

НАО «Медицинский университет Астана»

УДК: 616.24-002.191-053.3

МПК: А61Н31/00

Муканов Асет Муратович

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
МУКОВИСЦИДОЗА У ПАЦИЕНТОВ 16 ЛЕТ И СТАРШЕ В
РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН**

7М10102 «Медицина»

Диссертация на соискание академической
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель: д.м.н., профессор Мукатова И.Ю.

Научный консультант: к.м.н., Амелина Е.Л., ведущий научный сотрудник
лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России

Официальный оппонент: к.м.н., Уразалина Жанар Маратовна,
ассоциированный профессор кафедры неотложной медицины НАО «МУС»
члена корреспондента НАЕН РК Дюсупова А. З.

Астана, 2025

Содержание

1. Нормативные ссылки	4
2. Определения	5
3. Обозначения и сокращения	7
4. Список таблиц и рисунков	8
5. Введение	10
6. Обзор литературы.....	14
6.1. Введение.....	14
6.2. Эпидемиология муковисцидоза	15
6.3. Клинические особенности муковисцидоза	16
6.4. Изменение течения муковисцидоза в современных условиях.....	19
7. Основная часть	21
7.1. Дизайн исследования.....	21
7.2. Материалы и методы исследования	22
7.2.1. Методы исследования	24
7.2.2. Методика сбора анамнеза.....	24
7.2.3. Методика сбора лабораторных данных.....	24
7.2.4 Методика измерения индекса массы тела	25
7.2.5. Методика проведения пульсоксиметрии.....	26
7.2.6. Методика проведения спирометрии	26
7.2.7. Методы статистической обработки	27
7.3. Результаты исследования	28
7.3.1. Географические данные	28
7.3.2. Физикально-анамнестические данные	29
7.3.3. Данные лабораторных исследований	35
7.3.4. Данные инструментальных исследований	41
7.3.5. Осложнения муковисцидоза	49
7.3.6. Бронхолегочные обострения	52
8. Заключение	59
9. Выводы	61
10. Практические рекомендации	62
11. Список использованных источников	63
12. Приложение А	70

13. Приложение Б.....	71
14. Приложение В.....	74

1. Нормативные ссылки

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

- 1) Кодекс Республики Казахстан «О ЗДОРОВЬЕ НАРОДА И СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ» от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК;
- 2) Протокол «Муковисцидоз» от 19 апреля 2019 года №63;
- 3) Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта», принята на 18-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия от июня 1964 года;
- 4) Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан «Об утверждении Плана проведения телемедицинских консультаций и видеоконсультаций в организациях здравоохранения» от 26 июня 2015 года № 519;
- 5) «Требования к содержанию, оформлению и защите магистерской диссертации и проекта», протокол от 19 сентября 2024 года №20;
- 6) « Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health» Journal of Cystic Fibrosis 23 (2024) 12–28;

2. Определения

В настоящей диссертации использованы термины со следующими определениями:

Хроническое инфекция дыхательных путей – 50% или больше посевов мокроты, собранных в последние 12 мес. (или хотя бы 4 посева за этот период) положительны [1];

Интермиттирующая инфекция дыхательных путей – менее 50% посевов мокроты, собранных в последние 12 мес. положительны [1];

«Тяжелая» мутация *CFTR* – мутации I, II, III и VII классов, которые приводят к полному или почти полному прекращению функции хлорного канала [2];

«Мягкая» мутация *CFTR* – мутации IV, V и VI классов, у которых сохраняется остаточная функция хлорного канала [2];

Медицинский регистр - система регистрации больных данным заболеванием с дальнейшим мониторингом их жизненного статуса, информации о лечении, объективных характеристик состояния заболевания [3];

Подтвержденный диагноз «Муковисцидоз» - диагноз, подтвержденный в соответствии со следующим критериями [4]:

1) Двукратный положительный потовый тест:

- хлориды > 60 ммоль/л;
или
- проводимость пота > 80 ммоль/л;
или
- хлориды > 60 ммоль/л + проводимость пота > 80 ммоль/л.

2) Однократный потовый тест с хлоридами > 60 ммоль/л или проводимость пота > 80 ммоль/л и ДНК-анализ с одним или двумя идентифицированными генетическими вариантами в гене *CFTR*.

3) Однократный потовый тест с хлоридами > 60 ммоль/л или проводимость пота > 80 ммоль/л и положительный результат неонатального скрининга (ИРТ– 1 \geq 70 нг/мл; ИРТ – 2 \geq 40 нг/мл).

4) Однократный потовый тест с хлоридами > 60 ммоль/л или проводимость пота > 80 ммоль/л и клиническая картина с характерными симптомами муковисцидоза.

5) Значение хлоридов в потовом тесте \leq 60 ммоль/л или проводимость пота \leq 80 ммоль/л и наличие 2 из 4 следующих критериев:

- ДНК-анализ с одним или двумя идентифицированными генетическими вариантами, вызывающими муковисцидоз;
- положительный результат неонатального скрининга (ИРТ-1 \geq 70 нг / мл; ИРТ-2 \geq 40 нг / мл);
- показатель разности трансэпителиальных (назальных) потенциалов, подтверждающий диагноз муковисцидоз;

- клиническая картина, с характерными симптомами муковисцидоза;

Аллельная частота - частота всех аллелей определенного локуса и каждого из них в отдельности в геномном пуле данной популяции [5].

Потова проба – это лабораторное исследование, позволяющее определить количество ионов хлора в поте. На сегодняшний день является наиболее информативной методикой и проводится с первых дней жизни [6];

Респираторная функция – функция легких, обеспечивающий вентиляцию, кровообращение и газообмен [7];

Нутритивный статус — это комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента [8];

3. Обозначения и сокращения

В настоящей диссертации использованы термины со следующими определениями:

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКП на ПХВ – Государственное Коммунальное Предприятие на Праве Хозяйственного Ведения

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

МВ – муковисцидоз

НАО – Национальное акционерное общество

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПЭ – панкреатическая эластаза

РК – Республика Казахстан

СД – сахарный диабет

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХДН – хроническая дыхательная недостаточность

CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

4. Список таблиц и рисунков

Рисунок 1 – Дизайн исследования.....	21
Рисунок 2 – Разделение пациентов с МВ по возрастным категориям в РК	23
Рисунок 3 – Распределение пациентов с МВ по регионам РК	29
Рисунок 4 – Гендерное распределение пациентов с МВ.....	29
Рисунок 5 – Возраст постановки диагноза пациентов с МВ 16 лет и старше.....	31
Рисунок 6 – ИМТ у женщин с МВ 16 лет и старше	33
Рисунок 7 – ИМТ у мужчин с МВ 16 лет и старше	33
Рисунок 8 – Распределение пациентов с МВ по уровню ПЭ	36
Рисунок 9 – Распределение пациентов с МВ с нормальным и выражено- сниженным уровнем ПЭ по возрастным группам	37
Рисунок 10 – Известные и неизвестные мутации CFTR у пациентов с МВ	38
Рисунок 11 – Характеристика мутаций CFTR у пациентов с МВ	38
Рисунок 12 – Величина ОФВ1 у пациентов с МВ 16 лет и старше	42
Рисунок 13 – Среднее значение ОФВ1 (процент должной величины) по возрастным категориям.....	43
Рисунок 14 – Распределение пациентов по степень снижения ОФВ1 у пациентов с МВ	43
Рисунок 15 – Уровень ФЖЕЛ у пациентов с МВ 16 лет и старше	45
Рисунок 16 – Среднее значение ФЖЕЛ (процент должной величины) по возрастным категориям.....	46
Рисунок 17 – Сатурация пациентов с МВ 16 лет и старше.....	47
Рисунок 18 – Распределение уровня сниженного и нормального уровня сатурации гемоглобина кислорода по возрастным группам	48
Рисунок 19 – Разделение пациентов с МВ по наличию МВ-ассоциированных осложнений.....	50
Рисунок 20 – Разделение пациентов с МВ по наличию хронического носительства <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	51
Рисунок 21 – Распределение пациентов с МВ с хроническим инфицированием дыхательных путей <i>Pseudomonas aeruginosa</i> по возрастным группам	52
Рисунок 22 – Количество бронхолегочных обострений в год у пациентов с МВ 16 лет и старше	53
Рисунок 23 – Количество дней применений внутривенных антибиотиков в год у пациентов с МВ 16 лет и старше	55
Рисунок 24 – Количество дней в стационаре в год у пациентов с МВ 16 лет и старше	57
Таблица 1 – Анализ возраста пациентов с МВ	30
Таблица 2 – Анализ возраста постановки диагноза у пациентов с МВ	30
Таблица 3 – Корреляционный анализ возраста постановки диагноза пациентов с МВ.....	32
Таблица 4 – Анализ ИМТ у пациентов с МВ.....	32
Таблица 5 – Корреляционный анализ ИМТ пациентов с МВ.....	34

Таблица 6 – Корреляционный анализ хлоридов потов пациентов с МВ	35
Таблица 7 – Корреляционный анализ фекальной панкреатической эластазы пациентов с МВ	37
Таблица 8 – Количество и удельный вес выявленных мутаций у респондентов	39
Таблица 9 – Генотипы CFTR, разделенные на «мягкий» и «тяжелый»	40
Таблица 10 – Сравнительный анализ средних показателей между группами «мягкого» и «тяжелого» генотипа	40
Таблица 11 – Анализ ОФВ1 у пациентов с МВ	42
Таблица 12 – Корреляционный анализ ОФВ1 пациентов с МВ	44
Таблица 13 – Анализ ФЖЕЛ у пациентов с МВ	44
Таблица 14 – Корреляционный анализ ФЖЕЛ пациентов с МВ	46
Таблица 15 – Анализ сатурации гемоглобина кислородом у пациентов с МВ ..	47
Таблица 16 – Корреляционная анализ сатурации гемоглобина кислородом у пациентов с МВ	48
Таблица 17 – Анализ выборки по количеству бронхолегочных обострений в год	53
Таблица 18 – Корреляционная анализ бронхолегочных обострений в год у пациентов с МВ	53
Таблица 19 – Анализ применения внутривенных антибиотиков в год	54
Таблица 20 – Корреляционная анализ количества дней внутривенных антибиотиков в год у пациентов с МВ	55
Таблица 21 – Анализ выборки по количеству дней в стационаре в год	56
Таблица 22 – Корреляционная анализ количества дней в стационаре в год у пациентов с МВ	57

5. Введение

Актуальность:

Муковисцидоз (МВ) – это генетическое, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, заболевание, которое поражает в наибольшей степени дыхательную систему и желудочно-кишечный тракт [9].

МВ является орфанным заболеванием. Ведущую роль в патогенезе МВ играют мутации гена *CFTR*, вызывающие нарушение работы хлорного канала эпителиальных клеток и формирование вязкого обезвоженного секрета большинства экзокринных желез [9]. В результате нарушения выработки бронхиального секрета развивается хронический бронхит, стойкая бронхиальная обструкция, возникают мукоидные пробки в дыхательных путях с формированием, множественных бронхоэктазов, что может привести к развитию хронической дыхательной недостаточности (ХДН) - именно она определяет тяжесть состояния и летальность 90–95 % больных [9]. Также, помимо бронхолегочной системы, в патологический процесс вовлекаются и другие системы, такие как желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) с проявлениями внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, холестаза, билиарного цирроза печени, белково-энергетической недостаточности [10], также имеет место поражение верхних дыхательных путей в виде хронического риносинусита и полипоза носа [11], мочеполовой системы в виде обструктивной азооспермии, гипогонадизма, ведущие к мужскому бесплодию [12].

С целью улучшения качества ведения, динамического наблюдения и контроля состояния пациентов, а также оптимизации затрат на ведение пациентов с МВ во многих странах мира были созданы регистры пациентов с МВ [13].

Медицинский регистр – эффективный инструмент в руках медицинского сообщества, позволяющий мониторировать течение хронических социально значимых заболеваний. Динамическое наблюдение, сбор данных, концентрация, анализ и динамическая оценка медицинской информации позволяют лучше понять состояние пациентов, оценить эффективность их лечения и создать наиболее эффективные общенациональные модели ведения этой группы пациентов. Наиболее крупными являются межнациональный Европейский регистр МВ, существующий с 2008г. [14], и самый первый - Североамериканский регистр МВ, созданный в 1966г [15].

Полной информации о пациентах с МВ в Республике Казахстане (РК) нет, в связи с отсутствием национального регистра пациентов с МВ. По данным педиатров Национального центра педиатрии и детской хирургии, занимающихся проблемой МВ, пациентской организации, число больных МВ на декабрь 2023 года составляло 208 случаев. Из 208 случаев МВ насчитывается 35 пациентов в возрасте 16 лет и старше с верифицированным диагнозом МВ. В РК, в связи с поздней диагностикой МВ, отсутствием единого центра, занимающимся проблемой МВ, систематических данных о пациентах с МВ в едином регистре, программы перехода пациентов от педиатров во взрослую практику информации

о взрослых больных МВ крайне мало. Отсутствие систематизированных данных об этой группе больных также затрудняет планирование ресурсов системы здравоохранения для амбулаторного и стационарного ведения, медикаментозного обеспечения, реабилитационных программ.

Цель исследования:

Оценить клинические, лабораторные и инструментальные характеристики пациентов с МВ 16 лет и старше с формированием базы данных для РК.

Задачи исследования:

- 1) Изучить клинические особенности течения МВ у пациентов 16 лет и старше в РК;
- 2) Изучить особенности хронической респираторной инфекции у пациентов 16 лет и старше в РК;
- 3) Выявить особенности генетического профиля у пациентов 16 лет и старше в РК;
- 4) Создать базу данных пациентов с МВ 16 лет и старше в РК;

Объект исследования:

МВ у пациентов 16 лет и старше в РК

Предмет исследования:

Пациенты с подтвержденным диагнозом МВ 16 лет и старше.

Методы исследования:

- 1) Данные анамнеза:
 - Место проживания;
 - Возраст постановки диагноза;
 - Количество обострений в год;
 - Количество дней применения внутривенных антибиотиков в год;
 - Количество дней, проведенных в стационаре в год;
 - Наличие осложнений (СД, цирроз, ХДН);
- 2) Антропометрическое исследование:
 - Пол;
 - Возраст;
 - Рост;
 - Масса тела;
 - Индекс массы тела (ИМТ);
- 3) Лабораторное исследование:
 - Молекулярно-генетическое исследование;
 - Потовая проба;
 - Фекальная панкреатическая эластаза (ПЭ);
 - Микробиологическое исследование мокроты;
- 4) Инструментальное исследование:

- Spirometry;
 - Pulse oximetry;
- 5) Creation of a database (Microsoft Excel);
 - 6) Statistical processing of data (R);

База проведения научных исследований:

Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения (ГКП на ПХВ) «Многопрофильная городская больница №1», акимата г. Астана.

Научная новизна исследования:

- 1) Впервые проанализированы особенности течения МВ у пациентов в РК 16 лет и старше;
- 2) Определены особенности генетического профиля больных МВ в РК;
- 3) Впервые создана база для формирования национального регистра пациентов 16 лет и старше с МВ в РК;

Практическая значимость:

- 1) Систематизированы данные взрослых пациентов с МВ в РК позволит мониторить течение орфанного заболевания;
- 2) Сбор, концентрация, анализ медицинской информации позволит создать наиболее эффективную общенациональную модель ведения больных с МВ;
- 3) Улучшение планирования ресурсов здравоохранения для ведения пациентов с МВ;
- 4) Создание базы пациентов позволит в дальнейшем присоединиться к межнациональным регистрам;

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1) Клинически особенности МВ у пациентов 16 лет и старше в РК характеризуются тяжелым течением с частыми МВ-ассоциированными осложнениями, низкими показателями респираторной функции, низким нутритивным статусом, частыми обострениями, требующими пролонгированной антибактериальной терапии;
- 2) Большинство пациентов с МВ 16 лет и старше в РК имеют хроническое инфицирование дыхательных путей *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas Aeruginosa*;

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 74 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, 3 приложений. Библиографический указатель

состоит из 75 источников, из них 5 на русском языке и 70 на иностранном языке. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 24 рисунками.

Апробация диссертации:

Основные положения работы доложены:

- 1) на I Республиканском научно-практическом форуме «Муковисцидоз: настоящее время и будущее», 6 марта 2023 года, г. Астана;
- 2) на X конгрессе «Инновационные технологии в респираторной медицине», 19-21 октября 2023 года, г. Астана;
- 3) в ECFSPR 2023 Annual Data Report, 2023г.;
- 4) на I национальном конгрессе по наследственным заболеваниям легких с международным участием, 26-28 апреля 2024 года, г. Санкт-Петербург;
- 5) тезисы в сборнике статей «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи: современные тенденции, проблемы и пути их решения», 16-17 мая 2024 года, г. Астана;
- 6) постерный доклад «Clinical characteristics of adult cystic fibrosis (CF) patients in Kazakhstan» на 47 Европейской конференции по муковисцидозу, 5-8 июня 2024 году, г. Глазго;
- 7) постерный доклад «CFTR gene variants in the group of adult cystic fibrosis patients in Kazakhstan» на 47 Европейской конференции по муковисцидозу, 5-8 июня 2024 году, г. Глазго;
- 8) тезисы в приложении к журналу «Journal of Cystic Fibrosis», том 23, дополнение 1, страница 127-128, июнь 2024 года;
- 9) тезисы в приложении к журналу «Journal of Cystic Fibrosis», том 23, дополнение 1, страница 77, июнь 2024 года;
- 10) на XI конгрессе «Инновационные технологии в респираторной медицине», 24-26 октября 2024 года, г. Астана;
- 11) на XII конгрессе «Инновационные технологии в респираторной медицине», 17-19 апреля 2025 года, г. Астана;

6. Обзор литературы

6.1. Введение

Муковисцидоз – это генетическое, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, заболевание, которое вызывает системную дисфункцию экзокринных желёз, поражая преимущественно дыхательную систему и ЖКТ [16]. МВ является орфанным моногенным заболеванием, вызванным мутациями гена *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR)*, что нарушает работу хлорного канала CFTR и приводит к формированию вязкого обезвоженного секрета большинства экзокринных желез [17]. Таким образом МВ является заболеванием мультидисциплинарным, требующим внимания педиатров, пульмонологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, оториноларингологов, нутрициологов, андрологов и других специалистов.

Заболеваемость МВ различается в разных этнических группах. В настоящее время известно более 1000 патогенных вариантов гена *CFTR* [9]. Эти варианты делятся на 7 классов мутаций в зависимости от их влияния на функцию белка и тяжесть фенотипа. Мутации класса 1 включают кодоны преждевременной терминации, что приводит к отсутствию или значительному снижению выработки CFTR [18,19]. Мутации класса 2 приводят к нарушенной доставке белка с последующим разрушением и не достижением клеточной мембраны [20]. Мутации класса 3 вызывают нарушение открытия каналов [18]. Мутации класса 4 снижают проводимость каналов, влияя на функцию белка [18]. Мутации класса 5 изменяют численность белка CFTR [18]. Мутации класса 6 приводят к снижению стабильности каналов CFTR с последующей сниженной экспрессией к апикальной мембране [18]. Мутации класса 7 характеризуется отсутствием матричной РНК. Понимание механизмов деления мутаций на классы имеет решающее значение для разработки индивидуальных терапевтических стратегий для пациентов с МВ, основанных на конкретном дефекте, вызванном каждым типом мутации [21].

За последнее десятилетие глобальный уровень заболеваемости МВ показал тенденцию к увеличению, более вероятно благодаря внедрению неонатального скрининга и улучшению выявления заболевания [22]. Кроме того, стратегии ранней диагностики и профилактики такие как семейное консультирование и тестирование сибсов у выявленных пациентов с МВ, так же повлияло на эпидемиологию МВ [23].

Появление модуляторов CFTR в последнее десятилетие привело к значительному клиническому прогрессу в лечении МВ, предлагая пациентам персонализированное лечение, потенциально модифицирующее заболевание [24], которое меняет прогноз пациентов с МВ [25].

На качество ведения МВ, оказало большое влияние создание национальных и международных регистров. Регистры МВ содержат информацию о демографических особенностях, генетических мутациях, этносе, клинических проявлениях, наличии осложнений, медицинских вмешательствах, объеме терапии. Системы здравоохранения в разных странах, используя

национальные регистры МВ, успешно адаптируют тактику ведения к конкретным проблемам МВ своей стране [13]. Помимо локального улучшения ведения в стране, эти регистры облегчают международные сопоставления, выявляя различия в показателях выживаемости и методах лечения, что в конечном итоге служит основой для будущих исследований и проектов по повышению качества ведения МВ [13].

Изучение генетических вариантов гена *CFTR*, применение современных методов диагностики, внедрение патогенетической терапии и создание национальных регистров позволило увеличить продолжительность жизни пациентов с МВ. Средний возраст пациентов с МВ в странах Западной Европы и Северной Америки сегодня составляет около 30 лет, что свидетельствует о значительном прогрессе в диагностике и ведении МВ [13].

6.2. Эпидемиология муковисцидоза

Заболеваемость МВ варьирует во всем мире, причем самая высокая распространенность среди европеоидов, в то время как в Азии и Африке показатели ниже [26]. В Европейском регистре в 2022 году зарегистрировано 47 650 пациентов с МВ, тогда как в странах Азии описано только 5 349 пациентов, при этом по центральной Азии и Ближнему Востоку было предоставлено наименьшее количество информации, в связи с отсутствием национальных регистров пациентов с МВ [27,28]. По оценкам, в арабских странах распространенность МВ составляет от 1 случая на 2560 новорожденных до 1 случая на 15 876 человек. При этом среднее значение выживаемость значительно ниже, чем в европейских странах, что, возможно, связано с запоздалой диагностикой и ограниченным доступом к современному лечению МВ [29]. В европеоидных популяциях частота среди новорождённых МВ колеблется от 1:3 419 в США до 1:2500 в Великобритании и 1:4700 в Италии. Различия зависят от этнического происхождения и коэффициента кровного родства. Так, после проведенного исследования высказано предположение, что увеличение случаев диагностированного МВ у новорожденных в Италии связано с десятилетней миграцией из Албании. Особенностью Албанской популяции является социальная изоляция от других сообществ с высокой частотой эндогамных браков, инбридинга и, соответственно, увеличением частоты встречаемости мутации в гене *CFTR* [30]. Встречаемость МВ среди новорождённых у европеоидов составляет в среднем 1:2 500 новорожденных, и в 2020 году при численности больных МВ в США 38,804 пациентов большинство из них составили представители европейской расы [31,32].

В Казахстане на конец 2024г зарегистрировано 224 пациента с МВ, таким образом распространённость на 100,000 населения составляет 1,118 [33].

Генетические исследования выявили несколько наиболее распространенных генетических вариантов гена *CFTR*, таких как F508del, 1525-1G>A, G542X, S549N, R117H. Наиболее распространенной во всем мире является мутация F508del [34,35]. Однако частота генетических вариантов в некоторых странах сильно отличается от описанных тенденций. Так в китайской

популяции определены другие характерные генетические варианты, такие как G970D и D979A, они имеют более высокую частоту аллелей по сравнению с европейцами [37]. Исследования, проведенные в России, выявили межэтнические различия в вариантах гена *CFTR*, а также различия в частоте других мутаций, таких как W1282X и 1677delTA, среди разных этнических групп [37]. Исследования в Южной Азии, в котором принимали такие страны, как Индия, Иран, Пакистан, Шри Ланка, также выявили характерный спектр вариантов *CFTR*, включая F508del, 1525-1G>A, G542X, S549N и другие патогенные мутации, распространенные во многих странах Южной Азии, что подчеркивает разнообразие генетического ландшафта, особенности течения МВ в каждом регионе [34].

