

выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях *in vitro* // Кишечная микрофлора. Сборник научных статей. – 2012. – № 1. – С. 11–15.

3. Дармов И. В., Чичерин И. Ю., Погорельский И. П., Лундовских И. А. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в условиях *in vitro*, имитирующих процесс пищеварения у человека // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. – 2011. – № 3. – С. 6–11.

4. Урсова Н. И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике: Руководство для врачей. – М., 2013. – 243 с.

5. Beyer G., Heimer-Bau M. et al. Impact of moxifloxacin versus claritromycin on normal oropharyngeal microflora // Eur. j. clin. microbiol. inf. dis. – 2000. – № 7. – P. 548–450.

6. Dethlefsen L., Eckburg P. B., Bik E. M., Relman D. A. Assembly of the human intestinal microbiota // Trends ecol evol. – 2006. – № 21. – P. 517–523.

7. Hviid A., Svanstrom H., Frisch M. Использование антибиотиков и воспалительные заболевания кишечника у детей // Gut. – 2011. – № 60. – P. 49–54.

8. Mundy L. M., Sahm D. F., Gilmore M. Relationships between Enterococcal virulence and antimicrobial resistance // Clin. microbiol. rev. – 2000. – № 4. – P. 513–522.

9. Vollard E. J., Clasener H. et al. Influence of amoxicillin erythromycin and roxitromycin on colonization resistance and appearance of secondary colonization in healthy volunteers // J. antimicrob. chemotherapy. – 1987. – № 13. – P. 131–138.

Поступила 15.05.2014

**М. М. ХАЧИЯН¹, Е. И. КОНДРАТЬЕВА^{2,3}, С. А. КРАСОВСКИЙ⁴,
А. В. ЧЕРНЯК⁴, Е. И. КЛЕЩЕНКО^{1,2}, В. Ю. БРИСИН¹**

ХАРАКТЕРИСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ ПО ДАННЫМ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИСТРА ЗА 2011 ГОД

¹Отделение клинической фармакологии

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница»,

Россия, 350063, г. Краснодар, площадь Победы, 1; тел. 8 (861) 262-54-64. E-mail: dkkbfarm@mail.ru;

²кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

³научно-консультативный отдел муковисцидоза

Медико-генетического научного центра РАМН,

Россия, 115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1. E-mail: elenafpk@mail.ru;

⁴лаборатория муковисцидоза НИИ пульмонологии ФМБА,

Россия, 105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, 32. E-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Создание Российского регистра больных муковисцидозом и участие в программе Европейского регистра имеют важное значение для больных как в регионе, так и в стране. Результатом создания и ежегодного анализа данных регистра должно явиться понимание следующих принципиальных эпидемиологических показателей: число больных, в том числе умерших, численность, возраст пациентов, их распределение по полу. Анализ регистра больных показал, что доля детей и подростков преобладает над взрослыми (58 детей и 14 взрослых), средний возраст пациентов ниже других регионов страны и мира. Клинико-лабораторные особенности муковисцидоза в Краснодарском крае показали рост осложнений заболевания и инфицированности *Pseudomonas aeruginosa* с возрастом. Общее количество выявленных мутаций – 7, что составило 75%. Результаты регистра ориентируют на принятие адекватных организационных, медицинских и социальных мер при работе с пациентами, страдающими муковисцидозом.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, взрослые, регистр, мутации.

**M. M. KHACHIYAN¹, E. I. KONDRATIEVA^{2,3}, S. A. KRASOVSKY⁴,
A. V. CHERNYAK⁴, E. I. KLESHENKO^{1,2}, V. Y. BRISIN¹**

**CHARACTERISTICS OF CYSTIC FIBROSIS IN THE KRASNODAR REGION
ACCORDING TO A EUROPEAN REGISTER FOR 2011**

¹ Department of clinical pharmacology GBUZ Children's regional clinical hospital QC, Russia, 350063, Victory square, 1; tel. 8 (861) 262-54-64. E-mail: dkkbfarm@mail.ru;

²department of pediatrics neonatology rate CPP and PPP,
medical university KubGMU Russian ministry of health,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina street, 4;

