

Н.И. Капранов¹, Н.Ю. Каширская¹, И.К. Ашерова², Е.И. Кондратьева^{1, 3}, В.Д. Шерман^{1, 3}

¹ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Российская Федерация

² Детская клиническая больница № 1, Ярославль, Российская Федерация

³ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва, Российская Федерация

Исторические и современные аспекты муковисцидоза в России

Контактная информация:

Капранов Николай Иванович, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, профессор Медико-генетического научного центра РАМН

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: (499) 254-90-49, e-mail: nikolay.i.kapranov@gmail.com

Статья поступила: 14.07.2013 г., принята к печати: 18.11.2013 г.

Статья посвящена историческим и современным исследованиям в области муковисцидоза в нашей стране; особенностям клинических проявлений, патофизиологических и патоморфологических нарушений, течения заболевания с анализом первых результатов регистра пациентов Московского региона. Суммирующим результатом этой оценки является показатель выживаемости, который практически сравнялся по Московскому региону с таковым в США и Европе, и существенно отстает по регионам Российской Федерации. Это стало отражением многих компонентов специализированной помощи больным муковисцидозом в Московском регионе: созданы специальные центры для детей и взрослых, проводится их активное диспансерное наблюдение с возможностью детального обследования в каждый визит, лекарственное обеспечение — на уровне мировых стандартов, что пока отсутствует или недостаточно развито во многих субъектах РФ. В статье отражены также генетические особенности муковисцидоза, которые важны как для диагностики заболевания (включая неонатальный скрининг) и создания панели для ДНК-диагностики, так и для определения в значительной мере течения заболевания. Приводится информация о перспективах разработки генотерапии и первые результаты клинических исследований.

Ключевые слова: муковисцидоз, история, генетика, распространенность, регистр, инфекция, осложнения.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (6): 53–60)

Муковисцидоз, или кистозный фиброз (Cystic fibrosis) — самое частое наследственное моногенное заболевание среди лиц белой расы, которое без соответствующей терапии может привести к раннему летальному исходу.

Критерием успешной борьбы с муковисцидозом считается увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. С 1991 по 2013 г. выживаемость больных муковисцидозом увеличилась с 13 до 39,7 лет для региона Москвы и Подмоскovie, а для России

в целом — с 10 до 16 лет, что наглядно демонстрирует успехи в лечении этого заболевания.

Муковисцидоз (МВ) — патология, обусловленная мутацией гена *МВТР* (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости), вызывающая нарушение транспорта ионов хлора, натрия и бикарбонатов в эпителиальных клетках, что вызывает прогрессирующее повреждение экзокринных желез жизненно важных органов. Муковисцидоз признан многофакторным и мультисистемным заболеванием. В настоящее время

N.I. Kapranov¹, N.Y. Kashirskaya¹, I.K. Asherova², E.I. Kondratyeva^{1, 3}, V.D. Sherman^{1, 3}

¹ Medical-Genetic Scientific Center, Moscow, Russian Federation

² Children's Clinical Hospital № 1, Yaroslavl, Russian Federation

³ Filatov CMCH № 13, Moscow, Russian Federation

Historical and Modern Aspects of Cystic Fibrosis in Russia

The article is dedicated to historical and modern trials in the sphere of mucoviscidosis in Russia, peculiarities of clinical manifestations, pathophysiological and pathomorphological disorders and of the disease course with the analysis of the patient's register first results in the Moscow region. The aggregate result of this evaluation is the survival rate in the Moscow region that has become almost equal to the one in the USA and Europe and is considerably higher than in the other regions of the Russian Federation. Such a result reflects many components of specialized care rendered to mucoviscidosis patients in the Moscow region: special centers for children and adults have been founded, patients are actively and regularly checked and may be examined in detail during each visit, while pharmacological support is up to world standards; this is not yet present or is developed insufficiently in many RF subjects. The article also dwells upon the genetic peculiarities of mucoviscidosis important both for diagnosing the disease (including neonatal screening) and creation of a panel for DNA-diagnostics and for determining the disease course to a considerable extent. It also presents information on the prospects of gene therapy development and the first results of clinical studies.

Key words: mucoviscidosis, history, genetics, spread, register, infection, complications.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (6): 53–60)

продолжительность жизни больных в развитых странах преодолела 45-летний рубеж. Все чаще клиницистам приходится сталкиваться с рядом таких новых проявлений и осложнений, как сахарный диабет, васкулиты, артропатии, остеопороз, проблемы репродуктивной сферы. Несмотря на постоянное совершенствование лечения и реабилитации больных МВ, уровень выживаемости и в развитых странах вышел на плато. Требуется серьезное переосмысление сложившейся ситуации в региональных центрах, поиск резервов для ранней диагностики заболевания, профилактики и своевременной терапии поражения легких, организации междисциплинарного подхода к решению проблемы.

Исторически определенный вклад в изучение МВ внесли отечественные ученые и специалисты. Родоначальниками идеи серьезного исследования этой проблемы в бывшем СССР явились профессора С.В. Рачинский и В.К. Таточенко, которые в 1967 г. запланировали тему кандидатской диссертации Н.И. Капанову по изучению распространенности, клинко-функциональных признаков, особенностей течения МВ. Эта работа, которая носила поисковый характер, была успешно завершена в 1970 г. и отмечена именной премией М.С. Маслова (АМН СССР).