Особенности генотипов *CFTR* взрослых пациентов с МВ в Казахстане изучены мало.

Все это свидетельствует о важности понимания генетических вариантов в популяциях для повышения точности диагностики, персонализированного лечения заболевания в зависимости от генотипа [18,38].

6.3. Клинические особенности муковисцидоза

Поражение легких при МВ является главной причиной смерти пациентов. В результате нарушенной секреции слизи экзокринными железами, повышается вязкость бронхиального секрета, возникают мукоидные пробки в дыхательных путях, развивается хронический бронхит, стойкая бронхиальная обструкция, формируются множественные бронхоэктазы с дальнейшим развитием дыхательной недостаточности, которая определяет тяжесть состояния и является причиной смерти в 90–95% случаях [9]. По данным Европейского регистра около 1.1% от всех детей и 5.5% от всех взрослых пациентов с МВ находятся на постоянной кислородной поддержке. Важной проблемой МВ является хроническая инфекция, вызываемая такими возбудителями как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*. По данным Европейского регистра около 35% пациентов имеют хроническое носительство *Pseudomonas aeruginosa* [14], которая является значительным фактором утяжеления состояния пациентов с МВ.

Одним из значимых показателей, отражающих степень поражения бронхолегочной системы при МВ, является ОФВ1. На траекторию снижения ОФВ1 влияют генотип пациента, возраст на момент постановки диагноза, хроническая респираторная инфекция (наличие *Pseudomonas aeruginosa*), состояние поджелудочной железы, уровень ИМТ, МВ-ассоциированный СД, а также экономический уровень в стране проживания пациента. В первую очередь на скорость снижения ОФВ1 значительно влияет генотип *CFTR* у пациентов с МВ: при «тяжелом» генотипе смертность выше даже при более раннем диагнозе и начале лечения [39]. Однако есть исследование, которое показывает, что у пациентов, у которых диагноз был поставлен в возрасте до 10 лет, наблюдается более быстрое снижение ОФВ1, чем у пациентов, у которых диагностировался МВ во взрослом возрасте. Авторы исследования связывают данные результаты с

наличием у взрослых пациентов, так называемых, «мягких» мутаций, сопровождающихся менее выраженными клиническими проявлениями и меньшей частотой осложнений МВ [38]. Тем не менее, есть прямая корреляция между поздним возрастом постановки диагноза и наличием различных осложнений МВ [40–42]. Так же наличие хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с МВ оказывает значительное влияние на снижение ОФВ₁. Исследование показало, что у пациентов с МВ после успешной эрадикационной терапии *Ps. aeruginosa* отмечается более замедленное снижение ОФВ₁ по сравнению с пациентами с хронической инфекцией *Pseudomonas aeruginosa* [43]. Низкий уровень ИМТ у пациентов с МВ также влияет на снижение ОФВ₁. При этом сам по себе ИМТ может неточно отражать состояние питания пациентов с МВ, поскольку при этом не учитываются такие показатели, как состав тела, так обезжиренная масса тела (FFM) имеет решающее значение для поддержания функции легких. Снижение ИМТ у пациентов с МВ связано с дефицитом мышечной массы тела, что подчеркивает важность оценки состава тела за пределами индекса массы тела [44]. Исследования показывают, что сухая масса тела (LBM), а не ИМТ, сильнее коррелирует с ОФВ₁, особенно у молодых людей, страдающих МВ, и подчеркивается важность учета обезжиренной массы при оценке функции легких у пациентов с МВ [44–48]. Следует также отметить, что у пациентов с тяжелым генотипом *CFTR* из стран с низким уровнем дохода наблюдается более быстрое снижение ОФВ₁ [39,49]. Социально-экономические условия, в том числе социально-экономическая депривация на местном уровне, играют важную роль в исходах МВ у детей: у людей, проживающих в более неблагополучных районах, уровень ОФВ₁ снижается, а легочные обострения увеличиваются [49]. Низкий уровень дохода страны приводит к более поздней диагностике и отсутствием полноценной терапии необходимой для полноценного ведения МВ. Эти результаты подчеркивают важность устранения экономических диспропорций для улучшения состояния здоровья пациентов с МВ.

Другой наиболее частой системой, страдающей при МВ, является желудочно-кишечный тракт. Дисфункция *CFTR* при МВ, приводит к экзокринной недостаточности поджелудочной железы, мальабсорбции питательных веществ, мальабсорбции жиров [10,50]. Дефицит белковой энергии приводит к замедлению набора массы тела и роста пациентов с МВ с последующим ухудшением клинических исходов. Бразильское исследование подчеркивает важность адекватного потребления белка у пациентов с МВ для улучшения антропометрических параметров [51]. Низкий нутритивный статус при МВ связан с более высокими показателями смертности, что подчеркивает необходимость заместительной терапии панкреатическими ферментами для снижения потерь жирных кислот и контроля ИМТ [52]. Специализированные высококалорийные продукты с высоким содержанием белка оказались эффективными в коррекции состояния питания пациентов с МВ, что определяет важность индивидуальной диетологической поддержки [53]. Признаки поражения желудочно-кишечного тракта при МВ включают, изменения в

кишечной микробиоте, который может повлиять на рост, питание, качество жизни и дыхательную функцию [10,54]. Микробиом кишечника при МВ играет решающую роль в регулировании работы многих органов и систем. Микробиом кишечника участвует в выработке ацетата, который необходим для липогенеза и метаболизма холестерина в организме, а также участвует в метаболизме жирных кислот. Впоследствии в данном исследовании ученые обнаружили положительную корреляционную связь между снижением численности ряда бактерий, таких как *Parabacteroides*, *Enterococcus* и *Escherichia*, и увеличение колонизации в колонизации бронхолегочной системы *Pseudomonas aeruginosa*. Так же ученые выдвинули теорию, что при активном воспалительном процессе, часть патогенной флоры могут перемещаться через порталный кровоток с последующем развитием воспаления в печени. В свою очередь воспалительные процессы в кишечнике снижают всасывания витамина Д, что на прямую влияет на плотность костей. Все это объясняет взаимосвязь поражения кишечника при МВ с осложнениями со стороны легких, печени, костей и поджелудочной железы [54].

У большинства пациентов с МВ развивается также патология верхних дыхательных путей, такие как хронический риносинусит, полипоз носа [11]. Мутации в гене, лежащие в основе МВ, приводит к развитию воспаления и миграции нейтрофилов в эпителий верхних дыхательных путей, гипертрофии слизистой оболочки носа и пазух, полипозу носовых пазух, застоем плотного секрета в пазухах, что в свою очередь способствует колонизации патогенных возбудителей, таких как *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [11,55]. У пациентов с МВ может возникать нейросенсорная тугоухость, причинами которой являются, необходимость частого применения ототоксических антибиотиков [56].

МВ может также приводить к снижению репродуктивной функции пациентов. У мужчин с МВ определяется обструктивная азооспермия из-за обструкции, недоразвития или отсутствия семявыносящих протоков. При МВ высока также распространенность гипогонадизма – до 32,7% [12,57,58]. Женщины с МВ тоже сталкиваются с проблемами репродуктивного здоровья, такими как снижение фертильности, которое более вероятно вызвано нарушением ионного баланса цервикальной слизи [58]. Несмотря на эти особенности, пациентки с МВ имеют нормальную сексуальную функцию, могут вынашивать беременность. Это подчеркивает необходимость комплексного лечения больных МВ, включающего консультирование по вопросам сексуального и репродуктивного здоровья.

Клинические характеристики пациентов с МВ имеют локальные особенности. Исследования показали, что у пациентов с вариантом гена *CFTR* L138ins, достаточно часто встречающимся в Российской Федерации, особенно на Среднем Урале, наблюдается поздняя диагностика, мужское бесплодие, бессимптомная гиперэнзимемия поджелудочной железы и различные респираторные проявления [59]. Кроме того, исследование, проведенное в Южном федеральном округе России, выявило и другие различия по сравнению с

остальными регионами России, такие как высокая доля взрослых пациентов, низкие показатели возраста постановки диагноза, что свидетельствует о высокой настороженности специалистов, чем в других регионах России, но низкий показатель среднего возраста пациентов, ОФВ1 и высокой частотой *Pseudomonas aeruginosa*. Также отмечается высокая доля генотипов F508del/неF508del в Ставропольском крае и Республике Крым, что более вероятно связано с проживанием представителей кавказской национальности в данных регионах [60]. Исследования, проведенные на Кипре, оценивали корреляционную связь между тепловым воздействием климата и ухудшением клинического состояния пациентов, и результатами лабораторных анализов. По результатам исследования четкой корреляционной связи обнаружено не было. [61]. Однако аналогичные исследования, проведенные в Крыму, показывают, что клинические характеристики пациентов с МВ менялись в зависимости от климатических зон. Наиболее благоприятные результаты по данным ОФВ1 и ФЖЕЛ наблюдались у жителей степного региона из-за теплой погоды и низкой влажности. Исследователи предполагают, что тёплая круглогодичная погода, низкая относительная влажность и стабильное атмосферное давление степных районов оказывают более благоприятное воздействие на пациентов с МВ, чем повышенная круглогодичная влажность морского климатического района или большое количество осадков, перепады температур и атмосферного давления в предгорных районах [62]. По данным национальных регистров с 2015 по 2019г. пациенты с МВ во Франции имеют значительно более высокие показатели выживаемости – 65,9 лет по сравнению с Австралией, Канадой и Новой Зеландией – 53,3-54,8 лет, что авторы более вероятно связывают с большим процентом трансплантаций легких и меньшей долей смертей пациентов с МВ без трансплантации легких на фоне национальной программы экстренной трансплантации легких 2007 года [13]. У китайских пациентов с МВ наблюдаются нетипичные симптомы легочных инфекций и менее выраженный диспептический синдром по сравнению с пациентами из Европы. Исследователи связывают данный результат с уникальным спектром мутаций *CFTR*, такие как p.Gly970Asp, c.1766+5G>T, p.Ile1023Arg или c.2909G→A [63,64]. Другое исследование показало, что у китайских пациентов с МВ по сравнению с европейцами наблюдается более высокая распространенность аллергического бронхолегочного аспергиллеза и более низкая частота экзокринной недостаточности поджелудочной железы [65].

Особенности МВ у взрослых пациентов в Казахстане до настоящего времени не были изучены.

6.4. Изменение течения муковисцидоза в современных условиях

В последнее десятилетие «портрет» пациентов с МВ в мире значительно изменился за счет внедрения неонатального скрининга, применения патогенетической терапии в виде модуляторов белка *CFTR*, использования национальных и международных регистров. Благодаря внедрению модуляторов трансмембранного регулятора проводимости хлора в современную программу

лечения МВ, отмечается значительное улучшение функции легких, качества жизни, нутритивного статуса, повышению фертильности у пациентов с МВ, как результат прирост медианы выживаемости до 53 лет в США по данным регистра пациентов Фонда МВ [66]. Также по мере увеличения продолжительности жизни пациентов отмечается увеличение числа сопутствующих заболеваний, связанных со старшим возрастом, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, новообразования и другие [67]. Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве стран с налаженной системой ведения МВ отмечается преобладание взрослого населения над детским. Эта тенденция связана с наличием качественной сети центров по оказанию помощи при МВ не только для детей, но и для взрослых пациентов [68]. В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с МВ особое внимание уделяется программе перехода пациентов из педиатрической практики. Как можно раньше начинается подготовка пациента к самостоятельному ведению и контролю собственного заболевания с соответствующим контролем и оценкой со стороны специалистов по МВ [69]. Уделяется большое внимание сотрудничеству между педиатрическими и терапевтическими медицинскими организациями, занимающимся проблемой МВ, так как это обеспечивает процесс перехода во взрослую клиническую практику [70].

Таким образом МВ является самым распространенным орфанным заболеванием с известными клиническими, лабораторными, инструментальными изменениями. Эти изменения могут быть диагностированы не только в детском возрасте, но и во взрослом. Соответственно диагноз МВ может быть верифицирован в различных возрастных категориях. На сегодняшний день остаются неизученными как клиническое, функциональное состояние МВ в РК, так его генетические особенности. Также отсутствует база данных пациентов с МВ в РК, которая позволила бы оценить клинические картину МВ с дальнейшим планированием ресурсов для ведения этого заболевания.

7. Основная часть

7.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования: поперечное исследование (Рисунок 1).

Данное исследование проведено в виде одномоментного сбора информации пациентов, таких как пол, возраст, места проживания, возраст постановки диагноза, количества обострений в год, дней применения внутривенных антибактериальных препаратов, лечения на уровне стационара, наличие осложнений, результатов молекулярного-генетического исследования, потовой пробы на содержание ионов хлора, фекальной ПЭ, микробиологического исследования мокроты и результатов инструментальных исследований, таких как спирометрия, пульсоксиметрия, с целью характеристики этой группы пациентов.

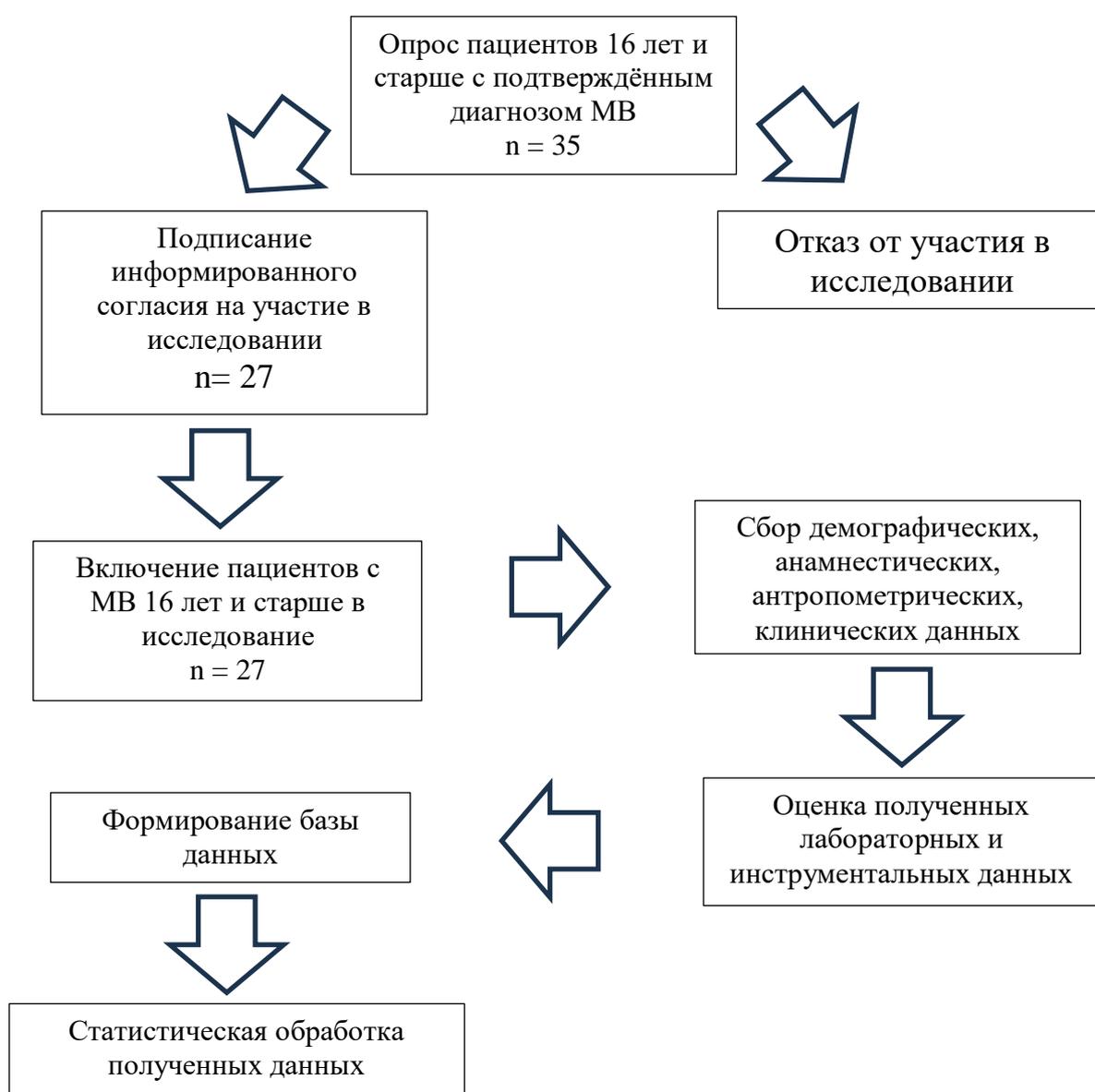


Рисунок 1 – Дизайн исследования

7.2. Материалы и методы исследования

Пациенты. Объектом исследования явились пациенты с МВ 16 лет и старше в РК.

В исследование включались пациентов с 16 лет и старше в связи с тем, что в общемировой практике ведения МВ существуют практика ведения пациентов возрастом 16-17 лет совместно с педиатрами.

Сведения о пациентах для включения в исследование были получены из следующих источников: Национальный центр педиатрии и детской хирургии, данные о взрослых пациентах, наблюдающихся у научного руководителя данной работы, длительно ведущей эту группу больных, Общественного объединения «Дети-инвалиды больные муковисцидозом», после чего проводился индивидуальный опрос пациентов с обсуждением деталей исследования с последующим подписанием информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- 1) пациенты с подтвержденным диагнозом МВ;
- 2) пациенты 16 лет и старше;
- 3) подписанное информированное согласие;

Критерии исключения:

- 1) Отсутствие подписанного информированного согласия;
- 2) Возраст младше 16 лет;
- 3) Отказ от участия в исследовании;

Одобрение исследования получено в локальном комитете по биоэтике Некоммерческое акционерного общества (НАО) «Медицинский университет Астана» №10 от 01.03.24г.

На декабрь 2023 года получена информация о 208 пациентах, из которых 23 были старше 18 лет. Пациенты в возрасте 16-17 лет являются группой перехода во взрослую практику и должны наблюдаться совместно педиатрами и взрослыми специалистами по МВ. В связи с этим данная переходная группа так же вошла в исследование. Таких пациентов насчитывается 12 человек (Рисунок 2).

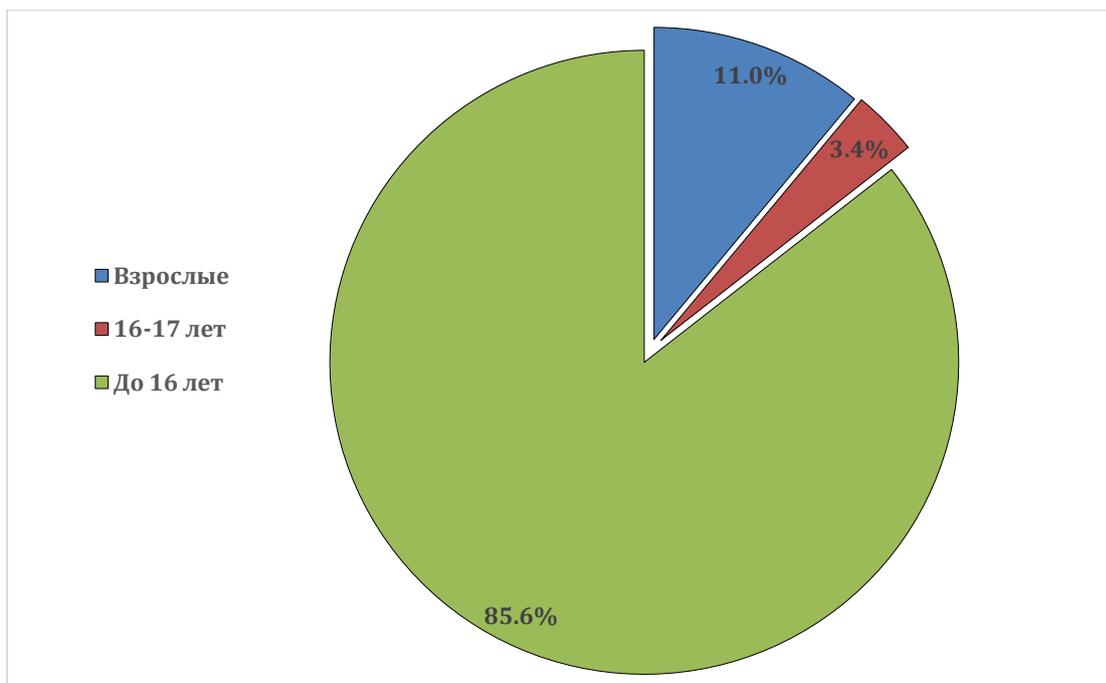


Рисунок 2 – Разделение пациентов с МВ по возрастным категориям в РК

Расчет достоверной выборки пациентов из генеральной выборки не был применим в связи с тем, что в РК число пациентов 16 лет и старше составляет 35 человек, и все 35 пациентов были приглашены для исследования.

После отбора участников исследования, подходящих по критериям включения, была набрана группа из 27 пациентов. 8 пациентов из 35 не подписали информированное согласие участия в исследовании. Всем пациентам из 27 проводилось молекулярно-генетическое исследование (100%) и всем проводилось исследования хлоридов пота (96,3%).

Базой проведения исследования являлось ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская больница №1», акимата г. Астана.

Большинство данных было собрано во время очных осмотров на базе исследования, а также посредством очных выездных консультаций, или дистанционно посредством телемедицины в присутствии участкового терапевта.

Всем пациентам во время консультаций была проведена пульсоксиметрия, спирометрия, измерение роста и веса, подсчет ИМТ.

Сбор информации участников исследований проводится с ноября 2023 до декабря 2024г.

После получения результатов статистического анализа база данных пациентов была сформирована на основе Microsoft Office Excel в соответствии со стандартами Европейского регистра пациентов с МВ. За основы формирования базы взяты стандарты Европейского регистра, так как Казахстан относится к Европейскому региону согласно распределению Европейскому региональному бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [71].

7.2.1. Методы исследования

- 1) Клинические: сбор демографических данных, данных анамнеза (включая наследственный) и жалоб;
- 2) информация о результатах потового теста, при необходимости – повторное проведение потового теста
- 3) антропометрическое исследование (рост, масса тела);
- 4) физикальное исследование (визуальное исследование, пальпация, перкуссия, аускультация);
- 5) измерение показателей жизненно-важных функций: термометрия, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, артериальное давление;
- 6) пульсоксиметрия;
- 7) оценка результатов лабораторных исследований (общеклинический анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови, фекальная панкреатическая эластаза);
- 8) спирометрия;
- 9) оценка результатов инструментальных исследований (рентгенография легких, компьютерная томография грудной клетки и др. в соответствии с клиническими рекомендациями) - при наличии данных (допускается использование данных, полученных за последний год);
- 10) оценка одышки по шкале MRC;
- 11) сбор информации о ранее получаемом лечении (за последние 12 месяцев с указанием количества проведенных курсов антибактериальной терапии);

7.2.2. Методика сбора анамнеза

Помимо общепринятых принципов сбора анамнеза пациентов при сборе анамнестических данных у пациентов с МВ проводился опрос наследственности по горизонтальные линии, а именно наличие у пациента братьев и сестер, в том числе двоюродных, братья, сестры родителей, живы ли они в данный момент, имеют ли какие-либо частые респираторные или кишечные проявления, дефицит массы тела, если они умерли, то в каком возрасте, связано ли это с какой-либо бронхолегочной или кишечной патологией. При уточнении анамнеза заболевания уточняется также возраст первых проявлений симптомов заболевания, возраст постановки диагноза, количество обострений в год, в том числе количество обострений, требующих применения внутривенных антибактериальных препаратов и количество дней, проведенных на уровне стационара.

