

Российское общество медицинских генетиков  
Российское респираторное общество  
Союз педиатров России  
Общероссийская общественная организация  
«Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом»

# Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»

Координаторы:

Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов



Москва

2016

**Коллектив авторов**

**Муковисцидоз: определение,  
диагностические  
критерии, терапия.  
Национальный консенсус**

*[http://www.litres.ru/pages/biblio\\_book/?art=29797487](http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=29797487)*

*Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия.  
Национальный консенсус:*

**Аннотация**

Уважаемые коллеги!

По инициативе ФБГНУ МГНЦ и Общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» в 2014 году был создан экспертный совет по муковисцидозу для разработки Консенсуса по актуальным аспектам этого заболевания. Комитет работал практически три года над созданием единого документа и выработкой аргументированных решений по основным вопросам диагностики и терапии заболевания.

По мере создания отдельных фрагментов осуществлялась их публикация. В настоящее время Консенсус завершен и подготовлено издание в виде отдельной брошюры. Его выпуск необходим для подготовки и утверждения новых

клинических рекомендаций и стандартов по диагностике и лечению муковисцидоза в РФ. Консенсус готовили 47 экспертов в различных областях медицины. Консенсус обсуждался на конгрессах Респираторного общества (2015, 2016), конгрессах «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (2013, 2015, 2016), в школах по муковисцидозу (2014-2016), на 12-м Национальном конгрессе по муковисцидозу (2015), заседаниях экспертов, на страницах журналов («Педиатрия» им. Г.Н. Сперанского, 2014; «Педиатрическая фармакология», 2015; «Врач», 2016; «Медицинская генетика», 2016). Окончательное голосование было проведено 8-9 декабря 2016 года.

Координаторы проекта в лице проф. Е.И. Кондратьевой, проф. Н.Ю. Каширской, проф. Н.И. Капанова выражают искреннюю признательность всем членам экспертного совета за их высококвалифицированную и трудоемкую работу и надеются, что разработанный Консенсус будет полезен для повседневной деятельности как специалистов, вовлеченных в изучение проблемы муковисцидоза, так и широкого круга педиатров, терапевтов, генетиков, пульмонологов, гастроэнтерологов и других врачей, оказывающих практическую помощь больным данного контингента.

*С уважением, проф. Е.И. Кондратьева,  
проф. Н.Ю. Каширская,  
проф. Н.И. Капанов*

# Содержание

Обращение координаторов проекта	10
Введение	12
Список сокращений	15
1. Классификация муковисцидоза	20
2. Диагностика муковисцидоза	32
3. Генетика муковисцидоза. Молекулярно- генетическая диагностика при муковисцидозе*	65
3.1. Типы генетических мутаций	66
Конец ознакомительного фрагмента.	68

**Муковисцидоз:  
определение,  
диагностические  
критерии, терапия.**

**Национальный консенсус**

Эксперты Консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»

ФИО	Должность	Место работы	Адрес
Амелина Елена Львовна	Заведующая лабораторией муковисцидоза, к.м.н.	ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России	105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32
Ашерова Ирина Карловна	Заведующая отделением пульмонологии, д.м.н.	ГУЗ ЯО «Детская клиническая больница №1	150003, Ярославль, пр. Ленина, д. 12/76
Аветисян Лусине Ремуальдовна Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе»	Старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, к.м.н.	ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России	123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
Баранова Ирина Александровна Раздел «Остеопороз»	Профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета, д.м.н.	Государственное бюджетное образовательное учреждение ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России	117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Волков Игорь Константинович	Профессор кафедры детских болезней, д.м.н.	ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России	119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4
Воронкова Анна Юрьевна	Старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, к.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1.
Галицкая Марина Геннадьевна Раздел «Иммунизация»	Врач-педиатр, к.м.н. АО «Семейный доктор»	ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России	Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Гембицкая Татьяна Евгеньевна	Заведующая отделением терапевтической пульмонологии, профессор, д.м.н.	НИИ пульмонологии ГОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»	197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Гинтер Евгений Константинович	Научный руководитель, академик РАН, д.б.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Головинский Сергей Владимирович Раздел «Трансплантация»	К.м.н., торакальный хирург, ведущий научный сотрудник	ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России	Москва, ул. Щукинская, д. 1
Готье Сергей Владимирович Раздел «Трансплантация»	Директор, академик РАН, Главный трансплантолог Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор	ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России	Москва, ул. Щукинская, д. 1
Жилкин Илья Владимирович Раздел «Трансплантация»	Врач-педиатр клинико-диагностического отделения, к.м.н.	ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России	Москва, ул. Щукинская, д. 1
Зинченко Рена Абульфазовна, Раздел «Генетика»	Заместитель директора по научной работе, профессор, д.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Иващенко Татьяна Эдуардовна Раздел «Генетика»	Ведущий научный сотрудник, профессор, д.б.н.	«НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН	199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3
Ильенкова Наталья Анатольевна	Заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПГО, профессор, д.м.н.	Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого	660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
Капранов Николай Иванович	Главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, профессор, д.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Каримова Ирина Петровна	К.м.н., главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Челябинской области, зав. пульмонологическим отделением	ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»	454076, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42А



Каширская Наталья Юрьевна	Главный научный сотрудник лаб. генетической эпидемиологии, профессор, д.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Кондратьева Елена Ивановна	Зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза, профессор, д.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Костылева Мария Николаевна Раздел «Терапия»	Зав. отделением клинической фармакологии ФГБУ РДКБ, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России	119571, Москва, Ленинский пр., д. 117
Красовский Станислав Александрович	Старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза, к.м.н.	ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗ Москвы ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32  115478, Москва ул. Москворечье, д. 1
Крылова Наталья Анатольевна Раздел «Сахарный диабет»	Научный сотрудник лаборатории муковисцидоза	ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России	105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32
Куцев Сергей Иванович	Директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», главный внештатный специалист по медицинской генетике МЗ РФ, д.м.н., чл.-корр. РАН	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
Мерзлова Нина Борисовна	Заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, профессор, д.м.н.	ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера» МЗ РФ	614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
Назаренко Людмила Павловна	Заместитель директора по лечебной работе, профессор, д.м.н.	Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук	634050, Томск, Московский тракт, д. 3
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна	Директор НИИ педиатрии, заместитель директора ФГАУ «НЦЗД», академик РАН, профессор, д.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Неретина Алла Федоровна	Профессор кафедры педиатрии, д.м.н.	Воронежская государственная медицинская академии им. Н.Н. Бурденко	394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Никонова Виктория Сергеевна	Старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, к.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
Одиноква Ольга Николаевна Раздел «Генетика муковисцидоза»	Старший научный сотрудник, к.б.н.	Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН	634050, Томск, Московский тракт, д. 3
Орлов Александр Владимирович	Зав. отделением пульмонологии, доцент кафедры педиатрии и неонатологии СЗГМУ, к.м.н.	ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги»	94156, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2
Павлов Александр Евгеньевич Раздел «Генетика муковисцидоза»	Директор	ООО «Парсек Лаб»	199053, Санкт-Петербург, Биржевая линия, д. 16
Петрова Ника Валентиновна Раздел «Генетика муковисцидоза»	Ведущий научный сотрудник лаб. генетической эпидемиологии, д.б.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
Поляков Александр Владимирович Раздел «Генетика муковисцидоза»	Зав. лабораторией ДНК-диагностики, д.б.н., профессор	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1



Постников Сергей Сергеевич Раздел «Терапия»	Профессор кафедры клинической фармакологии, академик РАЕН	ФГБОУ ВО «РНПМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России	119571, Москва, Ленинский пр., д. 117
Протасова Татьяна Александровна	Заведующая педиатрическим отделением для детей раннего возраста	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева	650000, Кемерово, Октябрьский пр., д. 22
Семькин Сергей Юрьевич	Заведующий отделением педиатрии, к.м.н.	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России	117513, Москва, Ленинский пр., д. 117
Сергиенко Диана Фикретовна	Доцент кафедры факультетской педиатрии, д.м.н.	ГБОУ ВПО «Астраханская медицинская академия» Минздрава России	414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121
Симонова Ольга Игоревна Раздел «Иммунизация» Раздел «Антибактериальная терапия»	Заведующая отделением пульмонологии, д.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Таточенко Владимир Кириллович Раздел «Иммунизация» Раздел «Антибактериальная терапия»	Главный научный сотрудник отделения пульмонологии, профессор, д.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Боровик Татьяна Эдуардовна Раздел «Диетотерапия»	Заведующая отделением питания здорового и больного ребенка, профессор, д.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Рославцева Елена Александровна Раздел «Диетотерапия»	Старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка, к.м.н.	ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России	119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
Цирульников Ольга Мартеновна Раздел «Трансплантация»	Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ГБОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России	ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России	Москва, ул. Щукинская, д. 1
Чернуха Марина Юрьевна Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе»	Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, д.м.н.	ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России	123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
Чучалин Александр Григорьевич	Директор, академик РАН, профессор	ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России	105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32
Шабалова Лидия Абрамовна	Старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, к.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1.
Шагинян Игорь Андроникович Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе»	Заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций, д.м.н.	ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России	123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
Шерман Виктория Давидовна	Старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, к.м.н.	ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»	115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

# **Обращение координаторов проекта**

**Уважаемые коллеги!**

По инициативе ФБГНУ МГНЦ и Общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» в 2014 году был создан экспертный совет по муковисцидозу для разработки Консенсуса по актуальным аспектам этого заболевания. Комитет работал практически три года над созданием единого документа и выработкой аргументированных решений по основным вопросам диагностики и терапии заболевания.

