Robinson K.A. et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J. Am. Diet. Assoc.* 2008; 108 (5): 832–839. DOI: 10.1016/j.jada.2008.02.020.
4. Cystic Fibrosis Trust. Nutritional management of cystic fibrosis. 2<sup>nd</sup> Edn. London; 2016. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/Nutritional%20Management%20of%20cystic%20fibrosis%20Sep%2016.pdf>
5. Bass R., Brownell J.N., Stallings V.A. The impact of highly effective CFTR modulators on growth and nutritional status. *Nutrients.* 2021; 13 (9): 2907. DOI: 10.3390/nu13092907.
6. Rosenfeld M., Wainwright C.E., Higgins M. et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to 24 month and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single arm study. 2018; 6 (7): 545–553. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30202-9.
7. Hayes D.Jr., Warren P.S., McCoy K.S., Sheikh S.I. Improvement of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 60 (5): 578–579. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000765.
8. Ooi C.Y., Syed S.A., Rossi L. et al. Impact of CFTR modulation with Ivacaftor on gut microbiota and intestinal inflammation. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 17834. DOI: 10.1038/s41598-018-36364-6.
9. Gelfond D., Heltshe S., Ma C. et al. Impact of CFTR modulation on intestinal pH motility and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *Clin. Gastroenterol.* 2017; 8 (3): e81 DOI: 10.1038/ctg.2017.10.
10. Stallings V.A., Sainath N., Oberle M. et al. Energy balance and mechanisms of weight gain with ivacaftor treatment of cystic fibrosis gating mutations. *J. Pediatr.* 2018; 201: 229–237.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.05.018.

11. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous F508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/nejmoa1409547
12. Taylor-Cousar J.L., Munck A., McKone E.F. et al. Tezacaftor/Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous Phe508del. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (21): 2013–2023 DOI: 10.1056/nejmoa1709846
13. Petersen M.C., Begnel L., Wallendorf M. et al. Effect of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor on bodyweight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (2): 265–271. DOI: 10.1016/j.cf.2021.11.012.
14. Knff-Torcal C., Sebastián-Valles F., Girón Moreno R.M. et al. A prospective study to assess the impact of a novel CFTR-therapy combination in patients with cystic fibrosis with F508del mutation. 2023; 42 (12): 2468–2474. DOI: 10.1016/j.clnu. 2023.10.015.
15. McDonald C.M., Alvarez J.A., Bailey J. et al. Academy of Nutrition and Dietetics: 2020 Cystic Fibrosis Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2021; 121 (8): 1591–1636.e3. DOI: 10.1016/j.jand.2020.03.015.

Поступила: 13.01.24

Принята к печати: 14.03.24

Received: January 13, 2024

Accepted for publication: March 14, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Крылова Наталья Анатольевна** — консультант-диетолог, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (905) 752-22-71; e-mail: nataliya\_2007\_78@mail.ru (SPIN-код: 6289-2376; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3788-0887>)

**Natalia A. Krylova**, Researcher, Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (905) 752-22-71; e-mail: nataliya\_2007\_78@mail.ru (SPIN-код: 6289-2376; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3788-0887>)

**Амелина Елена Львовна** — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (926) 205-03-91; 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 Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

**Красовский Станислав Александрович** — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пуль-

монологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-23-24; врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

**Stanislav A. Krasovskiy**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Physician, State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

**Шумкова Галина Леонидовна** — к. м. н., консультант-оториноларинголог, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru (SPIN-код: 5053-3013; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9076-2348>)

**Galina L. Shumkova**, Candidate of Medicine, Consultant Otorhinolaryngologist, Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; galina2212@yandex.ru. tel.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru (SPIN-код: 5053-3013; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9076-2348>)