7.2.3. Методика сбора лабораторных данных

Из лабораторных исследований к анализу включались следующие данные: лабораторный данные, при помощи которых подтвердили диагноз МВ, а именно потовая проба на содержание хлоридов пота и молекулярно-генетическое

исследование *CFTR*, а также данные панкреатической эластазы кала, микробиологического анализа мокроты.

При сборе потовой пробы учитывались данные с применением методов титрования или проводимости.

Положительной потовой пробой считаются показатели: для метода титрования 60 и более ммоль/л, для проводимости – 80 и более ммоль/л, пограничные значения: 30–59 ммоль/л и 50–79 ммоль/л для титрования и проводимости, соответственно.

При сборе данных молекулярно-генетического исследования уточнялось наличие обеих известных мутаций в гене *CFTR*. В соответствии с полученной информацией оценивался генотип, а именно «мягкий», «тяжелый» или «неизвестный». Тяжесть генотипа *CFTR* можно определить на основании CFTR2 (Clinical and Functional Translation of CFTR) — это онлайн-база данных, которая предоставляет информацию о мутациях трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) и симптомах, связанных с каждой из мутации.

С целью выявления хронической экзокринной недостаточности поджелудочной железы собирались данные о наличии анализа фекальной панкреатической эластазы. Результат выше 200 мкг/г является нормой, 100-200 мкг/г - умеренно-легкая степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Результат ниже 100 мкг/г - тяжелая степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

С целью выявления особенности хронической инфекции у пациентов с МВ в РК проводился сбор данных микробиологического исследования мокроты с дальнейшим определением хронического или интермиттирующем носительстве определенной инфекции.

7.2.4 Методика измерения индекса массы тела

Индекс массы тела (ИМТ) — это величина, которая отражает соотношение массы тела человека и его роста. Он помогает определить, насколько масса тела соответствует норме, где нормальным является ИМТ 18,5–24,9 кг/м²; избыточным – ИМТ 25,0–29,9 кг/м²; ожирением – ИМТ >30,0 кг/м² [72].

Однако в данном исследовании использовались целевые значения у пациентов с МВ: для женщин - 22 кг/м², для мужчин - 23 кг/м² [73]

Рассчитывается по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} : \text{рост}^2 (\text{м}^2)$$

Вес пациента измеряется при помощи медицинских весов стоя в вертикальном положении без одежды, аксессуаров в утреннее время до потребления пищи.

Рост пациента измеряется при помощи медицинского ростомера.

Методика измерения роста пациента:

- 1) измерять рост следует в утреннее время;

- 2) при измерении роста пациент стоит, равномерно опираясь на обе стопы, пятки соединены вместе, колени разогнуты;
- 3) затылок, лопатки, ягодицы, пятки касаются ростомера;
- 4) плечи опущены, голова расположена по срединной линии;
- 5) линия, соединяющая наружный угол глаза и центр наружного слухового прохода, расположена горизонтально;

7.2.5. Методика проведения пульсоксиметрии

Для исследования насыщения крови кислородом (сатурации) использовался портативный пульсоксиметр.

Пульсоксиметрия – неинвазивный метод измерения процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови (сатурации). Принцип работы пульсоксиметра базируется на анализе поглощения красного и инфракрасного излучения гемоглобином крови. У связанного и несвязанного с кислородом гемоглобина разные световые спектры. Пульсоксиметр «просвечивает» мягкие ткани пальца и улавливает разницу в поглощении света. Источниками излучения в пульсоксиметрическом датчике являются два встроенных светоизлучающих диода. Излучаемый ими свет проникает сквозь мягкие ткани и принимается фотоприемником, от которого результат замера передается вычислительному блоку (микропроцессору). Пульсоксиметр, как правило, включает в себя вычислительный (компьютерный) блок и специализированный датчик, фиксирующий на пальце пациента.

Техника выполнения:

- 1) Перед применением прибора сначала проверяется уровень заряда батареи;
- 2) После включения прибора выжидается несколько секунд, для окончания самотестирования пульсоксиметра;
- 3) Датчик закрепляется на пальце так, чтобы фиксация была надежной, а излишнее давление отсутствовало;
- 4) Для исследования выбирался любой палец с чистой ногтевой пластинкой;
- 5) Через 5–20 секунд, после тестирования на дисплее появлялись данные по насыщению крови кислородом (сатурации) и частота пульса;
- 6) Полученный результат сатурации фиксировался в карте обследования участника;

7.2.6. Методика проведения спирометрии

Исследование функции легких проводилось при помощи портативного компьютерного спирографа «Microlab» (CareFusion), Великобритания.

Спирометрия – самый распространенный и важный метод оценки респираторной функции у пациентов с муковисцидозом. Ключевыми спирометрическими величинами являются форсированная жизненная емкость

легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1). Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) – ФЖЕЛ и ОФВ1 – измеряются в литрах, но выражаются, чаще всего, не в абсолютных величинах, а в процентном отношении к так называемым «должным» значениям (%долж.). Это величины, характерные для здоровых людей того же пола, возраста, расы и роста – нормальные показатели для данной популяции.

ОФВ1 для МВ имеет прогностическое значение, поэтому в данном исследовании использовался то

При проведении спирометрии соблюдали следующие стандарты (ссылка на стандарт проведения спирометрии от Европейского респираторного сообщества [74].

- 1) измерения производили в положении больного сидя;
- 2) исследование проводили в первой половине дня натощак;
- 3) перед выполнением пробы больного тщательно инструктировали;
- 4) каждый тест выполняли до получения трех максимальных или близких по значению результатов с последующим выбором наилучших из них;

Для определения выраженности бронхиальной обструкции использовалась классификация тяжести бронхиальной обструкции по GOLD.

Классификация бронхиальной обструкции по GOLD (2023) [75]:

I — лёгкая, $\text{ОФВ1} \geq 80\%$ от должной величины;

II — среднетяжёлая, $50\% \leq \text{ОФВ1} < 80\%$ должной величины;

III — тяжёлая, $30\% \leq \text{ОФВ1} < 50\%$ должной величины;

IV — крайне тяжёлая, $\text{ОФВ1} < 30\%$ или $< 50\%$ должной величины в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью;

7.2.7. Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных производилась на персональном компьютере на основе «Microsoft Office Excel».

Обработка результатов исследования проводилась методом описательной статистики.

Для статистической обработки данных использовались такие математические формулы как: средние, минимальные, максимальные значения, медиана с указанием 25% и 75% квартилей и оформлены следующим образом — М (кв1; кв3), где М — медиана показателя, кв1 — 25% квартиль, кв3 — 75% квартиль, частота в абсолютных и процентных значениях как в общей выборке, так и внутри возрастных групп 16-17, 18-29, 30-39, 40-49 лет, но в связи с тем, что в возрастной группе 40-49 лет всего 1 пациент, при статистических расчетах данная возрастная группа объединена с группой 30-39. Также вычислялся критерий корреляции Пирсона. Критерий Пирсона – это параметрический метод статистики, позволяющий определить наличие или отсутствие линейной связи между двумя количественными показателями, а также оценить ее силу и статистическую значимость, который оформлен как r , совместно с уровнем

значимости, который оформлен как p . Достоверный уровень значимости, который позволит точно говорить о наличии корреляционной связи $p < 0,05$. Для оценки силы корреляционной связи используют критерии, согласно которым абсолютные значения $r < 0,3$ свидетельствуют о слабой связи, значения r от 0,3 до 0,7 - о связи средней тесноты, значения $r > 0,7$ - о сильной связи. Для определения разницы между нормально распределенными показателями использовался t -критерий Стьюдента $\bar{Cp} \pm CO$, где \bar{Cp} – средняя арифметическая, CO – стандартное отклонение, p – уровень значимости. Для определения разницы между не нормально распределенными показателями использовался t -критерий Уэлча $Me(S95)$, где Me – медиана, $S95$ – дисперсия 95%, p – уровень значимости. Для определения разницы между относительными показателями между нормально распределенным показателями использовался f -тест Фишера ($n, \%$), где n – абсолютное количество показателя, $\%$ - относительное количество показателя, p – уровень значимости. Достоверным уровнем значимости считается $<0,05$.

7.3. Результаты исследования

7.3.1. Географические данные

Проанализированы данные 27 пациентов с МВ.

При проведении анализа проживания пациентов разных регионах РК получено следующее (Рисунок 3): большая часть пациентов с МВ проживают в городе Алматы – 7 пациентов, 4 пациента проживают в Абайской области и в Павлодарской области, 3 пациента проживают в городе Астана – 3 и в Актюбинской области, 2 пациента в Жамбылской области и наименьшее количество пациентов с МВ проживают в Северно-Казахстанской, Восточно-Казахстанской области, в Костанайской области и в Туркестанской области – 1 пациент, что представлено на Рисунке 3. В других 10 из 20 административно-территориальных единицах первого уровня РК пациентов с МВ возрастом от 16 лет и старше не обнаружено.

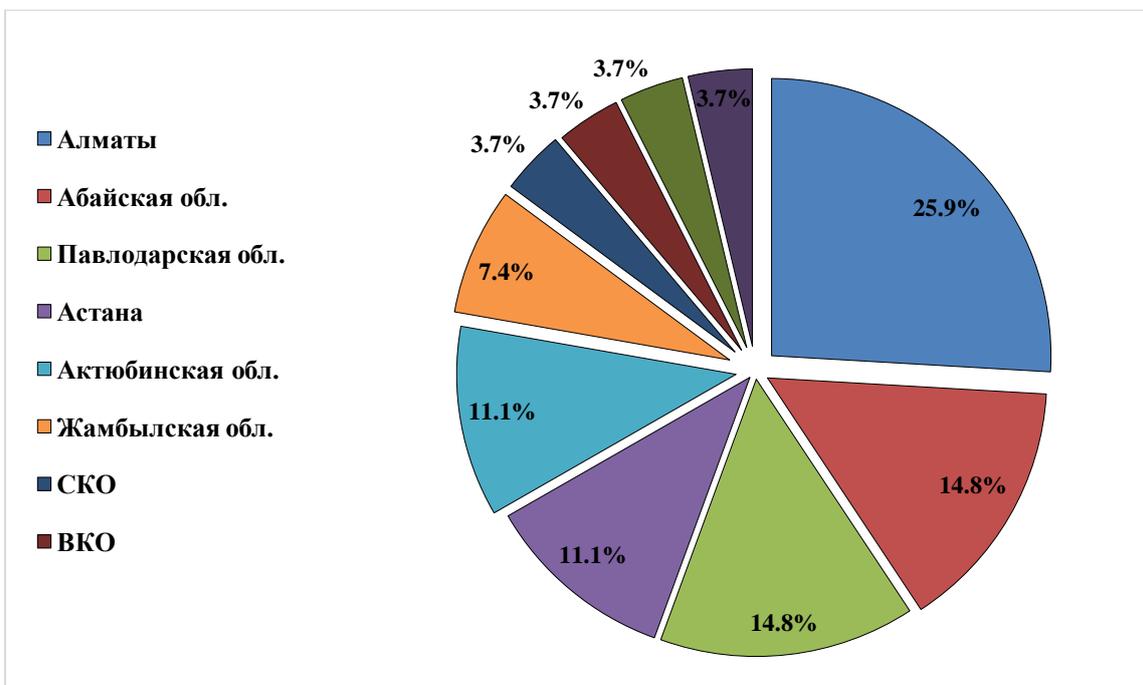


Рисунок 3 – Распределение пациентов с МВ по регионам РК

При проведении корреляционного анализа регионов проживания пациентами с другими параметрами связей не обнаружено, с связи с чем в последующих анализах географическая особенность пациентов не учитывалась.

7.3.2. Физикально-anamнестические данные

Из 27 пациентов, включенных в исследование, большинство составили женщины – 15, мужчин было 12, что отражено в Рисунке 4.

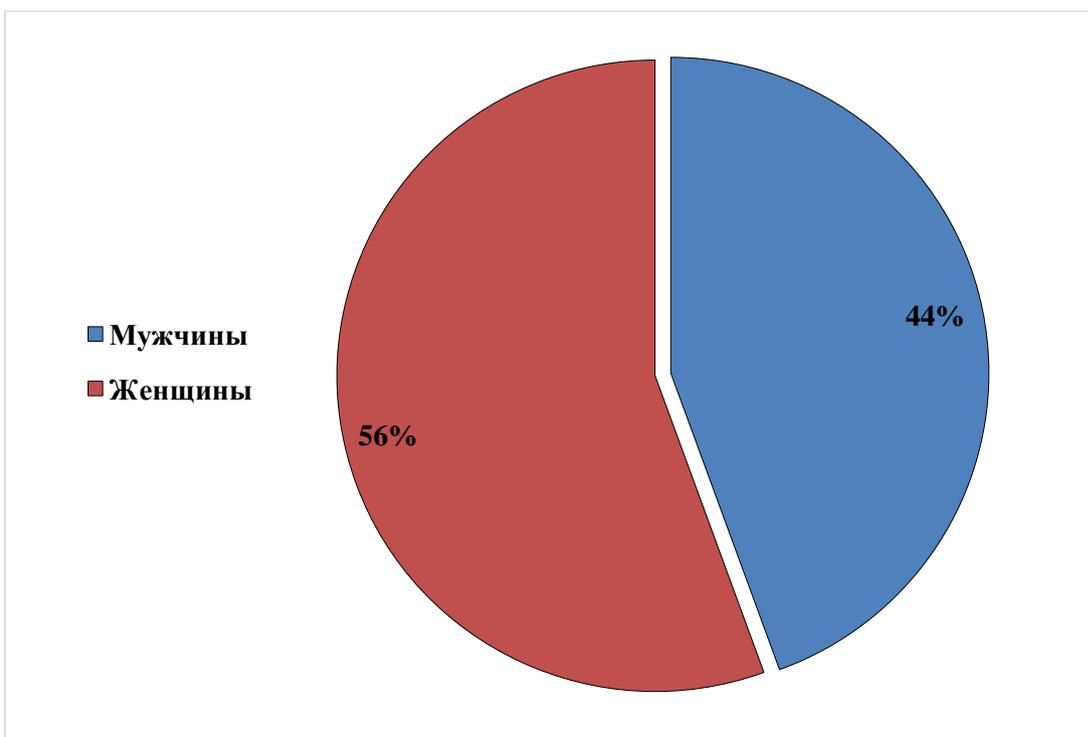


Рисунок 4 – Гендерное распределение пациентов с МВ

Проведен анализ возраста пациентов с МВ, который показал, что средний возраст пациентов – 22,3 года (мин. – 16 лет, макс. – 43,3 года), а медиана – 20 (17,5; 23,7) лет (Таблица 1). При этом в подростковой возрастной группе 16-17 лет находится 9 (33,3%) пациентов. Большая часть пациентов, а именно 15 (55,56%) пациентов, находятся в возрастной группе 18-29 лет. Далее возрастная группа 30-39 лет представлена 2 (7,4%) пациентами. Всего 1 (3,7%) пациент находится в возрастной группе 40-49 лет.

Таблица 1 – Анализ возраста пациентов с МВ

Возраст пациентов						
Кол-во	Средняя	Мин	25% квартиль	Медиана	75% квартиль	Макс
27	22,3	16,0	17,5	20,0	23,7	43,3

Проведен анализ возраста постановки диагноза у пациентов с МВ 16 лет и старше. Средний возраст постановки диагноза составил 11,44 года (мин. – 0,5 года, макс. – 43 года), а медиана – 9 (3;15) лет (Таблица 2). Медиана возраста постановки диагноза у взрослых пациентов с МВ по данным Европейского регистра составляет 0,93 (0,17; 7,42) года [14], когда в РК составляет 9 (3;15) лет. Данный результат можно объяснить наличием в Европе неонатального скрининга по МВ, когда в РК скрининг новорожденных по МВ отсутствует.

Таблица 2 – Анализ возраста постановки диагноза у пациентов с МВ

Возраст постановки диагноза						
Кол-во	Средняя	Мин	25% квартиль	Медиана	75% квартиль	Макс
27	11,44	0,50	3,0	9,00	15,0	43,00

Разделение возраста постановки диагноза, использующие в регистрах [13,14,74], на возрастные группы «до 3 месяцев», «от 3 месяцев до 18 лет», и «18 лет и старше» к данной когорте пациентов не применим, в связи с тем фактом, что в РК не проводится скрининг новорожденных на МВ. Однако, как показано на Рисунке 5, отмечается, что 2 (7,4%) пациентам диагноз МВ был верифицирован до 1 года, 9 (33,3%) пациентам диагноз МВ был выставлен до возраста 7 лет, 7 (13,69%) пациентам – до 12 лет, 4 (14,8%) пациентам – до 18 лет и после 20 лет диагноз МВ был верифицирован у 5 (18,5%) пациентов.

Обращает на себя внимание, что пациенты, которым верифицировался диагноз позже 30 лет, имеют «мягкие» мутации, такие как 3849+10kbC>T/R668C, F508del/L1335P и F508del/D1152H, менее выраженные кишечные проявления.

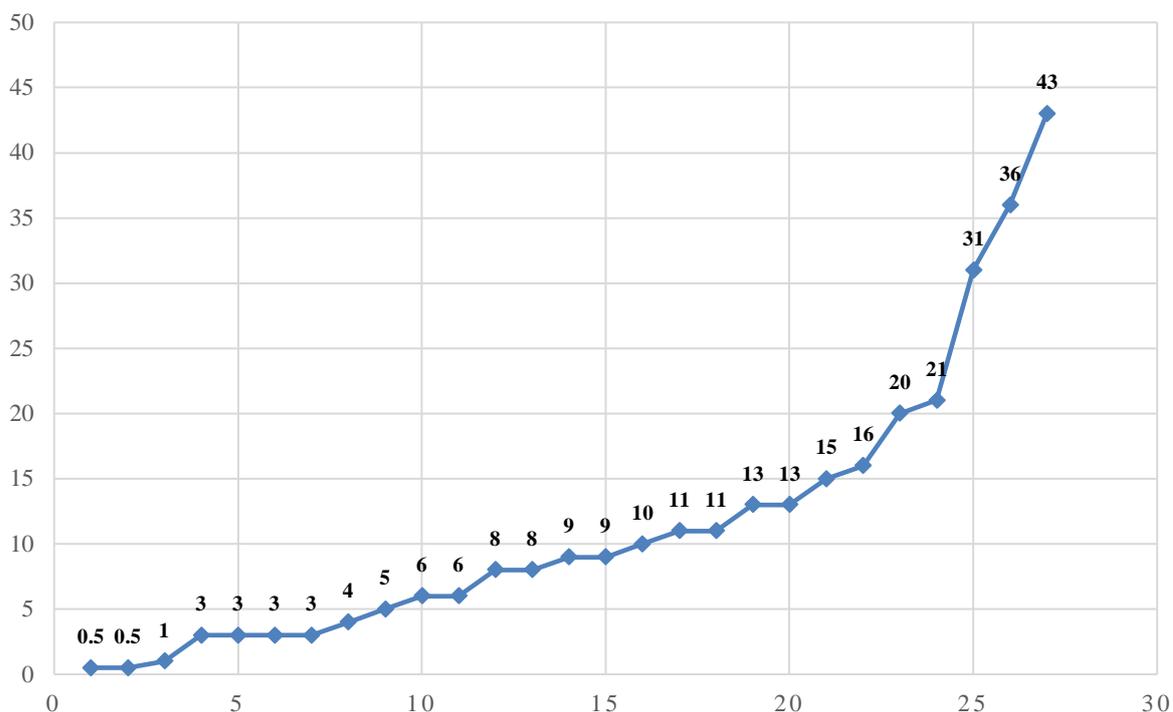


Рисунок 5 – Возраст постановки диагноза пациентов с МВ 16 лет и старше

Представляется клинический случай пациентки с МВ, которой в возрасте 43 года впервые был выставлен диагноз МВ.

Клинический случай №1:

Пациентка Б, 43 года.

Первые симптомы отмечает с раннего детства. Прогрессирование заболевания отмечает после родов, в возрасте 22 лет, когда пациентка начала отмечать одышку при занятии физкультурой. Частые эпизоды гайморита, по поводу чего проводилась пункция пазух. В возрасте 30 лет отмечает эпизод легочного кровотечения, тогда же верифицированы бронхоэктазы. В последующем отмечает эпизоды кровохарканья, в последние 2-3 года до нескольких раз в месяц, кратковременные, проходящие самостоятельно. В последние 2-3 года отмечает прогрессирование одышки. В этом году высеялся в мокроте *Staphylococcus aureus*. Начала ингаляции солевых растворов с положительным эффектом в виде улучшения дренажа мокроты. Антибактериальная терапия частыми курсами – с положительным эффектом, в последние 2-3 года практически постоянно. Наследственность: у сестры ребенок умер в возрасте 4 месяцев, заключение муковисцидоз. По данным КТ ОГК (двусторонние распространенные бронхоэктазии), хлориды пота (79 ммоль/л).

Данной пациентке в возрасте 43 года впервые был выставлен диагноз МВ, направлена на дообследование в виде молекулярно-генетического исследования, выявлен «мягкий» генотип *CFTR* – F508del/D1152H.

Данный клинический случай подчеркивает, что при наличии проявлений, характерных для МВ, такие как частые инфекционные воспалительные заболевания бронхолегочной системы, бронхоэктатическая болезнь, кахексия, необходимо проводить дообследование на предмет МВ несмотря на то, что МВ является орфанным заболеванием.

После проведенного корреляционного анализа по Пирсону выявилось, что возраст постановки диагноза имеет сильную положительную связь с возрастом пациентов (Таблица 3), что говорит о том, что более молодым пациентам с МВ верифицировался диагноз намного раньше, чем более возрастным пациентам. Данные результаты могут косвенно говорить о большей настороженности и информированности медицинского персонала о диагнозе МВ в настоящее время, чем до этого. Также данные результаты можно объяснить наличием «мягких» генотипов *CFTR*, что позволило пациентам дожить до возраста старше 30 лет без верифицированного диагноза.

Таблица 3 – Корреляционный анализ возраста постановки диагноза пациентов с МВ

Показатель	r	p
Возраст	0,75	<0,001

Проведена оценка нутритивного статуса пациентов с МВ 16 лет и старше в РК посредством анализа ИМТ. При анализе ИМТ выявились следующие результаты: средний ИМТ у пациентов данной выборки составил 18,34 (мин. – 13,89, макс. – 24,49) кг/м², а медиана – 17,92 (16,56;19,2) кг/м², как показано в Таблице 4. Таким образом, если учесть, что нормальный показатель ИМТ для пациентов с МВ составляет 22 кг/м² для женщин и 23 кг/м² для мужчин из 27 практически все пациенты, а именно 26 (96,3%) пациентов с МВ 16 лет и старше в РК имеют ИМТ ниже нормы, имея белково-энергетическую недостаточность, и только у 1 (3,7%) мужчины ИМТ в норме (Рисунок 6, 7). По данным Европейского регистра медиана ИМТ у взрослых пациентов с МВ составляет 22,6 (20,5; 25) кг/м² [14]. В РК данный показатель составляет 17,92 (16,56;19,2) кг/м².

