

С.А.Красовский¹, А.В.Черняк¹, Е.Л.Амелина¹, В.С.Никонова², А.Ю.Воронкова², В.А.Самойленко¹,
Ж.К.Науменко¹, Н.Ю.Каширская², Н.И.Капранов², В.Д.Шерман³, Л.А.Шабалова², В.П.Чистякова⁴,
О.И.Симонова⁴, С.Ю.Семькин⁵, Ю.В.Горина⁴, Л.В.Авакян⁵, П.Н.Петрова², З.А.Кусова², М.В.Усачева¹,
М.В.Самсонова¹, А.Л.Черняев¹, А.Г.Чучалин¹

Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг.

1 – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – ФГУ "Медико-генетический научный центр РАМН": 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

3 – Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф.Филатова: 103001, Москва, ул. Садово-Кудринская, 15;

4 – Учреждение РАМН "Научный центр здоровья детей РАМН": 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2 / 62;

5 – ФГУ "Российская детская клиническая больница Минздравсоцразвития России": 117997, Москва, Ленинский пр-т, 117

S.A.Krasovsky, A.V.Chernyak, E.L.Amelina, V.S.Nikonova, A.Yu.Voronkova, V.A.Samoilenko, Zh.K.Naumenko,
N.Yu.Kashirskaya, N.I.Kapranov, V.D.Sherman, L.A.Shabalova, V.P.Chistyakova, O.I.Simonova, S.Yu.Semykin,
Yu.V.Gorinova, L.V.Avakyan, P.N.Vetrova, Z.A.Kusova, M.V.Usacheva, M.V.Samsonova, A.L.Chernyaev,
A.G.Chuchalin

Survival trends of cystic fibrosis patients in Moscow and Moscow region in 1992–2001 and 2002–2011

Summary

The aim of this study was to evaluate changes in survival of patients with cystic fibrosis (CF) in Moscow and Moscow region and to determine factors influencing the survival. We analyzed outpatient medical records of patients followed-up in Moscow CF centers by the 1st of January, 2002, and by the 1st of January, 2012.

Median survival for 2002–2012 was 37.2 years; this was significantly higher than the similar value for the previous decade (25.9 years). A total number of CF patients was more than doubled due to increased survival and improved diagnosis of the disease.

Improved survival was due to improved work of CF centers and to implementation of effective medications, primarily dornase alfa (Pulmozyme) and some inhaled and systemic antibiotics and macrolides in subinhibitory concentrations, in routine clinical practice. Gram-negative infection, especially *Burkholderia cepacia*, was shown to decrease survival in CF patients in contrary to "mild" mutations that are better prognostic factors.

Key words: cystic fibrosis, survival, dornase alfa.

Резюме

Целью работы явилось определение динамики числа и выживаемости больных муковисцидозом (МВ) в Москве и Московской области, а также определение факторов, влияющих на выживаемость. Были проанализированы амбулаторные карты больных, состоящих на учете в московских центрах муковисцидоза на 01.01.2002 и 01.01.2012.

Медиана выживаемости больных за периоды 2002–2011 гг. составила 37,2 года, что достоверно выше, чем аналогичный показатель за предыдущее 10-летие – 25,9 года. Отмечено более чем 2-кратное увеличение общего количества больных, обусловленное ростом выживаемости и улучшением диагностики.

Увеличение выживаемости обусловлено оптимизацией работы центров МВ и началом рутинного применения различных эффективных медикаментозных препаратов, прежде всего дорназы альфа (Пульмозим), а также некоторых ингаляционных и системных антибиотиков, макролидов в субингибирующих концентрациях. Показано, что инфицирование грамотрицательной инфекцией, особенно *Burkholderia cepacia*, снижает выживаемость пациентов с МВ, а наличие "мягкого" генотипа является более благоприятным прогностическим фактором.

Ключевые слова: муковисцидоз, выживаемость, дорназа альфа.

Муковисцидоз (МВ) является самым частым моногенным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит системная экзокринопатия, вызванная мутацией и последующей дисфункцией гена и белка CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Данная патология характеризуется полиорганным поражением, имеет тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. Успехи в лечении МВ за

последние 10-летия привели к увеличению ожидаемой продолжительности жизни во всех странах, где регистрируется эта нозология [1–4]. Ожидаемая продолжительность жизни является показателем выживаемости и определяет вероятность для пациента прожить какое-то время с момента рождения.