## Участие авторов

**Амелина А.А., Крылова Н.А. Красовский С.А., Шумкова Г.Л.** — концепция и дизайн статьи

**Крылова Н.А.** — сбор и обработка материала, написание текста

**Амелина Е.Л., Крылова Н.А.** — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

## Authors Contribution

**Amelina E.L., Krylova N.A. Krasovskiy S.A., Shumkova G.L.** — concept and design of the article

**Krylova N.A.** — collecting and processing the material, writing the text

**Amelina E.L., Krylova N.A.** — text editing

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

## Владимир Юрьевич Мишин. К 75-летию со дня рождения

### Vladimir Yu. Mishin. To the 75<sup>th</sup> birthday



19 марта 2024 г. заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач России, академик Академии электротехнических наук РФ, член Общественного совета ФСИН России Владимир Юрьевич Мишин отмечает 75 лет со дня рождения, а также 50-летие врачебной, научной и педагогической деятельности и 25-летие заведования кафедрой.

В 1972 г. В.Ю.Мишин окончил 2-й МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова, в 1974 г. — ординатуру, 1978 г. — аспирантуру на кафедре туберкулеза. В 1980 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Отдаленные наблюдения за туберкулиноположительными и рентгеноотрицательными взрослыми (клинико-рентгенологическое исследование)», в 1995 г. — докторскую диссертацию на тему «Течение туберкулеза легких при различных нарушениях метаболизма и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови». С 1993 г. занимал должность главного научного сотрудника Центрального НИИ туберкулеза (ЦНИИТ). Им подготовлено 9 докторов и 34 кандидата медицинских наук.

С 1999 г. по настоящее время В.Ю.Мишин является заведующим кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, в 2008—2018 гг. был деканом факультета пенитенциарной медицины.

В.Ю.Мишин — известный в России и за рубежом ученый в области фтизиатрии и пульмонологии. Основными направлениями его научной деятельности являются изучение патогенеза, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, клини-

ческой картины, дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза легких. Им получены новые данные по цитоморфологии, иммунологии и клинике остропрогрессирующего туберкулеза легких, впервые описаны клинико-лабораторные проявления инфекционно-токсического шока как одного из ведущих осложнений казеозной пневмонии, разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного и инфильтративного туберкулеза, казеозной пневмонии и плевральных выпотов с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких и плевры, а также приоритетные научные данные по изучению клинических проявлений и диагностики коморбидности туберкулеза, оппортунистических заболеваний и COVID-19 у больных ВИЧ.

В.Ю.Мишин является автором 4 изданий учебников «Фтизиопульмонология» и «Фтизиатрия», 6 патентов и свидетельств на изобретения, более 900 печатных научных трудов, 10 монографий, 17 глав в монографиях и руководствах, 21 методических рекомендаций, 25 учебных пособий для студентов и врачей, в т. ч. по пульмонологии и респираторной медицине. Владимир Юрьевич неоднократно выступал с научными докладами в России и за рубежом, является постоянным участником и докладчиком ежегодного Национального конгресса по болезням органов дыхания.

В 2005 г. президиум РАМН присудил Владимиру Юрьевичу премию имени А.Г.Хоменко по фтизиатрии за монографию «Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии».

В.Ю.Мишин является членом диссертационных советов ЦНИИТ и 1-го МГМУ им. И.М.Сеченова, ученых советов ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ЦНИИТ, правления Российского респираторного общества, редколлегии научных журналов «*Consilium Medicum*» и «Вестник ЦНИИТ», Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России по терапевтическим специальностям.

В.Ю.Мишин награжден грамотами Минздрава России, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ЦНИИТ и ФСИН России. За вклад в развитие уголовно-исполнительной системы России и подготовку врачей награжден Золотой и Серебряной медалями ФСИН России, медалями Федора Гааза, «В память 200-летия Минюста России». 7 октября 2022 г. Указом Президента России В.Ю.Мишину присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

*Коллеги и ученики сердечно поздравляют Владимира Юрьевича с юбилеем и желают здоровья, благополучия и дальнейших достижений в научной, врачебной и педагогической деятельности.*



## Памяти Светланы Александровны Собченко

### Memories of Svetlana A. Sobchenko



8 февраля 2024 г. после тяжелой непродолжительной болезни на 84-м году ушла из жизни доктор медицинских наук, профессор, известный специалист в области респираторной медицины Светлана Александровна Собченко.