Таблица 4 – Анализ ИМТ у пациентов с МВ

Кол-во	ИМТ (кг/м ²)					
	Средняя	Мин	25% квартиль	Медиана	75% квартиль	Макс
27	18,34	13,89	16,56	17,92	19,2	24,49

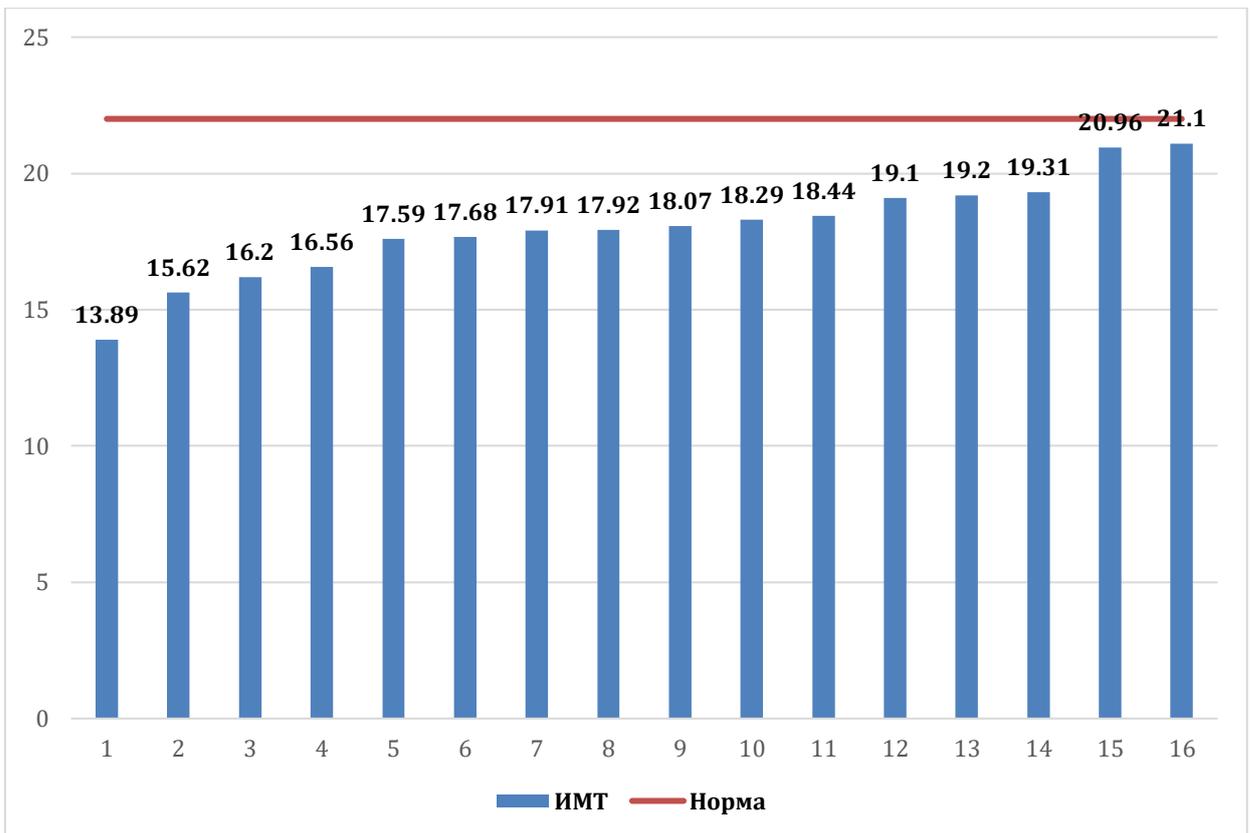


Рисунок 6 – ИМТ у женщин с МВ 16 лет и старше

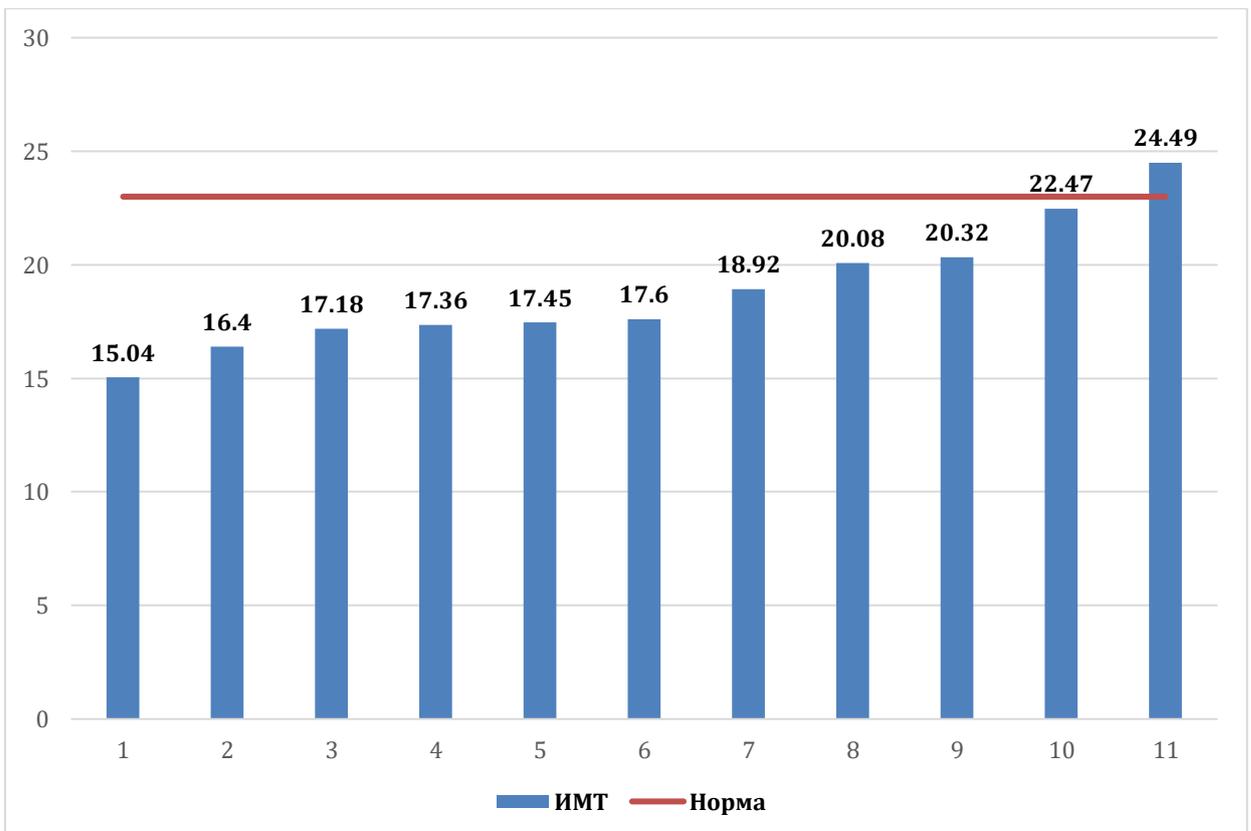


Рисунок 7 – ИМТ у мужчин с МВ 16 лет и старше

При детальном анализе ситуации крайнего низкого ИМТ – 13,89 кг/м², у пациентки также отмечается низкий уровень фекальной ПЭ – 94,19 мкг/л и «тяжелый» генотип *CFTR* - F508del/F508del, что объясняют тяжесть состояния пациентки в виде выраженной белково-энергетической и панкреатической недостаточности.

При детальном анализе единственного пациента, у которого нормальный ИМТ – 24,49 кг/м², обращает на себя внимание тот факт, что у мужчины отмечается низкий уровень фекальной ПЭ – 40 мкг/г и известный только одна мутация гена *CFTR* – F508del. Молекулярно-генетическое дообследование на предмет второй мутации гена *CFTR* проведено не было.

После проведенного корреляционного анализа по Пирсону достоверного уровня значимости корреляционной связи с возрастом пациентов и возрастом постановки диагноза не выявлено (Таблица 5).

Таблица 5 – Корреляционный анализ ИМТ пациентов с МВ

Показатель	r	p
Возраст постановки диагноза	-0,07	0,726
Возраст	-0,01	0,956

Представляется клинический случай пациентки с МВ с выраженной белковой энергетической недостаточностью.

Клинический случай №2

Пациентка Е, 21 год.

Жалобы на кашель с выделением трудноотделяемой мокроты слизисто-гнойного характера, одышку усиливающуюся при физической нагрузке, снижение аппетита, общая слабость.

Из анамнеза: симптоматика с раннего возраста с прогрессированием респираторных симптомов, дыхательной недостаточности. Диагноз муковисцидоза выставлен в 9 лет, подтвержденной мутации F508del/F508del. В мокроте постоянно высеивается *Pseudomonas aeruginosa* 10⁴.

При осмотре: ИМТ – 13,89 кг/м², сатурация – 93% в покое, пальцы в виде «барабанных палочек». Рекомендована регулярное применения дополнительной кислородной поддержки при физической нагрузке.

Данные клинический случае показывает важность поддержания нутритивного статуса пациента в виде правильной организации режима питания, физической активности, контроля объема и состава пищи, подбора дополнительной белково-калорийного питания, подходящих для пациентов с МВ, подбора адекватной заместительной ферментативной терапии. Также этот

клинически случай отражает влияние ИМТ на дыхательную функцию бронхолегочной системы и в целом на тяжесть пациента.

Таким образом у пациентов с МВ 16 лет и старше в РК отмечаются следующие клинические особенности: преобладание молодого возраста – 88,89% пациентов находятся в возрастной группе до 30 лет, поздний возраст постановки диагноза в виде медианы данного показателя – 9 лет и сниженный нутритивный статус в виде частой белково-энергетической недостаточности – 96,3% пациентов.

7.3.3. Данные лабораторных исследований

Проведен анализ данных хлоридов потовой жидкости. При диагностике МВ было проведено исследование хлоридов пота 25 из 27 пациентам. Средний уровень хлоридов потовой жидкости составляет 104,76 (мин. – 59, макс. – 228) ммоль/л, а медиана – 106 (81,5; 119). Из 25 пациентов, которым было проведено исследование хлоридов пота у 19 (76%) уровень хлоридов пота выше нормы, и у 6 (24%) пациента отмечался пограничный уровень хлоридов пота. Пациентов с нормальным уровнем хлоридов пота не отмечалось.

Обращает на себя внимание, что у 4 из 6 пациентов с пограничным уровнем хлоридов потовой жидкости в генотипе имеется «мягкая» мутация: 3849+10kbC>T/R668C, F508del/L1335P, F508del/D1152H и E92K/E92K – и только у 2 пациентов с «тяжелыми» мутациями, такими как F508del/N1303K и F508del/F508del отмечался пограничный уровень хлоридов потовой жидкости.

После проведенного корреляционного анализа по Пирсону выявилось, что уровень ионов хлора в потовой жидкости имеет умеренную отрицательную связь возрастом постановки диагноза. Данный результат более вероятно связан с наличием у пациентов, которым в позднем возрасте поставили диагноз МВ «мягких» мутаций. Для «мягких» мутаций характерно клинически более легкое клиническое течение заболевания и более низкий уровень хлоридов потовой жидкости. Корреляционные связи с ИМТ и возрастом пациентов имеют недостоверный уровень значимости (Таблица 6).

Таблица 6 – Корреляционный анализ хлоридов потов пациентов с МВ

Показатель	r	p
Возраст постановки диагноза	-0,49	0,011
ИМТ	0,08	0,698
Возраст	-0,30	0,137

Проведен анализ данных фекальной панкреатической эластазы у пациентов с МВ 16 лет и старше в РК. Из 27 пациентов лишь у 21 были результаты анализа фекальной ПЭ, в связи с чем анализ данных проводится среди этих 21 пациента. Средний уровень ПЭ составил – 119,13 (мин. – 0,36, макс. – 628,33) мкг/г, а медиана – 23,2 (4,3; 72,3). Из 21 пациента лишь у 4 (19%) пациентов уровень ПЭ в кале был в норме, у 17 (81%) пациентов отмечается выраженно-сниженный уровень ПЭ (Рисунок 8). Таким образом можно сделать вывод, что данные 17 из 21 пациента страдают хронической экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Пациентов с умеренно-сниженным уровнем ПЭ в кале не отмечается.

Обращает на себя внимание, что все 4 пациента, у которых определяется нормальный уровень фекальной ПЭ, имеют «мягкие» мутации в генотипе *CFTR*, такие как 3849+10kbC>T/R668C, 1677delTA/3849+10kbC>T, F508del/D1152H и E92K/E92K.

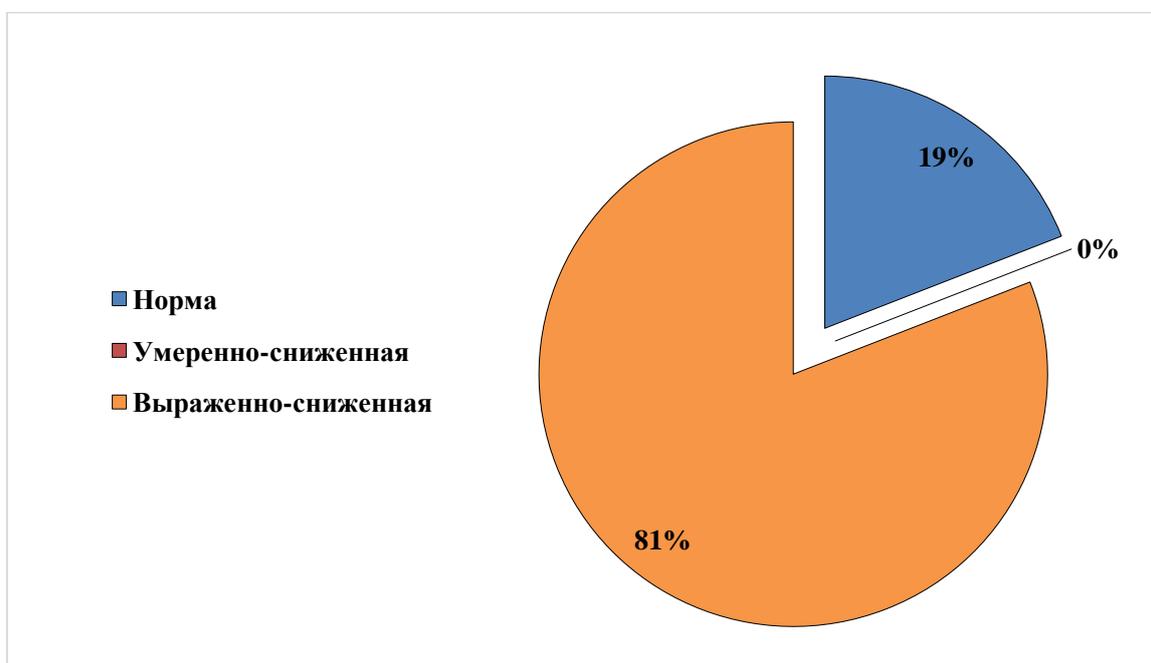


Рисунок 8 – Распределение пациентов с МВ по уровню ПЭ

Анализ уровня ПЭ по возрастным группам показал, что наибольшая разница между нормальным уровнем ПЭ и выраженно-сниженным уровнем наблюдается в возрастных группах 18-29 лет и 16-17 лет. В возрастной группе 30-39 лет разница составляет 1:1, а в возрастной группе 40-49 лет единственный респондент имеет нормальный уровень ПЭ в кале (Рисунок 9).

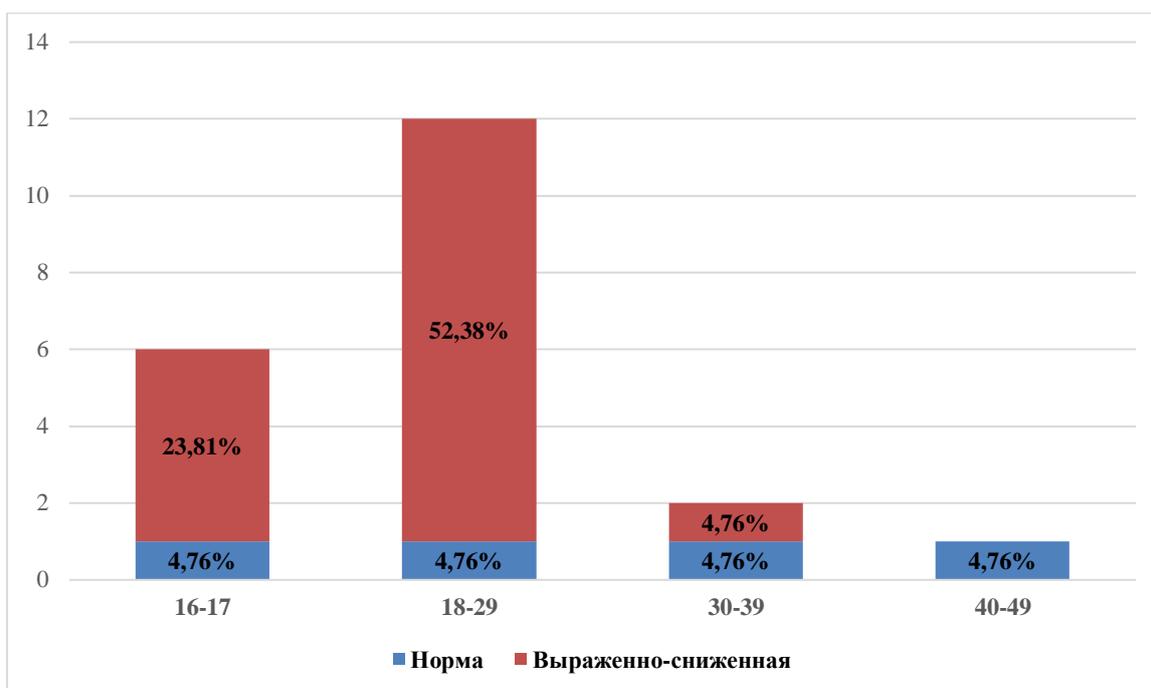


Рисунок 9 – Распределение пациентов с МВ с нормальным и выраженно-сниженным уровнем ПЭ по возрастным группам

После проведенного корреляционного анализа по Пирсону выявлено, что уровень ионов хлора в потовой жидкости имеет умеренную отрицательную корреляционную связь с уровнем ПЭ кала. Данное отношение предположительно связано с генотипом пациентов. Предполагается, что пациент с «тяжелым» генотипом имеют более высокие уровни хлоридов натрия в потовой жидкости и более низкий уровень ПЭ кала.

Корреляционные связи с ИМТ, возрастом пациентов и возрастом постановки диагноза имеют недостоверный уровень значимости (Таблица 7).

Таблица 7 – Корреляционный анализ фекальной панкреатической эластазы пациентов с МВ

Показатель	r	p
Возраст постановки диагноза	0,37	0,096
ИМТ	0,30	0,183
ХП	-0,58	0,008
Возраст	0,24	0,305

При анализе данных молекулярно-генетического исследования выявлено, что данное исследования было проведено всем 27 пациентам. Из 27 пациентов у

24 пациентов были известны мутации в обоих аллелях и у 3 – только в одной аллели. Таким образом количество мутаций известных после молекулярно-генетического исследования 51 из 54 (94,4%) (Рисунок 10).

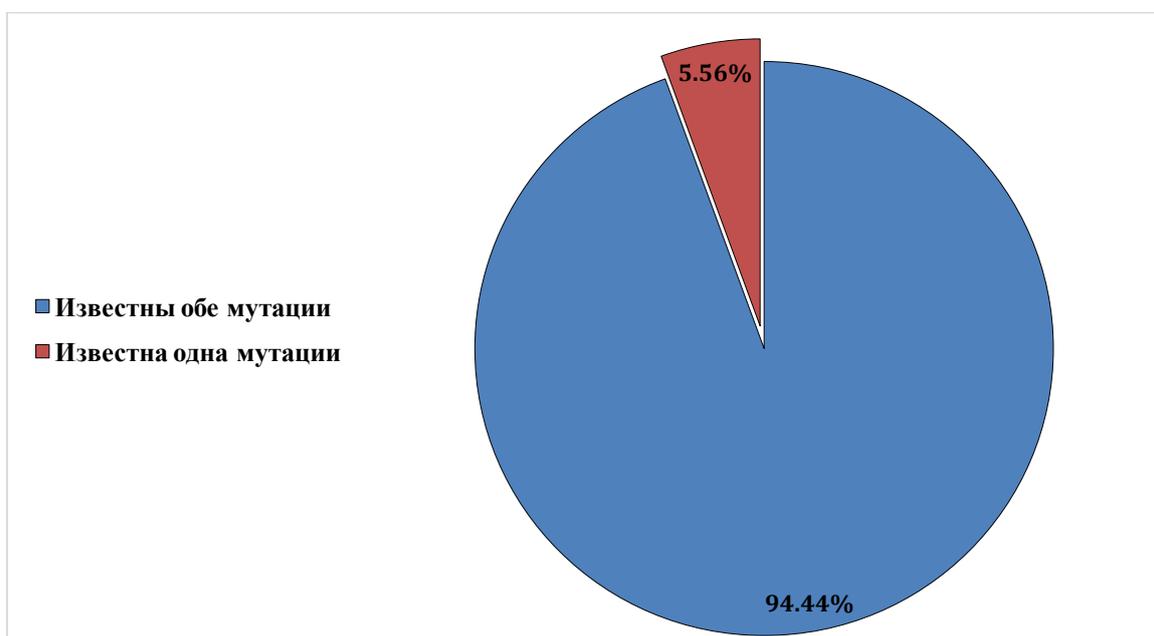


Рисунок 10 – Известные и неизвестные мутации CFTR у пациентов с МВ

Из 24 пациентов с МВ, у которых были выявлены обе мутации после проведения молекулярно-генетического исследования, 10 мутаций являются F508del в гетерозиготном положении, 6 мутаций - F508del в гомозиготном положении и 8 – не F508del мутаций (Рисунок 11).