Интегральным показателем анализа является медиана выживаемости, определяющая возраст, для

которого выживаемость составляет < 50 %. Медиана выживаемости в большинстве стран мира является важнейшим расчетным показателем, суммирующим работу национальных регистров больных МВ. Мониторинг медианы выживаемости, выявление факторов, влияющих на нее, могут помочь в определении наиболее эффективных схем ведения пациентов с МВ, их лекарственной или организационной составляющих, а также в формировании индивидуального прогноза. Медиана выживаемости не только отражает эффективность проводимых программ лечения МВ, но и позволяет оптимизировать дальнейшую стратегию работы с больными МВ. К сожалению, в нашей стране еще не создан государственный национальный регистр больных МВ, поэтому оценка выживаемости и ее динамики носит локальный и непостоянный характер [5–12]. В связи с этим сохраняется важность оценки медианы выживаемости и ее динамики на уровне изолированных центров МВ и регионов РФ.

С 1992 г. больные МВ, живущие в Москве и Московской обл., получают амбулаторное лечение в Российском центре муковисцидоза на базе Детской городской клинической больницы им Н.Ф.Филатова, стационарное лечение – в Российской детской клинической больнице и Научном центре здоровья детей РАМН. По достижении 18 лет пациенты переходят под наблюдение в НИИ пульмонологии ФМБА России на базе Городской клинической больницы № 57 г. Москвы.

Целью работы было определение динамики выживаемости, общего числа больных МВ, доли пациентов старше 18 лет за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. и выявление факторов, влияющих на выживаемость за период 2002–2011 гг.

Материалы и методы

Были проанализированы амбулаторные карты пациентов, состоящих на учете в московских центрах МВ на 01.01.02 и 01.01.12. Диагноз муковисцидоз был

установлен на основании клинической картины и / или положительного неонатального скрининга, положительной потовой пробы и / или обнаружения 2 мутаций в гене CFTR. Определялся генетический и микробиологический статус больных, пол, место проживания. Медиану выживаемости оценивали с помощью кривой Каплана–Майера за 10-летний период для каждой из групп. Дополнительно оценивалась выживаемость и ее динамика отдельно для детей и взрослых за обозначенные периоды. Достоверность различий между группами определялась с помощью *LogRank Test*. Статистическая обработка результатов производилась с помощью программы *Statistica for Windows 7.0*.

Результаты

Характеристика обследуемых групп представлена в табл. 1.

Медиана выживаемости за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. составила 25,9 и 37,2 года соответственно. Отмечается достоверное увеличение медианы выживаемости в последнее 10-летие (рис. 1).