³scientific advisory department of cystic fibrosis
Medical genetics research center,
Russia, 115478, Moscow, Moskvorech'e street, 1. E-mail: elenafpk@mail.ru;

⁴laboratory of cystic fibrosis Institute of pulmonology, FMBA,
Russia, 105077, Moscow, 11- Parkovaya, 32. E-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Creation of the Russian register of patients with cystic fibrosis and participation in the program European register is essential for patients in the region and in the country. Result of creating and analyzing annual data register should be the understanding of the following fundamental epidemiological indicators: number of patients, including deaths, number, patient age, their sex distribution. Analysis of the register of patients showed that the proportion of children and adolescents dominates adults (58 children and 14 adults), the average age of the patients below the other regions of the country and the world. Clinical-laboratory features of cystic fibrosis in the Krasnodar region showed an increase in complications of the disease and *Pseudomonas aeruginosa* infection with age. Total number of mutations have been identified 7, which was 75%. Results register landmark adoption of adequate institutional, medical and social measures when working with patients suffering from cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, European register, genetics, infectious process, complications, therapy.

Введение

С 2006 г. в ряде регионов России, а с 1 января 2007 г. в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» во всех субъектах Федерации муковисцидоз (МВ) был включен в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу, наряду с фенилкетонурией, галактоземией, гипотиреозом и адреногенитальным синдромом. Цель неонатального скрининга на МВ заключается в идентификации пораженных новорожденных на максимально ранних этапах жизни. Новорожденным с МВ, выявленным при неонатальном скрининге, стандартная терапия может назначаться раньше, чем пациентам, у которых диагноз МВ устанавливается на основании клинических симптомов, и такая ранняя помощь может быть более полезной с клинической точки зрения [17–18]. Неонатальный скрининг способствовал увеличению лиц с диагнозом МВ и показал клиническую эффективность [1]. В странах, где частота муковисцидоза как при рождении, так и при перерасчете на единицу населения достаточно высокая, существуют национальные регистры больных муковисцидозом [9–16].

Практика ведения регистров пациентов в последнее время становится все более актуальной как в медицинском, так и в фармацевтическом сообществе. Повышенный интерес к регистрации пациентов с различными нозологиями обусловлен потребностью в информации о реальном клиническом течении различных заболеваний и в оценке безопасности применяемых медицинских технологий, а также в повышении эффективности лечения в условиях реальной клинической практики [8].

Необходимость ведения регистра больных муковисцидозом на общенациональном уровне очевидна. Это прежде всего оптимизация данных и унифицирование важнейшей клинической информации, касающейся больных муковисцидозом. Результатом создания и ежегодного анализа данных регистра должно явиться понимание следующих принципиальных эпидемиологических показателей: число больных, в том числе умерших, численность по регионам, возраст пациентов, их распределение по полу.

Аналогичного регистра в России пока еще нет, но очевидно, что необходимость его создания давно назрела. Прежде всего в нашей стране не известно общее число пациентов, а оценки экспертов разнятся в значительных пределах: от 2000 до 16 000 больных. Не известны возрастной состав больных, выживаемость и другие важнейшие эпидемиологические показатели. В Российской Федерации первый регистр больных муковисцидозом был создан в Московском регионе в 2010 г. [3]. Впервые в нашей стране регистр был создан согласно рекомендациям Европейского регистра (ECFSPR) и вошел в состав Европейского регистра.

Полученные эпидемиологические данные при создании регистров различных регионов страны будут способствовать изучению особенностей генетической и клинической характеристики больных муковисцидозом, позволят разрабатывать факторы риска развития состояний, угрожающих жизни, и прогнозировать течение заболевания, усовершенствовать стандарты диагностики, систему диспансеризации и реабилитации больных с целью увеличения продолжительности и

улучшения качества жизни пациентов с муковисцидозом.

Цель – на основе анализа регистра больных муковисцидозом Краснодарского края оценить клинико-лабораторные особенности муковисцидоза, генетический полиморфизм гена CFTR в Краснодарском крае для выработки новых решений в разработке мер профилактики осложнений заболевания, диспансеризации, улучшения качества и продолжительности жизни больных.

