

15. *Fein, F.S. Diabetic cardiomyopathy / F.S. Fein, E.H. Sonnenblick // Cardiovascular Drugs and Therapy. — 1994. — Vol. 8. — P.65—73.*

REFERENCES

1. *Gaasch, W. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction / W. Gaasch // JAMA. — 1994. — № 271. — P.1276—1280.*
2. *Vakili, B.A. Prognostic implications of ventricular hypertrophy / B.A. Vakili, P.M. Okin, R.B. Devereux // Am. Heart J. — 2001. — Vol. 141. — P.334—341.*
3. *Kelly, D.J. Tranilast attenuates diastolic dysfunction and structural injury in experimental diabetic cardiomyopathy / D.J. Kelly, Y. Zhang, K. Connelly [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2007. — Vol. 293. — P.2860—2869.*
4. *Devereux, R.B. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study / R.B. Devereux, M.J. Roman, M. Paranicas [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P.2271—2276.*
5. *Dedov, I.I. Serdce i ozhirenie / I.I. Dedov, A.A. Aleksandrov, S.S. Kuharenko // Ozhirenie i metabolizm. — 2006. — № 1. — S.14—20.*
6. *Shlyahoto, E.V. Remodelirovanie serdca pri gipertonicheskoj bolezni / E.V. Shlyahoto, A.O. Konradi // Serdce: zhurnal dlya praktikuyuschih vrachej. — 2002. — № 5. — S.232—238.*
7. *Kratnov, A.E. Svyaz' diastolicheskoi disfunkcii levogo zheludochka s razvitiem neiropatii u bol'nyh saharnym diabetom II tipa / A.E. Kratnov, O.E. Sergeeva // Klinicheskaya medicina. — 2011. — № 5. — S.41—43.*

8. *Nagueh, S.F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // European Journal of Echocardiography. — 2009. — Vol. 10, № 2. — P.165—193.*
9. *Mareev, V.Yu. Nacional'nye rekomendacii OSSH, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniyu HSN (chetvertyi peresmotr) / V.Yu. Mareev, F.T. Ageev, G.P. Arutyunov [i dr.] // Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'. — 2013. — № 7. — S.379—472.*
10. *Lang, R.M. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // European Journal of Echocardiography. — 2006. — Vol. 7. — P.79—108.*
11. *Ganau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 19. — P.1550—1558.*
12. *Vasyuk, Yu.A. Osobennosti sistolicheskoi funkicii i remodelirovaniya levogo zheludochka u bol'nyh arterial'noi gipertenziei i ishemicheskoi bolezniyu serdca / Yu.A. Vasyuk, A.A. Kozina, E.N. Yuschuk [i dr.] // Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'. — 2002. — № 2. — S.79—80.*
13. *Mychka, V.B. Saharnyi diabet II tipa i arterial'naya gipertoniya / V.B. Mychka, I.E. Chazova // Serdce: zhurnal dlya praktikuyuschih vrachej. — 2004. — T. 1, № 13. — P.13—16.*
14. *Dedov, I.I. Diabeticheskoe serdce: Causa Magna / I.I. Dedov, A.A. Aleksandrov // Serdce: zhurnal dlya praktikuyuschih vrachej. — 2004. — № 1. — S.5—8.*
15. *Fein, F.S. Diabetic cardiomyopathy / F.S. Fein, E.H. Sonnenblick // Cardiovascular Drugs and Therapy. — 1994. — Vol. 8. — P.65—73.*

© В.А. Самойленко, Г.Ю. Бабаджанова, А.Б. Нагорный, С.А. Красовский, С.Ю. Чикина, 2014

УДК 616-056.7-008:577.124

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ И ВЛИЯНИЕ ДАННЫХ НАРУШЕНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ МУКОВИСЦИДОЗА

ВИКТОР АЛЕКСАНДРОВИЧ САМОЙЛЕНКО, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, тел. (495) 465-52-64, e-mail: samoilenkov@mail.ru

ГУЛЬНАРА ЮСУПОВНА БАБАДЖАНОВА, докт. мед. наук, зав. лабораторией генетики и мультифакториальных

заболеваний ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, тел. (495) 465-52-64,

e-mail: babadjanova@rambler.ru

АЛЕКСАНДР БОРИСОВИЧ НАГОРНЫЙ, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории генетики

и мультифакториальных заболеваний ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, тел. (495) 465-52-64,

e-mail: alnagor@mail.ru

СТАНИСЛАВ АЛЕКСАНДРОВИЧ КРАСОВСКИЙ, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, тел. (495) 465-52-64, e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

СВЕТЛАНА ЮРЬЕВНА ЧИКИНА, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональных

и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, тел. (495) 465-52-64,

e-mail: svch@list.ru

Реферат. Актуальность обусловлена недостаточным изучением генетических маркеров нарушений углеводного обмена (НУО) у взрослых больных муковисцидозом (МВ), а также влияния данных нарушений на основные клинико-функциональные показатели, характеризующие МВ. *Целью исследования* являлось изучение частот аллелей и генотипов полиморфизмов (rs12255372, rs7903146, rs11196205) гена TCF7L2 (transcription factor 7-like 2) у взрослых больных МВ с НУО, у больных МВ без НУО, у пациентов с сахарным диабетом (СД) II типа и в группе контроля, а также изучение клинических особенностей течения МВ у взрослых больных, имеющих НУО. Показано что носители полиморфизма rs12255372 гена TCF7L2 имеют повышенный риск развития СД II типа в российской популяции, при исследовании полиморфизма rs7903146 не выявлено значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов данного маркера в исследуемых группах. Полиморфизм rs11196205 с аллелем С снижает риск возникновения муковисцидозозависимого сахарного диабета (МЗСД) у больных МВ (играет протективную роль), полиморфизм rs11196205 с аллелем G повышает риск возникновения МЗСД у больных МВ более чем в 2 раза. Продемонстрировано, что при активном диагностическом поиске НУО у больных МВ (n=154) с использованием орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) нормальный углеводный обмен выявлен у 92 больных МВ (59,7%), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — у 44 пациентов с МВ (28,6%), а МЗСД — в 18 случаях (11,7%). Выявлено, что больные МЗСД имели более низкие показатели роста, массы тела и легочной функции, меньшую колонизацию *S.aureus* с тенденцией к более высокой колонизации *B. ceratia* по

сравнению с больными без НУО. У пациентов с НУО выявлена высокая частота «тяжелых» мутаций по сравнению с группой больных без НУО; у больных МЗСД «мягкие» мутации отсутствовали.