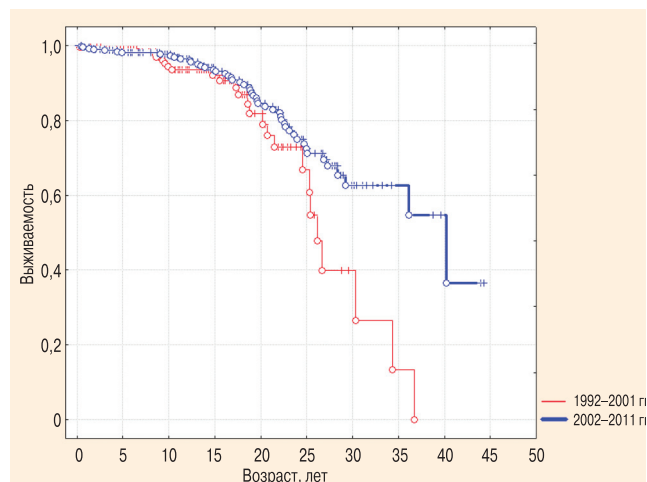


Рис. 1. Кривые выживаемости за последние два десятилетия

Таблица 1
Характеристика обследуемых групп

Период	1992–2001 гг.	2002–2011 гг.	p
Общее число (М / Ж)	201 (108 / 93)	425 (223 / 202)	
Возраст, годы (медиана)	12,3 ± 7,1 (11,4)	13,4 ± 9,7 (12,3)	0,15
Возраст, годы, min–max	0,32–36,7	0,16–44,3	
Умершие (% от общего числа), М / Ж	26 (13,0), 8 / 18	50 (12,0), 26 / 24	0,92
Возраст умерших, годы (медиана)	17,7 ± 9,5 (18,1)	17,5 ± 8,7 (18,8)	0,94
Возраст умерших, годы, min–max	0,32–36,7	0,5–40,2	
Живые (% от общего числа)	175 (87,0)	375 (88,0)	0,92
Возраст живых, годы (медиана)	11,5 ± 6,3 (11,2)	12,8 ± 9,6 (11,1)	0,09
Возраст живых, годы, min–max	0,5–29,5	0,2–44,3	
Пациенты ≥ 18 лет, n (%)	38 (18,9)	135 (31,8)	< 0,001
Пациенты, умершие в возрасте ≥ 18 лет, n (% от числа умерших)	13 (50,0)	27 (54,0)	0,78
Выжившие пациенты в возрасте ≥ 18 лет, n (% от числа живых)	25 (15,0)	108 (29,0)	0,01
Медиана выживаемости общая, годы	25,9	37,2	0,04
Медиана выживаемости среди детей (25-й перцентиль), лет	17,3	16,7	0,64
Медиана выживаемости среди взрослых (50-й перцентиль), лет	26,5	38,3	0,02

Примечание: М – мужчины; Ж – женщины.

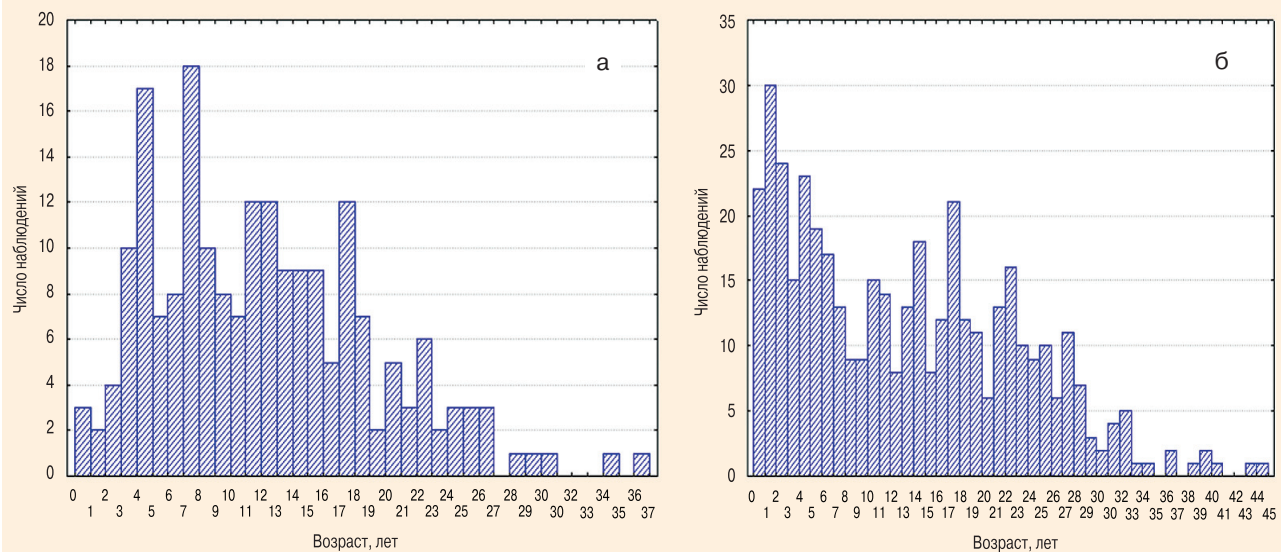


Рис. 2. Возрастная структура больных: а – на 01.01.02; б – на 01.01.12

Таблица 2
Сравнительная характеристика возрастной структуры больных

Возрастная группа, лет	1992–2001 гг.		2002–2011 гг.		p
	Абс. число, n	Доля от общего количества, %	Абс. число, n	Доля от общего количества, %	
0–1	3	1,5	22	5,2	0,03
1–3	6	3,0	55	12,9	< 0,001
3–7	42	20,8	73	17,2	0,26
7–12	55	27,4	60	14,1	< 0,001
12–18	57	28,4	80	18,8	0,01
≥ 18	38	18,9	135	31,8	< 0,001

Необходимо отметить, что общий прирост медианы выживаемости обусловлен прежде всего достоверным увеличением этого показателя в сегменте взрослых пациентов, в то время как среди детей эти изменения не достоверны (табл. 1). Возрастная структура пациентов представлена на рис. 2 и в табл. 2. Отмечено изменение состава больных по основным возрастным периодам. За последнее 10-летие достоверно увеличилась доля пациентов грудного и раннего

возраста и взрослых больных, в то время как в предыдущее 10-летие доминировали пациенты школьного и подросткового возраста.