В дальнейшем стали проводиться разнонаправленные исследования не только в Москве (в НИИ педиатрии АМН СССР) и Ленинграде (в НИИ пульмонологии под руководством проф. Т.Е. Гембицкой), но и ряде других крупных научных центров России и союзных республик бывшего СССР.

В 1974 г. была издана первая в Советском Союзе монография «Муковисцидоз у детей» (авторы С.В. Рачинский, В.К. Таточенко, Н.И. Капанов).

В 1977 г. издается совместная (советско-югославская) монография под редакцией акад. М.Я. Студеникина и проф. С. Шичевича (СФРЮ), в которой были отражены особенности поражения бронхолегочной системы и ряда других жизненно важных органов и систем у детей, больных МВ.

В 1985 г. была выпущена монография Н.И. Капанова и С.В. Рачинского по МВ, где обобщены результаты многолетних научных исследований и клинических наблюдений на достаточно большой популяции детей с МВ. В эти же годы в НИИ педиатрии успешно выполнены серьезные исследования в области МВ (Р.Г. Артамонов, Э.Б. Брюм, Б.А. Марков, О.Ф. Лукина, И.К. Волков, В.И. Сербин, З.М. Михайлова, Р.А. Добровольская, Е.В. Середа, Л.Л. Нисевич и др.). Совместные усилия ученых дали впечатляющие результаты, которые не потеряли своей актуальности и в настоящее время.

В более поздний период глубже стали изучаться вопросы патоморфологических и патофизиологических особенностей, микробиологического статуса, иммунологических, микроциркуляторных, сердечно-сосудистых нарушений при МВ (К.К. Примбетов, М.Я. Ниязова, А.Б. Абилов, М.Г. Георгобиани, И.Е. Турина, Л.А. Петросян).

Особенно следует отметить серьезные исследования в области поражения желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (Н.Ю. Каширская), а также необходимости и клинко-функциональной эффективности кинезитерапии (О.И. Симонова).

Практически в эти же годы проводятся исследования по проблеме МВ у взрослых, как в Санкт-Петербурге (Т.Е. Гембицкая и ее ученики Л.А. Желенина, А.Г. Черменский, Л. Ковалёва и др., а также В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко и др.), так и в Москве под руководством акад. А.Г. Чучалина (Л. Кронина, Е.Л. Амелина,

С.А. Красовский, В.А. Самойленко, М.В. Самсонова, А.Л. Черняев, А.В. Черняк, С.Н. Авдеев и др.).

Муковисцидоз стал изучаться пульмонологами, гастроэнтерологами, генетиками в других городах России (Е.А. Сироткин, Н.И. Романенко, В.В. Чикунов, М.М. Чепурная, А.Ф. Неретина, Д.Ф. Сергиенко, Е.Т. Ягубянц, Л.В. Ульянова, М.А. Скачкова, Э.Н. Ахмадеева, И.К. Ашера, Е.И. Кондратьева, Л.П. Назаренко, О.Н. Одинокова, Т.В. Симанова, С.А. Шадрин и др.).

Начиная с 1992 г. стали интенсивно изучаться генетические особенности МВ в нашей стране (Е.К. Гинтер, Н.В. Петрова, В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, С.А. Красовский, О.И. Голубцова, С.Л. Кожевникова, Г.В. Павлов и др.).

В настоящее время в России создана сеть из 57 региональных центров для диагностики и лечения детей и 10 центров для взрослых больных МВ. В большинстве из них создаются регистры, включающие эпидемиологические показатели, информацию об основных диагностических критериях и первых симптомах заболевания, текущие показатели нутритивного и инфекционного статуса, параметры легочной функции, частоту обострений, наличие осложнений, а также объем базисной терапии.

Регистр больных позволяет представить наиболее значимые симптомы, которыми манифестирует заболевание. Помимо традиционных респираторных проявлений, признаков мальабсорбции и ассоциированного с ней низкого нутритивного статуса клинически значимыми являются хронические, особенно полипозные, риносинуситы, выпадение прямой кишки, электролитные нарушения у детей раннего возраста, нередко проявляющиеся жизнеугрожаемым снижением уровней калия, натрия, хлоридов.

В региональных центрах осуществляется активная диагностика, лечение, медико-социальная адаптация больных МВ, созданы общественные родительские организации, включающие как специалистов, так и взрослых больных МВ.

В большинстве стран Европы и Северной Америки распространенность МВ составляет от 1:2000 до 1:4000 новорожденных. В разных регионах России отмечается более низкая частота — 1:4800–1:14000 новорожденных, что может объясняться влиянием смешения славянской и финно-угорской популяций в ходе формирования русской народности [1, 2]. Следует отметить, что в России у значительной части больных муковисцидоз до недавнего времени не диагностировался, или диагноз ставился в поздние сроки.

