

## СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ МУКОВИСЦИДОЗА В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Сергиенко Д.Ф.<sup>1</sup>, Красовский С.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: gazken@rambler.ru;

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

---

Целью исследования стало изучение клинико-эпидемиологических и генетических аспектов муковисцидоза в Астраханской области. Согласно статистическим данным, прослеживается уверенный тренд к росту диагностики муковисцидоза в Астраханской области за последние 10 лет. Изучены распространенность и фенотипические особенности мутаций гена CFTR у больных региона. При этом выявлено доминирование мутации F508del в гомозиготном и в компаундном состоянии среди «тяжелых» мутаций, и генотип 3849+10kbC-T среди «мягких». Впервые описан фенотип муковисцидоза пациентки с генотипом 1116 - 1G>A / 1116 - 1G>A. Основной спектр возбудителей в микробиоте дыхательных путей представлен *S.aureus*, который был выявлен у 64,2 % обследованных и *Ps. aeruginosa*, идентифицированная у 22,7 % пациентов, что определено возрастным спектром наблюдаемых больных. Описан ряд осложнений и сопутствующих заболеваний у больных с МВ в регионе. Определены основные организационные проблемы оказания помощи больным муковисцидозом в Астраханской области. А именно: отсутствие статуса «центра МВ», замена оригинальных препаратов на дженерические, отсутствие специалиста по кинезиотерапии и др.

---

Ключевые слова: муковисцидоз, Астраханская область, мутации гена CFTR, осложнения муковисцидоза, возбудители.

## STATE OF THE PROBLEM CYSTIC FIBROSIS IN THE ASTRAKHAN REGION

Sergienko D.F.<sup>1</sup>, Krasovsky S.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FGBOU HE "Astrakhan State Medical University" of Ministry of Health of Russia, Astrakhan, e-mail: gazken@rambler.ru;

<sup>2</sup>FSBU "Research Institute of Pulmonology" FMBA of Russia, Moscow

---

The aim of the study was to investigate the clinical, epidemiological and genetic aspects of cystic fibrosis in the Astrakhan area. According to statistics, it can be traced to the positive trend of growth diagnostics of cystic fibrosis in the Astrakhan region in the last 10 years. The prevalence and phenotypic characteristics of the CFTR gene mutations in patients of the region. At the same time, revealed the dominance of F508del mutation in the homozygous and compound states among the "heavy" mutations and genotype 3849 + 10kbC-T among the "soft". First described phenotype of cystic fibrosis patients with genotype 1116 - 1G>A / 1116 - 1G>A primary spectrum of pathogens in respiratory tract microbiota presented *S.aureus*, which was detected in 64.2% of patients and *Ps. Aeruginosa*, identified in 22.7 % of patients, as determined by the age range of the observed patients. It describes a number of complications and comorbidities in patients with CF in the region. The basic organizational problems of providing care to patients with cystic fibrosis in the Astrakhan region. Namely: the absence of the status of "Centre of CF", replacing the original of generic drugs on the lack of specialist physiotherapy and others.

---

Keywords: cystic fibrosis, Astrakhan region, the CFTR gene mutation, the complications of cystic fibrosis, the pathogens.

Муковисцидоз (МВ) – одно из наиболее частых наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, протекающих с поражением экзокринных желез жизненно важных органов вследствие генетического дефекта секреции хлоридных ионов [7]. Чрезмерно вязкий секрет, образующийся при данной патологии, способствует обструкции мелких бронхов, протоков поджелудочной железы и желчных ходов. Характер и степень поражения легких, желудочно-кишечного тракта являются определяющими в продолжительности и качестве жизни больных МВ. На сегодняшний день, МВ по-прежнему

сохраняет свою высокую медико-социальную значимость [2,6,7]. Это связано не только с низкой продолжительностью жизни больных, ранней инвалидизацией, проблемами своевременной диагностики заболевания, но и с необходимостью постоянного диспансерного наблюдения и трудностями проведения пожизненной терапии [7].

Уточнение клинических и эпидемиологических аспектов муковисцидоза в регионе послужит основой для адекватной организации помощи данной категории больных, поможет в расчете специализированного коечного фонда, а также определит основные проблемы при проведении наблюдения и лечения у данных пациентов [6].