Было проанализировано влияние пола, характера респираторной инфекции, генетического статуса, места проживания пациента (Москва или Московская обл.) на выживаемость за период 2002–2011 гг.

Достоверного влияния пола на выживаемость не выявлено (рис. 3). Существует достоверное различие

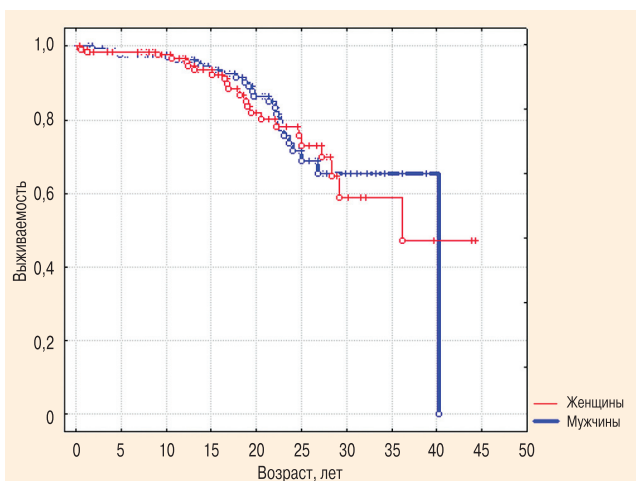


Рис. 3. Кривые выживаемости в зависимости от пола

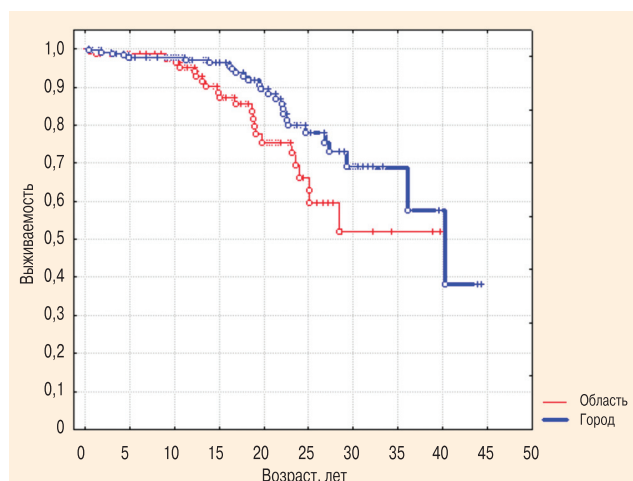


Рис. 4. Кривые выживаемости в зависимости от места проживания пациентов: область или город

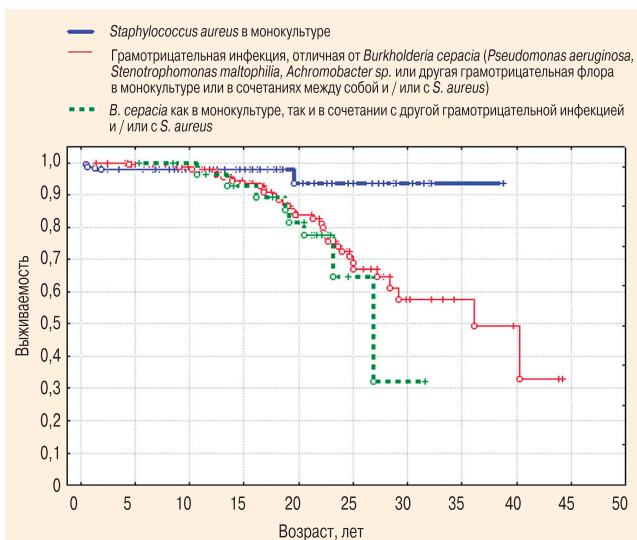


Рис. 5. Кривые выживаемости в зависимости от характера хронической инфекции респираторного тракта

выживаемости между Москвой и Московской обл. (25-й перцентиль выживаемости для Москвы составляет 26,9 лет, тогда как для области – 20,4 года; $p = 0,045$) (рис. 4).