С включением в 2007 г. МВ в программу обязательного неонатального скрининга отмечается значительное улучшение диагностики заболевания в России. Больным, выявленным в ходе неонатального скрининга, адекватная терапия назначается раньше, чем в случае диагностики на основании клинических симптомов. Кроме того, неонатальный скрининг позволяет уменьшить стресс для родителей больного ребенка, связанный с отложенным диагнозом. Скрининг предполагает и возможность раннего генетического консультирования (до зачатия следующего ребенка), что сможет повлиять на репродуктивное поведение супругов и их родственников. Так, после введения скрининговой программы во Франции (провинция Бретань) произошло снижение частоты МВ среди новорожденных на 15–30%. Внедрение неонатального скрининга в нашей стране (Москва, Санкт-Петербург, Воронеж, Кемерово, Чебоксары, Ярославль и др.) способствовало ранней диагностике МВ: с 45 до 70% увеличилось количество больных, которым диагноз был установлен в возрасте до 1 года.

За период 2006–2013 гг. в нашей стране обследовано более 11 млн новорожденных. Заболеваемость МВ в России составляет 1:10498 новорожденных [1]. Однако, по нашему мнению, в случае отсутствия общепопуляционного охвата новорожденных, скрининг неминуемо утратит свое профилактическое значение.

Муковисцидоз характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений, частично объясняемой большим числом мутаций в гене *CFTR* (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>), по-разному влияющих на функцию белка *CFTR*. В зависимости от механизма, нарушающего функцию белка *CFTR*, мутации гена *CFTR* разделяют на 6 классов (табл.) [3]. Мутации I–III класса гораздо более серьезно нарушают функцию белка *CFTR*, чем мутации IV–VI класса, и ассоциированы с классическим МВ.

Наличие двух мутаций I, II и III классов в гомозиготном или компаундном состоянии всегда ассоциируется с панкреатической недостаточностью, эти мутации называют тяжелыми в отношении нарушения функции поджелудочной железы. У больных с сохранной остаточной функцией поджелудочной железы имеется, по крайней мере, одна мутация IV, V или VI класса, эти мутации называют мягкими, т.е. мягкие мутации доминируют над тяжелыми в отношении панкреатического фенотипа [4, 5].

В настоящее время известно, что наличие мутаций I или II класса на обеих хромосомах ассоциируется также с более тяжелым поражением легких и меньшей продолжительностью жизни [1, 5, 6].

В московском центре изучен спектр и относительная частота мутаций в гене *CFTR* в обширной выборке больных МВ (776 человек) из разных регионов России. К диагностически значимым мутациям были отнесены: F508del (54,2%), *CFTR*dele2,3 (21kb) (7,2%), 2143delT (2,1%), W1282X (2,0%), N1303K (1,9%), 3849+10kbC>T (1,9%), 2184insA (1,7%), G542X (1,3%), 1677delTA (0,8%), 3821delT (0,8%), R334W (0,7%), L138ins (0,6%) и 394delTT (0,5%). Доля неидентифицированных мутаций составила 23%. Различия спектров мутаций и частоты заболевания вносят определенные сложности в разработку протоколов ДНК-диагностики МВ и генетического консультирования населения разных этнических групп в различных регионах. Хотя вариабельность клинического течения МВ, несомненно, обусловлена многочисленностью генотипов, но различия в течении заболевания у больных с одинаковыми мутациями (в частности, у сибсов) предполагают влияние на клиническую картину МВ многих факторов: *CFTR*-мутаций, модифицирующих вариантов как в гене *CFTR*, так и в других генах, также велико и влияние факторов окружающей среды, включая терапию [5, 7, 8].

В течение первого года жизни или позднее, часто после вирусной инфекции, снижающей эффективность локальных механизмов противомикробной защиты, нижние отделы респираторного тракта колонизируются большим количеством различных патогенных микробов [1, 9, 10].

Рост бактерий в бронхиальном дереве у больных МВ индуцирует значительный выброс нейтрофилов, и в ответ на воспаление возрастает экспрессия провоспалительных цитокинов IL 1 β , фактора некроза опухоли α , IL 6, IL 8. Транскрипция провоспалительных цитокинов, как недавно было показано, регулируется ядерным фактором NF- κ B и транскрипционным фактором белка активатора AR1. Повышенная экспрессия этих цитокинов сопровождается уменьшением экспрессии IL 10 — противовоспалительного фактора [3, 11–25]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов стимулирует мобилизацию нейтрофилов и их скопление в бронхолегочной системе. Дериваты этих гибнущих нейтрофилов — эластаза, протеаза, оксидазы и цитокины — могут непосредственно разрушать легочные структуры, воздействуя на эластин и структурные белки. Кроме того, эластаза нейтрофилов — потенциальный стимулятор продукции IL 8 и бронхиального секрета. Клиническим проявлением порочного круга обструкция — инфекция — воспаление — повреждение тканей легких является прогрессирующее снижение функциональных показателей респираторной функции [1, 6, 26, 27].

Выраженное воспаление определяется уже у 1/3 больных МВ грудного возраста. В настоящее время компьютерная томография высокого разрешения признается более чувствительным и доступным методом для выявления таких структурных нарушений при МВ, как утолщение стенок бронхов, кисты, бронхоэктазы и ателектазы [1].

План ведения больных МВ предусматривает их активное диспансерное наблюдение, лекарственное обеспечение и лечебно-реабилитационные мероприятия с внедрением современных технологий. При правильной организации лечебного процесса ведение многих больных МВ может осуществляться амбулаторно, без нарушения их обычного образа жизни.

Для контроля состояния больных МВ, в том числе новорожденных без клинических проявлений заболевания, необходимо регулярное наблюдение специалистами центра муковисцидоза.