**Цель исследования:** изучить клинические проявления, спектр мутаций гена CFTR, частоту и характер осложнений у больных муковисцидозом в Астраханской области. Проанализировать уровень оказания медицинской помощи данной категории больных.

#### **Материалы и методы исследования**

Основу исследования составили 22 больных с диагнозом муковисцидоз в возрасте от 3 месяцев до 23 лет, находившиеся на лечении в отделении пульмонологии ГБУЗ АО «ГДКБ № 2» г. Астрахани.

Всем больным диагноз МВ верифицировался на основании: анамнестических данных, доминирующих клинических синдромов: респираторного и кишечного; подтверждался трехкратными положительными потовыми пробами методом пилокарпинового электрофореза по L.E. Gibson и R.E. Cooke (диагностические цифры – более 60 ммоль/л) или на системе «Макродакт»-«Sweat-Chek» (диагностические цифры – более 80 ммоль/л). Для уточнения генетического диагноза проводилась ДНК-диагностика с идентификацией мутантного гена CFTR.

Исследования проводились на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации. Все наблюдаемые дети обследованы общепринятыми клинико-лабораторными методами, включая общеклинические анализы (общий анализ крови, мочи, копрограмма), биохимические исследования крови (общий белок, общий и конъюгированный билирубин, глюкоза крови, АЛТ, АСТ, холестерин, панкреатическая амилаза, в-липопротеиды, сывороточное железо, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, уровень калия, натрия, кальция, фосфора), рентгенограмму грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости, ЭКГ, Эхо-КГ, спирографию (начиная с 6 летнего возраста).

У детей с циррозом печени проводились доплероскопия печени и фиброгастроуденоскопия для уточнения степени варикозного расширения вен пищевода.

В обязательном порядке все дети консультированы ЛОР-врачем и кардиологом. По показаниям проводились консультации гастроэнтеролога, эндокринолога.

В стандартный план обследования включался бактериологический посев мокроты. После получения материала проводилась микроскопия мазков, окрашенных по Грамму, и культуральное исследование. Посев на соответствующие среды производился только в том случае, если при микроскопии мазков определялась бактериальная флора при наличии клеток респираторного эпителия и лейкоцитов. Исследование материала, в котором представлены преимущественно клетки эпителия полости рта и глотки, не производился. Посев отобранного материала производился на стандартные среды: шоколадный агар, кровяной агар, селективную среду для Грам<sup>+</sup>-<sup>+</sup> неферментирующих и энтеробактерий (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., *Xantomonas*), селективную среду, содержащую 7,5 % NaCl для *S. aureus*, селективную среду, содержащую colistin, для *B. ceratia*, Sabouraud агар для грибов.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В Астраханской области осуществляется диагностика и лечение МВ более 20 лет. За этот период диагноз верифицирован у 33 детей. Впервые диагноз «Муковисцидоз» в Астрахани был установлен на основании клинико-анамнестических данных и положительных потовых проб в 1982 году. С этого времени диагностика, лечение пациентов с данной нозологической формой осуществляются на базе пульмонологического отделения ГБУЗ АО П ГДКБ. Однако пристальное внимание к проблеме МВ как в России в целом, так и в нашем регионе стало уделяться в последние два десятилетия. В ходе ретроспективного анализа было выявлено, что в регионе наблюдается устойчивый тренд роста наследственных заболеваний бронхолегочной системы, среди которых лидирующее место занимает муковисцидоз. Уверенная тенденция к росту заболеваемости муковисцидозом обусловлена как улучшением диагностических возможностей в Астраханской области (приобретение потовых анализаторов «Макродакт» и «Нанодакт», введением общероссийского неонатального скрининга на 5 наследственных заболеваний с 2007 года, возможность раннего проведения генетического обследования), так и появлением специалистов, прошедших тематические усовершенствования в Российских и зарубежных центрах муковисцидоза [7,9,12].

На сегодняшний день, под постоянным катамнестическим наблюдением находятся 22 пациента. Необходимо отметить, что в период с 2002 по 2016 год количество пациентов увеличилось многократно, а именно с 2 до 23 больных. Заболевание, как и в других регионах РФ, отличается достаточно высокой летальностью. Так, в 2009 году из наблюдаемых пациентов умерло 3 больных: пациентка в возрасте 21 года, и двое детей на 4 неделе жизни (с клиникой меконияльного илеуса). В 2011 и 2014 годах было

зарегистрировано 2 летальных исхода (пациенты погибли в результате неконтролируемого бронхолегочного обострения) (Табл.1).