По мере создания отдельных фрагментов осуществлялась их публикация. В настоящее время Консенсус завершен и подготовлено издание в виде отдельной брошюры. Его выпуск необходим для подготовки и утверждения новых клинических рекомендаций и стандартов по диагностике и лечению муковисцидоза в РФ. Консенсус готовили 47 экспертов в различных областях медицины. Консенсус обсуждался на конгрессах Респираторного общества (2015, 2016), конгрессах «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (2013, 2015, 2016), в школах по муковисцидозу

(2014-2016), на 12-м Национальном конгрессе по муковисцидозу (2015), заседаниях экспертов, на страницах журналов («Педиатрия» им. Г.Н. Сперанского, 2014; «Педиатрическая фармакология», 2015; «Врач», 2016; «Медицинская генетика», 2016). Окончательное голосование было проведено 8-9 декабря 2016 года.

Координаторы проекта в лице проф. Е.И. Кондратьевой, проф. Н.Ю. Каширской, проф. Н.И. Капанова выражают искреннюю признательность всем членам экспертного совета за их высококвалифицированную и трудоемкую работу и надеются, что разработанный Консенсус будет полезен для повседневной деятельности как специалистов, вовлеченных в изучение проблемы муковисцидоза, так и широкого круга педиатров, терапевтов, генетиков, пульмонологов, гастроэнтерологов и других врачей, оказывающих практическую помощь больным данного контингента.

С уважением,

*проф. Е.И. Кондратьева,*

*проф. Н.Ю. Каширская,*

*проф. Н.И. Капанов*

# Введение

Муковисцидоз (МВ) – самое распространенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена, расположенного в длинном плече 7-й хромосомы, передается по аутосомно-рецессивному типу при наследовании двух мутантных аллелей. Следствием мутации гена является нарушение синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR), в результате чего хлорные каналы становятся патологически непроницаемыми для ионов хлора при гиперабсорбции натрия и одновременном поступлении в клетку воды, что вызывает дегидратацию апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости слизи.

МВ – это мультисистемное заболевание, поражающее дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу, слюнные, потовые железы, репродуктивную систему. При этом патология дыхательных путей является главной причиной осложнений и летальности (более чем в 90% случаев). Поражение бронхолегочной системы вследствие накопления вязкого инфицированного секрета, вызывающего обструкцию и выраженную воспалительную реакцию, ведет к повреждению дыхательных путей и неуклонному ухудшению функции легких и, в итоге к дыхательной недостаточности. Рецидивирующие респираторные

эпизоды (бронхиты, пневмонии, бронхолиты), как правило, заканчиваются формированием «порочного круга», включающего увеличение вязкости мокроты, обструкцию дыхательных путей, инфекцию и частые воспаления.

В настоящее время продолжительность жизни пациентов с МВ увеличивается в связи с разработкой новых методов терапии и их совершенствованием. С увеличением продолжительности жизни частота осложнений и сопутствующих заболеваний также увеличивается по мере взросления больного. При прогнозировании 5-летней выживаемости при муковисцидозе учитываются показатели функции внешнего дыхания (ФВД), сохранность панкреатической функции, нутритивный статус, микробный пейзаж, наличие сахарного диабета, частота обострений в течение года. Взросление больного МВ сопровождается снижением респираторной функции, сменой микрофлоры дыхательных путей на более агрессивную, нарастанием частоты осложнений со стороны органов дыхания и пищеварения. Недостаточность питания и задержка роста, как правило, наблюдаются у детей и взрослых с МВ и являются индикаторами плохого прогноза.

Развитие современной медицинской науки в целом за последнее десятилетие раскрыло новые возможности персонализированного подхода в терапии больных муковисцидозом:

- ДНК-диагностика (вид мутации позволяет прогнозировать клиническое течение такого заболевания, как панкреатическая недостаточность;

ДНК-диагностика частых мутаций и секвенирование гена определяют выбор этиопатогенетического препарата).

- Компьютерная томография дает возможность точно диагностировать объем и вид поражения легких, что определяет выбор терапии.

- Микробиологическая диагностика и мониторинг вида и типа микробного возбудителя, его резистентности к антимикробной терапии позволяют индивидуализировать назначение антибактериального препарата.

- Фармакогенетическое обследование определяет характер метаболизма лекарств, прежде всего антибактериальных препаратов. Так, для людей с быстрым метаболизмом (выведением) лекарственных средств характерно снижение их эффективности, а для лиц с медленным выведением – возникновение побочных действий, что определяет индивидуальный подбор дозы препаратов.

Таким образом, на основе единых подходов к диагностике заболевания, терапии можно значительно повысить эффективность и увеличить продолжительность и качество жизни больных.

# Список сокращений

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез

АБТ – антибактериальная терапия

АКП – альтернирующие короткие курсы преднизолона

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМГ – аминогликозиды

АСТ – аспаратаминотрансфераза

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВБИ – внутрибольничная инфекция

ВДОСП, CBAVD – генетические особенности врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ГК – гиалуроновая кислота

ГП1 – нагрузка глюкозой

ГПН – глюкоза плазмы натошак

ДМ – доказательная медицина

ДН – дыхательная недостаточность

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДЦПНЖК – длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖСА – желточно-солевой агар

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозо-

ида

ИМТ – индекс массы тела

ИРТ – иммунореактивный трипсин

КДЦ – консультативно-диагностический центр

КОС – коагулазоотрицательный стафилококк

КС – кортикостероиды

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной

клетки

МВ – муковисцидоз

МЕ – международные единицы

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

МЗСД – муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет

МИ – мекониевый илеус

МК – максимальная концентрация антибиотика

МПК – минеральная плотность кости

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МСЭ – медико-социальная экспертиза

НвА1с – гликированный гемоглобин

НДП – нижние дыхательные пути

НПВП – нестероидные противовоспалительные препара-

ты

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

НФМО – неферментирующие грамотрицательные микро-



## организмы

ОГК – органы грудной клетки

ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест

ОФВ1, FEV1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПГД – преимплантационная генетическая диагностика

ПД – пренатальная диагностика

ПЖ – поджелудочная железа

ПН – панкреатическая недостаточность

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РС – респираторная синцитиально-вирусная инфекция

СД – сахарный диабет

СДИО – синдром дистальной интестинальной обструкции

ССП – скорая специализированная помощь

СТТГ – стандартный тест толерантности к глюкозе

СЦТ – среднепочечные триглицериды

ТП – трансплантация печени

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФК – фиброзная колонопатия

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭПН – экзокринная панкреатическая недостаточность

*A. xilosoxidans* – *Achromobacter xylosoxidans*

Всс – *Burkholderia cepacia complex*

BCSA – *Burkholderia cepacia complex* selective agar

CFA – коэффициент поглощения жира

CFTR – ген муковисцидозного трансмембранного регулятора

CGMS – Continuous Glucose Monitoring System

Cl – ионы хлора

DXA – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ECTS – Европейское общество кальцифицированной ткани

ESHG – European Society of Human Genetics – Европейское общество генетики человека

ESHRE – Европейский совет по репродукции и эмбриологии человека

FDA – Food and Drug Administration

FE1 – фекальная панкреатическая эластаза-1

$\text{HCO}^{3-}$  – ионы бикарбонатов

HGVS – Human Genome Variation Society

IL-1 – интерлейкин-1

IL-6 – интерлейкин-6

IL-8 – интерлейкин-8

IOF – Международный фонд остеопороза

IQR – медиана массы тела

ISCD – Международное общество по клинической денситометрии

*M. tuberculosis* – *Mycobacterium tuberculosis*

MAC – *Mycobacterium avium complex*

MALDI-TOF – Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization

Time of Flight

MRSA – метициллин-устойчивые штаммы золотистого стафилококка

NCCLS – Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам

NTM – *Nontuberculous mycobacteria*

*P. aeruginosa* – *Pseudomonas aeruginosa*

PEP – positive expiratory pressure

RANKL – рецептор активатора ядерного фактора каппа-бета

*S. aureus* – *Staphylococcus aureus*

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

Z-scores, SD – стандартные отклонения

# 1. Классификация муковисцидоза

Всемирная организация здравоохранения, Международная ассоциация муковисцидоза, Европейская ассоциация муковисцидоза используют в настоящее время следующую классификацию [1, 2, 3, 4, 5]:

Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания<sup>1</sup>) – E84.8.

Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания<sup>2</sup>) – E84.0.

Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз<sup>3</sup> – E84.9.

---

<sup>1</sup> Форма из классификации МВ Рачинского С.В., Капрanova Н.И. (2000), традиционно используемая в РФ.