Обязательными составляющими лечения больных МВ являются антимикробная терапия, заместительная терапия препаратами поджелудочной железы, лечебная физкультура (физио-, кинезитерапия), диетотерапия, муколитическая и витаминотерапия, лечение осложнений МВ.

Сравнение объема и характера базисной терапии с европейскими центрами, демонстрирующими более высокую выживаемость пациентов, позволяет выявить основные тенденции и слабые стороны в стратегии лечения МВ. Охват больных заместительной терапией панкреатическими ферментами соответствует количеству больных с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы (92,7%). Существенно более широкое назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) объясняется иными критериями для ее назначения. Согласно большинству международных

Таблица. Классы мутаций в гене *CFTR*

Класс	Патологический процесс	Мутации
I	Нарушение синтеза протеина	G542X, W1282X, R553X, 621+1C>T, 2143delT, 1677delTA
II	Нарушение процессинга или транспорта белка	F508del, N1303K, I507del, S549I, S549R
III	Нарушение регуляции	G551D, G1244E, S1255P
IV	Снижение проводимости	R334W, R347P, R117H
V	Снижение уровня нормальных молекул белка или РНК	3849+10kbC>T, A455E, IVS8(5T), 1811+1,6kbA>G
VI	Снижение стабильности протеина	S1455X

рекомендаций, УДХК показана при обнаружении двух или более эпизодов последовательного повышения трансаминаз [4, 5]. Мы склонны к более раннему назначению препарата, даже при отсутствии клинико-лабораторных признаков поражения печени [9]. Подобный подход кажется нам оправданным, поскольку у ряда больных, даже при осложненном портальной гипертензией циррозе, мы не наблюдали повышения уровня трансаминаз. Показанием для назначения УДХК является обнаружение первых ультразвуковых признаков холестаза, а именно повышение эхогенности паренхимы печени [27–30]. Несмотря на наблюдаемый нами и описываемый в литературе обратимый (под влиянием терапии) характер таких изменений, как жировой гепатоз и холестаз, раннее назначение УДХК не привело к снижению числа больных с циррозом печени в популяции.

Использование ингаляционных антисинегнойных антибиотиков не соответствует количеству больных с хронической инфекцией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*, и обеспечивает только от 30 до 50% потребности в силу проблем регионального медикаментозного обеспечения. Между тем стратегия антибактериальной терапии в отношении выживаемости для больных МВ имеет первостепенное значение, что требует концентрации усилий врачей и общественных организаций на этой проблеме. Включение в базисную терапию макролидов в субтерапевтических дозах, в частности азитромицина, продиктовано противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Его влияние на частоту обострений хорошо доказано [7, 10]. Азитромицин в интермиттирующем режиме рекомендуется всем пациентам с хронической синегнойной инфекцией, однако, его более широкое использование ограничено низкой комплаентностью в связи с отсутствием быстрого, субъективно отчетливого эффекта.

Применение муколитических препаратов направлено на разжижение вязкого секрета и эффективное очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты. Несмотря на активное применение в практике традиционных муколитических препаратов при МВ (тиолы, амброксола гидрохлорид, физиологический раствор), препаратом выбора, безусловно, является генно-инженерный муколитик дорназа альфа (Пульмозим, Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария). Препарат вошел в утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 2 октября 2007 г. перечень лекарственных средств, закупаемых для лечения больных МВ в рамках программы «7 нозологий». Высокий процент использования препарата (89,5%) связан с его финансовой доступностью за счет средств федерального бюджета.

Доказана высокая клинико-функциональная эффективность и безопасность дорназы альфа у больных всех возрастов (начиная с первого месяца жизни), а также у пациентов в тяжелом состоянии, которым препарат может назначаться до 2 раз в сут. По данным зарубежных исследований, собственных клинических наблюдений и специальных исследований, дорназа альфа обладает важными немуколитическими эффектами и показана также больным, находящимся на генной терапии. Положительный опыт применения препарата у детей с 2-месячного возраста в Российском центре МВ, ряде региональных центров, а также данные научных публикаций позволили расширить возрастные рамки применения дорназы альфа и использовать препарат у больных, выявленных в ходе неонатального скрининга [26, 27]. Такое широкое и раннее назначение генно-инженерного муколитика позволит в дальнейшем оценить эффектив-

ность его длительного применения в отношении обычного снижения легочной функции, профилактики колонизации синегнойной инфекции, уменьшения числа обострений.

Бронхолитические препараты в составе базисной терапии представлены в существенно меньшем объеме в сравнении с европейскими центрами. Тактика наших специалистов базируется на использовании бронхолитиков только у больных с обратимым компонентом обструкции или у тех, кто испытывает субъективное улучшение бронхиальной проходимости после ингаляции β_2 -агониста короткого действия.

Характер микробиологической флоры за последнее десятилетие претерпел существенные изменения. Наиболее распространенными являются *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *P. aeruginosa*. В настоящее время отмечается увеличение числа больных, инфицированных другой грамотрицательной флорой: *Stenotrophomonas maltophilia* (3%), *Acinetobacter* (1%), *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans* (2%), *Ralstonia pickettii* (1%), *Burkholderia cepacia* (4%), грибами, включая *Aspergillus*, *Nontuberculous mycobacteria* и др.