Ключевые слова: муковисцидоз, сахарный диабет, нарушения углеводного обмена, муковисцидоззависимый сахарный диабет, аллели, генотипы, ген TCF7L2, полиморфизмы [IVS3 C-T (rs7903146), IVS4 G-T (rs12255372), IVS3, G-C (rs11196205)].

GENETIC MARKERS OF CARBOHYDRATES METHABOLISM DISSFUNCTION IN ADULT CYSTIC FIBROSIS PATIENTS AND THEIR INFLUENCE ON CYSTIC FIBROSIS DISEASE PROGRESSION

VIKTOR A. SAMOYLENKO, research officer, cystic fibrosis laboratory, FSBI «Pulmonology Research institute» FMBA Russia, Moscow, tel. +7-495-465-52-64, e-mail: samoilenkov@mail.ru

GULNARA Y. BABADJANOVA, PhD MD, head of genetics and multifactorial diseases laboratory, FSBI «Pulmonology Research institute» FMBA Russia, Moscow, tel. +7-495-465-52-64, e-mail: babadjanova@rambler.ru

ALEXANDER B. NAGORNIY, PhD, research officer, genetics and multifactorial diseases laboratory, FSBI «Pulmonology Research institute» FMBA Russia, Moscow, tel. +7-495-465-52-64, e-mail: alnagor@mail.ru

STANISLAV A. KRASOVSKIY, PhD, research officer, cystic fibrosis laboratory, FSBI «Pulmonology Research institute» FMBA Russia, Moscow, tel. +7-495-465-52-64, e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

SVETLANA Ju. CHIKINA, PhD, research officer, functional and ultrasound diagnostics laboratory, FSBI «Pulmonology Research institute» FMBA Russia, Moscow, tel. +7-495-465-52-64, e-mail: svch@list.ru

Abstract. The role of genetic markers of carbohydrate metabolism dysfunction (CMD) in cystic fibrosis (CF), and their influence on main clinical and functional parameters of CF disease course, is not studied well. Thus study of CMD in adult CF patients is actual research problem. The aim of our study was to determine the frequency of alleles and genotypes of three polymorphism (rs12255372, rs7903146, rs11196205) in TCF7L2 gene (transcription factor 7-like 2) in adult CF patients with CMD, and CF patients without CMD, in type II diabetes mellitus (DM type II) patients and in control group. Also we aimed to study clinical features of CF course in adults with CMD. We have shown that polymorphism rs12255372 of TCF7L2 gene is linked with increased risk of DM type II in Russian population, we didn't find significant differences in polymorphism rs7903146 alleles frequences distribution and genotypes in studied groups. Rs11196205 polymorphism with C allele lowers risk of CFDM (cystic fibrosis dependent diabetes mellitus) in CF patients (plays a protective role), and rs11196205 polymorphism with G allele increases risk of CFDM in CF patients in more than 2 times. We have shown that with active CMD screening in CF ($n=154$) with oral glucose tolerance test (OGTT), normal glucose metabolism is found in 92 CF patients (59,7%), impaired glucose tolerance (IGT) — in 44 CF patients (28,6%), CFDM in 18 patients (11,7%). During further clinical and functional study, it was shown that in 3 groups of patients (92 without CMD, 44 with IGT and 55 with CFDM) CFDM had a lower height, body weight, and pulmonary function, lower rate of *S. aureus* colonization with tendency to *B. cepacia* colonization, comparing with patients without CMD. Patients with CMD had a higher rate of «severe» mutations when comparing to a group without CMD; we didn't find «light» mutations in patients with CFDM.

Key words: Cystic fibrosis, diabetes mellitus, glucose metabolism dysfunction, cystic fibrosis dependent diabetes mellitus, alleles, genotypes, TCF7L2 gene, polymorphisms [IVS3 C-T (rs7903146), IVS4 G-T (rs12255372), IVS3, G-C (rs11196205)].

Введение. Муковисцидоз (МВ) представляет собой системное мультиорганное заболевание наследственного характера, имеющее в своей основе поражение экзокринных желез организма. В последние годы продолжительность жизни больных МВ неуклонно растет, при этом увеличивается частота осложнений, в том числе сахарного диабета (СД), составляя, по разным данным, от 2,5 до 32% [1, 2].

О развитии при МВ особого типа диабета свидетельствуют данные некоторых исследований [3, 4]. В ряде работ о роли наследственных факторов в генезе муковисцидоззависимого сахарного диабета (МЗСД) показана взаимосвязь некоторых полиморфизмов генов, в частности TCF7L2 (transcription factor 7-like 2, транскрипционный клеточный фактор 7-й, сходный со 2-м) с предрасположенностью к развитию МЗСД у больных с МВ. Наличие в семейном анамнезе сахарного диабета II типа (СД II) повышало риск развития СД в последующих поколениях больных МВ ($p=0,0009$). При этом в исследовании семейного анамнеза ген TCF7L2 повышал риск развития СД в 3 раза ($p=0,0006$) и снижал средний возраст установления диагноза диабета до 7 лет [5—7]. Таким образом, авторы заключили, что генетическая предрасположенность играет важную роль в определении риска развития СД у больных МВ.

В настоящее время в клинической практике МЗСД зачастую диагностируется только при манифестации нарушений углеводного обмена (НУО), в то время как доклиническая стадия выявляется значительно реже. Не до конца ясна частота и взаимосвязь различных НУО с основными клинико-функциональными показателями, характеризующими МВ [8, 9]. Вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучения роли гена-модификатора (TCF7L2) в возникновении МЗСД у взрослых больных МВ, а также особенностей проявления НУО у взрослых больных МВ.