В 1965 г. Светлана Александровна окончила лечебный факультет 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова. Трудовую деятельность начала участковым терапевтом в городской больнице Светлогорска. В 1968 г. С.А.Собченко заняла должность старшего лаборанта, затем — младшего научного сотрудника Всесоюзного НИИ пульмонологии Минздрава СССР.

В 1977 г. Светлана Александровна защитила кандидатскую диссертацию на тему «Диагностическая бронхоскопия и биопсия бронхов у больных бронхиальной астмой». С 1981 г. занимала должность ассистента кафедры фтизиопульмонологии Ленинградского государственного института для усовершенствования врачей, затем — ассистента вновь созданной в этом учреждении первой в стране кафедры пульмонологии.

В 1994 г. Светлана Александровна избрана на должность доцента кафедры пульмонологии Санкт-Петербургской

бургской медицинской академии последиplomного образования. В 1997 г. защитила диссертацию на соискание степени доктора медицинских наук на тему «Особенности течения и организации длительного лечения поздней астмы». В 1998–2007 гг. занимала должность заведующей кафедрой пульмонологии Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования, в 2007–2022 гг. — профессора кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова» Минздрава России.

Основными научными интересами профессора С.Н.Собченко являлись бронхиальная астма, хронический бронхит и другие респираторные заболевания. В результате многолетней работы С.А.Собченко разработана авторская программа клинико-образовательного подхода к лечению больных бронхиальной астмой. В 1986 г. благодаря профессору С.А.Собченко на кафедре пульмонологии создана первая в стране Школа для больных астмой (астма-школа), которая продолжает работать и по настоящее время.

Профессор С.А.Собченко являлась членом диссертационного совета Военно-медицинской академии им С.М.Кирова, Проблемной комиссии «Внутренние болезни, другие терапевтические заболевания, восстановительная медицина» ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова» Минздрава России, входила в состав правления Санкт-Петербургского научно-практического общества им. С.П.Боткина.