Таблица 1

Динамика количества больных муковисцидозом в Астраханской области с 2002 по 2016 год

года	2002	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Общее количество пациентов	2	3	4	4	4	12	12	13	12	16	19	22	23
Количество умерших пациентов	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	1	0	0

У большинства наблюдаемых пациентов (81,9 %) имеет место смешанная форма муковисцидоза, а в 18,1 % случаев – преимущественно легочная форма заболевания. Возраст пациентов варьирует от 3-х месяцев до 23 лет. Распределение больных по возрастным группам выглядит следующим образом: 30,4 % составляют дети до 3-х лет (7 человек), дошкольная группа (3–7 лет) – 13,1 % (3 детей), с 7 до 12 лет – 21,7 % (5 пациентов), старшие школьники – 13,1 % (3 больных). Под динамическим наблюдением находится 5 взрослых пациентов (21,7 %). Средний возраст обследованных больных составил 9,3 года. Среди больных МВ гендерных различий не выявлено как в общей группе, так и по возрастным периодам.

Наше исследование показало, что с момента начала проведения общероссийского неонатального скрининга на 5 наследственных заболеваний (в том числе и на муковисцидоз), а именно – с 2007 года 16 пациентам из 19 диагноз был установлен в первые недели жизни. У пациентов с тяжелым осложненным течением муковисцидоза неонатальный скрининг позволил ускорить постановку клинического диагноза и предотвратить прогрессирование проявлений заболевания.

Среди 23 детей генетическое обследование проведено у 20 пациентов (86,9 %). Генотип обследованных больных представлен таким образом, что частота наиболее распространенной мутации F508del выявлена у 13 пациентов (56,5 %). У 9 детей мутация встречалась в гомозиготном состоянии (F508del/F508del), что составило 39,2 %. В 4 случаях (17,4 %) F508del была выявлена в компаундном состоянии с не идентифицированной второй мутацией, или сочеталась с такими мутациями, как: R334W, 2143delT. Группа больных с мутациями, отличными от F508del, составила 34,7 %, из них у 8,7 % мутации оказались неидентифицированными при обследовании на 30 наиболее часто встречаемых мутаций. У 4 обследованных пациентов (17,4 %) идентифицирован «мягкий» генотип 3849+10kbC-T ((у двух – в гомозиготном состоянии (сибсы), у других двух – в компаундном состоянии с не идентифицированной мутацией). У 1 ребенка впервые описано гомозиготное носительство

редко встречающейся мутации 1116 - 1G>A. Ребенок рожден от кровнородственного брака. Мутации были выделены при проведении секвенирования гена CFTR по методу Сэнгера. (Табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости мутаций гена CFTR у больных в Астраханской области (n=23)

Мутация гена CFTR	Кол-во пациентов	Абсолютное количество	%
F508del/F508del		9	39,2
F508del/ R334W		1	4,3
F508del/2143del T		1	4,3
F508del/неизвестная мутация		2	8,7
неизвестная мутация /неизвестная мутация		2	8,7
1116 - 1G>A / 1116 - 1G>A		1	4,3
3849+10kbC-T/3849+10kbC-T		2	8,7
3849+10kbC-T/неизвестная мутация		2	8,7
Не проводили исследование		3	13,1

В нашем исследовании для всех носителей мутации F508del в гомо- или гетерозиготном состоянии характерна смешанная форма заболевания, а также быстрое прогрессирование бронхолегочного процесса, частое, инфицирование грамотрицательной флорой и формирование цирроза печени (у 4 пациентов). Мекониальный илеус (МИ) и синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО) отмечены в анамнезе только в группе с генотипами F508del/F508del и F508del/2143delT. Наши данные совпадают с литературными [1,7].

У больных с «мягкими» генотипами (гомо- или гетерозиготное носительство мутации 3849+10kbC>T) диагноз был выставлен в старшем школьном возрасте (15–17 лет). Это объясняется стертой клинической картиной, отрицательными или сомнительными потовыми тестами у данных больных. Нутритивный статус у всех пациентов был сохранен, что связано с отсутствием панкреатической недостаточности [3,7]. Показатели функции внешнего дыхания соответствовали возрастным нормативным значениям. В то же время на КТ-легких были выявлены единичные, цилиндрические бронхоэктазы, количество которых стало резко увеличиваться после инфицирования бронхиального дерева *P. aeroginoza* [8,11].