Проведенный анализ показал, что хроническое инфицирование дыхательных путей грамотрицательной инфекцией достоверно влияет на выживаемость (рис. 5). Так, среди пациентов, хронически инфицированных *Staphylococcus aureus* в монокультуре, выживаемость достоверно выше, чем у больных, инфицированных грамотрицательной инфекцией, отличной от *Burkholderia cepacia* ($p = 0,045$), и с хронической *B. cepacia* ($p = 0,011$). Достоверных различий показателей выживаемости между группами больных, хронически инфицированных грамотрицательной инфекцией, не выявлено (медиана выживаемости составила 35,6 и 24,8 года соответственно; $p = 0,42$).

При определении взаимосвязи генетического статуса и выживаемости за период 2002–2011 гг. оценивали влияние наиболее распространенной мутации F508del, которая выявлена у 73,6 % пациентов (рис. 6а), "славянской" мутации – CFTRdela2,3(21kb), которая была определена у 15,6 % пациентов (рис. 6б) и "тяжести" генотипа (рис. 6в). Для оценки влияния мутации F508del все пациенты были разделены на 3 группы: гомозиготы по F508del (F508del/F508del), гетерозиготы по F508del (F508del/неF508del) и от-

сутствие мутации F508del (неF508del/неF508del). Под "тяжелым" генотипом подразумевалось обязательное наличие 2 "тяжелых" мутаций: F508del, CFTRdela2,3 (21kb), 2184insA, W1282X, 2143delT, N1303K, 1677delTA, G542X, S1196X, 394delTT, 3821delT, W1282R, 604insA, R1162X, K710X, 3677insTCAA, D572N, R553X, G461E. "Мягкий" генотип определялся присутствием хотя бы 1 "мягкой" мутации: 3849+10kbC>T, L138ins, R334W, E92K, 2879+5G>A, S1159P.

Выживаемость пациентов не зависела от наличия F508del, CFTRdela2,3(21kb) и была достоверно выше у больных с "мягким" генотипом ($p = 0,037$).

Обсуждение

Полученные результаты отражают успехи в диагностике и лечении МВ в течение последних 20 лет в Москве и Московской обл. Это подтверждают данные о повышении медианы выживаемости с 25,9 (на 01.01.02), до 37,2 лет (на 01.01.12), 2-кратный рост общего числа пациентов, увеличение доли больных старше 18 лет (18,9 и 31,8 % соответственно). На настоящий момент показатель медианы выживаемости сопоставим с ведущими западными странами: в США (2010 г.) она составила 38,3 лет [1], в Великобритании (2009 г.) – 34,4 года [2], в Канаде (2009 г.) – 46,7 лет [3] (табл. 3). Прирост медианы выживаемости за 10-летний период в Москве и Московской обл. составил 11,3 лет, что выше, чем аналогичный прирост в США (прирост по сравнению с 1999 г. – 7,3 года), и ниже, чем аналогичный показатель в Канаде (прирост по сравнению с 1999 г. – 12,6 лет). Аналогичные тенденции в росте выживаемости больных МВ отмечены во многих странах мира. Необходимо отметить, что если показатели медианы выживаемости в нашем исследовании за последнее 10-летие по сравнению с западными регистрами сопоставимы, то средний возраст как живых, так и умерших больных – несколько ниже (табл.2).

Таким образом, можно констатировать, что внедрение международных стандартов лечения МВ в московских центрах оказалось достаточно эффективным. Значительный рост общего числа больных произошел не только из-за улучшения выживаемости как таковой, что прежде всего сказывается на увеличении медианы выживаемости и доли взрос-