<sup>2</sup> Степень дыхательной недостаточности устанавливается согласно «Классификации дыхательной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010).

<sup>3</sup> Положительный неонатальный скрининг или неонатальная гипертрипсиногемия (см. Раздел «Диагностика муковисцидоза. Неонатальный скрининг») не являются диагнозом и в классификацию не включены, пациентам с неонатальной гипертрипсиногемией рекомендуется в 1 год провести повторно потовую пробу. Предложен новый диагноз – «неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз» (см. Раздел «Генетика муковисцидоза»).

Заболевания, ассоциированные с геном *CFTR*<sup>4</sup>:

- изолированная обструктивная азооспермия;
- хронический панкреатит;
- диссеминированные бронхоэктазы.

С учетом накопленного в стране опыта по классификации заболевания (Рабочая классификация муковисцидоза. Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000) и международного опыта предложена классификация муковисцидоза (Таблица «Клиническая классификация муковисцидоза»).

### **Основные формулировки:**

**Муковисцидоз с панкреатической недостаточностью** (в МКБ-10 – Е84.8. Кистозный фиброз с другими проявлениями). Соответствует классическому муковисцидозу с панкреатической недостаточностью с осложнениями и без них. В классификации муковисцидоза Рачинского С.В., Капранова Н.И. (2000) соответствует смешанной форме заболевания.

**Изолированной кишечной формы** нет в современной классификации ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза [2, 3]. Код Е84.1 – кистозный фиброз с кишечными проявлениями – не рекомендуется использовать.

**Муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы** (в МКБ-10 – Е84.0. Кистозный фиброз с легочными проявлениями). К муковисцидозу без панкреати-

---

<sup>4</sup> Код МКБ рекомендуется использовать из соответствующих разделов.

ческой недостаточности относятся случаи с нормальной экзокринной функцией поджелудочной железы, подтвержденной результатами лабораторного исследования (отсутствие нейтрального жира в копрограмме, уровень эластазы-1 кала не ниже 200 мкг/г кала). При генетическом исследовании выявляется наличие мутаций, при которых функция поджелудочной железы остается относительно сохранной (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе» (ассоциация генотипа и фенотипа)). В классификации муковисцидоза Рачинского С.В., Капанова Н.И. (2000) соответствует преимущественно легочной форме заболевания.

**Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз** (в МКБ-10 – E84.9. Кистозный фиброз неуточненный), в рекомендациях по муковисцидозу США (Cystic Fibrosis Foundation) используется термин «*CFTR*-зависимый метаболический синдром» (*CFTR*-related metabolic syndrome, CRMS). Применяется у детей с положительным иммунореактивным трипсиногеном (ИРТ) без клинических проявлений заболевания. Выделяют две группы пациентов со следующими характеристиками:

- А – нормальные хлориды пота ( $<30$  ммоль/л) и две мутации в гене *CFTR*, из которых по крайней мере одна имеет неясные фенотипические последствия, в случаях когда ДНК-диагностика проведена до потовой пробы;

• В – пограничные значения хлоридов пота и одна или ни одной мутации в гене *CFTR*.

Ожидается, что у большинства из них к 3 годам могут появиться клинические симптомы муковисцидоза [5, 6].

**Под *CFTR*-связанными нарушениями** (*CFTR*-related disorders) принято понимать клинические состояния, ассоциированные с нарушением функции гена *CFTR*, но при этом не соответствующие полностью диагностическим критериям заболевания [2, 4, 7, 8, 9]. Обязательным условием постановки диагноза является наличие хотя бы одной идентифицированной мутации в гене *CFTR* (см. Раздел «ДНК-диагностика при *CFTR*-связанных нарушениях»). Потовая проба отрицательная. Код МКБ-10 рекомендуется использовать из соответствующих разделов.

Для оценки характеристики бронхолегочных изменений используют степень дыхательной недостаточности согласно «Классификации дыхательной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010). Дыхательная недостаточность (ДН) – неспособность системы дыхания обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови. ДН – патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови менее 80 мм рт.ст. и/или парциальное напряжение углекислого газа – более 45 мм рт.ст.

**ДН по патогенезу:**

1. Гипоксемическая (легочная недостаточность) – недостаточность газообмена, проявляющаяся гипоксемией.

2. Гиперкапническая (насосная недостаточность) – вентиляционная недостаточность, проявляющаяся гиперкапнией (угнетение дыхательного центра, механический дефект каркаса, утомление/слабость дыхательной мускулатуры).

### **ДН по скорости развития:**

1. Острая – развитие в течение минут/дней; компенсаторные механизмы не успевают включиться (респираторный ацидоз ( $\text{pH} < 7,35$ ) при вентиляционной ДН и респираторный алкалоз ( $\text{pH} > 7,45$ ) при паренхиматозной ДН); непосредственно жизнеугрожающее состояние.

2. Хроническая – развитие в течение месяцев/лет; функционируют компенсаторные механизмы (полицитемия, повышение сердечного выброса, нормализация респираторного ацидоза за счет задержки почками бикарбонатов); ассоциирована с гипоксемией и/или гиперкапнией, потенциально жизнеугрожающее состояние.

### **ДН по степени тяжести:**

Степень	$\text{PaO}_2$ , мм рт.ст.	$\text{SaO}_2$ , %
Норма	$>80$	$>95$
1-я степень	60–79	90–94
2-я степень	40–59	75–89
3-я степень	$<40$	$<75$



**Степень тяжести заболевания рекомендуется не указывать исходя из первично-хронического течения, полиорганного поражения и прогрессивного течения.**

Оценку степени выраженности стойких нарушений функций организма рекомендуется устанавливать исходя из «Классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы» (Приказ Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н, <http://www.invalidnost.com/forum/3-3175-1>), согласно «Количественной системе оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека)».

С учетом накопленного в стране опыта по классификации заболевания (Рабочая классификация муковисцидоза (Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000) и рекомендаций ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза, а также положений Приказа Минтруда России от 05.07.2016 № 346н «О внесении изменений в классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, утвержденные Приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. № 1024н» (зарегистрирован

в Минюсте России 28.07.2016 г. № 43018), рекомендовано использовать дополнительные показатели для формулировки диагноза (Таблица «Клиническая классификация муковисцидоза»).

Исходя из положений Приказа «Классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы» (Приказ Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н, <http://www.invalidnost.com/forum/3-3175-1>), рекомендуется при направлении на МСЭ определять оценку степени выраженности стойких нарушений функций организма человека согласно «Количественной системе оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах, применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека)» (Приложения к Приказу Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н) (Приложение 1).

Примеры формулировки диагноза:

1. Муковисцидоз, смешанная форма – E84.8, генотип F508del/F508del (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью), E84.8. Хронический обструктивный бронхит, обострение. Бронхоэктазы (слева – S9, 10; справа – S4, 5). ДН 0 ст. Хроническая стафилококковая инфекция дыхательных путей. Первичный высеv *Pseudomonas aeruginosa* – июнь 2016.

Хроническая панкреатическая недостаточность. Син-

дром псевдо-Барттера в анамнезе (2010, 2011).

Осложнения: нарушение толерантности к углеводам, белково-энергетическая недостаточность 1 ст.

2. Муковисцидоз, легочная форма – E84.0. Хронический обструктивный бронхит, обострение. Правосторонняя нижнедолевая пневмония (S7-10). ДН 1-2 ст. Распространенные цилиндрические бронхоэктазы обоих легких. Хронический полипозный пансинусит.

Хроническая стафилококковая инфекция. Хроническая синегнойная инфекция (первичный высев *Pseudomonas aeruginosa* – сентябрь 2013). *Achromobacter* spp. – август 2016.

Осложнение: белково-энергетическая недостаточность 2 ст.

Если одна или две мутации не обнаружены, то это следует указать в диагнозе.

Пример: F508del / не обнаружена.

Не обнаружена / не обнаружена.

Таблица. Клиническая классификация муковисцидоза (предложена на основе Рабочей классификация муковисцидоза (Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000<sup>5</sup>), рекомендаций ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза)

---

<sup>5</sup> Форма из классификации МВ Рачинского С.В., Капранова Н.И. (2000).