Цель работы — провести анализ частот аллелей и генотипов трех полиморфизмов [IVS3 C-T (rs7903146), IVS4 G-T (rs12255372), IVS3, G-C (rs11196205)] в гене TCF7L2 у взрослых больных МВ с НУО [МЗСД или нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ)], в группе больных МВ без НУО, в группе больных СД II и в группе контроля, а также оценить взаимосвязь изучаемых полиморфизмов и СД II, клинических особенностей течения МВ у взрослых больных, имеющих НУО.

Материал и методы. В исследование были включены 4 группы пациентов: группа взрослых больных МВ с НУО [МЗСД и НТГ (нарушение толерантности к глюкозе)] — 47 (27+20), группа больных МВ без НУО —

Критерии оценки углеводного обмена в общей популяции (ВОЗ, 1999)

Концентрация глюкозы в капиллярной крови	Нарушение гликемии натощак	Нарушение толерантности к глюкозе	Сахарный диабет
Натощак	>5,6, но <6,1 ммоль/л	< 6,1 ммоль/л	>6,1 ммоль/л
Через 2 ч после ОГТТ	<7,8 ммоль/л	>7,8, но <11,1 ммоль/л	>11,1 ммоль/л
Концентрация глюкозы в плазме венозной крови	Нарушение гликемии натощак	Нарушение толерантности к глюкозе	Сахарный диабет
Натощак	>6,1, но <7,0 ммоль/л	<7,0 ммоль/л	>7,0 ммоль/л
Через 2 ч после ОГТТ	<7,8 ммоль/л	>7,8, но <11,1 ммоль/л	>11,1 ммоль/л

53 человека, группа больных СД II — 48 пациентов и группа контроля — 50 человек.

У всех больных МВ диагноз был установлен на основании клинической картины и подтвержден положительным потовым тестом и/или генотипированием.

Диагноз МЗСД и НТГ у больных МВ, а также диагноз СД II устанавливался клинически врачом-эндокринологом в соответствии с критериями ВОЗ (1999).

Типирование трех полиморфизмов в гене TCF7L2 (rs7903146, rs12255372, rs11196205) проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей рестрикцией продуктов амплификации соответствующей эндонуклеазой. Последовательности праймеров разработаны в лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН.

На следующем этапе в проспективное исследование методом случайной выборки было включено 154 больных МВ (74 мужчины и 80 женщин), которым был проведен оральным глюкозотолерантный тест (ОГТТ), в последующем были сформированы 3 группы пациентов с МВ для дальнейшей оценки влияния НУО на клиничко-функциональное состояние больных МВ:

- больные МВ без НУО — 92 пациента;
- больные с НТГ — 44 пациента;
- больные МВ с МЗСД — 55 человек (37 больных с ранее диагностированным МЗСД и 18 больных с впервые выявленным МЗСД).

На обоих этапах исследования проводился сравнительный анализ клиничко-антропометрических данных.

Стандартный ОГТТ проводился по общепринятым методикам: уровень глюкозы определялся натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы внутрь. Нормальному углеводному обмену соответствовала гликемия натощак до 5,5 ммоль/л, через 2 ч — менее 7,8 ммоль/л. Если уровень глюкозы натощак был менее 6,1 ммоль/л, но через 2 ч находился в пределах 7,8—11,1 ммоль/л, то это состояние оценивалось как НТГ (табл. 1).

Для оценки **респираторной функции** легких проводились спирометрия, общая бодиплетизмография на оборудовании MasterScreen-Body («Erich Jaeger», Германия). Все пациенты находились в клинически стабильном состоянии как минимум в течение 2 нед до исследования функции внешнего дыхания (ФВД), которое осуществлялось одним и тем же врачом функциональной диагностики. Перед исследованием все пациенты получали одинаковые инструкции. Оценивались показатели: ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 с), ОФВ₁/ФЖЕЛ, ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ОЕЛ (общая емкость легких), ОО (остаточный объем). Результаты исследований сравнивались с должными

величинами Европейского общества стали и угля (ESSC) [10].

Материалом для **бактериологического** исследования являлась мокрота, полученная после глубокой экспекторации. Мокрота окрашивалась по Граму, в ней подсчитывали количество эпителиальных клеток (менее 10) и лейкоцитов (более 25) в поле зрения ($\times 100$), в дальнейшем мокрота, соответствующая данным критериям, подвергалась микробиологическому исследованию. Диагностически значимой считали концентрацию колониеобразующихся единиц более 10^5 /мл.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета программ для статистической обработки данных Statistica for Windows 7,0 («StatSoft», США), для оценки различий в количественных показателях между выборками использовали метод Манна—Уитни. Определение достоверности различий между качественными показателями сравнимых групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). Как отсутствие ассоциации рассматривали OR=1; как положительную ассоциацию — OR>1; как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием (пониженный риск развития патологии) считали OR<1. Доверительный интервал (CI) представляет собой интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение OR.

Результаты и их обсуждение. При сравнении антропометрических данных 4 групп пациентов выявлено, что больные СД II имеют значимо более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ) и относятся к более старшей возрастной категории по сравнению с другими группами, в то же время больные МВ с НУО и без НУО имели более низкие показатели ИМТ чем группа контроля (табл. 2).