Материалы и методы исследования

На 31.12.2011 г. в Краснодаре и Краснодарском крае состояло на учете 72 пациента (40 мужского и 32 женского пола) с подтвержденным диагнозом МВ, установленным на основании клинической картины и данных положительной потовой пробы и/или генетического исследования. Больные наблюдались на базе двух стационаров: ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» и ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского».

Регистр больных муковисцидозом (база данных) заполняли согласно рекомендациям Европейского регистра (ECFSPR).

Количество детей составило 58 человек (до 1 года – 4 ребенка, с 1 до 3 лет – 13 детей, с 4 до 7 лет – 20 детей, с 8 до 10 лет – 5 детей, с 11 до 14 лет – 2 детей, подростков 15–17 лет – 12, взрослых (старше 18 лет) – 16 человек).

Ретроспективному анализу были подвергнуты выписки из амбулаторных карт и стационаров. Оценивали следующие клинические данные: возраст установления диагноза, уровень хлоридов пота при проведении потового теста, наличие легочных и внелегочных осложнений, функцию внешнего дыхания (у пациентов старше 6 лет в соответствии с критериями ERS/ATS), функцию поджелудочной железы оценивали на основании клинических симптомов (наличие или отсутствие

стеатореи), копрограммы и/или эластазы-1 кала (менее 200 мкг/г).

Генетическое исследование на поиск мутаций МВ было выполнено большинству пациентов в Кубанской межрегиональной медико-генетической консультации, функционирующей на базе краевой клинической больницы № 1 им. С. В. Очаповского, под руководством д. м. н. Е. А. Матулевич. Определяли аллельную частоту всех обнаруженных мутаций, а также идентифицировали степень тяжести генотипа: для «тяжелого» обязательно наличие мутации I–III класса, для «мягкого» – хотя бы одной мутации IV–V класса.

Статистическая обработка данных

Проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS (SPSS Inc., Чикаго, IL). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применялся t-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни. Для оценки различий категориальных переменных в подгруппах использовался χ^2 .

Результаты исследования

По данным популяционной выборки больных МВ Краснодарского края 2011 г., дети составили 61,1% (44 ребенка), подростки – 16,6% (12 человек), взрослые – 22,2% (16 человек), старше 30 лет больных не было (табл. 1).

Доля взрослых (старше 18 лет) составила 16 человек (22,2%). В детском возрасте самыми многочисленными были группы детей с 0 до 3 лет – 17 детей (23,6%) и с 4 до 6 лет – 13 детей (18%). Количество лиц мужского пола составило 56%, женского – 44%. Лица мужского пола преобладали в группах от 4–10 и от 15–17 лет.

Средний возраст больных равнялся 11,023 ± 7,8 года. Медиана возраста – 7,74 (0,42–29,55) года.

Таблица 1

Характеристика больных муковисцидозом по возрасту и полу, n=72 (%)

Возрастные группы	М	Ж	Итого
Всего	40 (56%)	32 (44%)	72 (100%)
0–3	9 (12,5%)	8 (11,1%)	17 (23,6%)
4–6	8 (11,1%)	5 (6,9%)	13 (18%)
7–10	8 (11,1%)	4 (5,5%)	12 (16,6%)
11–14	0	2 (2,7%)	2 (2,7%)
15–17	7 (9,72)	5 (6,9%)	12 (16,6%)
18–30	8 (11,1%)	8 (11,1%)	16 (22,2%)

Средний возраст постановки диагноза в группе больных МВ был $3,29 \pm 0,59$ года. Медиана возраста установления диагноза составила 0,83 (0,08–19,00) года. При этом у 2 (2,7%) больных диагноз был поставлен во взрослом возрасте. В возрасте 11–15 лет диагноз был установлен у 4 больных (5,6%). В возрасте 15–18 лет заболевание было диагностировано у 3 больных (4,2%). В целом в возрасте 11 лет и старше диагноз был поставлен у 9 больных,

что составило 12,5%. У 19 (26,4%) детей диагноз был поставлен по результатам неонатального скрининга. Показатели потового теста в общей группе больных составили $104,86 \pm 17,16$ ммоль/л, а медиана (Me) – 110 (60,0–138,00) ммоль/л.

В 2011 г., по данным регистра, умер 1 (1,39%) больной.