Форма болезни	Характеристика бронхолегочных изменений			Другие проявления заболевания	Осложнения
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень ДН**		
Классический муковисцидоз	Хронический обструктивный бронхит	1. Вне обострения 2. Обострение Тип обострения: Обострение хронического бронхита	0 I ст. II ст. III ст.	Синусит Синдром псевдо-Барттера Азооспермия Рецидивирующий панкреатит	Абсцессы, ателектазы, пневмо-пиопневмоторакс, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), легочная гипертензия, полипоз носа
Смешанная или легочно-кишечная форма заболевания (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью – E84.8)	Бронхоэктазы (локализованные и диссеминированные) с указанием локализации	Пневмония (с указанием локализации) Смешанный тип			Мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки Цирроз печени (без и с портальной гипертензией) ЖКБ
Легочная форма заболевания (муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы – E84.0)	Пневмофиброз				Отставание в физическом развитии. Белково-энергетическая недостаточность Нарушение толерантности к углеводам Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет Снижение минеральной плотности костной ткани Вторичный остеопороз Амилоидоз почек Сиалоаденит Витамин К-дефицитные состояния (геморрагическая болезнь)
	Генотип (мутации гена <i>CFTR</i> )				Указать согласно базе данных <i>CFTR2.org</i> и Консенсусу по клиническим эффектам генетических вариантов (база данных SeqDBhttp://seqdb.med-gen.ru/)
	Микробиологический статус (указывается дата первичного высева микробного патогена (патогенов) и, если есть, последнего)				Стафилококковая инфекция. Синегнойная инфекция Инфекция, вызванная <i>V. ceracia</i> Другие инфекции Микробные ассоциации
Другие формы: Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз*** – E84.9. Заболевания, связанные с геном <i>CFTR</i> ****: – изолированная обструктивная азооспермия; – хронический панкреатит; – диссеминированные бронхоэктазы					

*Примечания:*

**\*\* Степень дыхательной недостаточности устанавливается согласно «Классификации дыхательной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010). Степень тяжести заболевания рекомендуется не указывать исходя из первично-хронического течения, полиорганного поражения и прогрессивного течения.**

**\*\*\* Положительный неонатальный скрининг или неонатальная гипертрипсиногенемия (см. раздел «Диагностика муковисцидоза. Неонатальный скрининг») не являются диагнозом и в классификацию не включены, пациентам с неонатальной гипертрипсиногенемией рекомендуется в 1 год провести повторно потовую пробу. Предложен новый диагноз – «неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз» (см. Раздел «Генетика муковисцидоза»).**

**\*\*\*\* Код МКБ рекомендуется использовать из соответствующих разделов.**

Оценку степени выраженности стойких нарушений функций организма рекомендуется устанавливать исходя из «Классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы» (Приказ Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н, <http://www.invalidnost.com/forum/3-3175-1>), согласно «Количественной системе оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах применительно к

клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека)».

## Литература

1. World Health Organization. Classification of cystic fibrosis and related disorders, Report of a Joint Working Group of WHO/ICF(M)A/ECFS/ECFTN, 2001 (reprinted in J. Cyst. Fibros. 2002; 1: 5-8).
2. De Boeck K., Wilschanski M., Castellani C.J., Taylor C., Cuppens H., Dodge J., Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006; 61: 627-635.
3. Bombieri C., Claustres M., De Boeck K., Derichs N., Dodge J., Girodon E., Sermet I., Schwarz M., Tzietis M., Wilschanski M., Bareil C., Bilton D., Castellani C., Cuppens H., Cutting G.R., Drevínek P., Farrell P., Elborn J.S., Jarvi K., Kerem B., Kerem E., Knowles M., Macek M. Jr, Munck A., Radojkovic D., Seia M., Sheppard D.N., Southern K.W., Stuhmann M., Tullis E., Zielenski J., Pignatti P.F., Ferec C. Recommendations for the classification of diseases as *CFTR*-related disorders. J. Cyst. Fibros. 2011; 10 (2): 86-102.
4. Munck A., Mayell S.J., Winters V., Shawcross A., Derichs N., Parad R., Barben J., Southern K W. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. J. Cyst.

Fibros. 2015; 14 (6): 706-713.

5. Ooi C.Y., Castellani C., Keenan K., Avolio J., Volpi S., Boland M., Kovesi T., Bjornson C., Chilvers M.A., Morgan L., van Wylick R., Kent S., Price A., Solomon M., Tam K., Taylor L., Malitt K.A., Ratjen F., Durie P.R., Gonska T. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Pediatrics*. 2015; 135 (6): 1377-1385.

6. LaRusch J., Jung J., General I.J., Lewis M.D., Park H. W., Brand R. E., Gelrud A., Anderson M.A., Banks P.A., Conwell D., Lawrence C., Romagnuolo J., Baillie J., Alkaade S., Cote G., Gardner T.B., Amann S.T., Slivka A., Sandhu B., Aloe A., Kienholz M.L., Yadav D., Barmada M.M., Bahar I., Lee M.G., Whitcomb D.C. Mechanisms of *CFTR* functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. *PLOS Genetics*. 2014; 10 (7): e1004376 (1-15).

7. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Gut*. 2003; 52 (2): 31-41.

8. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. В кн.: Хронические заболевания легких у детей. Гл. 6. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., ред. – М.: Практика, 2011: 94-107.

## 2. Диагностика муковисцидоза

### Критерии диагноза

Своевременная диагностика муковисцидоза, обеспечивающая в большинстве случаев раннее начало терапии, в том числе на доклиническом этапе, улучшает прогноз заболевания, повышает эффективность лечения, позволяет предупредить развитие тяжелых осложнений, значительного отставания в физическом развитии, а в ряде случаев и необратимых изменений в легких. Ранняя диагностика позволяет семье вовремя решить необходимые вопросы, связанные с рождением здорового ребенка (генетическое консультирование, пренатальная диагностика МВ в последующие беременности) [1].

Диагностика МВ включает в себя:

I) диагностику по неонатальному скринингу (до клинических проявлений или при их дебюте) [2];

II) диагностику при наличии клинических проявлений [1]:

- пациенты из различных групп риска, имеющие характерные клинические проявления (Табл. 2-4), не вошедшие в программу неонатального скрининга на МВ;
- пациенты с ложноотрицательными результатами неонатального скрининга с клиническими



проявлениями заболевания;

- пациенты с неонатальной гипертрипсиногемией, не получившие обследования в виде потовой пробы;

III) диагностику среди родственников больных;

IV) пренатальную диагностику;

V) преимплантационную диагностику.

## **Диагностические критерии МВ**

Для решения проблем диагностики МВ, в том числе и его атипичных форм, были разработаны критерии, согласно которым обязательным для МВ является наличие характерного клинического синдрома плюс доказательство какого-либо нарушения функции хлорного канала [3].

Учитывая все научные достижения в понимании природы муковисцидоза и МВ-зависимых заболеваний за последние 10 лет [4, 5], в 2013 г. группа экспертов Европейского общества муковисцидоза (European Cystic Fibrosis Society) под руководством Carlo Castellani подготовила новые стандарты диагностики в редакции Alan R. Smyth и Scott Bell (<https://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/introduction>) (Схема 1).

### **Схема 1. Диагностические критерии муковисцидоза ECFS, 2013 [6]**

Положительная потовая проба  
и/или

две патогенные мутации в гене *CFTR* в транс-положении<sup>6</sup>, вызывающие МВ (согласно базе *CFTR-2*, <http://www.cftr2.org>)

и

Неонатальная гипертрипсиногенемия

или

с рождения или появившиеся позже характерные клинические признаки, включая (но не ограничиваясь ими) такие, как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия (мужчины)

## **I. Неонатальный скрининг**

С июня 2006 г. в ряде регионов РФ, а с января 2007 г. во всех субъектах РФ в рамках Национального приоритетного проекта «Здоровье» проводится массовый скрининг новорожденных на пять наследственных заболеваний, включая муковисцидоз.

В основе большинства существующих схем скрининга лежит определение уровня иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в крови новорожденных на первой неделе жизни, что является высокочувствительным (90-95%), но неспеци-

---

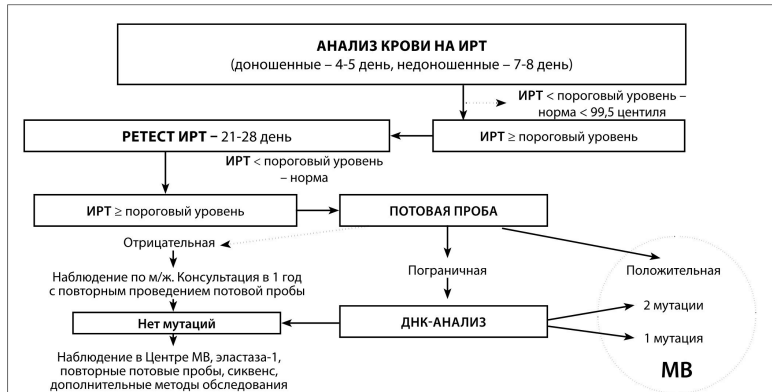
<sup>6</sup> Если мутация не представлена в *CFTR2*, то возможно использовать базу данных SeqDB<http://seqdb.med-gen.ru/> или оценивать по очевидной патогенности (обширные перестройки – делеции/инсерции).

фичным признаком. В популяции неонатальная гипертрипсиногенемия обнаруживается у 5-10 детей из 1000 здоровых новорожденных. Повышение уровня иммунореактивного трипсиногена при МВ происходит в результате закупорки протоков панкреатических желез вязким секретом, что препятствует проникновению трипсиногена в просвет тонкого кишечника, где он в норме превращается в трипсин. Это приводит к выбросу трипсиногена в кровь [7].