Таблица 2

Генетическое исследование. Общая характеристика больных

Показатель	МВ с НУО, n=47	МВ без НУО, n=53	СД II, n=48	Группа контроля, n=50
Возраст, лет	24,3+5,0	25,3+5,2	59,7+11,7*	25,7+4,9
Пол, м/ж	21/26	30/23	23/25	22/28
ИМТ, кг/м ²	17,5+3,2	18,5+2,4	29,6+5,9**	22,2+3,6***

Примечание:

* $p < 0,05$ (СД II — МВ с НУО; МВ без НУО; группа контроля);

** $p < 0,05$ (СД II — МВ с НУО; МВ без НУО; группа контроля);

*** $p < 0,05$ (группа контроля — МВ с НУО; МВ без НУО).

Исследуемые аллели и генотипы по кандидатному гену TCF7L2

Полиморфизм TCF7L2	Аллели и генотипы	Частоты аллелей и генотипов			
		Контроль, n=50	МВ без НУО, n=53	МВ+НУО, n=47	СД II, n=48
rs12255372 (Mbol)	G	78/0,796	78/0,736	69/0,750	63/0,656
	T	20/0,204	28/0,264	23/0,250	33/0,344
	G/G	31/0,633	30/0,566	26/0,565	17/0,354
	G/T	16/0,326	18/0,340	17/0,370	29/0,604
	T/T	2/0,041	5/0,094	3/0,065	2/0,042
rs11196205 (Mspl)	C	44/0,440	58/0,558	37/0,394	47/0,490
	G	56/0,560	46/0,442	57/0,606	49/0,51
	C/C	8/0,160	16/0,308	8/0,170	10/0,208
	G/C	28/0,560	26/0,500	21/0,447	27/0,563
	G/G	14/0,280	10/0,192	18/0,383	11/0,223
rs7903146 (Msel)	C	77/0,770	79/0,745	68/0,727	65/0,677
	T	23/0,230	27/0,255	26/0,273	31/0,323
	C/C	29/0,580	31/0,585	24/0,511	19/0,396
	C/T	19/0,380	17/0,321	20/0,426	27/0,563
	T/T	2/0,04	5/0,094	3/0,063	2/0,042

В табл. 3 представлены частоты исследуемых аллелей и генотипов по кандидатному гену TCF7L2.

При исследовании распределения аллелей G и T полиморфизма rs12255372 гена TCF7L2 в 4 группах было обнаружено, что лишь в группах СД II и контроля частоты аллелей и генотипов имели достоверные различия (табл. 4).

Таблица 4

TCF7L2 (полиморфизм rs12255372)

Аллели и генотипы	Частоты аллелей и генотипов		p	OR	95% CI
	СД II, n=48	Контроль, n=50			
G	63/0,656	78/0,796	0,03	0,49	0,26—0,93
T	33/0,344	20/0,204		2,04	1,07—3,90
G/G	17/0,354	31/0,633	0,006	0,32	0,14—0,73
G/T+T/T	31/0,646	18/0,367		3,14	1,37—7,20

При сравнительном анализе установлено как снижение частоты аллеля G, так и возрастание аллеля T в группе СД II по сравнению с группой контроля. Очевидно в группе СД II частота аллелей G и T полиморфизма rs12255372 гена TCF7L2 составила 0,656 и 0,344, а в группе контроля — 0,796 и 0,204 соответственно. Частоты генотипов G/G и T/T+G/T полиморфизма rs12255372 гена TCF7L2 в группе СД II составили соответственно 0,354 и 0,646, в группе контроля — 0,633 и 0,367.

Таким образом, риск развития СД II в российской популяции оказался связан с носительством аллеля T (OR=2,04; CI=1,07—3,90) и генотипов G/T+T/T (OR=3,14; CI=1,37—7,20) полиморфизма rs12255372 гена TCF7L2. Аллель G (OR=0,49; CI=0,26—0,93) и генотип G/G (OR=0,32; CI=0,14—0,73), напротив, ассоциированы с пониженным риском развития рассматриваемого заболевания.

Согласно полученным результатам частота аллеля C полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 преобладала над частотой аллеля T во всех 4 группах (см. табл. 3). Определение частоты аллелей T и C показало минимальное значение аллеля C в группе СД II — 0,677 с дальнейшим увеличением и максимальным значением в группе контроля — 0,770 и обратную динамику

частоты встречаемости аллеля T — с 0,230 до 0,323 соответственно. Сравнительный анализ не выявил значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов данного полиморфного маркера во всех 4 группах.

При сравнении распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs11196205 гена TCF7L2 достоверно значимые различия получены в группах МВ без НУО и МВ с НУО соответственно (табл. 5).

Таблица 5

TCF7L2 (полиморфизм rs11196205)

Аллели и генотипы	Частоты аллелей и генотипов		p	OR	95% CI
	МВ+НУО, n=47	МВ без НУО, n=53			
C	37/0,394	58/0,558	0,02	0,51	0,29—0,91
G	57/0,606	46/0,442		1,94	1,10—3,42
C/C+C/G	29/0,617	42/0,808	0,04	0,38	0,15—0,95
G/G	18/0,383	10/0,192		2,61	1,05—6,45

Определение частот аллелей C и G показало, что в группе МВ без НУО они составили соответственно 0,558 и 0,442, в группе МВ с НУО — 0,394 и 0,606. При оценке распределения частот генотипов было выявлено, что генотипы C/C+C/G и G/G полиморфизма rs11196205 гена TCF7L2 составили в группе больных МВ без НУО 0,808 и 0,192 соответственно, а в группе МВ с НУО — 0,617 и 0,383. Согласно полученным данным наличие аллеля C (OR=0,51; CI=0,29—0,91) и генотипов C/C+C/G (OR=0,38; CI=0,15—0,95) носит протективный характер, снижая риск развития НУО у больных МВ. Напротив, наличие аллеля G (OR=1,94; CI=1,10—3,42) и гомозиготного генотипа G/G (OR=2,61; CI=1,05—6,45) повышает риск развития НУО в 2—2,5 раза.

Больным, не имеющим МЗСД (n=154), провели ОГТТ, в результате чего нормальный углеводный обмен выявлен только у 92 больных МВ (59,7%), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — у 44 пациентов МВ (28,6%), а МЗСД — в 18 случаях (11,7%). В дальнейшем при ретроспективном анализе данных 350 пациентов установлено, что 37 больных МВ (10,6%) имели МЗСД.