У пациентки с генотипом 1116-1G/A/1116-1G/A с первых недель жизни прослеживался характерный для МВ симптомокомплекс: диагностирована полисегментарная пневмония в сочетании с кишечным синдромом (полифекалия, видимая стеаторея, вздутие живота). Наряду с кишечным и респираторным синдромами наблюдалось жизнеугрожающее

осложнение МВ – синдром псевдо-Бартера, который характеризовался выраженной гипокалиемией, гипонатриемией, гипохлоремией и метаболическим алкалозом. У этой пациентки был выявлен отягощенный семейный анамнез. Старший ребенок погиб от мекониального илеуса в первые дни жизни, однако, семейной паре не было предложено генетическое обследование с последующей пренатальной диагностикой муковисцидоза у плода.

Всем пациентам проводится бактериологический посев мокроты каждые 3–6 месяцев. Микробиологический пейзаж у обследуемых детей отличался разнообразием флоры, что обуславливает специфичность воспалительного процесса, особенности течения заболевания, а также определяет тактику антибактериальной терапии.

У 69,6 % обследованных больных (16 пациентов) в мокроте был идентифицирован *S.aureus* (как интермитирующий, так и хронический), у 21,7 % пациентов (5 больных) – *Ps. aeruginosa*, *Candida albicans* определялась у каждого третьего ребёнка с муковисцидозом (34,7 %). В 2016 году у 2 больных (8,7 %) инфекционный процесс индуцировался *V. serasia*, причем у одного ребенка с развитием Сепация- синдрома.

Смешанная форма заболевания у обследованных пациентов диагностирована у 78,3 % (18) больных, преимущественно легочная у 5 пациентов (21,7 %) Средний масса-ростовой индекс составил  $91,14 \pm 6,22$  % от д. (от 63 до 116).

Принимая во внимание, что качество и продолжительность жизни пациентов с кистофиброзом поджелудочной железы в первую очередь определяются степенью и характером поражения бронхолегочной системы, мы проанализировали данные спирометрии, которые являются основными информативными, объективными показателями функционального состояния дыхательной системы. Средние показатели ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ составили  $78,16 \pm 4,16$  % от должествующего и  $80,14 \pm 2,19$  % от должествующего соответственно. Возраст больных со снижением ФЖЕЛ менее 80 % от должествующего в среднем составил  $13,6 \pm 0,6$  лет.

Вовлечение печени в патологический процесс по данным разных авторов колеблется от 22 до 86 %. До настоящего времени генез этих изменений до конца не изучен. Подобно поражению в бронхолегочной системе, в связи с недостаточностью хлорного канала, печеночные секреты обезвоживаются, становятся вязкими и плохо растворимыми. Обструкция желчных ходов способствует формированию холестатической желтухи, гипокинезии или даже не функционирующего желчного пузыря, желчных камней [4,7]. Поражение гепатобилиарной системы, по данным ультразвукового исследования, было установлено нами более чем у 1/3 пациентов: увеличение и уплотнение печени – в 30,8 % случаев (7 пациентов), признаки гепатоза – 17,4 % (4 пациентов), с переходом в цирроз и

портальной гипертензией – 13,1 %. Сахарный диабет был диагностирован лишь у одного пациента и носил стероидозависимый характер.

Бронхолегочный аспергилез не зафиксирован ни у одного пациента в Астраханской области.

Все пациенты получали базисную терапию включающую: микросферические ферменты (Креон); традиционные 9.муколитические препараты при МВ, применяемые внутрь и ингаляционно (N-ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид, 5–7 % раствор NaCl), Дорназу-альфа (Пульмозим); бронходилататоры (Сальбутамол, Беродуал); гепатотропные препараты в виде урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк, Урсосан), кинезитерапию, комплекс витаминов. Все пациенты в период обострения получали курсы внутривенной адресной антибактериальной терапии, которая назначалась с учетом чувствительности патогенной флоры, определяемой при исследовании микробиологического пейзажа мокроты. Больные с хроническим высеvom Ps. Aeroginosa получают длительно ингаляционную терапию аминогликозидами (ТОБИ, бромитоб) [13].