Протокол скрининга в РФ включает 3 обязательных этапа: ИРТ, ретест ИРТ (чувствительность более 96%, специфичность – не менее 99,8%) [8], потовый тест (Схема 2). На первом этапе в крови новорожденных (4-5-й день – у доношенных, 7-8-й день – у недоношенных) определяется уровень ИРТ. Взятие образцов крови осуществляется в соответствии с Приказом МЗиСР от 22.03.2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». Все требования к получению, хранению и отправке образцов крови должны строго соблюдаться. В образцах крови ИРТ нестабилен, в связи с чем не рекомендуется их хранение и транспортировка в течение более чем 14 дней. Недопустимо загрязнение сухих пятен крови фекалиями новорожденного, приводящее к ложноположительным результатам [9]. При превышении порогового уровня ИРТ проводится ретест на 21-28-й день жизни. Допускается оценка ИРТ в образцах, взятых не позднее 8 недель жизни, так как может происходить снижение его активности и теряется

диагностическая ценность исследования [10, 11]. Как правило, в случае ложноположительных результатов к концу первого месяца первично повышенные показатели ИРТ снижаются, в отличие от показателей детей с муковисцидозом. Однако возможны исключения [12]. Если по какой-то причине первый образец крови для определения ИРТ берется после 21 дня, но до 8 недель, то за пороговый показатель принимается значение ретеста (40 нг/мл). Если образец крови взят после 8-й недели и показатель ИРТ превышает пороговый уровень, ребенок должен быть направлен в Центр муковисцидоза для проведения потовой пробы. В случае нормального показателя ИРТ, взятого после 8 недель, нельзя учитывать этот результат для исключения ребенка из группы риска. В этом случае должно быть указано, что неонатальный скрининг на муковисцидоз не проводился [13]. По желанию родителей такому ребенку необходимо провести потовую пробу.

Схема 2. Алгоритм неонатального скрининга на МВ в Российской Федерации



## Потовая проба

Потовая проба является надежным методом диагностики МВ практически у 98% больных [14]. По-прежнему «золотым стандартом» считается определение хлоридов пота по Гибсону-Куку [15]. Во многих центрах в качестве потового теста используется определение проводимости пота с применением системы для сбора и анализа пота Macroduct в комплексе с потовым анализатором Sweat-Chek, а также системы Nanoduct фирмы Vescor (США), разработанной специально для обследования новорожденных. Определение концентрации хлоридов возможно из потовой жидкости, собранной с помощью системы для сбора и анализа пота Macroduct. Многочисленные зарубежные исследования, многолетний российский опыт демонстрируют хорошую корреляцию между определением проводимости и концентрацией хлоридов [16,

17, 18, 19, 20]. На практике оптимальным является сочетанное применение методик. Во всех сомнительных случаях при получении повторных пограничных результатов проводимости пота следует провести количественную пробу по Гибсону-Куку в лаборатории с достаточным опытом подобных исследований [6]. В случае недоступности метода определения хлоридов пота необходимо наряду с повторными определениями проводимости пота провести полное обследование пациента, включающее ДНК-диагностику, фекальную эластазу и др. Важно помнить, что проводимость пота определяется совокупностью всех ионов, присутствующих в потовой жидкости (калий, натрий, хлор, бикарбонат, аммоний и др.), и полученный результат превышает истинную концентрацию хлоридов [16, 17].

Потовая проба может быть проведена ребенку в возрасте 48 часов с весом не менее 2 кг [21-23]. У недоношенных детей скорость потоотделения, как правило, ниже, чем у доношенных. Время сбора пота не должно превышать 30 минут, минимально допустимое количество пота – 75 мг (15 мкл в коллекторе Macroduct), скорость потоотделения должна быть не менее  $1 \text{ г/м}^2/\text{мин}$  [9]. Обязательным является предварительное тщательное очищение кожи пациента, включающее мытье мылом и последующую обработку спиртом без добавления хлора. Не допускается нанесение лосьонов и масел на кожу перед проведением пробы. Особого внимания требует подготовка кожи у пациентов, длительно находя-

щихся в стационаре.

В качестве нормальных показателей рекомендуется учитывать уровни хлоридов (проба по Гибсону-Куку), не превышающие  $<30$  ммоль/л, и показатели проводимости  $<50$  ммоль/л. Положительными в отношении муковисцидоза являются уровень хлоридов  $>60$  ммоль/л и проводимость пота  $>80$  ммоль/л (Табл. 1) [9, 5, 17, 18, 23].

Таблица 1. Интерпретация результатов потового теста

Метод потового теста	Норма (ммоль/л)	Пограничный результат (ммоль/л)	Положительный результат (ммоль/л)
Классический (по Гибсону-Куку)	$<30$	30-59	$\geq 60$ Но не выше 150
Проводимость	$<50$	50-79	$\geq 80$ Но не выше 170

## Пограничные результаты потовой пробы

Возможные причины пограничных результатов потовой пробы:

1. Индивидуальные особенности у людей без муковисцидоза, особенно у взрослых.
2. Неправильная подготовка к пробе.
3. Носительство «мягких» мутаций при муковисцидозе.

Таким образом, пациенты с пограничными результатами потовых проб (хлориды 30–59 ммоль/л и/или проводимость 50-79 ммоль/л) представляют реальные трудности для диагностики.

## Рекомендации:

- использование нескольких методов определения хлоридов пота; повторные исследования;
- расширенный ДНК-анализ (секвенирование гена);
- расширенное клинико-лабораторное и инструментальное обследования: копрология (в том числе определение фекальной эластазы), электролиты в биохимическом анализе крови, посев мокроты / мазок с задней стенки глотки, рентгенография грудной клетки, пазух носа, спермограмма;
- наблюдение в Центре муковисцидоза до окончательного принятия решения о диагнозе. Пациенты не снимаются с учета, пока диагноз не будет исключен;
- в ряде европейских центров для подтверждения дефекта ионного транспорта применяются метод определения разности назальных потенциалов или измерение электрического тока в биоптате кишки [23, 24, 25], отражающие нарушение функции хлорного канала. Оба метода основаны на электрическом характере транспорта ионов и являются высокоинформативными для диагностики МВ.

В настоящее время в РФ данные методы не используются.

## **Ложноположительные и ложноотрицательные результаты потового теста**

При проведении потового теста возможно получение ложноположительных (до 15%) и ложноотрицательных (до 12%)



результатов. Это может быть связано как с техническими ошибками, так и с физиологическими особенностями пациента [26].

Ложноотрицательные результаты потовый тест может дать у детей, больных МВ, с наличием без-белковых отеков, по ликвидации которых тест становится положительным. Необходимо помнить о возможности получения отрицательного результата потовой пробы у больных МВ, в частности у гомо- или гетерозиготных носителей некоторых мутаций CFTR, при которых частично сохраняется функция хлорного канала (например, 3849+10 kb C>T, E92K) [27-29].

С другой стороны, ложноположительный тест можно получить у больных с целым рядом заболеваний. Однако большинство из этих состояний имеет весьма характерную клиническую картину и частота их в популяции невелика [30].

В Таблице 2 перечислены состояния, в ряде случаев сопровождающиеся повышением содержания хлоридов пота. Следует помнить, что подобные ситуации встречаются крайне редко, а положительная потовая проба является высоко-специфичным тестом для диагностики МВ.

## **Таблица 2. Другие состояния, при которых потовая проба может быть положительной и пограничной**

- Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)

- Недостаточность функции надпочечников
- Псевдогипоальдостеронизм
- Аденогенитальный синдром
- Синдром Дауна
- Синдром Кляйнфельтера
- Атопический дерматит
- Эктодермальная дисплазия
- Семейный холестатический синдром
- Фукозидоз
- Гликогеноз, тип II
- Недостаточность глюкозо-6-фосфатазы
- Гипотиреоз
- Гипопаратиреоз
- Резко выраженная гипотрофия (кахексия)
- Нервная анорексия
- Синдром Мориака
- Мукополисахаридоз
- Нефрогенный несахарный диабет
- Хронический панкреатит
- Гипогаммаглобулинемия

- Целиакия

При получении положительного результата потовой пробы ее следует повторить во время следующего визита пациента.

Дети с мекониевым илеусом, внутриутробными признаками гиперэхогенного кишечника, имеющие больных муковисцидозом sibсов, а также относящиеся к группе высокого риска, должны быть обследованы путем проведения потового теста независимо от результатов скрининга [9].

### **Показания к проведению молекулярно-генетического тестирования в рамках неонатального скрининга:**

- Положительный результат неонатального скрининга (неонатальная гипертрипсиногемия) и положительная потовая проба
  - Пограничные результаты потовой пробы
  - Невозможность проведения потовой пробы (недостаточный вес, незрелость новорожденного, тяжесть состояния, др.)
  - По желанию родителей при неонатальной гипертрипсиногемии и отрицательном результате потовой пробы

Учитывая современные подходы к патогенетической терапии МВ, всем пациентам с МВ должно быть рекомендовано проведение генетического исследования (см. Раздел «Гене-

тика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»).

## **Возможные результаты неонатального скрининга:**

1. Неонатальная гипертрипсиногемия и положительный результат потовой пробы. Диагноз МВ подтвержден. Необходимо наблюдение командой специалистов по муковисцидозу, оптимально – в Центре муковисцидоза.