На основании полученных результатов были сформированы 3 группы пациентов с МВ:

- больные МВ без НУО — 92 пациента;
- больные с НТГ — 44 пациента;
- больные МВ с МЗСД — 55 человек (37 больных с ранее диагностированным МЗСД и 18 больных с впервые выявленным МЗСД).

При сравнении антропометрических данных выявлено, что пациенты с МЗСД имеют более низкие показатели роста и массы тела по сравнению с больными без НУО (табл. 6).

Таблица 6

Клиническая характеристика больных МВ

Показатель	МВ без НУО, n=92	МВ с НТГ, n=44	МВ с МЗСД, n=55
Возраст, лет	25,6±5,6	25,1±6,8	23,9±3,6
Пол, м/ж	43/49	21/23	27/28
Рост, см	169±9,3	167,7±9,9	163,4±10,1*
Масса, кг	52,9±10,8	52,2±9,0	46,6±10,4*
ИМТ, кг/м ²	18,4±2,8	18,6±3,1	17,3±2,7*

Примечание: * $p < 0,05$ (при сравнении группы МВ без НУО с группой МЗСД).

Исследование легочной функции. Результаты изучения ФВД представлены в табл. 7. Больные МЗСД имели более низкие значения ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, чем пациенты без НУО.

Таблица 7

Функциональные показатели респираторной системы больных МВ (M±SD)

Показатель	МВ без НУО, n=92	МВ с НТГ, n=44	МВ с МЗСД, n=55
ЖЕЛ, % от должного	85,2±22,6	73,3±23,2	69,3±21,4*
ОЕЛ, % от должного	119,7±15,7	125,0±13,4	119,4±19,2
ООЛ, % от должного	224,6±61,2	261,7±60,0	256,7±60,7
ФЖЕЛ, % от должного	80,4±21,0	75,6±22,0	67,9±22,9*
ОФВ ₁ , % от должного	64,5±26,5	57,7±28,5	48,0±23,6*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	66,8±14,6	64,0±11,6	61,5±13,4

Примечание: * $p < 0,05$ (при сравнении группы МВ без НУО с группой МЗСД).

Генетические исследования. У больных с НТГ и МЗСД выявлена высокая частота «тяжелых» мутаций по сравнению с группой больных без НУО (табл. 8).

Таблица 8

Частота встречаемости мутаций у больных МВ (%)

Мутации	Без НУО, n=92	НТГ, n=44	МЗСД, n=55
«Тяжелые» мутации	27,2	63,2*	66,6*
«Мягкие» мутации	9,7	10,5	—**

Примечание:

* $p < 0,05$ (при сравнении группы МВ без НУО с группой МЗСД; групп МВ с НТГ и с МЗСД);

** $p < 0,05$ (при сравнении группы МВ без НУО с группой МЗСД; групп МВ с НТГ и с МЗСД).

К «тяжелым» относят мутации 1-го, 2-го и 3-го класса — нарушение синтеза протеина, нарушение транспорта или процессинга белка МВТР и нарушение регуляции белка, что ведет к прекращению функциональной активности МВТР. В группе пациентов с МЗСД не было выявлено больных с «мягкими» мутациями, к которым относят мутации 4-го и 5-го классов — снижение проводимости хлорного канала и снижение количества нормальных молекул белка.

Бактериологические исследования. У больных МЗСД была выявлена достоверно более низкая колонизации *S.aureus* и тенденция к более высокой колонизации *B. ceracia* по сравнению с больными МВ без НУО (табл. 9).

Таблица 9

Частота определения возбудителей в мокроте больных МВ (%)

Колонии	Без НУО, n=92	НТГ, n=44	МЗСД, n=55
<i>S. aureus</i>	27	11	3*
<i>P. aeruginosa</i>	42	57	53
<i>B. ceracia</i>	16	26	36
Грамотрицательная флора, отличная от <i>Ps.aeruginosa</i> и <i>B.ceracia</i>	9	9	11

Примечание: * $p < 0,05$ (при сравнении группы МВ без НУО с группой МЗСД).

Точность и своевременность установления диагноза определяет качество оказываемой медицинской помощи и позволяет проводить необходимые профилактические мероприятия по своевременному выявлению и предупреждению заболевания в группах повышенного риска. Частота заболеваемости МЗСД среди больных МВ в некоторых популяциях достигает 50%, что, по всей видимости, связано с увеличением продолжительности их жизни [11]. В российской популяции пациентов с МВ распространенность НУО составила 50,9% [12]. Учитывая значительный прогресс в оказании медицинской помощи, следует ожидать увеличения продолжительности жизни и соответственно рост заболеваемости МЗСД среди пациентов с МВ в российской популяции. Своевременное выявление НУО среди пациентов с МВ имеет определенные трудности, так как нередко имеется длительный доклинический период, аналогичный СД II. Такой простой и доступный метод скрининга, как определение НвА1с (гликированный гемоглобин), на сегодняшний день не рекомендован для данной группы пациентов (ADA, 2013). Поэтому в ряде стран проводится ОГТТ всем пациентам с МВ в возрасте старше 10 лет. Знание генетических, биохимических и фенотипических маркеров МЗСД значительно облегчит эту задачу и позволит своевременно назначить необходимую терапию. На сегодняшний день нет ясных клинических рекомендаций по оптимальной сахароснижающей терапии у больных МЗСД. Во многих медицинских центрах изучается возможность терапии как ПССП (пероральных сахароснижающих препаратов), так и более раннего (до повышения гликемии выше пороговых значений) назначения инсулина. В российской популяции пациентам с МЗСД назначается терапия инсулином в кратчайшие сроки после установления диагноза согласно критериям ВОЗ. В нашем исследовании мы попытались изучить некоторые из

возможных маркеров МЗСД и по мере возможности обосновать основные принципы сахароснижающей терапии.