Индекс массы тела у больных муковисцидозом Краснодарского края составил $15,89 \pm 2,76$, Me =

Таблица 2

**Аллельная частота мутаций с встречаемостью >0,5%
(генотипировано 72 больных) у пациентов Краснодарского края в 2011 г.**

Мутация	Аллельная частота, %, N= 72 пациента (144 аллеля)	Частота у российских пациентов	Литература
F508del (класс II)	55,6% (80)	33,8–53,5% 39,8%	Петрова Н. В., 2012*; Корытина Г. Ф., 2002; Иващенко Т. Э., 2002; Рукавичкин Д. В., 2007**
CFTRdele2,3(21 kb) (класс I)	4,9% (7)	1,4–6,8% 5,1%	Петрова Н. В., 2012*; Корытина Г. Ф., 2002; Иващенко Т. Э., 2002; Рукавичкин Д. В., 2007**
2184 ins A (класс I)	2,8% (4)	0,7–2,9% 1,1%	Петрова Н. В., 2012*; Корытина Г. Ф., 2002; Иващенко Т. Э., 2002; Рукавичкин Д. В., 2007**
CFTR 3849+10kbC>T (класс V)	2,1% (3)	1,4–4,5% 4,5%	Петрова Н. В., 2012*; Корытина Г. Ф., 2002; Рукавичкин Д. В., 2007**
G542X (класс I)	1,40% (2)	0,6–2,0% Менее 1,0%	Петрова Н. В., 2012*; Корытина Г. Ф., 2002; Иващенко Т. Э., 2002; Рукавичкин Д. В., 2007**
3821delT (класс I)	0,7 % (1)	0,0–0,4% 0%	Петрова Н. В., 2012*; Рукавичкин Д. В., 2007**
R334W (класс IV)	0,7 % (1)	0,6–1,4% 0%	Петрова Н. В., 2012*; Корытина Г. Ф., 2002; Иващенко Т. Э., 2002; Рукавичкин Д. В., 2007**
R117H (класс IV)	0,7 % (1)	Менее 1,0% 0,6%	Петрова Н. В., 2012*; Корытина Г. Ф., 2002; Иващенко Т. Э., 2002; Рукавичкин Д. В., 2007**
R347P (класс IV)	0,7 % (1)	0,1–0,6% 0,6%	Петрова Н. В., 2012*; Корытина Г. Ф., 2002; Иващенко Т. Э., 2002; Рукавичкин Д. В., 2007**
L138ins (класс IV)	0,7 % (1)	0,5% 1,1%	Петрова Н. В., 2012*; Рукавичкин Д. В., 2007
Всего мутаций	10 мутаций, 70,1%	29 мутаций, 80,8% 16 мутаций, 63,7%	Петрова Н. В., 2012*; Рукавичкин Д. В., 2007**
Не выявлено	29,9%	19,2% 36,3%	Петрова Н. В., 2012*; Рукавичкин Д. В., 2007**

Примечание: * – результаты лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН за 2012 г. [2], ** – данные исследования, проведенного Д. В. Рукавичкиным в 2007 г. [4, 5].

**Характеристика частот мутаций (генотипировано 72 больных)
в зависимости от возраста, Краснодарский край, 2011 г. (N, %)**

Мутации	Дети, N=56, аллели – 112	Взрослые, N=16, аллели – 32
Мутации 1-го класса	14 (9,7%)	3 (9,3%)
Гомозиготы F508del	44 (39,3%)	16 (50%)
F508del/другая мутация	6 (5,4%)	4 (12,5%)
2184 ins A	4 (2,9%)	0%
CFTRdele2,3	4 (2,9%)	3 (9,3%)
3849+10kbC>T	1 (0,9%)	3 (9,3%)
R347P	0	1 (3,1%)
L138ins	0	1 (3,1%)
G542X	1 (0,9%)	1 (3,1%)
3821delT	1 (0,9%)	0
R334W	1 (0,9%)	0
R117H	1 (0,9%)	0
Не выявлено	40 (35,7%)	3 (9,3%)

15,8 (12,21–26,09) кг, что свидетельствует о снижении данного показателя в популяции больных Краснодарского края. Функция внешнего дыхания была снижена и по FEV1 составила 77,04±22,53%, Me =81,00 (30,00–124,00)%.