2. Неонатальная гипертрипсиногемия, повторные пограничные результаты потовой пробы, две мутации CFTR, клинически значимые, в транс-положении (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»). Диагноз МВ подтвержден. Необходимо наблюдение командой специалистов по муковисцидозу, оптимально – в Центре муковисцидоза.

3. Неонатальная гипертрипсиногемия, повторные пограничные результаты потовой пробы, одна или ноль мутаций CFTR, вызывающих МВ. Диагноз «МВ» исключить нельзя [28]. Обязательны консультация в Центре муковисцидоза, ежеквартальные осмотры пациента, при необходимости – чаще. Повторные потовые пробы как минимум в 6-12 мес., при необходимости – на втором году жизни. Секвенирование гена *CFTR*. Дополнительные методы обследования в полном объеме.

4. Неонатальная гипертрипсиногемия,

отрицательные результаты потовой пробы, две мутации *CFTR* (одна из которых – с недоказанным или неясным клиническим проявлением). Диагноз «МВ» исключить нельзя [31]. Обязательна консультация в Центре муковисцидоза. Осмотры и повторные потовые пробы в возрасте 6-12 мес, далее ежегодно или чаще, с оценкой основных клинических параметров (вес, рост, наличие респираторных проявлений). Национальный алгоритм неонатального скрининга не предполагает проведения ДНК-диагностики в случае отрицательного результата потовой пробы. Однако в редких случаях такая диагностическая последовательность возможна. Например, в случае невозможности проведения потовой пробы новорожденному с неонатальной гипертрипсиногенемией.

5. Неонатальная гипертрипсиногенемия, отрицательные результаты потовой пробы. Муковисцидоз маловероятен. Диагноз: неонатальная гипертрипсиногенемия. Наблюдение по месту жительства, повторная консультация с проведением повторной потовой пробы в возрасте 1 года или ранее при появлении симптомов заболевания.

Состояния, описанные в пунктах 3 и 4, соотносятся с «неопределенным диагнозом при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз» (*CFSPID*, *CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis*) в европейских рекомендациях по диагностике и *CFTR*-ассоциированным метаболическим синдромом (*CRMS*, *CFTR-related metabolic syndrome*)

(Cystic Fibrosis Foundation, США) (см. Раздел «Классификация муковисцидоза») [31]. Они отражают сложности, периодически возникающие во всем мире, с интерпретацией результатов неонатального скрининга. Пациенты с неонатальной гипертрипсиногенемией и неустановленным диагнозом представляют собой группу риска по развитию МВ или *CFTR*-ассоциированных состояний, в связи с чем требуют наблюдения специалистами в течение неопределенного времени. Родители должны получить максимально исчерпывающую информацию о состоянии ребенка, симптомах заболевания, в том числе синдрома псевдо-Барттера, методах его профилактики.

### **Ложноположительные результаты скрининга**

Наряду с МВ существует целый ряд патологических состояний, при которых могут иметь место гипертрипсиногенемия, а именно почечная недостаточность, внутриутробная инфекция, атрезия кишечника, несахарный почечный диабет, трисомия 13-й и 18-й пар хромосом. С определенной частотой повышение ИРТ отмечается у новорожденных североафриканского и афро-американского происхождения, а также у носителей мутаций в гене *CFTR* [32-33]. Минимальная положительная прогнозирующая величина (PPV-positive predictive value), т.е. число детей с истинно положительным результатом скрининга по отношению к общему числу положительных результатов, должна составлять 0,3 [6].

## **Ложноотрицательные результаты скрининга**

Минимальная чувствительность программы скрининга (процент истинно положительных результатов скрининга от суммы истинно положительных и ложноотрицательных, т.е. пропущенных при скрининге) должна составлять 95% [6, 9].

**Ложноотрицательные результаты теста на ИРТ, проведенного на первой неделе жизни, могут отмечаться:**

- у новорожденных с мекониевым илеусом. Причины этого явления до конца непонятны, возможно, это связано с отсутствием энтерального питания или оперативным вмешательством. При этом позже у этих детей может отмечаться существенное повышение показателя;
- при переливании препаратов крови менее чем за 72 ч до взятия образца [13];
- при респираторных и кишечных вирусных инфекциях;
- у некоторых недоношенных или незрелых новорожденных.

**Учитывая вероятность наличия неонатальной гипертрипсиногенемии** у гетерозиготных носителей мутаций в гене *CFTR*, считаем необходимым информировать родителей ребенка с положительным скринингом на МВ и от-

рицательными результатами потовой пробы о возможности обследования на предмет носительства мутаций.

## **План наблюдения ребенка с муковисцидозом, выявленным по программе скрининга новорожденных**

Оптимальные сроки постановки диагноза: не позднее 8 недель [35]. Ранняя диагностика способствует лучшему физическому развитию, снижает потребность в терапии, а также дает возможность замедлить прогрессирование патологических изменений в легких.

Обследование новорожденного проводится амбулаторно с соблюдением мер по предупреждению перекрестного инфицирования. Госпитализация – в случае развития тяжелого обострения, требующего мониторинга состояния и проведения в/в терапии. При госпитализации необходимо соблюдать принцип разделения больных по характеру высеваемой микрофлоры, оптимально – госпитализировать в боксы (Приказ МЗ РФ от 15 мая 2012 г. № 535н «Об утверждении перечня медицинских и эпидемиологических показаний к размещению пациентов в маломестных палатах (боксах)» <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rossii-ot-15052012-n-535n/>).

Повторная консультация после постановки диагноза должна быть проведена не позднее 2-х недель, по желанию родителей – раньше. Родители ребенка с МВ должны иметь возможность консультироваться со специалистом по мере



возникновения такой необходимости (в рабочие часы). Они должны иметь инструкции, куда обращаться в нерабочие часы в случае непредвиденных обстоятельств [9].

Частота осмотров: до 3-х мес – каждые 2 недели, 3-6 мес – ежемесячно, 6-12 мес – 1 раз в 2 мес, далее – ежеквартально.

С момента постановки диагноза «МВ» ребенок должен наблюдаться командой специалистов: врач-педиатр (специалист по муковисцидозу), кинезитерапевт, нутрициолог, а семья должна иметь возможность получать консультации психолога, врача-генетика, сибсам должна быть проведена потовая проба. При необходимости привлекаются врачи других специальностей.

В случае невозможности проведения в короткие сроки подтверждающей диагностики МВ (потовый тест, ДНК-диагностика), при наличии характерных клинических проявлений заболевания (кишечный синдром со стеатореей, задержка физического развития, респираторные проявления, мекониевый илеус и др.) диагноз «МВ» может быть установлен клинически. Незамедлительно должна быть начата посиндромная терапия (заместительная ферментная, муколитическая, терапия жирорастворимыми витаминами, добавление соли в пищу). Подтверждающая диагностика в этих случаях может быть проведена позднее.

## **II. Диагностика по клиническим признакам**

Диагностика классической формы МВ обычно не пред-

ставляет сложностей. Классический фенотип больного является результатом наличия двух мутантных копий гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (*CFTR*), имеющих клинические последствия (<http://seqdb.med-gen.ru/>), и характеризуется хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей и придаточных пазух носа, стеатореей вследствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, мужским бесплодием из-за обструктивной азооспермии, а также повышенной концентрацией хлоридов потовой жидкости [1, 3, 4, 6, 29]. Проблемы диагностики МВ, как правило, связаны с фенотипическим разнообразием его форм, обусловленным генетическим полиморфизмом заболевания, наряду с влиянием генов-модификаторов, факторов внешней среды (медикаментов, поллютантов, курения и др.). Пациенты с так называемым атипичным муковисцидозом имеют как минимум одну копию мутантного гена *CFTR*, функция которого частично сохранена, – «мягкие» мутации. В ряде случаев «мягкие» мутации МВ обуславливают его диагностику во взрослом возрасте. Как правило, в этой группе больных отмечается более мягкое течение болезни в связи с сохранностью функции поджелудочной железы и нетяжелым поражением органов дыхания [37].

В абсолютном большинстве случаев МВ может быть диагностирован в раннем детском возрасте (в 90% случаев – на первом году жизни). К сожалению, нередко случаи диагностики МВ у взрослых с классическим фенотипом.

Учитывая возможность получения ложноотрицательных результатов неонатального скрининга, а также то обстоятельство, что в РФ неонатальный скрининг на МВ проводится с 2006–2007 гг., не теряет своей актуальности анализ групп риска, включающих пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, бронхолегочными нарушениями, патологией других органов, а также родственников больных МВ (Табл. 3).