Было установлено, что частота распределения аллелей G и T и их генотипов полиморфизма rs12255372 гена TCF7L2 имели достоверные различия лишь в группах СД II и контроля. Показано как снижение частоты аллеля G, так и возрастание аллеля T в группе СД по сравнению с группой контроля. Частота аллелей G и T данного полиморфизма в группе СД II составила 0,656 и 0,344, а в группе контроля — 0,796 и 0,204 соответственно. Частоты генотипов G/G и T/T+G/T полиморфизма rs12255372 в группе СД II составили соответственно 0,354 и 0,646, в группе контроля — 0,633 и 0,367.

Итак, в российской популяции риск развития СД II оказался связан с носительством аллеля T (OR=2,04; CI=1,07—3,90) и генотипов G/T+T/T (OR=3,14; CI=1,37—7,20) полиморфизма rs12255372 гена TCF7L2. Аллель G (OR=0,49; CI=0,26—0,93) и генотип G/G (OR=0,32; CI=0,14—0,73), напротив, ассоциированы с пониженным риском развития рассматриваемого заболевания.

При исследовании полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 выявлено, что частота аллеля T преобладала над частотой аллеля C во всех 4 группах. При сравнительном анализе не получено значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов данного полиморфного маркера в исследуемых группах.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов. Первое и единственное исследование полиморфизма гена TCF7L2 в российской популяции проведено Е.В. Бирюковой в 2009 г. среди 204 жителей Москвы с метаболическим синдромом. Было выявлено достоверное снижение секреции инсулина на нагрузку глюкозой и повышение риска СД II у носителей аллеля G/T гена TCF7L2. Аналогичные результаты получены в датской, индийской и исландской популяциях, но в этих исследованиях показано, что данный риск связан как с полиморфизмом rs12255372, так и с полиморфизмом rs7903146 [13—15]. В нашем исследовании данная зависимость выявлена лишь в отношении полиморфизма rs12255372.

При изучении полиморфизма rs11196205 гена TCF7L2 выявлено снижение частоты аллеля C и повышение частоты аллеля G в группе больных МВ с НУО. Распределения частот генотипов оказалось следующим: генотипы C/C+C/G и G/G составили в группе больных МВ без НУО 0,808 и 0,192 соответственно, а в группе МВ с НУО — 0,617 и 0,383. Учитывая полученные результаты можно сделать вывод, что наличие аллеля C (OR=0,51; CI=0,29—0,91) и генотипов C/C+C/G (OR=0,38; CI=0,15—0,95) носит протективный характер, снижая риск развития НУО у больных МВ и напротив. В настоящее время в литературе, посвященной изучению гена TCF7L2, протекторная роль аллеля C не обсуждалась. Наше наблюдение можно расценивать как особенность российской популяции, что требует дальнейшего уточнения и изучения.

Наличие аллеля G (OR=1,94; CI=1,10—3,42) и гомозиготного генотипа G/G (OR=2,61; CI=1,05—6,45) повышает риск развития НУО в 2—2,5 раза. Больные МВ, имеющие данный полиморфизм, должны находиться под более пристальным наблюдением эндокринолога. Контроль гликемии как натощак, так и после гликемической нагрузки должен проводиться с первых

лет жизни. Более раннее начало терапии инсулином в молодом возрасте позволит предупредить отставание в физическом развитии больных (рост, вес) и улучшит функциональные показатели легочной функции.

Наше исследование продемонстрировало высокую частоту углеводных нарушений у взрослых больных МВ, что согласуется с данными ранее проведенных исследований и национальных регистров ряда стран [1, 2, 16, 17, 18]. Проведенный нами ретроспективный анализ показал, что СД развился у 10,6% больных. При этом ОГТТ дополнительно выявил МЗСД еще у 11,7% и НТГ у 28,6% больных. Сахарный диабет, выявленный при ОГТТ, занимал значительную долю в структуре углеводных нарушений у больных МВ и нередко являлся «случайной находкой». В связи с этим некоторые национальные регистры больных МВ в западных странах выделяют такой СД как СД с нормогликемией натощак, отделяя его от классического СД с гипергликемией натощак, требующий постоянной заместительной инсулинотерапии [16, 17, 18]. Таким образом, суммарная доля больных МВ, имеющих НУО, складывается из СД с гипергликемией натощак и СД с нормогликемией натощак и НТГ, в целом составляя 50,9% [12]. Учитывая, что средний возраст обследованных больных составил (25,3±5,5) года, очевидно, что НУО является одним из самых частых осложнений МВ взрослых, поражая каждого второго пациента.

Механизм развития углеводных нарушений рассматривается как прогрессирующее кистозно-фиброзное перерождение поджелудочной железы, приводящее к постепенному разрушению β-клеток островков Лангерганса и формированию абсолютной инсулиновой недостаточности [18]. Тем самым представляется закономерным полученная нами взаимосвязь развития НУО с «тяжелыми» генотипами и очевидная протективная роль «мягких» мутаций в возникновении НУО. По данным литературы, у больных с наличием двух «тяжелых» мутаций («тяжелым» генотипом) в 100% развивается хронический фиброзно-кавернозный панкреатит и перерождение ткани поджелудочной железы, в то время как при наличии хотя бы одной «мягкой» мутации, определяющей «мягкий» фенотип, аналогичные патологические процессы отсутствуют [19].

Важным результатом нашей работы стало выявление снижения массоростовых параметров, показателей ФВД и более агрессивной патологической микрофлоры у больных МЗСД по сравнению с больными МВ без НУО. Если снижение массы тела и замедление роста можно объяснить инсулиновой недостаточностью в период формирования НУО, то функциональные и микробиологические изменения бронхолегочной системы этим объяснить нельзя. Таким образом, очевидна генетическая взаимосвязь между тяжестью поражения бронхолегочной системы и сроками возникновения СД. Немаловажную роль в реализации этой взаимосвязи имеет наличие «тяжелого» генотипа.

В связи с вышеизложенным уже сейчас можно рекомендовать включение ОГТТ в перечень обязательных исследований при МВ, начиная с раннего возраста, для активного выявления НУО на доклинической стадии.

Заключение. Учитывая полученные результаты, можно сделать следующие выводы:

- Носители полиморфизма rs12255372 имеют повышенный риск развития СД II типа в российской популяции.