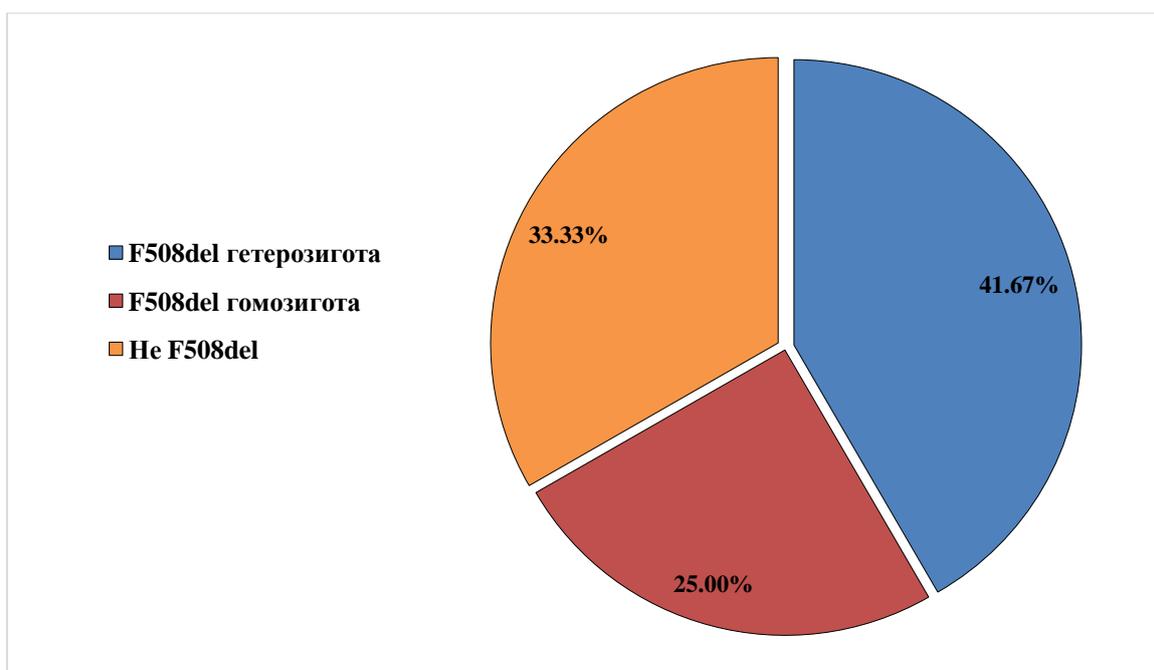


Рисунок 11 – Характеристика мутаций CFTR у пациентов с МВ

Из 54 аллелей 27 пациентов – 25 (50%) являются мутацией F508del, мутация 1677delTA выявлена 4 (8%) раза, мутации с.1766+2T>C, 2143delT, E92K, V392G, 3849+10kbC->T и 2184insA встретились в данной выборке по 2 (4%) раза, и мутации CFTRdele2,3, G542X, H1054D, L1335P, N1303K, R1066C, R668C, R792X и с.4111_4113dupGAA в данной выборке встретились однократно (2%) (Таблица 8).

Таблица 8 – Количество и удельный вес выявленных мутаций у респондентов

Мутации	Частота	Аллельная частота (%)
F508del	25	46,30
1677delTA	4	7,41
с.1766+2T>C	2	3,70
2143delT	2	3,70
E92K	2	3,70
V392G	2	3,70
3849+10kbC->T	2	3,70
2184insA	2	3,70
CFTRdele2,3	1	1,85
G542X	1	1,85
H1054D	1	1,85
L1335P	1	1,85
N1303K	1	1,85
R1066C	1	1,85
R668C	1	1,85
R792X	1	1,85
с.4111_4113dupGAA	1	1,85
D1152H	1	1,85
Неизвестные	3	5,56

Из 24 пациентов, которые имеют обе верифицированной аллели, 8 имеют «мягкий» генотип гена *CFTR* и 16 пациентов имеют «тяжелый» генотип гена *CFTR* (Таблица 9).

Таблица 9 – Генотипы CFTR, разделенные на «мягкий» и «тяжелый»

«Мягкий»	«Тяжелый»
1677delTA/3849+10kbC>T, 3849+10kb C>T/R668C, R792X/ N1054D, F508del/ L1335P, F508del/D1152H, 1677delTA/V392G (2) E92K/E92K	F508del/F508del (6), F508del/N1303K, R1066C/ c.4111_4113dupGAA, F508del/2143delT (2), F508del/ c.1766+2T>C (2), F508del/G542X F508del/1677delTA CFTRdele2,3/2184insA F508del/2184insA

После разделения пациентов на генотипы, проведен сравнительный анализ каждого параметра между двумя группами генотипами с определением уровня значимости разности. Пациенты, находящиеся в группе с «тяжелым» генотипом, имеют более низкие показатели, такие как ПЭ и возраст постановки диагноза, но более высокие показатели, такие как сатурация гемоглобина кислородом и хлоридов пота. Низкий уровень ПЭ и высокий уровень ХП в группе с «тяжелым» генотипом связан с тем, что данный генотип характеризуется сниженной панкреатической функцией и чаще с высоким уровнем ионов хлоридов в потовой жидкости. Пациентам в группе с «тяжелым» генотипом верифицировали диагноз МВ в более раннем возрасте, более вероятно в связи с более яркими клиническими и функциональными проявлениями по сравнению с пациентами, которые имеют «мягкий» генотип. Остальные показатели имеют недостоверный уровень значимости (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительный анализ средних показателей между группами «мягкого» и «тяжелого» генотипа

Показатель	«Тяжелый» генотип (n = 16)	«Мягкий» генотип (n = 8)	p - значение
ОФВ1 (%)	60 ± 28	72 ± 39	0,4064
ФЖЕЛ (%)	69,4 ± 24,4	72,1 ± 33,8	0,827
Сатурация (%)	94 ± 3,9	90 ± 6	0,04593
Хлориды пота (ммоль/л)	116,7 ± 36,2	81,7 ± 17,5	0,01906
ПЭ (мкг/г)	11,16 (4,49, 36,5)	382,17 (108,4, 516,88)	0,03096

Обострения (n)	4,29 ± 1,98	6,14 ± 2,7	0,08983
ИМТ (кг/м ²)	17,97 ± 1,98	18,43 ± 2,2	0,6151
Возраст (лет)	20 (18,79, 22,83)	19,5 (18,18, 33,57)	0,2476
Возраст постав диагноза (лет)	8,1 ± 6,5	20,8 ± 13,8	0,005308
Наличие СД (n, %)	2 (12,5%)	0 (0%)	0,5362
Наличие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n, %)	13 (81%)	7 (88%)	0,6214
Наличие цирроза (n, %)	5 (31%)	0 (0%)	0,1304
Наличие ХДН (n, %)	8 (50%)	6 (75%)	0,2108

Таким образом пациенты с МВ 16 лет и старше в РК имеют следующие клиничко-лабораторные особенности: все пациенты имеют уровень хлоридов потовой жидкости выше нормы, а именно 76% имеют повышенный уровень ХП, а 24% пациентов – пограничный уровень хлоридов потовой жидкости. 81% пациентов с МВ 16 и старше имеют выраженно-сниженный уровень фекальной ПЭ, что говорит о частой хронической панкреатической недостаточности среди взрослых пациентов. Также пациенты с МВ 16 лет и старше в РК имеют следующие молекулярно-генетические особенности: аллельная частота F508del – 46,3%. Другие частые мутации являются 1677delTA, с.1766+2T>C, 2143delT, E92K, V392G, 3849+10kbC->T и 2184insA.

7.3.4. Данные инструментальных исследований

Проведено спирометрическое исследование у 25 пациентов с МВ 16 лет и старше в РК. 2 пациентам спирометрия не проведена в связи с тяжестью состояния. В дальнейшем был проведен анализ данных 25 спирометрических исследований.

При проведении анализа данных проведенных спирометрий выявлены следующие результаты: среднее значение ОФВ1 представленной группы пациентов составил 62,9% при минимальном значении 22,3%, максимальном – 107%. При этом медиана данного показателя составила 57 (36,5; 89) % (Таблица 11, Рисунок 12). При сопоставлении полученных данных пациентов с МВ в РК с данными Европейского регистра обращает внимание наличия более высокого уровня медианы у пациентов Европейского региона, который составляет 79,1 (58,6; 95,4) % [14].

Таблица 11 – Анализ ОФВ1 у пациентов с МВ

ОФВ1 (%)						
Кол-во	Средняя	Мин	25% квартиль	Медиана	75% квартиль	Макс
25	62,9	22,3	36,5	57	89	107

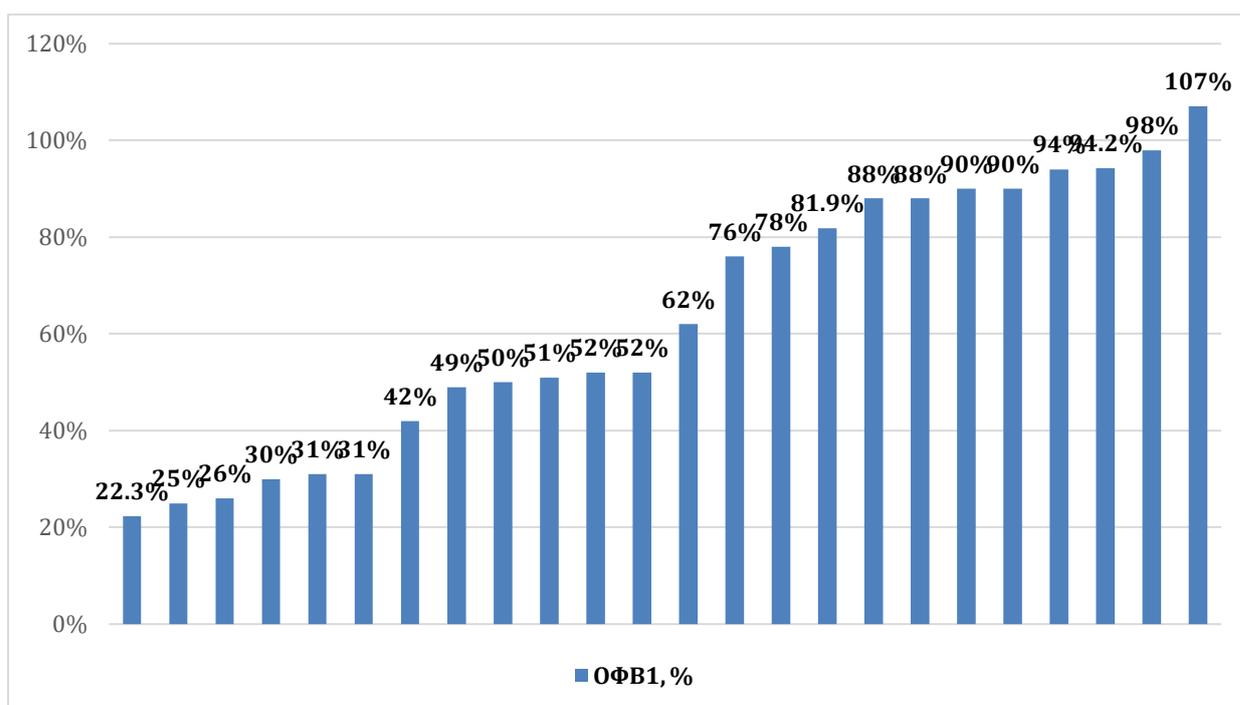


Рисунок 12 – Величина ОФВ1 у пациентов с МВ 16 лет и старше

При анализе среднего ОФВ1 по возрастным группам было выявлено, что средняя величина ОФВ1 в возрастной группе 16-17 лет составляет 78,6%, что является наибольшее значение среди всех возрастных групп, включенных в исследование. В возрастной группе 18-29 лет средняя величина ОФВ1 составляет 64,1%. Наименьшая средняя величина ОФВ1 представлена в возрастной группе 30-49 лет – 34,3%. Данные результаты показывает, что пациенты с МВ в РК во взрослом возрасте имеют более выраженное снижение ОФВ1, чем пациенты в более молодом возрасте – 16-17 лет (Рисунок 13).

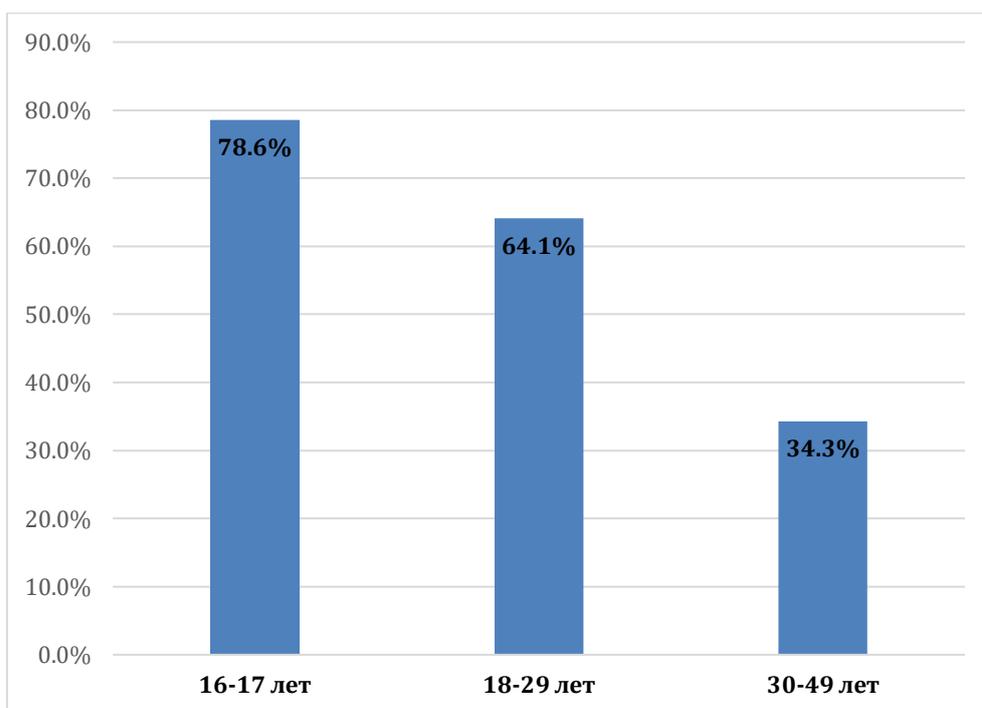


Рисунок 13 – Среднее значение ОФВ1 (процент должной величины) по возрастным категориям

При анализе степени тяжести бронхиальной обструкции обращает на себя внимание, что у 10 пациентов с МВ 16 лет и старше выявлена бронхиальная обструкция легкой степени, 7 пациентов – бронхиальная обструкция средней степени, 5 пациентов с МВ отмечается бронхиальная обструкция тяжелой степени и 3 пациента с МВ верифицирована бронхиальная обструкция крайне-тяжелой степени (Рисунок 14).

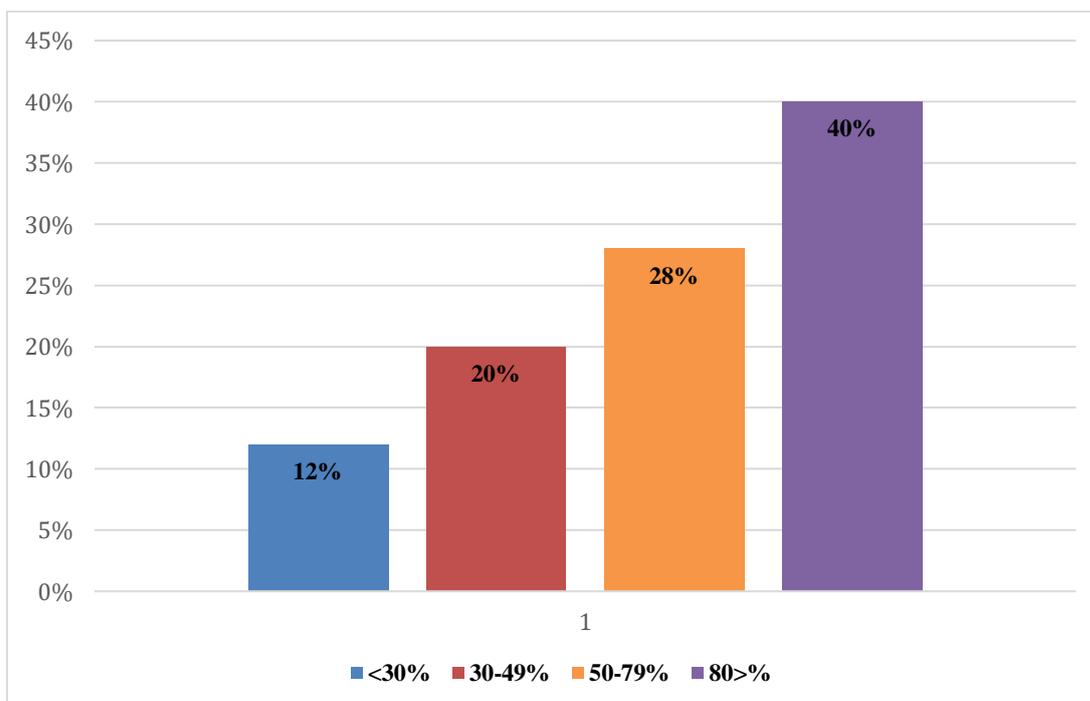


Рисунок 14 – Распределение пациентов по степени снижения ОФВ1 у пациентов с МВ

После проведенного корреляционного анализа по Пирсону выявлено, что уровень ОФВ1 имеет умеренную отрицательную связь с возрастом пациентов. Это говорит о том, что по мере взросления пациентов показатели легочной функции ухудшаются, что вносит существенный вклад в более тяжелое течение МВ у взрослой группы пациентов.

Корреляционные связи с ИМТ, возрастом постановки диагноза, ХП и ПЭ имеют недостоверный уровень значимости (Таблица 12).

Таблица 12 – Корреляционный анализ ОФВ1 пациентов с МВ

Показатель	r	p
Возраст постановки диагноза	-0,34	0,096
ИМТ	0,08	0,689
ХП	0,97	0,345
ПЭ	-0,05	0,854
Возраст	-0,60	0,002

При проведении анализа данных ФЖЕЛ показывает, что среднее значение ФЖЕЛ в представленной группе пациентов составил 69% при минимальном значении 30%, максимальном – 110%. При это медиана данного показателя составила 72 (51,5; 85,5) % (Таблица 13, Рисунок 15).

Таблица 13 – Анализ ФЖЕЛ у пациентов с МВ

ФЖЕЛ (%)						
Кол-во	Средняя	Мин	25% квартиль	Медиана	75% квартиль	Макс
25	69	30	51,5	78,6	85,5	110

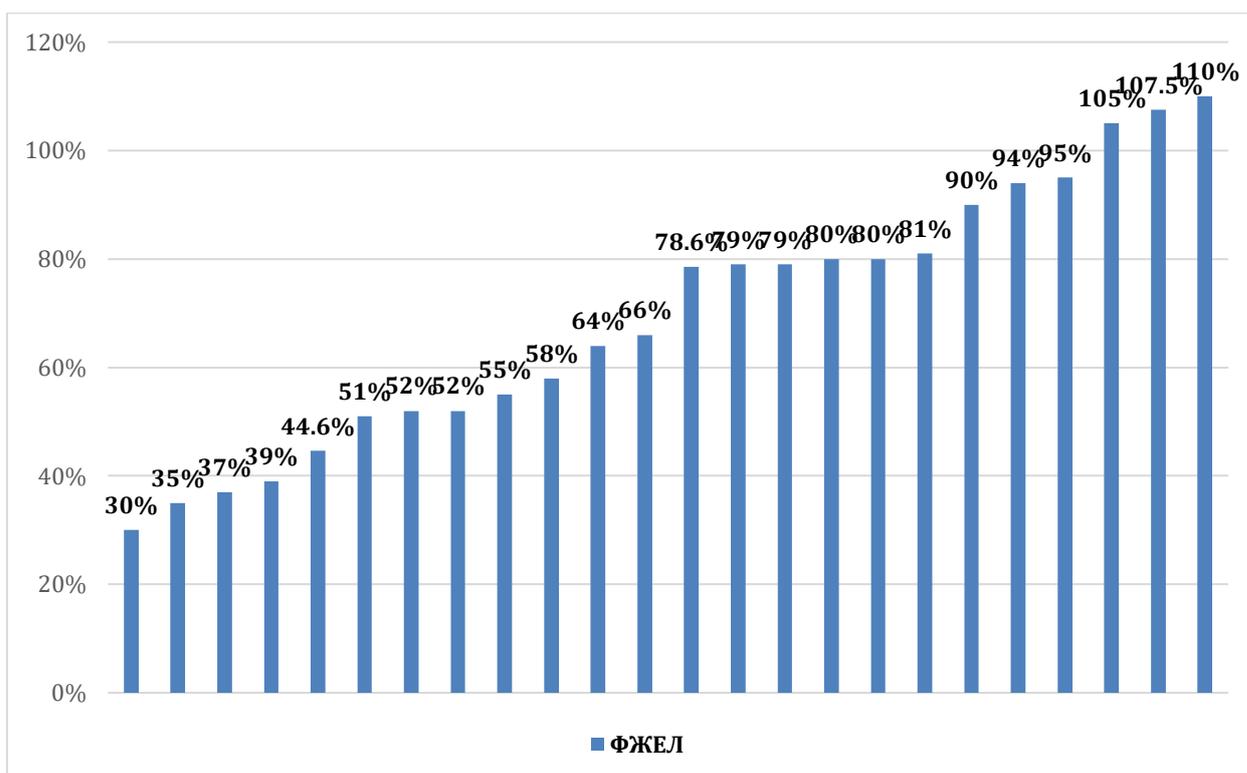


Рисунок 15 – Уровень ФЖЕЛ у пациентов с МВ 16 лет и старше

Проведенный анализ ФЖЕЛ показал, что среднее значение ФЖЕЛ в возрастной группе 16-17 лет составляет 83,9%, являясь наибольшим значением у пациентов с МВ, включенных в исследование. В возрастной группе 18-29 лет среднее значение ФЖЕЛ составляет 70,2%. Наименьшая среднее значение ФЖЕЛ наблюдалась в возрастной группе 30-49 лет, составив 42,0%. Данные результаты показывает, что пациенты с МВ в РК во взрослом возрасте представляют собой более тяжелое течение, чем пациенты в молодом возрасте (Рисунок 16).

Данные результаты продемонстрировали аналогичную динамику ФЖЕЛ и ОФВ1, свидетельствующую о ухудшении легочной функции у пациентов с МВ по мере взросления, являющимся основным критерием течения МВ у пациентов 16 лет и старше в РК. Снижение легочной функции в целом является одним из важных показателей тяжести по мере взросления пациентов с МВ.