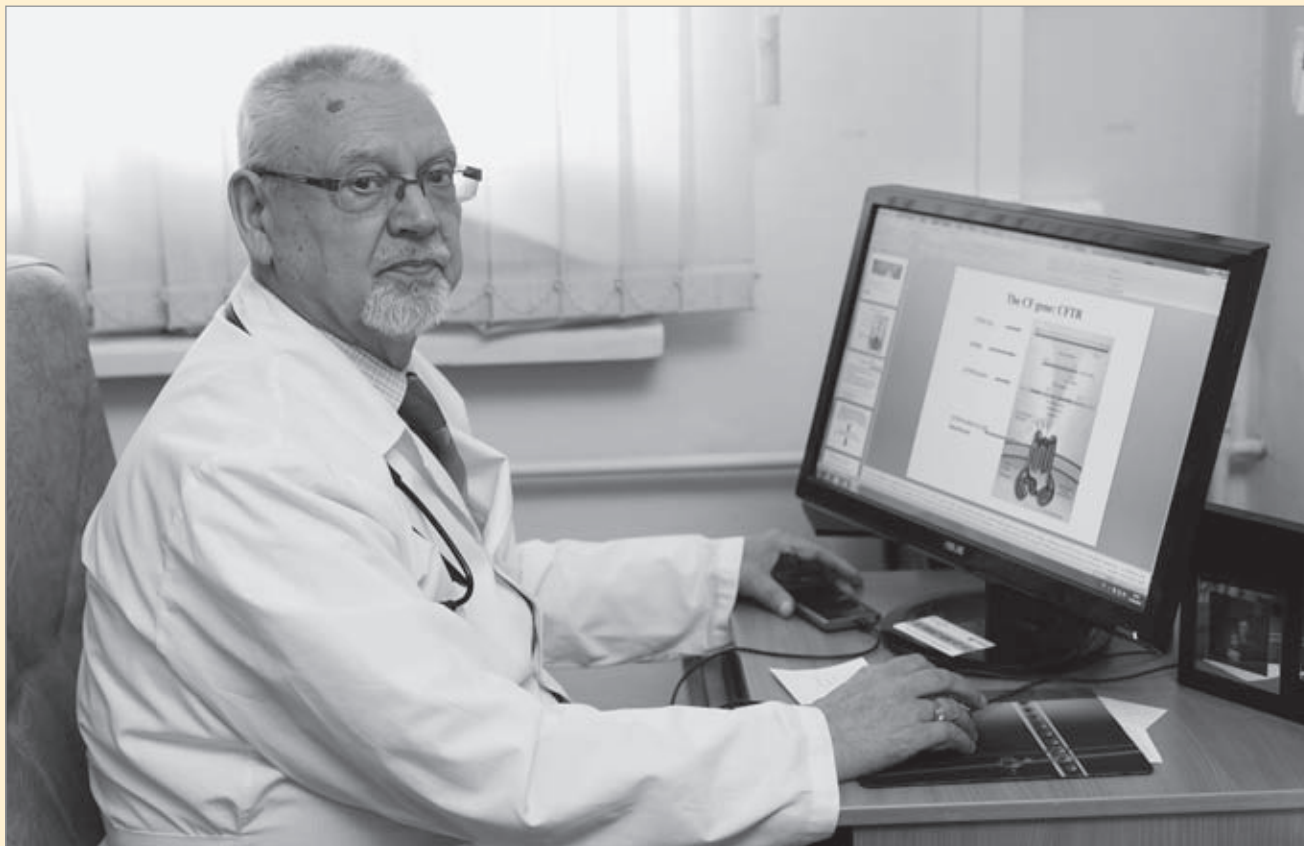
С.А.Собченко являлась автором более 200 научных работ, глав различных руководств по пульмонологии, принимала участие и руководила основными направлениями научной и учебной работы кафедры пульмонологии Санкт-Петербургского ГБУЗ «Александровская больница». Светлана Александровна всегда пользовалась заслуженным уважением и авторитетом у сотрудников, пациентов и коллег. Несколько поколений врачей воспитывались на ее лекциях. Многочисленные ученики С.А.Собченко продолжают начатое ею дело.

Мы потеряли прекрасного человека, педагога и врача. Светлая память о профессоре С.А.Собченко навсегда сохранится в наших сердцах.

*Сотрудники кафедры пульмонологии  
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова»  
Минздрава России*

## Памяти Николая Ивановича Капранова

### In memory of Nikolay I. Kapranov



Один из главных специалистов нашей страны в области муковисцидоза профессор Николай Иванович Капранов всю свою жизнь посвятил борьбе с этим сложным и неизлечимым заболеванием.

Н.И.Капранов родился 5 января 1941 г. 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 Усть-Алданском районе Якутской АССР районным педиатром; основным достижением его деятельности стало 2-кратное снижение детской смертности в районе. В 1967 г. Н.И.Капранов поступил в аспирантуру НИИ педиатрии АМН СССР, в 1970 г. досрочно подготовил и успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Респираторные и смешанные формы муковисцидоза у детей», которая была отмечена именной премией имени М.С.Маслова.

В 1976–1989 гг. Николай Иванович был включен в состав бригады консультантов санитарной авиации при Министерстве здравоохранения СССР, с которой неоднократно выезжал в качестве детского пульмонолога в разные города России и союзных республик (Грузия, Азербайджан, Киргизия, Таджикистан, Казахстан). По заданию Министерства здравоохранения СССР Н.И.Капранов был направлен в качест-

ве высококвалифицированного педиатра в Сомали (1975–1977) и Алжир (1980–1982).

По возвращении из заграникомандировок в 1982 г. Н.И.Капранов продолжил работу над проблемой муковисцидоза и 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 им в 1990 г. научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН СССР (в настоящее время – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова») – российско-го центра по диагностике, лечению и реабилитации больных муковисцидозом, работа которого и сегодня проводится по двум направлениям: постоянное внедрение новых достижений в практику лечения и профилактики осложнений муковисцидоза, а также активное распространение собственного и международного опыта на территории России. Результатом стало появление межрегиональных и региональных центров муковисцидоза.