В структуре неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов ведущая роль принадлежит *P. aeruginosa*. Обнаружение других видов псевдомонад, которые не являются патогенными для человека (*Pseudomonas putida* и *Pseudomonas fluorescens*), может быть связано с ошибочной идентификацией других представителей неферментирующей грамотрицательной флоры, например *A. xylosoxidans*. Это требует регулярного проведения контроля качества региональных лабораторий и использования референсных лабораторий во избежание диагностических ошибок. В одном образце мокроты возможна идентификация до 3 морфотипов *P. aeruginosa*, различающихся по чувствительности к антибиотикам: планктонный, микроколониальный и мукоидный. Рост антибактериальной резистентности является характерной чертой последних лет. Уровень резистентности синегнойной палочки к препаратам зависит и от микробиологического статуса пациентов (первичный высеv или хроническая инфекция). Высокая чувствительность штаммов при первичном высеvе *P. aeruginosa* с высокой степенью вероятности позволяет предположить колонизацию внешнесредовых микроорганизмов в отличие от хронически инфицированных пациентов, у которых резистентность возрастает с течением времени и объема проводимой антисинегнойной терапии. Установлена прямая связь сроков первичного высева *P. aeruginosa* от посещения детских учреждений, а также от частоты и длительности госпитализаций, что позволяет сделать однозначные выводы относительно ужесточения показаний для нахождения в стационарах и воспитания детей младшего возраста в детских коллективах. Прямая корреляция резистентных штаммов *P. aeruginosa*, обнаруженных у больных при первичном высеvе с частотой и длительностью пребывания в условиях стационара, лишний раз убеждает в необходимости более взвешенного подхода к терапии пациентов с колонизацией *S. aureus* и определения показаний к госпитализации. У больных, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, уровень резистентности существенно более высок и продолжает расти со временем. По всей вероятности, это связано с массивной и пролонгированной антибактериальной терапией.

В последние годы особую опасность представляет инфицирование *B. cepacia*, которая достоверно ухудшает состояние больного и его прогноз. По данным ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (Москва), в 2009 г. в мокроте взрослых больных МВ *B. cepacia* была обнару-

жена в 10,6% случаев, в то время как в 2007 г. — лишь в 1,1% всех образцов мокроты [6]. Такой стремительный рост был обусловлен поступлением уже инфицированных пациентов из педиатрической клиники, перекрестным инфицированием между взрослыми пациентами, а также распространением инфекции в региональных центрах. Всего за период 2005–2010 гг., согласно регистру больных, наблюдаемых в Московском центре МВ взрослых, из 237 пациентов в возрасте 17–44 лет у 44 (18,6%) было выявлено наличие *B. ceracia*. Таким образом, число больных, инфицированных *B. ceracia*, в России стремительно растет. В связи с распространением *B. ceracia* стандарты госпитализации и амбулаторного лечения больных должны быть пересмотрены.

Среди неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов отмечается рост *S. maltophilia* и *A. xylosoxidans*. Хроническая инфекция, ассоциированная с иммунным ответом на *S. maltophilia*, является предиктором более частых обострений, но не оказывает существенного негативного влияния на легочную функцию [31, 32]. Для *S. maltophilia* характерной является спонтанная эрадикация. Спецификой клинических штаммов этого вида является природная устойчивость к большинству современных антимикробных препаратов широкого спектра действия. Считается, что больные МВ инфицированы уникальными штаммами *S. maltophilia*, и передача их от пациента к пациенту невозможна [33]. Однако, мы наблюдали многолетний высев у субсов *S. maltophilia* со сходной антибактериальной чувствительностью, что даже при отсутствии молекулярно-генетического типирования подвергает сомнению это утверждение.

Особенностью *A. xylosoxidans* являются трудности фенотипирования, нередко отмечается ошибочная идентификация других представителей неферментирующей грамотрицательной флоры, особенно *B. ceracia complex*, что требует эскалации мер по контролю над инфекцией [32]. Хроническая колонизация *A. xylosoxidans* сопровождается выраженным воспалительным ответом и ухудшением клинико-функциональных показателей, сходных с таковыми при хронической синегнойной инфекции. Способностью микроорганизмов формировать биопленку объясняются неудачи их эрадикации из организма на фоне антибактериальной терапии [8, 33]. Общим для обоих микроорганизмов является их высокий уровень резистентности к антибактериальным препаратам и обнаружение после курса внутривенной антисинегнойной терапии, проведенного в условиях стационара.

Последнее обстоятельство послужило причиной поиска нозокомиальных источников инфицирования. Так, например, в Ярославском региональном центре МВ было проведено специальное обследование, которое показало, что стоки раковин и туалеты являлись средой обитания неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов. Не стали исключением оборудование в зале для кинезитерапии (жилет для высокочастотной осцилляции грудной клетки) и руки персонала. Важным служит тот факт, что забор смывов осуществлялся после обработки оборудования в соответствии с предписаниями СанПиНа и мытья рук проточной водой с мылом. Обнаружение в 2 случаях сходной антибактериальной чувствительности микроорганизмов, идентифицированных у пациентов и в смывах с госпитального оборудования, позволяет предположить возможность внутрибольничного инфицирования. Отсутствие молекулярно-генетического типирования возбудителей не позволяет считать это положение доказанным, однако и не умаляет необходимости ужесточения мер инфекционного контроля в отношении больных

МВ. Использование зала лечебной физкультуры не только для совместных, но и индивидуальных занятий пациентов с МВ без соответствующей обработки после каждого больного является недопустимым. Жилеты для проведения экстрапульмональной перкуссии также должны быть строго индивидуальными. Обнаружение *S. maltophilia* и *A. xylosoxidans* в госпитальных источниках и их идентификация в мокроте после проведенных курсов антибактериальной терапии в отношении *P. aeruginosa* позволяет предположить внутрибольничный путь инфицирования и требует пересмотра гигиенических стандартов.