- Больные МВ, носители полиморфизма rs11196205 с аллелем C (и генотипов C/C+C/G) имеют понижен-

ный риск развития МЗСД (т.е. данный полиморфизм обеспечивает протективную или защитную роль), наличие же полиморфизма rs11196205 с аллелем G (и гомозиготного генотипа G/G) указывает на то, что его носители имеют повышенный риск развития МЗСД более чем в 2 раза.

В данном исследовании выявлены следующие особенности углеводного обмена при МВ: высокая частота и латентное течение НУО, замедление физического развития больных МВ с НУО, более выраженные морфофункциональные нарушения бронхолегочной системы, проявляющиеся более низкими показателями легочной функции, а также смена микробиологического профиля мокроты на более агрессивный.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований распространенности факторов риска, особенностей углеводного обмена и качества жизни больных при развитии сахарного диабета у больных МВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов, Н.И. Муковисцидоз: медико-социальное значение, диагностика, возможности терапии / Н.И. Капранов // Врач. — 2006. — № 4. — С.12—16.
2. Чучалин, А.Г. Муковисцидоз у взрослых: этиология, патогенез, перспективы лечения / А.Г. Чучалин, Л.М. Воронина, Л.А. Кронина, М.В. Самсонова // Пульмонология. — 1994. — № 3. — С.17—22.
3. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes / A. Godbout, I. Hammana, S. Potvin [et al.] // Diabetes Metab. — 2008. — № 34 (6, pt 1). — P.568—573.
4. Living with cystic fibrosis-related diabetes or type 1 diabetes mellitus: a comparative study exploring health-related quality of life and patients' reported experiences of hypoglycaemia / S. Tierney, K. Webb, A. Jones [et al.] // Chronic Illn. — 2008. — № 4(4). — P.278—288.
5. Genetic modifiers play a substantial role in diabetes complicating cystic fibrosis / S.M. Blackman, S. Hsu, L.L. Vanscoy [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 94(4). — P.1302—1309.
6. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis / Y. Tong, Y. Lin, Y. Zhang [et al.] // BMC Med. Genet. — 2009. — Feb 19. — P.10—15.
7. The rs12255372(G/T) and rs7903146(C/T) polymorphisms of the TCF7L2 gene are associated with type 2 diabetes mellitus in Asian Indians / D. Bodhini, V. Radha, M. Dhar [et al.] // Metabolism. — 2007. — Vol. 56(9). — P.1174—1178.
8. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: etiology, evaluation, and management / D. Fischman, V.K. Nookala // Endocr. Pract. — 2008. — Vol. 14(9). — P.1169—1179.
9. Латышев, О.Ю. Нарушения углеводного обмена при муковисцидозе / О.Ю. Латышев // Диабет. Образ жизни. — 2008. — № 4. — С.3—5.
10. European Community for Steel and Coal: standardised lung function testing: lung volumes and forced ventilatory flows // Eur. Respir. J. — 1993. — Vol. 6 (suppl. 16). — P.5—40.
11. Is cystic fibrosis-related diabetes an apoptotic consequence of ER stress in pancreatic cells? / B.R. Ali // Med. Hypotheses. — 2009. — Vol. 72(1). — P.55—57.
12. Самойленко, В.А. Клинические особенности течения муковисцидоза у взрослых больных с нарушением углеводного обмена / В.А. Самойленко, С.А. Красовский, Я.В. Марченков [и др.] // Терапевтический архив. — 2013. — № 3. — С.32—37.
13. Association of variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) with susceptibility to type II diabetes in the Dutch Breda cohort / J.V. Van Vliet-Ostapchouk [et al.] // Diabetologia. — 2007. — Vol. 50, № 1. — P.59—62.
14. Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type II diabetes mellitus in the Indian population / G.R. Chandak [et al.] // Diabetologia. — 2007. — Vol. 50, № 1. — P.63—67.
15. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type II diabetes / S.F. Grant [et al.] // Nat. Genet. — 2006. — № 38. — P.320—323.
16. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2009. — URL: www.cysticfibrosis.ca
17. CF Registry Cystic fibrosis Trust. UK CF Registry Annual Data Report 2009. — URL: www.cfrtrust.org.uk
18. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2009 Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md. — USA, 2011. — P.65.
19. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice / C. Castellani, H. Cuppens, M. Macek Jr. [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. — 2008. — Vol. 7. — P.179—196.