Известно, что современные макролиды при длительном применении в малых дозах обладают иммуностропным действием, прямым противовоспалительным эффектом, уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8; подавляют внутрилегочный выброс нейтрофилов и нейтрофильную хемотаксическую активность, уменьшают образование иммунокомплексов антиген/антитело на поверхности эпителиальных клеток в дыхательных путях, где в качестве антигена выступает биофильм, образующий защиту микроколоний синегнойной палочки [7,8,9,13]. Учитывая вышеизложенное, в базисную терапию больных включен азитромицин в субтерапевтических дозах через день.

Применение нами в последние годы новых подходов к лечению муковисцидоза, включающих проведение ингаляционной антибактериальной терапии в сочетании с пульмозимом и гипертонический раствор NaCl, кинезиотерапией, низкими дозами макролидов, а также ранняя диагностика заболевания, способствуют уменьшению количества обострений хронического бронхолегочного процесса, улучшению состояния здоровья и длительности жизни пациентов с МВ.

В то же время при организации помощи больным муковисцидозом мы сталкиваемся с рядом проблем, преимущественно организационного характера. А именно: отсутствие у стационара, несмотря на оказание как амбулаторной, так и стационарной помощи, статуса центра; Отсутствие специалиста по кинезиотерапии, а также возможности командной работы специалистов различного профиля с пациентом; замена оригинальных препаратов на дженерические.

## Заключение

Таким образом, в ходе исследования выявлено, что в регионе наблюдается отчетливый рост больных муковисцидозом, связанный с улучшением диагностической базы, введением неонатального скрининга, а также повышением квалификационного уровня специалистов. Группа больных в регионе отличается гетерогенностью по генетическому и микробиологическому диагнозу, что диктует особенности течения и прогноз заболевания. Пациенты Астраханской области обеспечиваются полным спектром препаратов, необходимых для проведения как базисной терапии, так и купирования бронхолегочного обострения. Несмотря на достигнутые успехи, остаются вопросы организационного характера, решение которых поможет улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории больных, что, в свою очередь, позволит улучшить состояние здоровья и продолжительность жизни пациентов данным недугом.

## Список литературы

1. Гено-фенотипические взаимосвязи у взрослых больных муковисцидозом / С.А. Красовский [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т.8. – № 3. – С.57-63.
2. Интенсивная терапия при муковисцидозе у взрослых / С.Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2001. – № 3. – С.87-99.
3. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей "мягких" мутаций / С.А. Красовский [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 6. – С.5-11.
4. Кондратьева Е.И. Энтеральное питание при муковисцидозе /Е.И. Кондратьева // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т.13. – № 2. – С.22–34.
5. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» / Шагинян И.А. [и др.] // Педиатрия. – 2016. – Т.7. – № 1. – С.80–97.
6. Муковисцидоз в России – создание национального регистра / С.А. Красовский [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Сперанского. – 2014. – Т.93. – № 4. – С44-55.
7. Муковисцидоз: монография / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2014. – 642 с.
8. Особенности цитокинопосредованного воспаления у детей с муковисцидозом при хронической колонизации бронхиального дерева PSEUDOMONAS AERUGINOSA /Д.Ф. Сергиенко [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т.6. – № 1. – С.109-112.
9. Сагитова Г.Р. Значение интерлейкина 8 у новорожденных с острой дыхательной недостаточностью / Г.Р. Сагитова, Н.Р. Пименова // Вопросы практической педиатрии. –

2012. – Т.7. – № 5. – С.16-18.

10. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ / В.Д. Шерман, Н.И. [и др.] // Медицинская генетика. – 2013. – № 11. – С. 24-29.

11. Сергиенко Д.Ф. Изменения факторов врожденного иммунитета у детей с муковисцидозом / Д.Ф. Сергиенко, О.А. Бащкина, Х.М. Галимзянов // Фарматека. – 2010. – № 14. – С.74-76.

12. Castellani C., Picci L., Scarpa M. Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers / C. Castellani, L. Picci, M. Scarpa // American Journal of Medical Genetics. – 2005. – Volume 135A. – № 2. – P.142–144.

13. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines / AR Smyth, et al. // J. Cyst. Fibros. – 2014. – № 13. – P.23-42.