Информации о значении нетуберкулезных микобактерий для больных МВ достаточно много, в то же время данные литературы о туберкулезной инфекции при МВ чрезвычайно скудны. Более того, существует мнение, что больные МВ резистентны к заболеванию туберкулезом. Это связывают с повышенным содержанием гиалуроновой кислоты в слизистой оболочке бронхов у гетеро- и гомозиготных носителей гена МВ. В то же время наличие очевидных факторов риска для развития туберкулеза, прежде всего нарушенный мукоцилиарный клиренс, частая необходимость приема системных кортикостероидов, сахарный диабет, эпидемиологическая ситуация в России, заставили уделить этому вопросу более пристальное внимание. Опрос ведущих сотрудников российских региональных центров позволил получить информацию еще о восьми больных МВ, заболевших туберкулезом. Причем в четырех случаях больные имели яркие клинические симптомы тяжелого обострения, а рентгенологическая картина характеризовалась диссеминацией. В двух случаях исход был летальным. Микобактерии были обнаружены при микроскопии уже на аутопсии. Одновременно мы получили информацию о трех больных МВ, заболевших туберкулезом, от французских коллег. Во всех случаях был получен положительный результат противотуберкулезной терапии.

Обобщая полученные данные, следует отметить, что туберкулезу подвержены прежде всего подростки и молодые взрослые пациенты. Средний возраст составлял $18 \pm 5,5$ лет. Определяющим во всех случаях было заключение микробиологической лаборатории. Особенностью российских больных, в отличие от французских, является мультирезистентность штаммов выделенных микобактерий. Вероятно, это связано с инфицированием палочками от больных, получавших лечение противотуберкулезными препаратами. Нельзя исключить роль высокой распространенности ВИЧ-инфекции, больших эмиграционных потоков с дефицитом адекватного лечения. Вероятна и роль длительного приема антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью (аминогликозиды, фторхинолоны). Мы допускаем возможность неадекватной терапии латентной туберкулезной инфекции. Следует признать, что туберкулез действительно не часто встречается при МВ, однако он может быть потенциально опасным осложнением, и в этой связи пренебрегать бактериологическим исследованием мокроты на *M. tuberculosis*, особенно у подростков в странах эпидемиологически неблагополучных, представляется опрометчивым.

МВ — заболевание, влияющее на процессы минерализации костной ткани. В настоящее время коррекция дефицита витамина D в российских центрах у больных МВ проводится эмпирически, без учета содержания его в сыворотке, что не позволяет контролировать его компенсацию и своевременную коррекцию. Ситуация осложняется еще и тем, что специфические клинические симптомы, даже при наличии выраженного дефицита,

обычно отсутствуют, в то время как все международные рекомендации по дозированию витамина D на сегодняшний день основываются на его сывороточной концентрации. В рутинной практике при отсутствии возможности ежегодного мониторинга уровня витамина D в сыворотке отправными точками для подбора дозы являются возраст и время года. Усилия, направленные на увеличение минеральной плотности костной ткани, особенно важны в процессе роста — в детстве и юности. Подходы, направленные на максимизацию физических упражнений, увеличение количества употребляемых молочных продуктов, являются вполне оправданными. Очевидно, что, несмотря на отсутствие клинических проявлений панкреатической недостаточности, больные МВ требуют дополнительной дотации витамина D. Для уточнения выраженности дефицита витамина требуется контроль его уровня в сыворотке. Характерной особенностью пациентов с МВ являлся гипогонадизм и поздний пубертат, что служит еще одним фактором риска снижения минеральной плотности кости.

Включение остеоденситометрии с подросткового возраста в алгоритм обследования больных является обоснованным. Снижение минерализации костной ткани может свидетельствовать о тяжести течения заболевания.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта при МВ многообразны. Определяющей с раннего возраста является внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, обусловленная первичным генетическим дефектом. Оценка функционального состояния органа на сегодняшний день проводится на основании определения уровня панкреатической эластазы-1 (Э1) в стуле. Больные с выраженной панкреатической недостаточностью имеют содержание Э1 в кале менее 100 мкг/г. Клинические признаки дефицита панкреатических ферментов отсутствуют в случае, если уровень Э1 превышает 200 мкг/г. В этом случае пациенты являются гетерозиготами по мягким мутациям, таким как 3849+10kbC>T, E92K, 3272–16T>A. Этот факт лишь раз подтверждает корреляцию фенотипа сохранной функции поджелудочной железы с определенным генотипом, а также с высокой степенью вероятности позволяет ориентировать генетиков на поиск определенных мягких мутаций в случае преобладания респираторных симптомов. В то же время такие больные не застрахованы от медленного развития хронического панкреатита [8].