REFERENCE

1. Kapranov, N.I. Mukoviscidoz: mediko-social'noe znachenie, diagnostika, vozmozhnosti terapii / N.I. Kapranov // Vrach. — 2006. — № 4. — S.12—16.
2. Chuchalin, A.G. Mukoviscidoz u vzroslykh: etiologiya, patogenez, perspektivy lecheniya / A.G. Chuchalin, L.M. Voronina, L.A. Kronina, M.V. Samsonova // Pul'monologiya. — 1994. — № 3. — S.17—22.
3. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes / A. Godbout, I. Hammana, S. Potvin [et al.] // Diabetes Metab. — 2008. — № 34 (6, pt 1). — P.568—573.
4. Living with cystic fibrosis-related diabetes or type 1 diabetes mellitus: a comparative study exploring health-related quality of life and patients' reported experiences of hypoglycaemia / S. Tierney, K. Webb, A. Jones [et al.] // Chronic Illn. — 2008. — № 4(4). — P.278—288.
5. Genetic modifiers play a substantial role in diabetes complicating cystic fibrosis / S.M. Blackman, S. Hsu, L.L. Vanscoy [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 94(4). — P.1302—1309.
6. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis / Y. Tong, Y. Lin, Y. Zhang [et al.] // BMC Med. Genet. — 2009. — Feb 19. — P.10—15.
7. The rs12255372(G/T) and rs7903146(C/T) polymorphisms of the TCF7L2 gene are associated with type 2 diabetes mellitus in Asian Indians / D. Bodhini, V. Radha, M. Dhar [et al.] // Metabolism. — 2007. — Vol. 56(9). — P.1174—1178.
8. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: etiology, evaluation, and management / D. Fischman, V.K. Nookala // Endocr. Pract. — 2008. — Vol. 14(9). — P.1169—1179.
9. Latsyshev, O.Yu. Narusheniya uglevodnogo obmena pri mukoviscidoze / O.Yu. Latsyshev // Diabet. Obraz zhizni. — 2008. — № 4. — S.3—5.
10. European Community for Steel and Coal: standardised lung function testing: lung volumes and forced ventilatory flows // Eur. Respir. J. — 1993. — Vol. 6 (suppl. 16). — P.5—40.
11. Is cystic fibrosis-related diabetes an apoptotic consequence of ER stress in pancreatic cells? / B.R. Ali // Med. Hypotheses. — 2009. — Vol. 72(1). — P.55—57.
12. Samoilenko, V.A. Klinicheskie osobennosti techeniya mukoviscidoza u vzroslykh bol'nykh s narusheniem uglevodnogo obmena / V.A. Samoilenko, S.A. Krasovskii, Ya.V. Marchenkov [i dr.] // Terapevticheskii arhiv. — 2013. — № 3. — S.32—37.
13. Association of variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) with susceptibility to type II diabetes in the Dutch Breda cohort / J.V. Van Vliet-Ostapchouk [et al.] // Diabetologia. — 2007. — Vol. 50, № 1. — P.59—62.
14. Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type II diabetes mellitus in the Indian population / G.R. Chandak [et al.] // Diabetologia. — 2007. — Vol. 50, № 1. — P.63—67.

15. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type II diabetes / S.F. Grant [et al.] // Nat. Genet. — 2006. — № 38. — P.320—323.
16. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2009. — URL: www.cysticfibrosis.ca
17. CF Registry Cystic fibrosis Trust. UK CF Registry Annual Data Report 2009. — URL: www.cftrust.org.uk
18. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2009 Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md. — USA, 2011. — P.65.
19. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice / C. Castellani, H. Cuppens, M. Macek Jr. [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. — 2008. — Vol. 7. — P.179—196.

Поступила 06.04.2014

© Р.Ф. Хакимова, Г.Р. Камашева, Г.А. Шамсутдинова, А.А. Васильева, Г.Р. Давлетбаева, М.Н. Тухбатуллина, 2014
УДК [616.514+616.8-009.863]-053.2

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ АМБУЛАТОРНОЙ И СТАЦИОНАРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С КРАПИВНИЦЕЙ И АНГИОТЕКОМ

РЕЗЕДА ФИДАИЛОВА ХАКИМОВА, докт. мед. наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, e-mail: khakimova@yandex.ru

ГУЛЬНАРА РАШИТОВНА КАМАСHEVA, канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА ШАМСУТДИНОВА, врач-аллерголог ГАУЗ «Детская республиканская больница» МЗ РТ, Казань, Россия

АЛЛА АЛЕКСАНДРОВНА ВАСИЛЬЕВА, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

ГУЗЕЛЬ РАВИЛЬЕВНА ДАВЛЕТБАЕВА, врач-нефролог ГАУЗ «Детская республиканская больница» МЗ РТ, Казань, Россия

МАРЬЯНА НУРГАЗИЗОВНА ТУХБАТУЛЛИНА, врач-дерматолог ГАУЗ РКВД (филиал «Нижнекамский кожно-венерологический диспансер»), Нижнекамск, Россия

Реферат. Цель исследования — анализ качества оказания специализированной амбулаторной и стационарной помощи детям с крапивницей/ангиотеком. **Материал и методы.** Под наблюдением специалистов различного профиля (дерматолог, аллерголог, педиатр) находилось 198 детей в возрасте от 7 мес до 17 лет. В работе использованы общеклинические и аллергологические методы обследования, аналитический и статистический методы. **Результаты и их обсуждение.** В детском возрасте преобладает острая крапивница. Установлены различия в тактике обследования и лечения детей на различных этапах оказания медицинской помощи, в том числе на уровне первичного звена и специализированной амбулаторной и стационарной помощи. **Заключение.** На амбулаторном этапе врачами первичного звена, а также дерматологами не всегда соблюдаются стандарты обследования и оказания медицинской помощи при крапивнице/ангиотеке. Наиболее полное обследование проводится аллергологом как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Ключевые слова: специализированная медицинская помощь, крапивница, ангиотек, дети.

COMPARATIVE ANALYSIS SPECIALIZED OUTPATIENT AND INPATIENT MEDICAL CARE FOR CHILDREN WITH URTICARIA AND ANGIOEDEMA

REZEDA F. KHAKIMOVA, MD, Department of Clinical Immunology and Allergology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, e-mail: khakimova@yandex.ru

GULNARA R. KAMASHEVA, PhD, Assistant Professor, Department of General Practice Kazan State Medical University, Kazan Russia

GALINA A. SHAMSUTDINOVA, allergologist, Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

ALLA A. VASILEVA, PhD, Assistant Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia

GUZEL R. DAVLETBAEVA, nephrologist, Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

MARYANA N. TUKHBATULLINA, dermatologist, Dermatological and STD Hospital, Nijnekamsk, Russia

Abstract. Purpose. We analyzed the quality of specialized outpatient and inpatient medical care of children with urticarial/angioedema. **Material and methods.** 198 children aged 7 months to 17 years were followed up by dermatologist, allergologist and pediatrician. In our work we utilized clinical and allergological diagnostic methods, analytical and statistical methods. **Results.** Acute urticaria is more prevalent in children. We established the differences in diagnostic algorithm and treatment of children based on the level of medical care, including primary and specialized outpatient and inpatient service. We found that doctors at the ambulatory level and dermatologists do not always abide by the diagnostic standards and treatment of urticarial/angioedema. **Conclusion.** The more complete diagnostic approach of urticarial/angioedema in children is carried by allergologist both in the outpatient and in the inpatient settings.

Key words: specialized medical care, urticaria, angioedema, children.