Хроническая панкреатическая недостаточность в популяции больных Краснодарского края регистрировалась в 90,3% случаев во всех возрастных группах (94,6% у детей и у 68,7% у взрослых). Мекониальный илеус в анамнезе имели 8,9% детей. Цирроз печени с портальной гипертензией наблюдался у 2 взрослых больных, гипоксемическая дыхательная недостаточность отмечалась у 16% детей и у 22% взрослых пациентов. Сахарный диабет, а также кровохарканье (или легочное кровотечение) не наблюдались.

Микробиологический статус детей Краснодарского края характеризовался следующими особенностями. В группе пациентов до 18 лет больные с хронической стафилококковой инфекцией составили 35,7% (20 больных), в группе старше 18 лет – 22,2% ($p<0,05$). Во взрослом возрасте у пациентов преобладала *Pseudomonas aeruginosa* – у 66,6% больных старше 18 лет против 16,0% детей и подростков ($p<0,05$). В мокроте 3,6% детей была обнаружена *S. maltophilia*. *Burkholderia cenocepacia* complex была обнаружена в мокроте 2 больных старше 18 лет (12,5% взрослых и 2,8% от общей группы больных).

Изучение спектра и относительных частот мутаций в гене CFTR в выборке больных МВ Краснодарского края (по данным регионального центра МВ в Краснодаре) показало следующие результаты, представленные в таблице 2. Общее количество выявленных мутаций было 10, что составило 70,1% общей аллельной частоты. Это значительно отличается от данных базы МГНЦ РАМН, где было выявлено 29 мутаций, что составило 80,8%. Неидентифицированными остались 29,9% против 19,2% в российской выборке. Мутации F508del, CFTR dele2,3, 3849+10kbC>T, 2184 ins A и G542X встречались чаще и составили 66,5% (5 мутаций). Остальные 5 мутаций R334W, 3821delT, R117H, L138ins, R347P встречались по одному разу (0,7%) и составили 3,5%. Мутация F508del чаще регистрировалась у больных Краснодарского края и встречалась в 55,6% общей аллельной частоты, причем в гомозиготном состоянии – в 50%. Мутации I класса зарегистрированы в 9,7% от общей аллельной частоты. «Мягкие» мутации встречались в 7 (4,9%) случаях.

В гомозиготном состоянии F508del была обнаружена у 39,3% детей и подростков и у 50,5% взрослых (табл. 3). Мутации не установлены у 35,7% детей и 9,3% взрослых. Мутации I класса с одинаковой частотой встречались у детей и взрослых, «мягкие» мутации преобладали у взрослых пациентов (18,8% против 3,4% у детей). F508del/

другая мутация в 3 раза чаще была отмечена в группе старше 18 лет.

Анализ терапии больных муковисцидозом Краснодарского края показал, что современные эффективные муколитики в виде дорназы альфы получали 98,3% больных (уровень доказательности для назначения препарата – А). Чаще препарат был назначен детям (94,6%), взрослые получали препарат только в 77,7% случаев. В то же время гипертонический раствор натрия хлорида больным не назначался (уровень доказательности В). Взрослые чаще получали ингаляционные антибиотики (66,6% против 32,1% у детей) в связи с более высокой частотой *P. aeruginosa* (уровень доказательности А). Внутривенно антибактериальную терапию получали 85,2% всех больных, при этом взрослые – в 77,7% случаев, а дети – в 80,3%. Противовоспалительная терапия назначалась детям и взрослым с одинаковой частотой (51,7–55,5%). Препараты урсодезоксихолевой кислоты чаще получали дети – 94,6% против 77,7% взрослых. Жирорастворимые витамины чаще назначались детям (82,1% против 77,7% во взрослой группе). Все пациенты использовали кинезитерапию.

Обсуждение

Результаты анализа регистра показали, что доля взрослых в популяции больных МВ составляет 22,2%, что ниже, чем в Московском регионе – 30,6% и регистрах Европы и США, где взрослые преобладают над детьми. Кроме того, регистры содержат сведения о взрослых старше 60 лет [3].

Средний возраст больных (11,023±7,8 года) также отличался от данных московского регистра 2010 г. (12,1±9,6 года, медиана возраста – 7,74 (0,42–29,55) года). У 2,7% больных диагноз был поставлен во взрослом возрасте (14,4% от взрослых), что согласуется с данными регистра Московского региона за 2010 г. (3,8% от общего числа больных и 12,4% от числа взрослых).