Частота и тяжесть изменений в печени у больных МВ нарастают с увеличением продолжительности жизни. Ранняя их диагностика приобретает особую актуальность, т.к. имеются литературные данные об обратимом характере изменений (таких как жировой гепатоз, холестаз) под влиянием терапии [36, 37]. По данным различных авторов, мультинодулярный цирроз печени развивается в 5–20% случаев. Первые признаки холестатических изменений (по данным ультразвукового исследования), превышение референсных значений щелочной фосфатазы служат основанием для ее назначения. Наиболее эффективным методом профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода является их лигирование, но для пациентов детского возраста из России доступность этого метода представляет определенные проблемы.

Муковисцидоз явился одним из первых заболеваний, при котором начались разработки генной терапии. В настоящее время полная замена мутантного гена нормальной копией пока невозможна, однако, идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок MBTP таким образом, что его функция

приближается к нормальной. Возможность терапевтических мероприятий способами, определяемыми классом мутации, в настоящее время является горячей темой для обсуждения. Оценка эффективности модуляторов MBTP основана на определении способности молекул увеличивать количество белка MBTP на поверхности эпителиальной клетки и/или усиливать его функцию. Фармакологическое моделирование ионного транспорта возможно с использованием так называемых корректоров и потенциаторов [38–39].

Многообещающим агентом, позволяющим корректировать дефект процессинга MBTP, вызванного мутацией F508del, являются молекулы VX-809 и VX-661 [11–17]. Логика такой комбинации понятна: белок CFTR перемещается к апикальной поверхности эпителиальной клетки и затем активируется потенциатором. Препарат VX-809, представляющий собой биодоступный при приеме *per os* F508del-корректор, прошел вторую фазу плацебо-контролируемого исследования в группе пациентов, гомозиготных по мутации F508del. В результате были продемонстрированы рост MBTP-активности и снижение хлоридов в потовой жидкости в группе, получающей препарат [13]. Комбинация VX-809 и VX-661 с ивакафтором проходит исследование у больных с мутацией F508del [17–19].

В настоящее время активно изучается молекула PTC124 (аталурен), способствующая считыванию преждевременно усеченных кодонов в CFTR PHK. Результаты недавнего 12-недельного исследования аталурена (PTC124) у 19 пациентов, носителей как минимум одной нонсенс-мутации, показали времязависимое повышение активности MBTP, улучшение клинико-функциональных показателей и хорошую переносимость препарата [20, 21]. В настоящее время проводится 3 фаза клинических исследований. MBTP — не единственный канал эпителиальной клетки, ответственный за поддержание уровня и состава жидкости, покрывающей эпителий. Существуют альтернативные хлорные каналы, включая кальцийзависимый и P2Y-рецептор, активируемый аденозинтрифосфатом [21, 25].

Два препарата оказались в поле зрения исследователей: денуфозол, стимулирующий секрецию хлоридов [22–24], и ланковутид (Molī1901), продемонстрировавший улучшение разности назальных потенциалов при нанесении на слизистую оболочку носа [3]. Помимо исправления дефекта ионного транспорта за счет усиления секреции хлоридов через Ca-активируемые хлорные каналы дефуназол ингибирует абсорбцию натрия, воздействуя на эпителиальные Na-каналы, стимулирует усиление частоты биения ресничек. Проведенные на сегодняшний день исследования позволяют предполагать, что денуфозол способен замедлить снижение легочной функции у больных МВ. Улучшение клинического статуса, выживаемости больных МВ являются и результатом развития терапевтических стратегий, основанных на понимании молекулярного механизма МВ.