Н.И.Капранов являлся одним из организаторов Республиканского центра муковисцидоза, созданного на базе Российской детской клинической боль-

ницы Росздрава, который принял первых пациентов в 1990 г. В 2003 г. на базе Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф.Филатова под его руководством был организован Городской центр помощи больным муковисцидозом детям, проживающим в Москве и Московской области. Благодаря созданной Николаем Ивановичем службе помощи и организации амбулаторного наблюдения состояние больных муковисцидозом оставалось под контролем, вовремя оценивались функция легких и микробный пейзаж.

Научные интересы Н.И.Капранова касались в основном генетических аспектов муковисцидоза, разработки эффективных методов диагностики, лечения, реабилитации и медико-социальной адаптации больных. В 2006–2007 гг. группой специалистов научно-клинического отдела муковисцидоза под руководством Н.И.Капранова разработана программа неонатального скрининга, благодаря которой жизнь пациентов с муковисцидозом значительно изменилась. По словам одного из учеников Николая Ивановича, «... раньше мы помогали этим больным умирать, теперь мы помогаем им жить».

Усилиями Н.И.Капранова и его учеников впервые в нашей стране были разработаны и внедрены в практику региональных центров диагностики и лечения муковисцидоза стационарзамещающие технологии — плановая внутривенная антибактериальная терапия на дому, а также активное диспансерное наблюдение, изучена и доказана возможность и необходимость существенного снижения частоты курсов парентеральной и пероральной антисинегнойной антибактериальной терапии на фоне длительного применения пациентами с хронической синегнойной инфекцией специальных форм ингаляционных антибактериальных препаратов, что позволило включить их в стандарты терапии. Впервые в нашей стране у детей с муковисцидозом стало более подробно изучаться состояние ЛОР-органов, описаны их изменения и клиническое значение в развитии бронхолегочного процесса. Таким образом, благодаря разработкам Н.И.Капранова по ранней диагностике и новейшим терапевтическим режимам муковисцидоз в нашей стране перестал быть только педиатрической проблемой и перешел в разряд хронической патологии взрослых.

Наряду с плодотворной научной, учебной, организационно-методической и консультативной работой Н.И.Капранов проводил огромную общественную работу в качестве члена Ученого совета ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова», руководителя рабочей группы «Муковисцидоз» секции «Пульмонология» Ученого совета Минздрава России, члена научного комитета Минздрава России «Рациональная антибиотикотерапия», члена редколлегии медицинского журнала «Педиатрия».

В 1995 г. Николай Иванович организовал первый Национальный конгресс по муковисцидозу, бессменным председателем которого оставался в дальнейшем. В 2010 г. Н.И.Капрановым организована Общероссийская общественная организация «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом». В 2011 г. совместными усилиями профессора Н.И.Капранова

и академика А.Г.Чучалина, возглавлявшего Российское респираторное общество, был создан национальный регистр больных муковисцидозом Российской Федерации, данные которого вошли в Европейский регистр.

В соответствии с указом Президента РФ в 1994–2003 гг. Н.И.Капранов являлся научным стипендиатом, в 2002 г. отмечен дипломом Первой национальной премии «Лучшим врачам России» — «Призвание» в номинации «За создание нового метода лечения», в 2003 г. удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Н.И.Капрановым опубликованы более 350 научных работ в отечественных и зарубежных журналах и сборниках научных конгрессов. Николай Иванович — автор первой в СССР монографии «Муковисцидоз у детей» (1974). В монографии, опубликованной в 1985 г., были обобщены результаты многолетних научных исследований и клинических наблюдений за достаточно обширной когортой детей с муковисцидозом. Вместе с учениками Н.И.Капрановым были подготовлены два издания монографии «Муковисцидоз» (2014, 2021). Н.И.Капрановым были написаны главы о муковисцидозе в 6 монографиях, 4 учебниках и учебных пособиях, изданы 3 методических рекомендации, главы консенсусов по различным специальностям. 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, консультировал больных. Его многочисленные ученики и последователи активно продолжают традиции международного сотрудничества и оказания помощи региональным центрам, выступают с докладами в составе научных групп на ежегодных европейских конференциях.