Полученные низкие показатели ИМТ коррелируют с показателями ряда стран. Выделяются средними низкими показателями ИМТ Латвия (медиана Z-критерия среди детей от 2 до 17 лет равна -2,1, а медиана ИМТ у пациентов старше 18 лет составила 16,3 кг/м²) [9]. Из ирландского регистра можно узнать, что дети возрастных периодов от 2 до 5, от 5 до 10 и от 10 до 15 лет имеют ИМТ 16,4, 16,0 и 17,9 кг/м² соответственно, в то время как ИМТ всех возрастных категорий взрослых пациентов составляет > 20 кг/м² [10].

В Европейском регистре уделяется внимание хроническому инфицированию дыхательных путей *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia ceracia* complex. Так, *Staphylococcus aureus* выделяется более чем у 50% больных в Молдове, Словении, Сербии,

Швейцарии, *P. aeruginosa* определяется более чем у 50% больных в Сербии и Греции, частота *B. ceracia* намного ниже (максимальная частота в Сербии – 11,7%), как *St. maltophilia* (максимум в Швейцарии – 16,7%) [11–13]. С возрастом пациентов снижается доля *Staphylococcus aureus* и возрастает *Pseudomonas aeruginosa*. В 2011 г. больных с *Burkholderia ceracia* complex в регистре края не зарегистрировано, но в 2013 г. данный возбудитель был выделен у больных региона, получавших лечение в центральных лечебных учреждениях страны.

В исследовании Д. В. Рукавичкина, 2007 [4] впервые был установлен спектр мутаций гена CFTR у больных МВ из Краснодарского края и описаны его особенности. По результатам исследования ДНК больных МВ (2007) было идентифицировано 16 мутаций: F508del – 39,8%, CFTRdele2,3(21kb) – 5,1%, 3849+10kbC→T – 4,5%, 2183AA→G – 3,4%, 2184insA – 1,7%, N1303K – 1,7%, L138ins – 1,1%, 2143delT – 1,1% и W1282X – 1,1%; частота мутаций G85E, R117H, R117C, E92K, R347P, G542X и 4006-19del3 была менее 1,0%. Спектр мутаций гена CFTR у больных МВ из Краснодарского края имеет свои особенности и отличается от такового в других регионах России. Выявленные 16 мутаций составили 63,7% всех мутантных аллелей. В нашем исследовании мутаций было выделено 10, но они составили 70,1% общей аллельной частоты. Данные различия, возможно, связаны с тем, что мутации были определены с помощью расширенной панели в 2007 г., когда выполнялось научное исследование [4, 5].

Как и в большинстве российских популяций, наиболее частой мутацией в крае продолжает оставаться мутация F508del, которая выявлена в 39,8% исследованных хромосом в исследовании 2007 г. [4]. По данным регистра, в 2011 г. мутация F508del встречалась чаще и составила 55,60%.

При этом мутация F508del была выявлена у 39,3% детей в гомозиготном состоянии и у 50% взрослых (табл. 3). При этом частота мутации F508del в Московском регионе (2010) составила 52,96% [3]. Отмечена достоверно большая встречаемость «мягких» генотипов у взрослых Московского региона – 21,4% по сравнению с детьми, у которых она составила 3,1% (p < 0,001). В регистре Краснодарского края у взрослых частота «мягких» мутаций была также выше – 18,8%, чем у детей – 3,4%, что соответствовало частоте в московской популяции больных (2010).

Мутации не установлены у 29,9% больных регистра, чаще у детей, что значительно отличается от данных базы МГНЦ РАМН, где было выявлено 29 мутаций, что составило 80,8%. При этом неидентифицированными остались 19,2%.