### **Таблица 3. Группы риска для дифференциальной диагностики муковисцидоза [1]**

#### **I. Бронхолегочные нарушения**

1. Повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением, особенно двусторонние
2. Бронхиальная астма, рефрактерная к традиционной терапии
3. Рецидивирующие бронхиты, бронхиолиты, особенно с высевом *P. aeruginosa*
4. Двусторонние бронхоэктазы

#### **II. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта**

1. Синдром нарушенного кишечного всасывания неясного генеза
2. Мекониевый илеус и его эквиваленты

3. Гиперэхогенность кишечника плода
4. Желтуха обструктивного типа у новорожденных с затяжным течением
5. Цирроз печени
6. Сахарный диабет
7. Гастроэзофагеальный рефлюкс
8. Выпадение прямой кишки

### **III. Патология со стороны других органов**

1. Нарушение роста и развития
2. Задержка полового развития
3. Мужское бесплодие
4. Хронический синусит
5. Полипы носа
6. Синдром псевдо-Барттера

### **IV. Члены семей больных муковисцидозом**

Среди клинических проявлений, характерных для МВ, можно выделить высокоспецифичные и менее специфичные (Табл. 4). Состояния, представленные в левой колонке таблицы, в абсолютном большинстве случаев встречаются у больных МВ. Причиной состояний из правой колонки могут быть другие заболевания, например первичная цилиарная дискинезия, иммунодефицит и т.д.

Таблица 4. Клинические проявления, характерные для МВ

Высокоспецифичные для МВ	Менее специфичные для МВ
<p><u><b>Желудочно-кишечные:</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мекониевый илеус</li> <li>• Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей</li> </ul>	<p><u><b>Желудочно-кишечные:</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отставание физического развития</li> <li>• Гипопротеинемия</li> <li>• Дефицит жирорастворимых витаминов</li> <li>• СДИО (синдром дистальной интестинальной обструкции)</li> <li>• Ректальный пролапс</li> <li>• Билиарный цирроз</li> <li>• Портальная гипертензия</li> <li>• ЖКБ у детей без гемолитического синдрома</li> <li>• Первичный склерозирующий холангит</li> <li>• Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у взрослых</li> <li>• Рецидивирующий панкреатит</li> </ul>
<p><u><b>Со стороны дыхательных путей:</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хроническая инфекция, вызванная мукоидной формой <i>P. aeruginosa</i></li> <li>• Бронхоэктазы в верхних долях обоих легких</li> <li>• Персистирующая инфекция, вызванная <i>B. ceratia complex</i></li> <li>• Полипы носа у детей</li> </ul>	<p><u><b>Со стороны дыхательных путей:</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хроническая или рецидивирующая инфекция, вызванная <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>A. xylosoxidans</i>, <i>H. influenzae</i></li> <li>• Рентгенологические признаки бронхоэктазов, ателектазов, гиперинфляции или хроническая инфильтрация на рентгенограмме органов грудной полости</li> <li>• Кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких, отличным от туберкулеза или васкулита</li> <li>• Хронический и/или продуктивный кашель</li> <li>• АБПА (аллергический бронхопульмональный аспергиллез)</li> <li>• Полипы носа у взрослых</li> <li>• Рентгенологические признаки хронического пансинусита</li> </ul>
<p><u><b>Другое:</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром псевдо-Барттера</li> <li>• Врожденное двустороннее отсутствие семьявыносящих протоков</li> </ul>	<p><u><b>Другое:</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Утолщение концевых фаланг</li> <li>• Остеопения/остеопороз в возрасте &lt;40 лет</li> <li>• Нетипичный диабет</li> </ul>

В Таблице 5 представлены особенности проявлений МВ в разные возрастные периоды [1]. Знание этих особенностей помогает специалистам, наблюдающим пациента с теми или иными симптомами, включить МВ в перечень заболеваний для дифференциальной диагностики. Особенно это касается детей раннего возраста, когда клиническая картина еще может быть неполной, но на себя будут обращать внимание некоторые проявления, например мекониевый илеус при рождении или синдром потери солей, не имеющий связи с патологией почек.

## **Таблица 5. Клинические особенности проявлений МВ в различные возрастные периоды**

### **0-2 года**

- Плохая прибавка веса
- Стеаторея
- Рецидивирующие бронхиты/бронхиолиты
- Мекониевый илеус
- Ректальный пролапс
- Гипопротеинемические отеки
- Пневмония/эмпиема
- Синдром псевдо-Барттера
- Затяжная желтуха новорожденных
- Повышенная кровоточивость, связанная с дефицитом витамина К

### **3-16 лет**

- Рецидивирующая инфекция органов дыхания или астма
- Идиопатические бронхоэктазы
- Стеаторея
- Синуситы и назальный полипоз
- Фокальный билиарный цирроз
- Нарушение толерантности к углеводам
- Хроническая интестинальная обструкция, инвагинация

- Тепловой удар с гипонатриемией

## **Взрослые**

- Азооспермия/двусторонняя атрезия семявыносящих протоков
- Бронхоэктазы
- Хронический синусит
- Острый или хронический панкреатит
- Аллергический бронхолегочный аспергиллез
- Фокальный билиарный цирроз
- Портальная гипертензия
- Холелитиаз
- Нарушение толерантности к углеводам

## **III. Диагностика среди родственников больных**

При диагностике МВ должны быть обследованы сибсы больного, независимо от результатов неонатального скрининга. Семье необходимо предложить консультацию генетика для получения информации о типе наследования заболевания и возможностях последующего планирования деторождения (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»).

## **IV. Пренатальная диагностика**

- Молекулярно-генетическая диагностика в семьях высокого риска (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая

диагностика при муковисцидозе»).

- Диагноз может быть заподозрен при УЗИ-исследовании плода внутриутробно при наличии характерных УЗ-данных гиперэхогенного кишечника [37]. В 50–78% случаев это состояние будет связано с МВ и проявится мекониевым илеусом. Диагноз в этом случае может быть установлен еще до рождения ребенка. В то же время этот признак не является высокоспецифичным для МВ, он может быть транзиторным явлением, а также связанным с другими патологическими состояниями [38]. ДНК-диагностика родителей дает необходимую информацию о наличии мутаций у каждого из родителей и позволяет предполагать заболевание у ребенка при рождении.

## **V. Преимплантационная диагностика (см. Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»)**

### **Основные положения раздела:**

1. Нормальный показатель ИРТ, взятый после 8 недель жизни новорожденного, не позволяет исключить МВ.

2. Дети с мекониевым илеусом независимо от уровня ИРТ нуждаются в проведении потовой пробы.

3. Нормальными показателями потовой пробы следует считать в любом возрасте хлориды  $\leq 29$  ммоль/л и проводимость пота, эквивалентную  $< 50$  ммоль/л хлорида натрия.



4. Необходима тщательная подготовка кожи перед проведением потовой пробы.
5. Ложноположительные результаты неонатального скрининга могут иметь место у носителей мутаций в гене *CFTR*.
6. Больные МВ – носители «мягких» мутаций в гене *CFTR* – могут иметь пограничные и отрицательные результаты потовой пробы.
7. Отрицательная потовая проба при положительном неонатальном скрининге и характерной клинической картине требует проведения ДНК-диагностики.
8. Оптимальные сроки установления диагноза и начала наблюдения пациента, выявленного по программе неонатального скрининга, – первые 2 месяца жизни.
9. Обследование и наблюдение новорожденных по программе массового скрининга новорожденных должны проводиться с соблюдением принципов профилактики перекрестного и внутри-больничного инфицирования, оптимально – амбулаторно или в условиях дневного стационара.

## Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014. 672 с.
2. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ. Ме-

ДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА. 2013; 11: 24–29.

3. Bombieri C., Claustres M., De Boeck K., Derichs N., Dodge J., Girodon E., Sermet I., Schwarz M., Tzietis M., Wilschanski M., Bareil C., Bilton D., Castellani C., Cuppens H., Cutting G.R., Drevínek P., Farrell P., Elborn J.S., Jarvi K., Kerem B., Kerem E., Knowles M., Macek M. Jr., Munck A., Radojkovic D., Seia M., Sheppard D.N., Southern K.W., Stuhmann M., Tullis E., Zielenski J., Pignatti P.F., Ferec C. Recommendations for the classification of diseases as *CFTR*-related disorders. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10(2): 86–102.

4. Farrell P.M., Rosenstein B.J., White T.B., Accurso F.J., Castellani C., Cutting G.R., Durie P.R., Legrys V.A., Massie J., Parad R.B., Rock M.J., Campbell P.W. 3rd. Cystic fibrosis foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J. Pediatr.* 2008; 153 (2): 4–14.

5. De Boeck K., Wilschanski M., Castellani C., Taylor C., Cuppens H., Dodge J., Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006;61:627–635.

6. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P., Kashirskaya N., Munck A, Ratjen F., Schwarzenberg S.J., Sermet-Gaudelus I., Southern K.W., Taccetti G., Ullrich G., Wolfe S. European cystic fibrosis society standarts of care working group. Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (1): 23-42. <https://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/references>

(дата обращения – 31.12.2016).

7. Dandona P., Hodson M., Bell J., Ramdial L., Beldon I., Batten J. C. Serum immunoreactive trypsin in cystic fibrosis. *Thorax*. 1981; 36 (1): 60–62.

8. Кусова З.А. Эффективность программы массового обследования новорожденных на муковисцидоз: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.