Таким образом, системная дисфункция экзокринных желез, представляющая результат мутаций в гене MBTP, приводит к мультиорганному поражению организма, требующему междисциплинарного подхода к определению тактики и стратегии лечения пациентов. Ранняя диагностика, эффективные профилактические меры, направленные на поддержание нутритивного и респираторного статуса, предупреждение осложнений, контроль инфекционного процесса дыхательных путей позволят достичь уровня продолжительности жизни больных МВ и ее качества в развитых странах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капранов Н.И. Современные аспекты муковисцидоза. Сборник трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва. 2012; 163: 12–15.
- Голубцова О.И., Кожевникова С.Л., Красовский С.А. Особенности распределения мутаций среди больных муковисцидозом в Чувашии. Сборник трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва. 2012; 165: 143.
- Accurso F. The Tiger-1 clinical trial on denufosal in cystic fibrosis. *Ped Pulmonol*. 2008; 31: 191.
- Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun; 10 (2): S29–36. Review.
- Paediatric protocol for CF related liver disease «Cystic Fibrosis in children and adults» The Leeds Method of Management. *St James's University Hospital, UK*. November 7, 2008. P. 253.
- Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Никонова В.С., Воронкова А.Ю. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология*. 2012; 3: 61–65.
- Saiman L., Anstead M., Mayer-Hamblett N. et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303: 1707–1715.
- Dumo C., Corey M., Zielenski J. et al. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1857–64.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Детская гепатология: поражение печени при муковисцидозе. М.: Династия. 2009; (гл. 24): 404–414.
- Saiman S., Marshall B.C., Meyer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 1749–1756.
- Proesmans M., Vermeulen F., De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur J Pediatr*. 2008; 167 (8): 839–49.
- Van Goor F., Hadida S., Grootenhuis P.D., Burton B., Cao D., Neuberger T., Turnbull A., Singh A. 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.
- Ramsey B.W., Davies J., McElvaney N.G., Tullis E., Bell S.C., Drevinek P., Griese M., McKone E.F., Wainwright C.E., Konstan M.W. et al. CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1663–1672.
- Flume P.A., Liou T.G., Borowitz D.S., Li H., Yen K., Ordonez C.L., Geller D.E. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest*. 2012.
- Van Goor F., Hadida S., Grootenhuis P.D., Burton B., Stack J.H., Straley K.S., Decker C.J., Miller M., McCartney J. et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011, 108 (46): 18843–18848.
- Cain C. Cystic fibrosis two-step. *SciBX*. 2012; 5 (8). Doi: 10.1038/scibx2012192.
- Study of VX-809 alone and in combination with VX-770 in cystic fibrosis (CF) patients homozygous or heterozygous for the F508del-CFTR mutation. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225211?term=ivacaftor&intr=ivacaftor&rank=4>
- Study of VX-661 alone and in combination with VX-770 in subjects homozygous to the F508del-CFTR mutation. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01531673?term=ivacaftor&intr=ivacaftor&rank=2>
- Kerem E., Armoni S., Hirawat S. et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet*. 2008; 372: 719–727.
- Sermet-Gaudelus I., Boeck K.D., Casimir G.J., Vermeulen F., Leal T., Mogenet A., Roussel D., Fritsch J. et al. Ataluren (PTC124) induces cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression and activity in children with nonsense mutation cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182 (10): 1262–1272.
- Kerem E., Hirawat S., Armoni S., Yaakov Y., Shoseyov D., Cohen M., Nissim-Rafinia M., Blau H., Rivlin J., Aviram M. et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet*. 2008; 372 (9640): 719–727.
- Erlinge D. P2Y receptors in health and disease. *Adv Pharmacol*. 2011; 61: 417–439.
- Grasemann H., Stehling F., Brunar H. et al. Inhalation of moli1901 in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2007; 131: 1461–1466.
- Accurso F.J., Moss R.B., Wilmott R.W., Anbar R.D., Schaberg A.E., Durham T.A., Ramsey B.W. TIGER-1 Investigator Study Group: Denufosal tetrasodium in patients with cystic fibrosis and normal to mildly impaired lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011, 183 (5): 627–634.
- Ratjen F., Durham T., Navratil T., Schaberg A., Accurso F.J., Wainwright C., Barnes M., Moss R.B. the TIGER-2 Study Investigator Group. Long term effects of denufosal tetrasodium in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012. 11 (6): 539–549.
- Шелепнева Н.Е., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д. и др. Клиническое значение дорназы альфа (Пульмозим) в комплексной терапии детей раннего возраста, страдающих муковисцидозом. *Фарматека*. 2009; 6: 1–4.
- Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва. 2001. 22 с.
- Симонова О. И., Соловьева Ю.В., Васильева Е. М. Муколитик с противовоспалительными свойствами для детей с муковисцидозом: дорназа альфа. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 6: 85–90.
- Сурков А.Н., Геворкян А.К., Вашакмадзе Н.Д., Томилова А.Ю., Симонова О.И. Возможность неинвазивной диагностики стадий фиброза печени в педиатрии. Сборник материалов первой Всероссийской научной конференции молодых учёных-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века». 6-7 декабря. Москва, 2012. – 68-69 с.
- Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва. 2001. 46 с.
- Dobbin C.J., Bye P. Management of an older patient with S. maltophilia: is it an emerging pathogen in cystic fibrosis? *Intern Med J*. 2001; 31: 499–500.
- Liu L., Coenye T., Burns J.L. et al. Ribosomal DNA-Directed PCR for identification of *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylosoxidans* recovered from sputum samples from cystic fibrosis patients. *J Clinical Microbiology*. 2002; 40 (4): 1210–1213.
- Amoureux L., Bador J., Siebor E., Taillefumier N. et al. Epidemiology and resistance of *Achromobacter xylosoxidans* from cystic fibrosis patients in Dijon, Burgundy: First French data. *J Cystic Fibrosis*. 2012; 11 (4): 305–311.
- Mantovani R.P., Levy C.E., Esteves C.Z., Ribeiro J.D., Ribeiro A.F., Bernardi D.M., Yano T. Virulence properties of *Achromobacter xylosoxidans*: cytotoxic activity, interleukin production, biofilm formation and invasion. *J Cystic Fibrosis*. 2010 Jun; 9 (Suppl. 1): S35.
- Ашеров И.К., Фейгельсон Ж., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Муковисцидоз и туберкулез. *Пульмонология*. 2012; 4: 34–39.
- Colombo C., Crosignani A., Battezzati M. Liver involvement in cystic fibrosis. *J Hepatol*. 1999; 31: 946–954.
- Strandvik B. Hepatobiliary disease in Cystic fibrosis. Diseases of the liver and biliary system children (ed. D.A. Kelly). *Blackwell Science Ltd., London. UK*. 1999. P. 141–156.
- Castellani C., Cuppens H., Macek M.Jr., Cassiman J.J., Kerem E., Durie et al. Использование и интерпретация анализа мутаций при муковисцидозе в клинической практике. *Европейский консенсус*. 2009. С. 1–28.
- Kerem E. Mutation specific therapy in CF. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7 (1): 166–169.