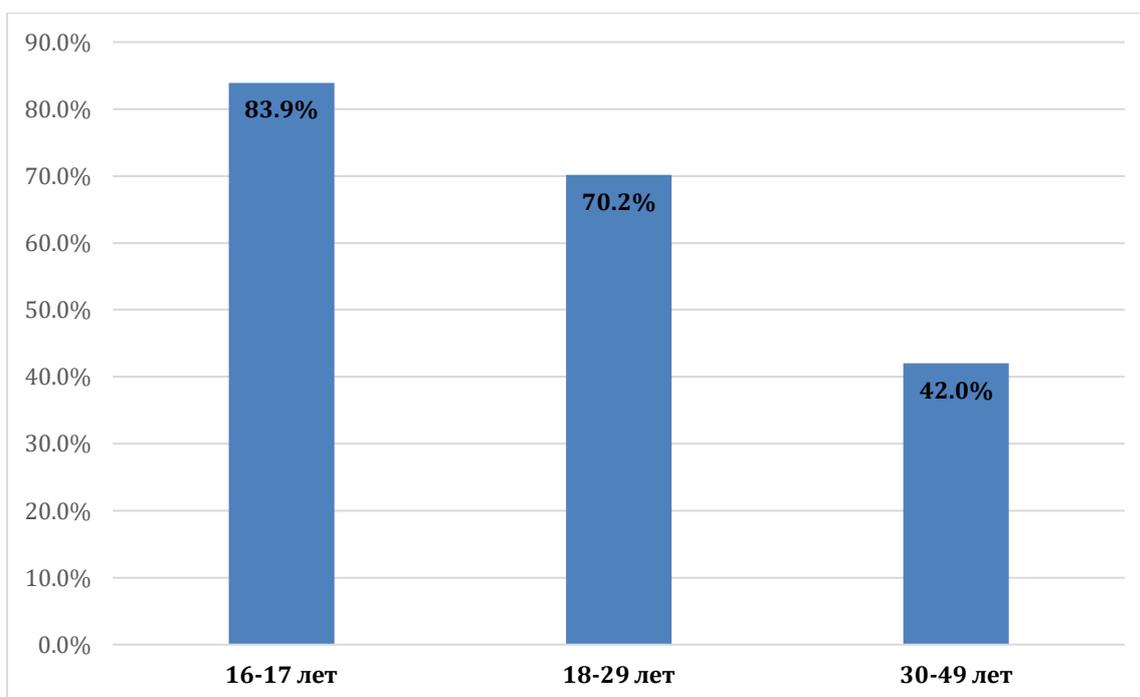


Рисунок 16 – Среднее значение ФЖЕЛ (процент должной величины) по возрастным категориям

После проведения корреляционного анализа по Пирсону выявлено, что величина ФЖЕЛ имеет умеренную отрицательную связь с возрастом пациентов. Это демонстрирует, что чем пациент взрослее, тем хуже показатели легочной функции, определяющее более тяжелое состояние пациентов взрослой группы с МВ. Также величина ФЖЕЛ имеет умеренную отрицательную связь с возрастом постановки диагноза, то есть чем раньше пациентам с МВ верифицировали диагнозом МВ и начата соответствующая терапия, тем выше у них ФЖЕЛ и дольше сохраняется легочная функция. Величина ФЖЕЛ имеет сильную положительную связь с ОФВ1, так как ОФВ1 является частью форсированного объема легких (Таблица 14).

Таблица 14 – Корреляционный анализ ФЖЕЛ пациентов с МВ

Показатель	r	p
Возраст постановки диагноз	-0,47	0,038
ИМТ	0,10	0,392
ХП	0,26	0,212
ПЭ	-0,21	0,854
ОФВ1	0,93	<0,001
Возраст	-0,61	0,001

Проведен анализ данных сатурации гемоглобина кислородом у пациентов с МВ 16 лет и старше в РК. После проведения анализа у пациентов с МВ выявлены следующие особенности: среднее значение сатурации гемоглобина кислородом составила 93,04 (мин. – 80, макс. – 99) %, а медиана – 94 (89;97) % (Таблица 15, Рисунок 17). Таким образом из 27 пациентов большая часть, а именно 14 (52%) пациентов с МВ имеют уровень сатурации гемоглобина кислородом ниже нормы, имея ХДН. У 13 (48%) пациентов с МВ сатурация гемоглобина кислородом была в норме. Обращает на себя внимание, что 8 (29,6%) пациентов с МВ 16 лет и старше нуждаются в постоянной дополнительной кислородной поддержке.

Таблица 15 – Анализ сатурации гемоглобина кислородом у пациентов с МВ

Сатурация гемоглобина кислородом						
Кол-во	Средняя	Мин	25% квартиль	Медиана	75% квартиль	Макс
27	93,04	80	89	94	97	99

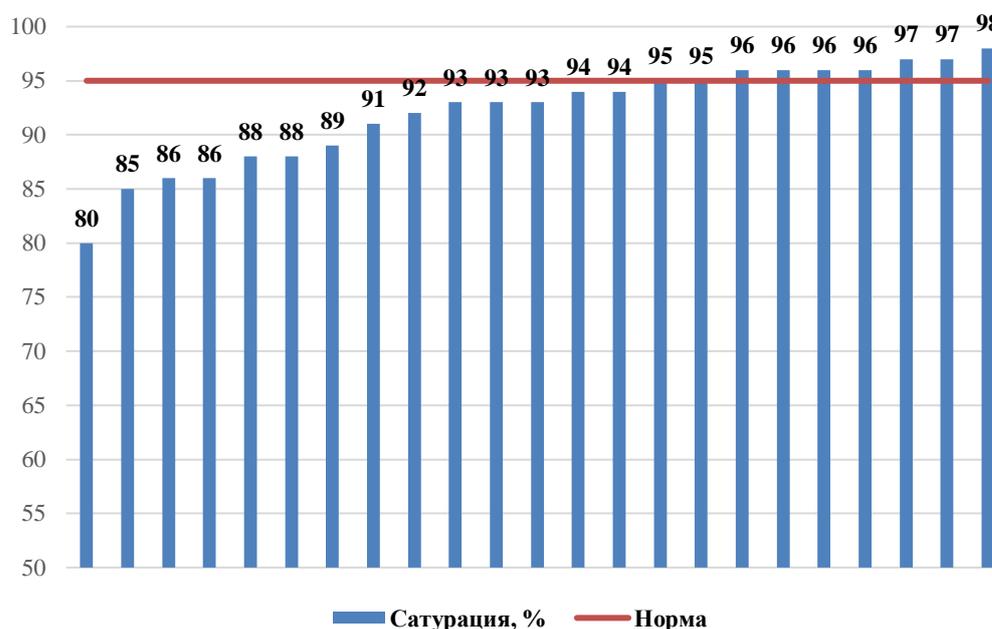


Рисунок 17 – Сатурация пациентов с МВ 16 лет и старше

Анализ уровня сатурации гемоглобина кислорода по возрастным группам показал, что нормальный показатель встречается только в группах 16-17 лет – 6 (22,2%) и в группе 18-29 лет – 7 (25,9%). В более старших группах у всех пациентов с МВ уровень сатурации находится ниже нормы (Рисунок 18). При этом отмечается, что в возрастной группе 16-17 лет 33,3% пациентов с МВ страдают ХДН, в возрастной группе 18-29 лет 53,3% страдают ХДН, а в

возрастной группе 30-49 лет у всех пациентов (100%) имеется ХДН, что говорит о деградации сатурации гемоглобина кислородом с возрастом.

Обращает на себя внимание, что пациенты в возрастной группе 30-49 лет, страдающие ХДН, имеют «мягкие» мутации в генотипе *CFTR*, такие как 3849+10kbC>T/R668C, F508del/L1335P и F508del/D1152H, а также поздний возраст постановки диагноза в 31, 36 и 43 лет.

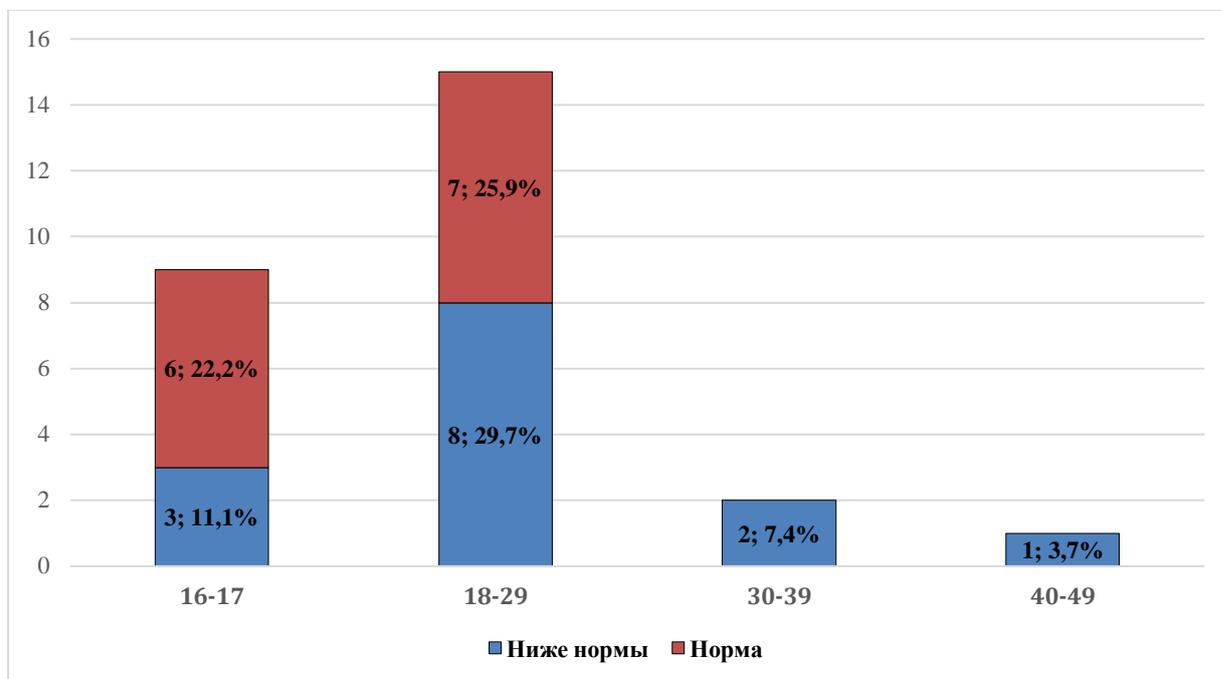


Рисунок 18 – Распределение уровня сниженного и нормального уровня сатурации гемоглобина кислорода по возрастным группам

После проведенного корреляционного анализа по Пирсону выявилось, что уровень сатурации гемоглобина имеет умеренную положительную связь с величинами ОФВ1 и ФЖЕЛ, что говорит о прямой взаимосвязи сниженной функции легких и низким уровне сатурации гемоглобина. Также отмечается умеренная положительная связь сатурации гемоглобина кислородом с ИМТ, то есть пациенты с большим уровнем сатурацией гемоглобина кислородом, имеют и высокое значение ИМТ. Умеренную отрицательная связь сатурации гемоглобина кислородом отмечается с возрастом пациентов с МВ и возрастом постановки диагноза МВ.

Корреляционные связи с ХП и ПЭ имеют недостоверный уровень значимости (Таблица 16).

Таблица 16 – Корреляционный анализ сатурации гемоглобина кислородом у пациентов с МВ

Показатель	r	p
ИМТ	0,4	0,037

Возраст постановки диагноза	-0,63	<0,001
ХП	0,31	0,122
ПЭ	-0,25	0,589
ОФВ1	0,49	0,013
ФЖЕЛ	0,47	0,020
Возраст	-0,60	0,001

Таким образом 60% пациентов с МВ 16 лет и старше в РК демонстрируют сниженную респираторную функцию в виде сниженной ОФВ1 и ФЖЕЛ. 40% пациентов страдают бронхиальной обструкцией легкой степени, 28% пациентов – бронхиальной обструкцией средней степени, 20% пациентов страдают бронхиальной обструкцией тяжелой степени и 12% пациентов страдают бронхиальной обструкцией крайне-тяжелой степени. У 52% пациентов с МВ 16 лет и старше в РК имеют ХДН, из них 29,6% находятся на постоянной дополнительной кислородной поддержке.

7.3.5. Осложнения муковисцидоза

При анализе физикальных, лабораторных и инструментальных данных выявлено, что из 27 пациентов: 2 (7,4%) страдают МВ-ассоциированным СД, 5 (18,5%) – МВ-ассоциированным циррозом печени и 14 (51,9%) – имеют ХДН (Рисунок 19).

Обращает на себя внимание, что у всех пациентов с МВ, у которых верифицировались такие осложнения, как МВ-ассоциированный СД и цирроз печени имеется «тяжелый» генотип *CFTR*, такие как F508del/F508del, F508del/c.1766+2T>C, F508del/2184insA. Из 14 пациентов, которые имеют осложнение в виде ХДН, 57,1% - имеют «тяжелую» генотип *CFTR*.

По данным Европейского регистра у пациентов с МВ за 2022г. МВ-ассоциированный СД встречается у 28% взрослых пациентов, МВ-ассоциированный цирроз печени встречается у 29,2% взрослых пациентов и 4,4% взрослых пациентов с МВ в Европе находятся на кислородной поддержке.

Более низкая частота СД и цирроза печени в РК, чем по данным Европейского регистра более вероятно связано с более длительным стажем заболеванием и более высоким уровнем среднего возраста пациентов с МВ – 22,3 года [14]. Однако в РК отмечается более высокий уровень ХДН. Это можно объяснить более ранним возрастом постановки диагноза, проводимы соответствующей терапией, позволяющая сохранить легочную функцию гораздо дольше.

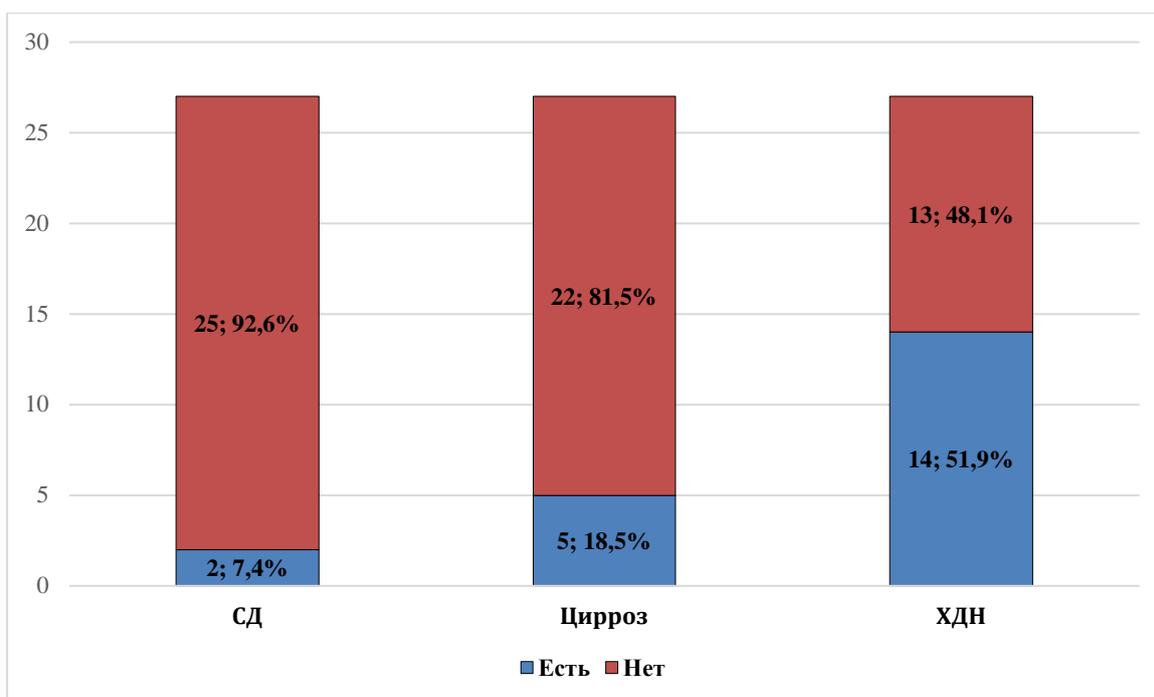


Рисунок 19 – Разделение пациентов с МВ по наличию МВ-ассоциированных осложнений

По предоставленным данным анализа посева мокроты на патологическую флору из 27 пациентов выявлено 1 хроническое инфицирование *Staphylococcus haemolyticus*, у 1 пациента однократное высевание *Staphylococcus haemolyticus*, у 6 пациентов отмечается хроническое инфицирование *Staphylococcus aureus*, однократный высеv *Staphylococcus aureus* отмечается у 7 пациентов, *Achromobacter spp.* однократно в микробиологическом анализе мокроты отмечался у одного пациента, *Staphylococcus pneumoniae* однократно отмечался у 2 пациентов, *Candida albicans* в мокроте отмечалась однократно у 6 пациентов и у одного отмечается хроническое инфицирование *Candida albicans*, у одного пациента в микробиологическом исследовании мокроты обнаружены нетуберкулёзные микобактерии.

Хроническое инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* у 20 пациентов. У 7 пациентов *Pseudomonas aeruginosa* в посева мокроты не обнаружена (Рисунок 20).

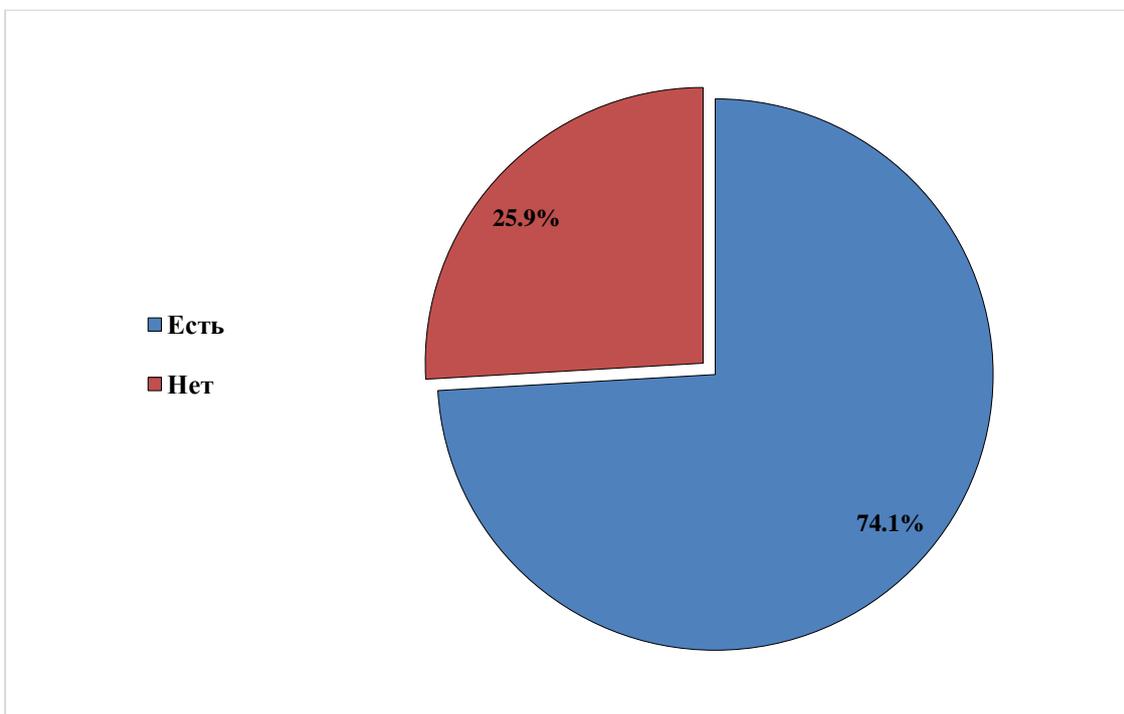


Рисунок 20 – Разделение пациентов с МВ по наличию хронического носительства *Pseudomonas aeruginosa*

Анализ наличия хронического инфицирования по возрастным группам выявил, что в возрастной группе 16-17 лет 66,7% пациентов с МВ имеет хроническое инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*. В возрастной группе 18-29 лет – у 80% пациентов с МВ, а в возрастной группе 30-49 лет – у 66,7% пациентов имеют хроническое инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* (Рисунок 21). Данные результаты говорят не только о частой встречаемости *Pseudomonas aeruginosa*, но и о тенденции к его увеличению по мере взросления пациентов.

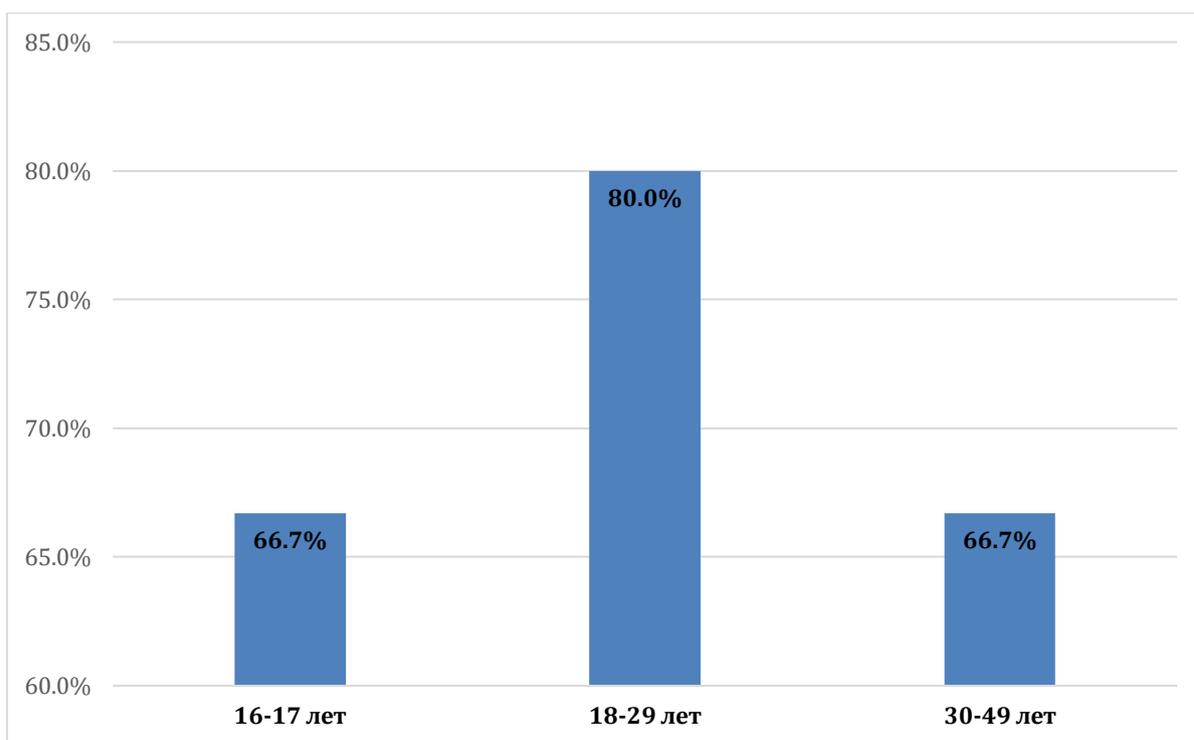


Рисунок 21 – Распределение пациентов с МВ с хроническим инфицированием дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* по возрастным группам

Таким образом пациенты с МВ 16 лет и старше в РК характеризуются частыми МВ-ассоциированными осложнениями, как СД – 7,4%, цирроз печени – 18,5%, ХДН – 52%, в том числе инфекционными осложнениями в виде хронического инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* – 74% и *Staphylococcus aureus* – 22,2%. 29,6% пациентов с МВ, страдающие ХДН, находятся на постоянной дополнительной кислородной поддержке.

7.3.6. Бронхолегочные обострения

При проведении анализа данных обострений пациентов с МВ 16 лет и старше в РК отмечаются следующие особенности: среднее количество обострений в представленной группе пациентов составил 4,52 обострений в год при минимальном значении 1, максимальном – 10. При этом медиана данного показателя составила 4 (2,5; 6) (Таблица 17, Рисунок 22).

Обращает на себя внимание, что пациенты с МВ, которые отмечают обострение бронхо-легочные обострения менее 5 раз в год имеют больший уровень ИМТ – 18,8 кг/м², сатурации гемоглобина кислородом – 95,5% и ОФВ1 – 76,7%, тогда как пациенты с МВ, которые отмечают обострение состояния более 5 раз в год характеризуются уровнем ИМТ – 17,7 кг/м², сатурации гемоглобина кислородом – 90,3% и ОФВ1 – 54,7%. Данные результаты показывают взаимосвязь функции легких, нутритивного статуса пациентов с МВ с тяжестью хронического бронхолегочного процесса.