9. Castellani C., Southern K.W., Brownlee K., Dankert Roelse J., Duff A., Farrell M., Mehta A., Munck A., Pollitt R., Sermet-Gaudelus I., Wilcken B., Ballmann M., Corbetta C., de Monestrol I., Farrell P., Feilcke M., Férec C., Gartner S., Gaskin K., Hammermann J., Kashirskaya N., Loeber G., Macek M. Jr., Mehta G., Reiman A., Rizzotti P., Sammon A., Sands D., Smyth A., Sommerburg O., Torresani T., Travert G., Vernooij A., Elborn S. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J. Cystic Fibrosis*. 2009; 8 (3): 153–173.

10. Crossley J.R., Elliott R.B., Smith P.A. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979; 311(8114): 472–474.

11. Rock M.J., Mischler E.H., Farrell P.M., Wei L.J., Bruns W.T., Hassemer D.J., Laessig R.H. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. *Pediatrics*. 1990; 85 (6): 1001–1007.

12. Wilcken B., Brown A.R., Urwin R., Brown D.A. Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay: results in 75,000 newborn infants. *J. Pediatr*. 1983; 102: 383–387.

13. URL: [www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk](http://www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk) (дата обращения – 31.12.2016).
14. Mishra A., Greaves R., Massie J. The Relevance of Sweat Testing for the Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26 (4): 135–153.
15. Gibson L.E., Cooke R.E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959; 129: 892–897.
16. Hall E., Lapworth R. Use of sweat conductivity measurements. *Annals of Clinical Biochemistry.* 2010; 47: 390–392.
17. Sands D., Oltarzewski M., Nowakowska A., Zybert K. Bilateral sweat tests with two different methods as a part of cystic fibrosis newborn screening (CF NBS) protocol and additional quality control. *Folia Histochem. Cystobiol.* 2010; 30; 48(3): 358–365.
18. Sezer R.G., Aydemir G., Akcan A.B., Paketci C., Karaoglu A., Aydinoz S., Bozaykut A. Nanoduct sweat conductivity measurements in 2664 patients: relationship to age, arterial blood gas, serum electrolyte profiles and clinical diagnosis. *J. Clin. Med Res.* 2013; 5 (1): 34–41.
19. Langen A.V., Dompeling E., Yntema J.B., Arets B., Tiddens H., Loeber G., Dankert-Roelse J. Clinical evaluation of the Nanoduct sweat test system in the diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Eur J. Pediatr.* 2015; 174 (8): 1025–1034.

20. Barben J., Ammann R.A., Metlagel A., Schöni M.H. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2005; 146: 183–188.

21. Eng W., Le Grys V.A., Shechter M.S., Laughon M.M., Barker P.M. Sweat-testing in pre-term and full-term infants less than 6 weeks of age. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 40: 64–67.

22. Legris V.A., Yankaskas J.R., Quittell L.M., Marshall B.C., Mogayzel P.J. Jr. Diagnostic sweat testing: The Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J. Pediatr.* 2007; 151(1): 85–89.

23. Farell P.M., Rosenstein B.J., White T.B., Accurso F.J., Castellani C., Cutting G.R., Durie P.R., Legrys V.A., Massie J., Parad R.B., Rock M.J., Campbell P.W. 3rd. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J. Pediatr.* 2008; 153(2): 4–14.

24. Knowles M.R., Hohneker K.W., Zhou Z., Olsen J.C., Noah T.L., Ping-Chuanhu, Leigh M.W., Engelhardt J.F., Edwards L.J., Jones K.R., Grossman M., Wilson J.M., Johnson L.G., Boucher R.C. A controlled study of adenoviral-vector-mediated gene transfer in the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 823–831.

25. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T., Stolpe C., Zapf A., Tümmler B., Gallati S., Ballmann M. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data.

Thorax. 2010; 65 (7): 594–599.

26. Servidoni M.F., Sousa M., Vinagre A.M., Cardoso S.R., Ribeiro M.A., Meirelles L.R., De Carvalho R.B., Kunzelmann K., Ribeiro A.F., Ribeiro J.D., Amaral M.D. Rectal forceps biopsy procedure in cystic fibrosis: technical aspects and patients perspective for clinical trials feasibility. BMC Gastroenterology. 2013; 20; 13 (1): 91.

27. Webster H.L. Laboratory diagnosis of cystic fibrosis. Crit Rev Clin Lab Sci. 1983; 18 (4): 313–338.

28. Wilschanski M., Zielenski J., Markiewicz D., Tsui L.C., Corey M., Levison H., Durie P.R. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. J. Pediatr. 1995; 127 (5): 705–710.

29. Stewart B., Zabner J., Shuber A.P., Welsh M.J., McCray P.B. Jr. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151 (3 Pt1): 899–903.

30. Hodson M., Geddes D., Bush A. Cystic fibrosis. Third edition. [https://www.amazon.com/Cystic-Fibrosis-Third-Margaret-Hodson/dp/0340907584#reader\\_0340907584](https://www.amazon.com/Cystic-Fibrosis-Third-Margaret-Hodson/dp/0340907584#reader_0340907584). (дата обращения – 31.12.2016).

31. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of the CF in the UK. 2014. [http:// www.rcpch.ac.uk/child-health/standards-care/clinical-guidelines-and-standards/endorsed-and-supported/respiratory-](http://www.rcpch.ac.uk/child-health/standards-care/clinical-guidelines-and-standards/endorsed-and-supported/respiratory-)

med#АСВ (дата обращения – 31.12.2016).

32. Munck A., Mayell S.J., Winters V. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14: 706–713.

33. Gomez L.M., Patuzzo C., Castellani C., Bovo P., Cavallini G., Mastella G., Pignatti P.F. *CFTR* and cationic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis and neonatal hypertrypsinemia. *Pancreatology.* 2001; 1 (5): 538–542.

34. Castellani C., Picci L., Scarpa M. Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers. *AJMG.* 2005; 135A (2): 142–144.

35. Sermet-Gadelous I., Mayell S.J., Southern K.W. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9 (5): 323–329.

36. Sims E.J., Clark A., McCormick J., Mehta G., Connett G., Mehta A. United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics.* 2007; 119: 19–28.

37. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А., Усачева М.В., Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Никонова В.С. Клиническое течение заболевания у взрослых, больных муковисцидозом, – носителей «мягких» мутаций. Пульмонология.

гия. 2012; (6): 5–11.

38. De Oronzo M.A. Hyperechogenic fetal bowel: an ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome? J. Prenat. Med. 2011; 5 (1): 9–13.



### **3. Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе\***

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

## 3.1. Типы генетических мутаций

Выявленные в гене *CFTR* мутации по типам распределяются следующим образом: миссенс-мутации составляют 39,61%; мутации со сдвигом рамки считывания – 15,60%; мутации, нарушающие сайт сплайсинга, – 11,36%; нон-сенс-мутации – 8,32%; делеции/инсерции без сдвига рамки считывания – 1,99%; промоторные мутации – 0,75%; обширные перестройки, охватывающие несколько экзонов, – 2,59%; варианты последовательности (полиморфизмы) – 13,30%; изменения последовательности, клинические последствия которых не доказаны, – 6,38% всех аллелей [1].  
Случаи мутаций *de novo* и однородительской дисомии хромосомы 7, несущей мутантный ген *CFTR*, единичны [2].

### Связь мутаций в гене *CFTR* с клиническими проявлениями МВ

Все мутации в гене *CFTR* можно разделить на четыре группы (далее приведены примеры наиболее частых мутаций, относящихся к разным группам; названия мутаций представлены согласно традиционной номенклатуре):

- А. Мутации, приводящие к муковисцидозу: F508del, R553X, R1162X, 2184insA, 2184delA, CFTRdele2,3, 3120+1G>A, I507del, 1677delTA, G542X, G551D,

W1282X, N1303K, 621+1G>T, 1717-1G>A, A455E, R560T, G85E, R344W, R347P, 711+1G>T, 711+3A>G (\*), 1898+1G>A, S549N, 3849+10kbC>T, E822X, 1078T, 2789+5G>A, 3659delC, R117H-T5 (\*), R117H-T7 (\*), D1152H (\*), L206W (\*), TG13-T5 (\*).

- Б. Мутации, приводящие к *CFTR*-связанными заболеваниями: R117H-T5 (\*), R117H-T7 (\*), TG13-T5 (\*), TG12-T5 (\*), D1152H (\*), S977F, R297Q (\*), L997F, M952I, D565G (\*), G576A (\*), TG11-T5 (\*\*), R668C-G576A-D443Y, R74W-D1270N.

- В. Варианты нуклеотидной последовательности, не имеющие клинического значения: I148T, R75Q, 875+40A/G, M470V, E528E, T854T, P1290P, 2752-15G/C, I807M, I521F, F508C, I506V, TG11-T5 (\*\*). В настоящее время считается, что мутации S1235R, I1027T, R31C, 7T, G576A, R668C, V754M, L997F, R1162L не приводят к муковисцидозу, но в некоторых случаях могут встречаться при *CFTR*-связанных заболеваниях. Соответствующие сведения включены в базу данных *CFTR2* [*CFTR*

# Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.