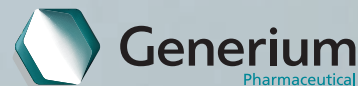
За комплекс работ в области диагностики и лечения муковисцидоза Н.И.Капранов отмечен премией Международного фонда Сороса, являлся членом Европейского научного комитета международной организации «Муковисцидоз во всем мире» (*Cystic Fibrosis Worldwide's website* — CFWW), участвовал в работе Европейского общества по муковисцидозу и Европейского респираторного общества.

Основоположник изучения муковисцидоза в нашей стране, заслуженный деятель науки, профессор Николай Иванович Капранов ушел из жизни 8 марта 2021 г. на 81-м году жизни, причиной смерти стала коронавирусная инфекция. Осенью 2020 г. в своей биографии, написанной для юбилейного номера журнала «Пульмонология», Николай Иванович отметил: «Врач — это не профессия, это — призвание. 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».



# Тигераза®

Дорназа альфа



## Свобода дыхания!

- СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ  
МОКРОТЫ<sup>1</sup>
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ  
ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ<sup>2,3</sup>
- СНИЖАЕТ РИСК  
ВОЗНИКНОВЕНИЯ  
ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ  
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ<sup>2,3</sup>

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, Hellmiss 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; 87:9188-9122) 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 биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы //Пulьмонология. — 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



# МУКОВИСЦИДОЗ

## ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ СОСТОЯНИЕ, ТРЕБУЮЩЕЕ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ<sup>1</sup>

МВ — наследственное заболевание, развивающееся на фоне дефекта регулятора *CFTR*, а количество вариантов мутаций гена *CFTR* насчитывается около **2 000**<sup>2</sup>

Подписной индекс — 73322  
Для организаций — 80642



По современным оценкам, **162 428** человек страдают МВ в 94 странах мира<sup>3</sup>



В России общее количество составляет **4 259** пациентов<sup>4</sup>



Ежегодная рождаемость определяется как **1:9000** новорожденных<sup>1</sup>



### КЛЮЧЕВОЙ ОРГАН-МИШЕНЬ — ЛЕГКИЕ<sup>1</sup>

На фоне прогрессирования заболевания развивается поражение всех экзокринных желёз, жизненно важных органов и систем



### МВ ВЫРАЖЕННО СНИЖАЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Средний возраст выживаемости в России составляет 23,7 года<sup>4</sup>



### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МВ

Путь к полноценной жизни пациентов<sup>1,5,6</sup>

Сокращения и список литературы:

МВ — муковисцидоз, CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) — трансмембранный регулятор муковисцидоза

1. Клинические рекомендации по муковисцидозу, 2021. 2. Методические рекомендации по таргетной терапии муковисцидоза, 2023. 3. Guo, Jonathan, Anna Garratt, and Andrew Hill. "Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis." *Journal of Cystic Fibrosis* 21.3 (2022): 456-462. 4. Регистр пациентов с муковисцидозом, 2021. 5. Fonseca, Carla, et al. "Cystic fibrosis: Physiopathology and the latest pharmacological treatments." *Pharmacological research* 162 (2020): 105267. 6. Coverstone, Andrea M., and Thomas W. Ferkol. "Early diagnosis and intervention in cystic fibrosis: imagining the unimaginable." *Frontiers in Pediatrics* 8 (2021): 608821.

АО «Санофи Россия»  
Адрес: 125375, Москва, ул. Тверская, 22  
Тел.: (495) 721-1400, факс: (495) 721-1411  
www.sanofi.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.  
RU-02-2400001 | Дата создания: февраль 2024  
MAT-RU-2400179-1.0-02/24

Узнайте больше  
о МВ на  
**Docsfera.ru**