Таблица 17 – Анализ выборки по количеству бронхолегочных обострений в год

Анализ количества обострений в год						
Кол-во	Средняя	Мин	25% квартиль	Медиана	75% квартиль	Макс
27	4,52	1	2,5	4	6	10

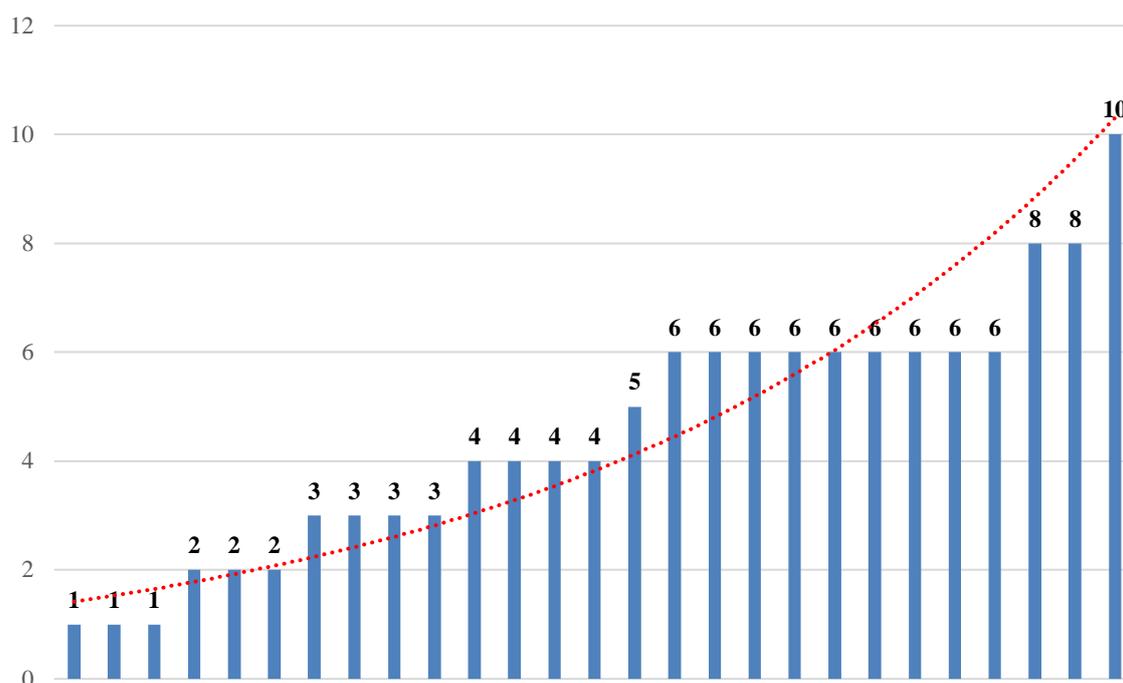


Рисунок 22 – Количество бронхолегочных обострений в год у пациентов с МВ 16 лет и старше

После проведенного корреляционного анализа по Пирсону выявилось, что количество обострений в год имеет умеренную отрицательную корреляционную связь с уровнем сатурации, ОФВ1, ФЖЕЛ, что говорит о взаимосвязи легочной функции с тяжестью клинического течения МВ. Также отмечается умеренная положительная связь с возрастом пациентов, возрастном постановки диагноза МВ, что говорит о важности своевременной верификации диагноза. Корреляционные связи с ИМТ, ХП и ПЭ имеют недостоверный уровень значимости (Таблица 18).

Таблица 18 – Корреляционная анализ бронхолегочных обострений в год у пациентов с МВ

Показатель	г	р
Сатурация	-0,56	0,003

Возраст постановки диагноза	0,58	0,002
ИМТ	-0,28	0,162
ХП	-0,29	0,150
ПЭ	0,73	0,456
ОФВ1	-0,49	0,037
ФЖЕЛ	-0,50	0,011
Возраст	0,59	0,001

Проведен анализ частоты применения внутривенной антибактериальной терапии в год у пациентов с МВ 16 лет и старше в РК. Показано, что среднее количество дней применений внутривенных антибиотиков в год у пациентов с МВ составило 40,1 при минимальном значении 0, максимальном – 112. При этом медиана данного показателя составила 38 (14; 60,5), что отображено в Таблице 19, Рисунке 23.

Обращает на себя внимание, что пациенты с МВ, которые применяют внутривенные антибактериальные препараты менее 30 дней в год имеют больший уровень ИМТ – 18,89 кг/м², сатурации гемоглобина кислородом – 94,5% и ОФВ1 – 76,31%, тогда как пациенты с МВ, которые в год применяют внутривенные антибактериальные препараты 30 дней и более отмечают уровень ИМТ – 17,81 кг/м², сатурации гемоглобина кислородом – 91,86% и ОФВ1 – 53,23%. Данные результаты показывают взаимосвязь функции легких, нутритивного статуса пациентов с МВ с потребностью в антибактериальной терапии.

Таблица 19 – Анализ применения внутривенных антибиотиков в год

Количество дней внутривенных антибиотиков в год						
Кол-во	Средняя	Мин	25% квартиль	Медиана	75% квартиль	Макс
27	40,1	0	14	38	60,5	112

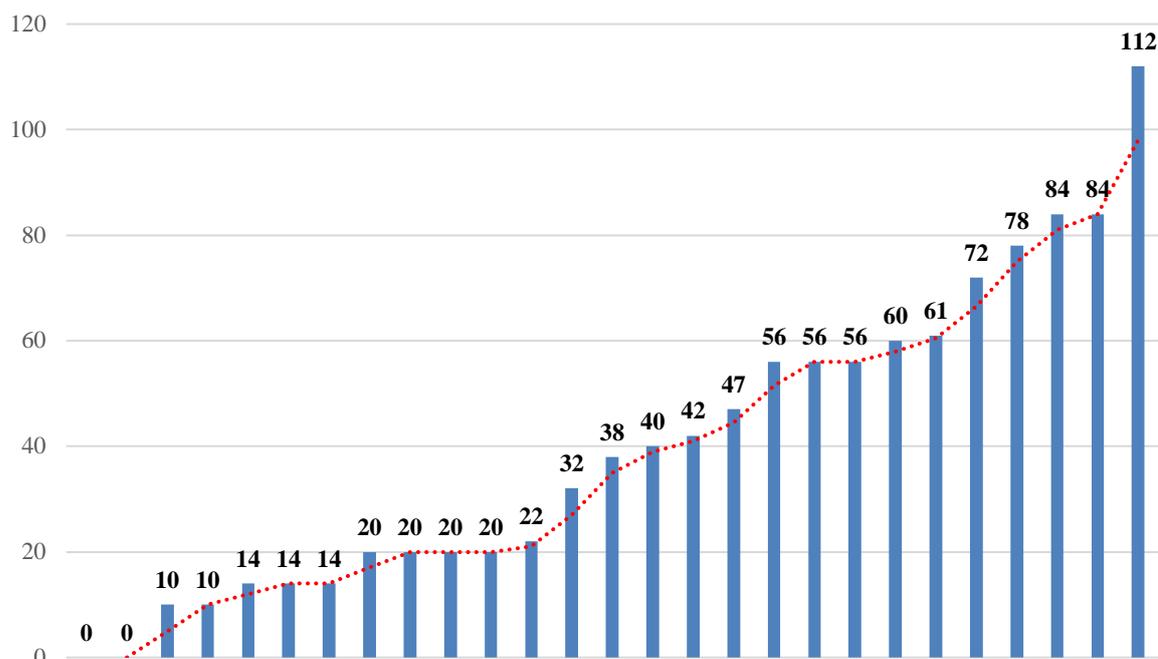


Рисунок 23 – Количество дней применений внутривенных антибиотиков в год у пациентов с МВ 16 лет и старше

После проведенного корреляционного анализа по Пирсону выявлено, что частота применения внутривенной антибактериальной терапии в год имеет умеренную отрицательную корреляционную связь с уровнем сатурации, что говорит о взаимосвязи легочной функции с тяжестью пациентов с МВ. Отмечается умеренная положительная связь с количеством обострений в год, что говорит о том, что при обострениях пациенты с МВ применяют внутривенные антибактериальные препараты. Также отмечается умеренная положительная связь с возрастом пациентов с МВ, что говорит, что пациенты с МВ, которые находятся в взрослой группе, применяют внутривенные антибактериальные препараты чаще, чем в младших возрастных группах. Также отмечается слабая отрицательная связь с ХП. Корреляционные связи с ИМТ, ОФВ1, ФЖЕЛ, возрастом постановки диагноза и ПЭ имеют недостоверный уровень значимости (Таблица 20).

Таблица 20 – Корреляционный анализ количества дней внутривенных антибиотиков в год у пациентов с МВ

Показатель	r	p
Сатурация	-0,44	<0,001
Возраст постановки диагноза	0,22	0,269
ИМТ	-0,16	0,430
ХП	-0,03	0,011

ПЭ	0,00	0,096
ОФВ1	-0,59	0,096
ФЖЕЛ	-0,52	0,038
Обострения	0,65	0,002
Возраст	0,45	<0,001

Проведен анализ количества дней лечения в стационаре в год у пациентов с МВ 16 лет и старше в РК. Следует отметить, что анамнестически большинство пациентов при обострении состояния применяют внутривенные антибиотики преимущественно амбулаторно, что повлияло на результаты количество дней, проведенных в стационаре. Выявлено, что среднее количество дней в стационаре в год в представленной группе пациентов составил 15,2 при минимальном значении 0, максимальном – 40. При этом медиана данного показателя составила 14 (10; 24,5) %, что отображено в таблице 21, Рисунке 24.

Обращает на себя внимание, что пациенты с МВ, которые проходят лечение в стационаре менее 13 дней в год имеют больший уровень ОФВ1 – 65,34%, когда пациенты с МВ, которые в год применяют внутривенные антибактериальные препараты 13 дней и более в год отмечают уровень ОФВ1 – 60,35%. Данные результаты показывают взаимосвязь функции легких пациентов с МВ с потребностью в стационарном лечении.

Таблица 21 – Анализ выборки по количеству дней в стационаре в год

Количество дней в стационаре в год						
Кол-во	Средняя	Мин	25% квартиль	Медиана	75% квартиль	Макс
27	15,2	0	10	14	24,5	40

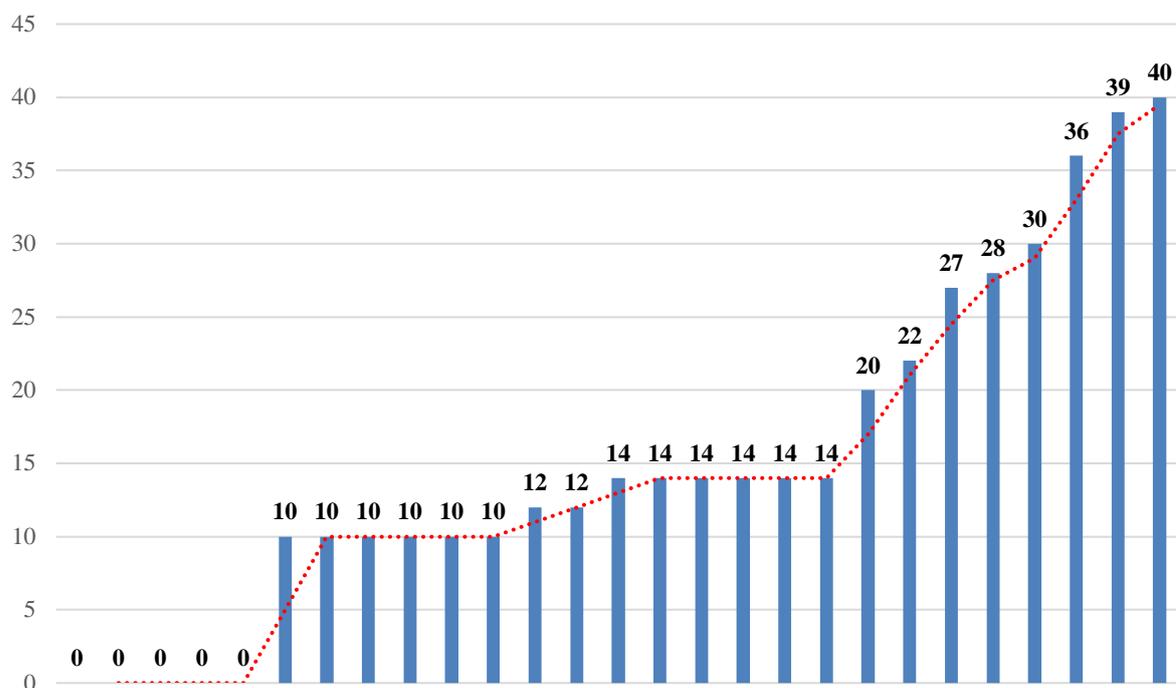


Рисунок 24 – Количество дней в стационаре в год у пациентов с МВ 16 лет и старше

После проведенного корреляционного анализа по Пирсону выявлено, что количество дней лечения в стационаре не имеют достоверный уровень значимости со всеми показателями (Таблица 22).

Таблица 22 – Корреляционная анализ количества дней в стационаре в год у пациентов с МВ

Показатель	r	p
Сатурация	0,08	0,677
Возраст постановки диагноза	0,03	0,865
ИМТ	0,06	0,780
ХП	0,08	0,699
ПЭ	0,03	0,909
ОФВ1	0,04	0,857
ФЖЕЛ	0,08	0,706
Обострения	0,98	0,322
Возраст	-0,14	0,489

Дней с применением внутривенных антибиотиков	0,32	0,103
--	------	-------

Таким образом пациенты с МВ 16 лет и старше в РК имеют следующие клинико-лабораторные особенности: 74% имеют хроническое носительство *Pseudomonas aeruginosa* и частое количество обострений в виде медианы обострений – 4 раз в год, частое применение внутривенных антибактериальных препаратов в виде медианы данного показателя – 38 дней в год и частых случаев лечения обострений в стационаре в виде медианы данного показателя – 14 дней в год, что говорит о частом хроническом инфицировании *Pseudomonas aeruginosa* и тяжести общего клинического состояния пациентов.

8. Заключение

Муковисцидоз является самым распространенным орфанным заболеванием в мире. Являясь самым часто встречаемым орфанным заболеванием, МВ представляет собой актуальную проблему для системы здравоохранения и общества в целом.

Национальную картину пациентов с МВ определяет средний возраст пациентов, возраст постановки диагноза, ИМТ, респираторная функция, частота обострений, в том числе применений внутривенных антибактериальных препаратов и госпитализаций, осложнений, таких как ХДН, МВ-ассоциированный СД, МВ-ассоциированный цирроз печени, хроническая белково-энергетическая недостаточность, хроническая экзокринная недостаточность поджелудочной железы, хроническое носительство патогенной флоры, так как именно они напрямую влияют на качество и продолжительность жизни пациентов с МВ.

Ранее в медицинских публикациях данные о взрослых больных МВ в РК отсутствовали.

Обращает на себя внимание также отсутствие преемственности между педиатрическим и взрослым этапом лечения больных.

В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка клинических и функциональных особенностей взрослых пациентов с МВ в Казахстане.

Также приобретён успешный опыт совместного наблюдения педиатрами и пульмонологами пациентов с МВ в возрасте 16 – 18 лет как этап перехода из педиатрической во взрослую клинику.

Как показывает анализ доступных эпидемиологических сведений, в РК преобладают пациенты с МВ детского возраста – 89% пациентов находятся в возрастной группе до 18 лет, что говорит о крайне низкой выживаемости больных. Другой немаловажной особенностью является поздний возраст постановки диагноза МВ – 9,0 лет. Нутритивный статус пациентов с МВ 16 лет и старше является сниженным – 96,3% пациентов с МВ страдают белково-энергетической недостаточностью.

Клинико-лабораторные показатели демонстрируют, что у всех пациентов с МВ 16 лет и старше в РК хлориды пота выше нормальных показателей, из них 24% пациентов отмечают пограничный уровень хлоридов пота, 76% пациентов имеют повышенный уровень хлоридов пота. 81% пациентов с МВ страдают хронической панкреатической недостаточности.

При анализе респираторной функции пациентов с МВ 16 лет и старше в РК отмечается частая бронхиальная обструкция. 40% пациентов с МВ страдают бронхиальной обструкцией легкой степени, 28% пациентов – бронхиальной обструкцией средней степени, 20% пациентов страдают бронхиальной обструкцией тяжелой степени и 12% страдают бронхиальной обструкцией крайне тяжелой степени. Также 52% пациентов с МВ 16 лет и старше в РК страдают ХДН, из них 29,6% находятся на постоянной дополнительной кислородной поддержке.

Пациенты с МВ 16 лет и старше в РК чаще страдают такими осложнениями, как МВ-ассоциированный СД – 7,4%, МВ-ассоциированный цирроз печени – 18,5%, ХДН – 52% из них 29,6% находятся на постоянной дополнительной кислородной поддержке, хроническое инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* – 74,1% и *Staphylococcus aureus* – 22,2%.

Помимо осложнений, отмечается частые обострения хронического бронхолегочного процесса – в среднем 4,0 раз в год, с применением внутривенных антибиотиков – в среднем 38 дней в году и госпитализаций – в средней 16 дней в году.

Помимо вышеуказанных характеристик, исследование выявило 18 различных мутаций CFTR у пациентов с МВ 16 лет и старше, из которых F508del обнаружена в 46,3% аллелей, что позволяет говорить о перспективной эффективности применения таргетной патогенетической терапии модуляторами CFTR, что в свою очередь позволит улучшить клиническую картину пациентов с МВ в РК. Другие выявленные повторяющиеся мутации: 1677delTA, с.1766+2T>C, 2143delT, E92K, V392G, 3849+10kbC->T и 2184insA.

Из результатов корреляционного анализа выявлены значимые предикторы, а именно ИМТ, сатурация гемоглобина кислородом, возраст постановки диагноза, ОФВ1, ФЖЕЛ, возраст пациента, которые непосредственно влияют на тяжесть состояния пациентов, их выживаемость и качество жизни.

В рамках данного исследования создана база данных пациентов с МВ 16 лет и старше в соответствии со стандартами Европейского регистра пациентов с муковисцидозом.

Проведенное исследование также выявило ряд тенденций, которые требуют дальнейшего изучения на большем числе респондентов, например изучение мутаций, не входящие в ряд частых мутаций, такие как с.1766+2T>C, 2143delT, E92K, V392G и 2184insA; учитывая хроническую респираторную инфекцию, микрофлора пациентов с МВ в РК требует детального дообследования; учитывая отсутствие каких-либо корреляционных связей количества дней в стационаре и значимую разницу наличия МВ-ассоциированных осложнений между “тяжелым” и “мягким” генотипом требует дообследования на большей когорте пациентов с МВ. Также целесообразно оценка полученных результатов в динамике в зависимости от объема применяемой терапии и в динамике на фоне применения таргетной патогенетической терапии.

9. Выводы

- 1) Клиническими особенностями пациентов с МВ 16 лет и старше в РК являются: поздняя постановка диагноза – 9,0 лет; высокая частота осложнения: хронической белковая-энергетической недостаточности – 96,3%, ХДН – 52%; низкие показатели респираторной функции в виде сниженной медианы показателя ОФВ1 – 57%; частые обострения хронического бронхо-легочного процесса – 4,0 раз в год, длительное применение внутривенных антибиотиков – 38 дней в году;
- 2) Особенностью хронической инфекций для пациентов с МВ 16 лет и старше в РК является частое носительство *Pseudomonas aeruginosa* – 74,1%, *Staphylococcus aureus* – 22,2%;
- 3) Особенностью генетического профиля пациентов с МВ 16 лет и старше в РК является частая встречаемость мутации F508del – аллельная частота 46,3%. Другие частые мутации: 1677delTA, с.1766+2T>C, 2143delT, E92K, V392G, 3849+10kbC->T и 2184insA. Всего найдено 18 мутаций *CFTR*;
- 4) Была создана база данных пациентов с МВ 16 лет и старше в РК, которая включает в себя антропометрические данные, пол, возраст пациентов, возраст постановки диагноза, уровень ионов хлора в потовой жидкости, показатели фекальной панкреатической эластазы, данные молекулярно-генетического исследования, респираторной функции, наличие МВ-ассоциированных осложнений, таких как СД, цирроз печени, ХДН, микробиологическую характеристику респираторной инфекции, количество обострений в год, количество дней с применением внутривенных антибиотиков и дней госпитализации;

10. Практические рекомендации

- 1) Сформирована база данных пациентов с муковисцидозом 16 лет и старше, которая может быть рекомендована для создания Национального регистра пациентов с муковисцидозом в РК;
- 2) При наличии у пациентов частых инфекционных поражений бронхолегочной системы, наличия бронхоэктазии, сниженной функции поджелудочной железы, низкого ИМТ, необходимо проведение дополнительного исследования в виде потовой пробы и диагностики гена *CFTR* у пациентов разных возрастных групп;
- 3) Для ранней диагностики муковисцидоза и уменьшении частоты тяжелого течения и осложнений, целесообразно внедрение скрининга новорожденных на муковисцидоз;
- 4) Необходимо внедрение совместного ведения пациентов с муковисцидозом в возрасте 16-17 лет педиатров и взрослых специалистов для динамического наблюдения;
- 5) Внедрение мультидисциплинарного подхода ведения пациентов с муковисцидозом, включающие участие пульмонолога, гастроэнтеролога, реабилитолога с расширением перечня специалистов по необходимости;

11. Список использованных источников

1. Proesmans M, Balinska-Miskiewicz W, Dupont L, et al. Evaluating the “Leeds criteria” for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. *Eur Respir J*. 2006;27(5):937-943. doi:10.1183/09031936.06.00100805
2. Красовский СА, Петрова НВ, Степанова АА, et al. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей “мягких” мутаций. 2012;(6):5-11. doi:10.18093/0869-0189-2012-0-6-5-11
3. Лазарева ОВ, Куликов СМ, Черников МВ, Виноградова ОЮ, Хорошко НД. Медицинские регистры: история и современные возможности. Регистр больных хроническим миелолейкозом. *Гематология и трансфузиология*. 2013;58(3):3-8.
4. Ginter YK, Kashirskaya NY, Voronkova AY, et al. *Воспоминания о Профессоре Капранове: Простые Истории*. Гинтер, Е.К.; 2025. doi:10.61726/1981.2025.26.16.001
5. Картель НА, Макеева ЕН, Мезенко АМ. Аллелей частота. In: *Генетика. Энциклопедический Словарь*. ; 2011.
6. Сторчеус НЮ. Муковисцидоз. Published online 2025. <https://pediatrya.ru/stati/503-mukoviscidoz>
7. Aisanov ZR, Cherniak AV, Kalmanova EN, Chikina SYu, Naumenko ZK, Nekludova GV. LUNG RESPIRATORY FUNCTION: VENTILATION, CIRCULATION AND GAS EXCHANGE. In: *Респираторная Медицина : Руководство : В 4 т. 3-е Изд., Доп. и Перераб. Т. 1*. ПульмоМедиа; 2024:60-80. doi:10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-60-80
8. Gordon CM, Anderson EJ, Herlyn K, et al. Nutrient status of adults with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(12):2114-2119. doi:10.1016/j.jada.2007.09.005
9. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA*. 2023;329(21):1859. doi:10.1001/jama.2023.8120
10. Tam RY, Van Dorst JM, McKay I, Coffey M, Ooi CY. Intestinal Inflammation and Alterations in the Gut Microbiota in Cystic Fibrosis: A Review of the Current Evidence, Pathophysiology and Future Directions. *J Clin Med*. 2022;11(3):649. doi:10.3390/jcm11030649
11. Cystische Fibrose - ein Update für den Hals-Nasen-Ohrenarzt. *Laryngo-Rhino-Otol*. 2003;82(10):715-725. doi:10.1055/s-2003-43236