Частота больных, регулярно принимающих такие жизненно важные препараты, как

муколитики, ферменты, в Краснодарском и Московском регионах различалась в сторону преобладания среди больных г. Москвы и области. Из Европейского регистра можно узнать, что регулярно ингалируют дорназой альфой 81,2% в Дании и только 18,5% пациентов в Швеции. То есть показатель региона согласуется с приведенными данными. Однако ниже показатели взрослых в Московском регионе – 95,4%. Максимальная доля больных, ингалирующих гипертонический раствор натрия хлорида, зарегистрирована в Словении (72,7%), а минимальная – в Латвии (3,4%). Введение данного раствора в терапию больных является перспективным ввиду доступности раствора, экономической целесообразности и высокого уровня доказательности эффективности при МВ. Внутривенно антибактериальную терапию получали взрослые – в 77,7% случаев, а дети – в 85,2% всех больных, что явно недостаточно, учитывая рост хронической инфекции, вызванной *P. Aeguginosa*, и низкого показателя среднего возраста пациентов, а также доли взрослых в регионе.

Таким образом, создание регистра Краснодарского края пациентов с МВ и участие в программе Европейского регистра имеют важное значение для совершенствования оказания медико-социальной помощи данному контингенту больных. Больные МВ Краснодарского края имеют ряд клинико-генетических и микробиологических особенностей. Взросление больных МВ сопровождается сменой микрофлоры дыхательных путей на более агрессивную, нарастанием частоты осложнений, снижением продолжительности жизни. Анализ данных предполагает усиление работы по оказанию помощи взрослым больным и преемственности между педиатрической и терапевтическими службами, сможет способствовать рациональной организации помощи больным, планированию бюджета и совершенствованию льготного лекарственного обеспечения пациентов с дорогостоящими препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кусова З. А., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. Неонатальный скрининг на муковисцидоз // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 9. – С. 36–40.
2. Гинтер Е. К., Капранов Н. И., Н. В. Петрова. Муковисцидоз // Генетика бронхолегочных заболеваний. – М., 2010. – С. 51–78.

3. Красовский С. А., Никонова В. С., Каширская Н. Ю., Кондратьева Е. И., Черняк А. В., Капранов Н. И., Амелина Е. Л., Шерман В. Д., Самойленко В. А., Воронкова А. Ю., Шабалова Л. А., Симонова О. И., Усачева М. В., Черников В. В. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом Москвы и Московской области // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 1. – С. 17–23.

4. Голубцов В. И., Рукавичкин Д. В., Морданов С. В., Куцев С. И. Редкие мутации гена CFTR у больных муковисцидозом в Краснодарском крае // Медицинская генетика. – М., 2007. – Т. 6. № 9. – С. 15–19.

5. Голубцов В. И., Рукавичкин Д. В., Шадрин С. А. Варианты молекулярно-генетического полиморфизма муковисцидоза у больных в Краснодарском крае // Фундаментальные исследования Академия естествознания. – М., 2004. – № 1. – С. 46–47.

6. Муковисцидоз / Под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2014. – 672 с.

7. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Методические рекомендации. 4-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. – М., 2011. – 124 с.

8. Ягудина Р. И., Проценко М. В., Мусикова Б. Б. Лекарственное обеспечение в России. – 2011. – № 2. – С. 72–81.

9. ECFS patient registry. Annual Data Report. 2008–2009 www.ecfs.eu].

10. Cystic fibrosis registry of ireland annual report 2010. Woodview house, University college Dublin Belfield, Dublin 4, Ireland. www.cfri.ie.

11. ECFS patient registry. annual data report. 2008–2009. www.ecfs.eu.

12. Cystic fibrosis foundation, patient registry 2010. Annual report, cystic fibrosis foundation, Bethesda, Md, USA, 2011. www.cff.org,

13. UK CF registry. Annual data report 2009. Cystic fibrosis trust 2011. www.cftrust.org.uk.

14. UK CF registry. An. data report 2010. Cystic fibrosis trust 2012. www.cftrust.org.uk.

15. Canadian cystic fibrosis patient data registry report 2010. www.cysticfibrosis.ca.

16. Cystic fibrosis in Australia 2009. 12th. An. report from the australian cystic fibrosis data registry. www.cysticfibrosisaustralia.

17. Pitt james j. Newborn screening // Clin. biochem. rev. – 2010. – May. Vol. 31 (2). – P. 57–68.

18. Castellani C., Southern K. W., Brownlee K. et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening // J. cystic fibrosis. – 2009. – Vol. 8. – P. 153–173.

Поступила 12.04.2014