12. Frayman KB, Chin M, Sawyer SM, Bell SC. Sexual and reproductive health in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(6):685-695. doi:10.1097/MCP.0000000000000731
13. Jones AM. Patient registry data highlights international differences in survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 2023;78(3):223-224. doi:10.1136/thorax-2022-219600
14. Zolin A, Adamoli A, Bakkeheim E, Jacqui van Rens. *ECFSPR Annual Report 2022.*; 2024. <https://www.ecfs.eu/files/annual-report2022vs10ecfspr20250130pdf>
15. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. *Annual Data Report 2021.*; 2022. <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>
16. Gentsch M, Mall MA. Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2018;154(2):383-393. doi:10.1016/j.chest.2018.04.036
17. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124. doi:10.1016/S2213-2600(19)30337-6
18. Kim JW. Pathogenic Variants Spectrum and Allele Frequency of the *CFTR* Gene in Asians. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022;14(5):444. doi:10.4168/aair.2022.14.5.444
19. Wilschanski M. Class 1 CF Mutations. *Front Pharmacol*. 2012;3. doi:10.3389/fphar.2012.00117
20. V L, R F. Multi-Functional Consequences of a Single Mutation of CFTR of the Importance to Analyze Mutations by Functional Tests. *Single Cell Biol*. 2016;5(2). doi:10.4172/2168-9431.1000142
21. Amato F, Scudieri P, Musante I, et al. Two CFTR mutations within codon 970 differently impact on the chloride channel functionality. *Hum Mutat*. 2019;40(6):742-748. doi:10.1002/humu.23741
22. DeCelie-Germana JK, Bonitz L, Langfelder-Schwind E, Kier C, Diener BL, Berdella M. Diagnostic and Communication Challenges in Cystic Fibrosis Newborn Screening. *Life*. 2023;13(8):1646. doi:10.3390/life13081646
23. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes*. 2020;11(6):589. doi:10.3390/genes11060589
24. Roda J, Pinto-Silva C, Silva IAI, et al. New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:204062232210981. doi:10.1177/20406223221098136

25. Bardin E, Pranke I, Hinzpeter A, Sermet-Gaudelus I. Traitements de la mucoviscidose: Révolution clinique et nouveaux défis. *médecine/sciences*. 2024;40(3):258-267. doi:10.1051/medsci/2024014
26. Callister LC. Meeting the Challenge of Cystic Fibrosis. *MCN Am J Matern Nurs*. 2015;40(1):62. doi:10.1097/NMC.000000000000100
27. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(3):456-462. doi:10.1016/j.jcf.2022.01.009
28. Mirtajani S, Farnia P, Hassanzad M, Ghanavi J, Farnia P, Velayati A. Geographical distribution of cystic fibrosis; The past 70 years of data analyzis. *Biomed Biotechnol Res J BBRJ*. 2017;1(2):105. doi:10.4103/bbrj.bbrj_81_17
29. Pallin M. Cystic fibrosis vigilance in Arab countries: The role of genetic epidemiology. *Respirology*. 2019;24(2):93-94. doi:10.1111/resp.13461
30. Festini F. High incidence of cystic fibrosis in children born in Italy to Albanian immigrants. *Thorax*. 2003;58(1):93-93. doi:10.1136/thorax.58.1.93
31. Shum BOV, Bennett G, Navilebasappa A, Kumar RK. Racially equitable diagnosis of cystic fibrosis using next-generation DNA sequencing: a case report. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):154. doi:10.1186/s12887-021-02609-z
32. Cromwell EA, Ostrenga JS, Todd JV, et al. Cystic fibrosis prevalence in the United States and participation in the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry in 2020. *J Cyst Fibros*. 2023;22(3):436-442. doi:10.1016/j.jcf.2023.02.009
33. Mukatova I, Amelina E, Syzdykova A, Kim S, Ramankul A, Mukanov A. P137 Clinical characteristics of adult cystic fibrosis (CF) patients in Kazakhstan. *J Cyst Fibros*. 2024;23:S127-S128. doi:10.1016/S1569-1993(24)00495-8
34. Rafique H, Safdar A, Ghani MU, et al. Exploring the diversity of *CFTR* gene mutations in cystic fibrosis individuals of South Asia. *J Asthma*. 2024;61(6):511-519. doi:10.1080/02770903.2023.2297365
35. Ideozu JE, Liu M, Riley-Gillis BM, et al. Diversity of *CFTR* variants across ancestries characterized using 454,727 UK biobank whole exome sequences. Published online March 12, 2023. doi:10.1101/2023.03.10.23287070
36. Ni Q, Chen X, Zhang P, et al. Systematic estimation of cystic fibrosis prevalence in Chinese and genetic spectrum comparison to Caucasians. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):129. doi:10.1186/s13023-022-02279-9
37. Petrova N, Balinova N, Marakhonov A, et al. Ethnic Differences in the Frequency of *CFTR* Gene Mutations in Populations of the European and North

Caucasian Part of the Russian Federation. *Front Genet.* 2021;12:678374. doi:10.3389/fgene.2021.678374

38. Kingston H, Stilp AM, Gordon W, et al. Accounting for population structure in genetic studies of cystic fibrosis. *Hum Genet Genomics Adv.* 2022;3(3):100117. doi:10.1016/j.xhgg.2022.100117

39. Hatziagorou E, Fieuws S, Orenti A, et al. Risk factors for forced expiratory volume in 1 s decline in European patients with cystic fibrosis: data from the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. *ERJ Open Res.* 2023;9(3):00449-02022. doi:10.1183/23120541.00449-2022

40. Yilmaz M, Mutlu L. Cystic fibrosis diagnosed in a nineteen-year-old case. *Eur Res J.* 2023;9(6):1537-1540. doi:10.18621/eurj.1207253

41. Petrova G, Yaneva N, Savov A. CF diagnosed at the sixth decade of life. In: *Adult Cystic Fibrosis.* European Respiratory Society; 2023:3. doi:10.1183/23120541.ACF-2023.3

42. Krasovskii SA, Kashirskaya NYu, Usacheva MV, Amelina EL, Chernyak AV, Naumenko ZhK. INFLUENCE OF THE AGE OF THE DIAGNOSIS AND THE BEGINNING OF SPECIFIC THERAPY ON MAIN CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF A DISEASE IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS. *Curr Pediatr.* 2014;13(2):36. doi:10.15690/vsp.v13i2.971

43. Gascon Casaredi I, Shaw M, Waters V, Seeto RA, Blanchard AC, Ratjen F. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic eradication therapy on lung function decline in cystic fibrosis. In: *07.03 - Paediatric Cystic Fibrosis (CF).* European Respiratory Society; 2022:948. doi:10.1183/13993003.congress-2022.948

44. Soltman S, Hicks RA, Naz Khan F, Kelly A. Body composition in individuals with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2021;26:100272. doi:10.1016/j.jcte.2021.100272

45. Kerem E, Viviani L, Zolin A, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. *Eur Respir J.* 2014;43(1):125-133. doi:10.1183/09031936.00166412

46. Simon MISDS, Forte GC, Marostica PJC. BODY MASS INDEX AND ALBUMIN LEVELS ARE ASSOCIATED WITH PULMONARY FUNCTION PARAMETERS IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH CYSTIC FIBROSIS. *Rev Paul Pediatr.* 2019;37(4):414-418. doi:10.1590/1984-0462/;2019;37;4;00016

47. Gomes A, Hutcheon D, Ziegler J. Association Between Fat-Free Mass and Pulmonary Function in Patients With Cystic Fibrosis: A Narrative Review. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(5):715-727. doi:10.1002/ncp.10251

48. Sheikh S, Zemel BS, Stallings VA, Rubenstein RC, Kelly A. Body Composition and Pulmonary Function in Cystic Fibrosis. *Front Pediatr.* 2014;2. doi:10.3389/fped.2014.00033
49. Oates G, Rutland S, Juarez L, Friedman A, Schechter MS. The association of area deprivation and state child health with respiratory outcomes of pediatric patients with cystic fibrosis in the United States. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(5):883-890. doi:10.1002/ppul.25192
50. McDonald CM, Reid EK, Pohl JF, et al. Cystic fibrosis and fat malabsorption: Pathophysiology of the cystic fibrosis gastrointestinal tract and the impact of highly effective CFTR modulator therapy. *Nutr Clin Pract.* 2024;39(S1). doi:10.1002/ncp.11122
51. Epifanio M, Ongaratto R, Pacheco M, Guedes F, Steinhaus C, Ferreira C. Effect of Protein Intake on Weight Gain and Growth in Cystic Fibrosis Patients. *Med Res Arch.* 2022;10(9). doi:10.18103/mra.v10i9.3051
52. Kadim M, Cheng W. The role of nutrition and pancreatic enzyme replacement therapy in children with cystic fibrosis. *World Nutr J.* 2021;4(2):84-93. doi:10.25220/WNJ.V04.i2.0011
53. Bushueva TV, Borovik TE, Roslavtseva EA, et al. NUTRITIONAL SUPPORT FOR CYSTIC FIBROSIS: THE EXPERIENCE OF THE INTRODUCTION OF DOMESTIC SPECIALIZED ENTERAL NUTRITION MIXTURES. *Russ Pediatr J.* 2020;23(1):13-20. doi:10.18821/1560-9561-2020-23-1-13-20
54. Wrigley-Carr HE, Van Dorst JM, Ooi CY. Intestinal dysbiosis and inflammation in cystic fibrosis impacts gut and multi-organ axes. *Med Microecol.* 2022;13:100057. doi:10.1016/j.medmic.2022.100057
55. Maggiore G, Pietragalla M, De Amicis C, et al. The Risks of Complications During Endoscopic Sinus Surgery in Cystic Fibrosis Patients: An Anatomical and Endoscopic Study. *The Laryngoscope.* 2021;131(9). doi:10.1002/lary.29404
56. Sih T, Godinho R, Franco LP, Piltcher O. Cystic Fibrosis: Brazilian ENT Experience. *Int J Otolaryngol.* 2012;2012:1-7. doi:10.1155/2012/204696
57. Campbell K, Deebel N, Kohn T, et al. (329) Exploring the Incidence of Sexual and Reproductive Health Concern in Men with Cystic Fibrosis and CBAVD: An Analysis of a Multi-Institutional Database. *J Sex Med.* 2024;21(Supplement_1):qdae001.314. doi:10.1093/jsxmed/qdae001.314
58. Iyer AG, Yu B, Reddy A, Khera M. Optimizing sexual reproductive health of men and women with cystic fibrosis: A systematic review. *J Cyst Fibros.* 2024;23(4):633-638. doi:10.1016/j.jcf.2024.01.009

59. Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation, Shadrina VV, Krasovsky SA, et al. Clinical characteristics of the pathogenic variant L138ins of the CFTR gene in patients with cystic fibrosis. *Vopr Prakt Pediatr.* 2022;17(3):113-119. doi:10.20953/1817-7646-2022-3-113-119
60. Kondratieva EI, Trishina SV, Yurieva AV, et al. Characteristics of mukoviscidosis in the southern regions of Russia. *Medsinskiy Sov Med Counc.* 2022;(4):108-119. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-4-108-119
61. Anagnostopoulou P, Kouis P, Pantavou K, et al. Prolonged exposure to heat does not affect clinical and biochemical characteristics in patients with cystic fibrosis. In: *07.03 - Paediatric Cystic Fibrosis (CF)*. European Respiratory Society; 2022:3137. doi:10.1183/13993003.congress-2022.3137
62. Trishina SV, Komlev NV, Kondratieva EI, Chernyak AV, Yurieva AV, Ivakhnenko EF. Characteristics of cystic fibrosis patients living in different climatic zones of the Republic of Crimea. *Med News North Cauc.* 2020;15(2). doi:10.14300/mnnc.2020.15049
63. Guo X, Liu K, Liu Y, et al. Clinical and genetic characteristics of cystic fibrosis in CHINESE patients: a systemic review of reported cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):224. doi:10.1186/s13023-018-0968-2
64. Shi R, Wang X, Lu X, et al. A systematic review of the clinical and genetic characteristics of Chinese patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(11):3005-3011. doi:10.1002/ppul.24980
65. Liu K, Xu W, Xiao M, et al. Characterization of clinical and genetic spectrum of Chinese patients with cystic fibrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):150. doi:10.1186/s13023-020-01393-w
66. Burgener EB, Cornfield DN. Delivering a New Future for People With Cystic Fibrosis. *Pediatrics.* 2023;152(4):e2023062985. doi:10.1542/peds.2023-062985
67. Felipe Montiel A, Fernández AÁ, Amigo MC, et al. The ageing of people living with cystic fibrosis: what to expect now? *Eur Respir Rev.* 2024;33(174):240071. doi:10.1183/16000617.0071-2024
68. Burgel PR, Burnet E, Regard L, Martin C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis. *Chest.* 2023;163(1):89-99. doi:10.1016/j.chest.2022.07.004
69. Patel A, Dowell M, Giles BL. Current Concepts of Transition of Care in Cystic Fibrosis. *Pediatric Annals.* 2017;46(2). doi:https://doi.org/10.3928/19382359-20170425-02

70. Mittaine M, Roditis L, Dupuis M. Transition from pediatric to adult care in chronic respiratory diseases: The cystic fibrosis model. *M S-Medecine Sciences*. 39(1):58-63.
71. Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ в Республике Казахстан. Published online 2018. <https://iris.who.int/handle/10665/346104>
72. Body Mass Index. In: National Heart, Lung and Blood Institute.
73. Nagy R, Gede N, Ocskay K, et al. Association of Body Mass Index With Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e220740. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.0740
74. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499. doi:10.1183/13993003.01499-2021
75. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(7):819-837. doi:10.1164/rccm.202301-0106PP

12. Приложение А

База данных пациентом с МВ 16 лет и старше в РК

№	А	В	С	С	Возраст	Возраст	Пост	Диагн	ИМТ	Сатурация	Мутация1	Мутация2	Н	И	М	К	Л	М	Аег	СД	Цирроз	ДН	Обострения	Дней	СВ	ВАС	Дней	В	С	Т	У	
1	2	Н	Пол	1	21	9	13,89	86	F508del	F508del	Мутация1	Мутация2	Н	И	М	К	Л	М	Аег	СД	Цирроз	ДН	Обострения	Дней	СВ	ВАС	Дней	В	С	Т	У	
3	1	1	21	9	13,89	86	F508del	F508del	Мутация1	Мутация2	Н	И	М	К	Л	М	Аег	СД	СД	1	0	0	1	6	84	84	14					
4	2	2	36	31	22,47	88	3849+10KbC>T	R668C												35	1	0	0	1	8	84	14					
5	3	1	38	36	16,56	80	F508del	L133SP												52	1	0	0	1	6	56	22					
6	4	1	20	13	20,96	97	R1066C	с.4111_4113dupGAA												105	1	0	0	0	4	56	56					
7	5	1	22	21	16,2	91	F508del	N1303K												30	1	0	0	1	4	32	0					
8	6	1	43	43	17,68	85	F508del	D1152H												42	0	0	0	1	10	60	12					
9	7	1	20	20	18,07	95	F508del	F508del												94	1	0	0	0	6	22	12					
10	8	1	27	3	19,31	88	F508del	2143delT												26	1	0	0	1	6	112	0					
11	9	2	17	3	20,32	96	F508del	с.1766+2T>C												76	0	0	1	0	2	20	10					
12	10	1	28	4	17,91	98	F508del	G542X												66	1	0	0	0	3	56	0					
13	11	2	20	8	18,92	93	F508del	F508del												58	1	0	1	1	4	14	14					
14	12	2	18	8	17,36	94	F508del													88	0	0	0	1	4	10	10					
15	13	1	19	13	21,1	98	1677delTA	3849+10KbC>T												62	55	1	0	0	6	47	27					
16	14	1	21	11	15,62	92	F508del	F508del												51	1	1	0	1	8	38	10					
17	15	2	20	16	17,18	95	R792X	H1054D												79	1	0	0	0	6	61	30					
18	16	1	18	10	17,59	86	1677delTA	V392G												94,22	107,49	1	0	0	1	6	20	10				
19	17	1	17	15	19,1	96	F508del	F508del												50	80	1	0	0	1	14	14					
20	18	2	29	3	20,08	99	F508del	2143delT												64	0	0	0	0	3	0	0					
21	19	2	17	0,5	17,6	94	F508del	1677delTA												6,3	1	0	0	1	5	72	36					
22	20	1	16	6	17,92	96	CFTRdelE2,3	2184insA												81	0	0	0	0	3	20	20					
23	21	2	23	9	15,04	89	F508del	с.1766+2T>C												37	1	0	1	1	6	78	39					
24	22	1	17	0,5	19,2	96	F508del	2184insA												98	90	0	1	1	2	20	10					
25	23	2	16	11	16,4	93	1677delTA	V392G												146,09	131,04	1	0	0	1	0	0					
26	24	2	16	5	24,49	97	F508del													40	1	0	0	0	1	14	14					
27	25	1	17	6	18,44	93	E92K	E92K												81,89	78,58	1	0	0	1	1	10	10				
28	26	1	15	1	18,29	99	F508del													88	95	1	0	0	6	40	28					
29	27	2	18	3	17,45	98	F508del	F508del												110	110	0	1	0	3	42	14					
30	1-Ж																															
31	2-М																															
32																																

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

(СОГЛАСИЕ НА ОБРАБОТКУ ПЕРСОНАЛЬНЫХ ДАННЫХ И СВЕДЕНИЙ, СОСТАВЛЯЮЩИХ ВРАЧЕБНУЮ ТАЙНУ)

Название исследования: **«Клинические и функциональные особенности течения муковисцидоза у пациентов в РК»**

Руководитель исследования: Мукатова Ирина Юрьевна

Ответственный исследователь: Муканов Асет Муратович

Вся полученная информация строго конфиденциальна и разглашению не подлежит.

Дополнительную информацию о ходе исследования пациент может получить по телефону: +77015359679, +77075350473

Субъект персональных данных:

Фамилия, имя, отчество: _____

Адрес: _____

Документ, удостоверяющий личность: _____

Серия, номер _____

дата выдачи _____

выдавший орган _____

Номер контактного телефона: +7 _____

далее – «Субъект персональных данных» или «Субъект».

Уполномоченный представитель Субъекта персональных данных (настоящий раздел «2» заполняется в случае, если согласие на обработку персональных данных Субъекта дается уполномоченным представителем Субъекта):

Фамилия, имя, отчество: _____

Статус представителя: _____

Адрес: _____

Документ, удостоверяющий личность: _____

Серия, номер _____

дата выдачи _____

выдавший орган _____

Номер контактного телефона: _____

Я получил письменную и устную информацию о целях, задачах, характере предстоящего клинического исследования. Имел возможность обсудить с исследователем все интересующие меня вопросы и получить разъяснения по ним.

Добровольно соглашаюсь принять участие в клиническом исследовании, извещен, что имею право отказаться или в любой момент прекратить участие в данном исследовании, не объясняя причин своего решения.

Согласен выполнять инструкции, добросовестно сотрудничать с врачом-исследователем и немедленно сообщать ему о любого рода изменениях со стороны моего здоровья и самочувствия.

Согласен с тем, что информация, полученная в ходе клинического исследования, будет использоваться в научных целях. Согласен на предоставление моих персональных данных, их обработку и согласие на передачу сведений, составляющих врачебную тайну (в соответствии со статьей 11 закона Республики Казахстан от 21 мая 2013 года №94-V “О персональных данных и их защите”, и статьей 2 закона Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК.»).

Обработка персональных данных и сведений, составляющих врачебную тайну:

Добровольно предоставляю свои персональные данные, составляющие врачебную тайну, к которым относятся фамилия, имя, отчество; дата рождения; данные документа, удостоверяющего личность, пол, контактная информация, номера для мобильной связи, место жительства; место регистрации; сведения о занятости, биометрические персональные данные, анамнез; данных стандартизированных опросников и шкал, диагноз; сведения об организациях, оказавших медицинские услуги; вид оказанной медицинской помощи; результаты диагностических инструментальных и лабораторных исследований, объем принимаемой терапии и ее эффективности; а также любые иные данные, которые могут потребоваться врачу-исследователю в связи с поставленными целями проводимого исследования.

Подпись

Получил подписанный и датированный экземпляр информированного согласия участника исследования.

Подпись участника исследования _____
дата _____

Подтверждаю, что подробно объяснил цель, клинического исследования участнику исследования.

Подпись ответственного исследователя _____
дата _____

Подтверждаю, что мною засвидетельствовано объяснение, данное врачом-исследователем участнику исследования, и факт подписания информированного согласия.

Ф.И.О. независимого

свидетеля _____

Подпись независимого свидетеля _____ дата _____

Подпись руководителя исследования _____ дата _____

14. Приложение В

Решение Локального комитета по Биоэтике НАО «Медицинский Университет Астана»



«АСТАНА МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КеАҚ Локальды Биоэтикалық комитет

Решение ЛКБ НАО МУА №10

Заседание № 4

Дата (Д/М/Г) 01.03.2024 г.

Название протокола: «Клинические и функциональные особенности течения муковисцидоза у пациентов в РК»					
Основной исследователь:		Муқанов Асет, магистрант 1 года обучения по специальности «Медицина» НАО «Медицинский Университет Астана»			
НАО «Медицинский университет Астана»					
Рассмотренные элементы		Приложены <input checked="" type="checkbox"/>		Не приложены	
Первичное рассмотрение					
Решение:		Одобрено			
№.	Голосование членов ЛЭК	решение			
		О	Рек	ПР	НР
1	Рахметова Венера Саметовна				
2	Камалбекова Гульнара Маратовна	√			
3	Жусупова Гульзира Кенжеевна	√			
4	Дербисалина Гульмира Аждадиновна	√			
5	Фурсов Роман Александрович				
6	Мукатова Ирина Юрьевна				
7	Базарова Анна Викентьевна				
8	Сливкина Наталья Владимировна	√			
9	Жусупова Гульнара Даргеревна	√			
10	Базарова Гульмира Сеиловна				
11	Курмалаев Азамат Сайнович	√			
12	Долгов Алексей Алексеевич				
13	Кожаметов Сакен Кайруллинович				
14	Шукирбекова Алма Боранбековна				
15	Мулдахметов Мейрам Сейтжанович	√			

Примечание: О - Одобрено; Рек - Одобрено с рекомендациями; ПР - Повторное рассмотрение; НР - Не рекомендовано

Принятое решение:

Одобрить проведение исследования.

Подпись:

Заместитель Председателя ЛКБ НАО МУА
PhD, доцент Камалбекова Г.М.

Секретарь ЛКБ НАО МУА
Әуезханова Г.Н.