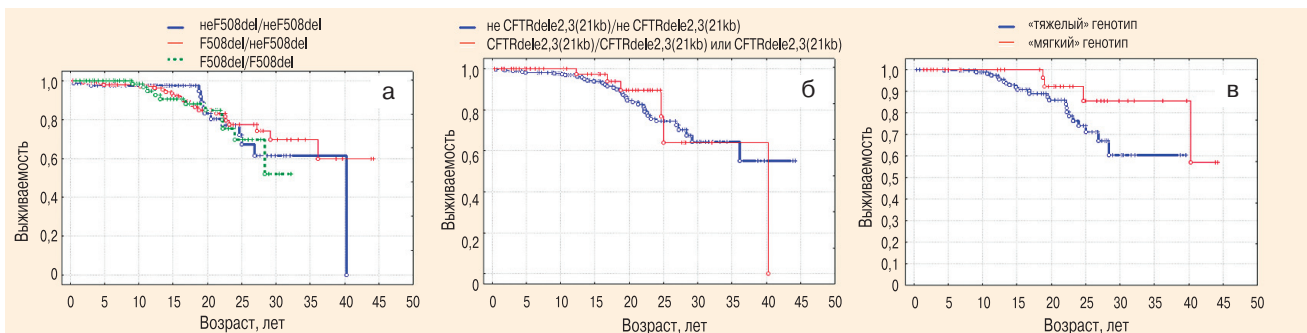


Рис. 6. Влияние генетического статуса на выживаемость больных МВ. Кривые выживаемости: а – в зависимости от генотипа F508del; б – в зависимости от наличия мутации CFTRdela2,3(del 21kb); в – в зависимости от "тяжести" генотипа

Таблица 3
Число пациентов, медиана выживаемости и доля взрослых, больных МВ, в Москве, Московской обл. и некоторых странах мира

Страна (год анализа)	n	Медиана выживаемости, лет	Медиана возраста живых, лет	Медиана возраста умерших, лет	Доля пациентов ≥ 18 лет, %
Москва и Московская обл. (2011)	375	37,2	11,1	18,8	31,8
США (2010)	26 272	38,3	НД	НД	47,5
Великобритания (2009)	9 029	34,4	17,0	27,0	55,1*
Канада (2009)	3 782	46,7	21,4	28,0	56,1
Австралия (2009)	2 986	НД	19,1	26,7	48,6
Ирландия (2009)	1 105	НД	18,0	25,0	51,7
Франция (2008)	5 357	НД	16,0	НД	44,5

Примечание: * – доля пациентов ≥ 16 лет; НД – нет данных.

лых пациентов, но и из-за улучшения диагностики МВ. В этом принципиальное значение сыграл начатый в Москве с июля 2006 г., а в Московской обл. – с января 2007 г. – неонатальный скрининг на МВ. Так за время функционирования программы неонатального скрининга (за 5,5 лет) только по Москве выявлены 75 больных МВ. Учитывая продолжающийся рост рождаемости в РФ, диагностическое значение этого исследования в ближайшие годы будет только возрастать. Неонатальный скрининг приводит к значительно более ранней диагностике МВ, что, в свою очередь, позволяет своевременно и адекватно контролировать заболевание, улучшать прогноз и, соответственно, выживаемость. Введение неонатального скрининга позволило значительно увеличить число пациентов грудного и раннего возраста, которые стали занимать в общей структуре больных в последнее 10-летие значительную долю – 77 человек (18,1 % от общего числа больных).

Остается актуальным вопрос диагностики МВ у взрослых пациентов: за период 2002–2011 гг. диагноз

был установлен 22 больным, в то время как за период 1992–2001 гг. – всего лишь 4. Улучшение диагностики у взрослых пациентов обусловлено повышением настороженности и уровня знаний в отношении МВ у врачей некоторых "заинтересованных" специальностей: пульмонологов, аллергологов, фтизиатров, гастроэнтерологов, андрологов, оториноларингологов, в т. ч. из-за начала преподавания в последние годы курса муковисцидоза на лечебных факультетах медицинских университетов. Уходит в прошлое сложившийся стереотип, что МВ – это фатальная патология детского возраста. В целом поздняя диагностика обусловлена не только "слабыми" знаниями о данной нозологии у большинства врачей терапевтической сети, но и в большинстве случаев наличием "мягкого" генотипа у этого контингента пациентов. При таком генотипе, обусловленном наличием хотя бы одной "мягкой" мутации, функция CFTR нарушается слабее, чем при "тяжелом", что приводит к отсутствию панкреатической недостаточности и зачастую менее выраженному поражению легких.

Таблица 4
Организационные и медикаментозные факторы, повлиявшие на улучшение выживаемости и рост общего числа больных

Факторы	1992–2001 гг.	2002–2011 гг.
Неонатальный скрининг	Не проводился	Начало проведения с 2006 г.
Диагностика МВ у взрослых	Эпизодически, случайное выявление	Более частое выявление, поиск в группах риска
Амбулаторная внутривенная антибактериальная терапия	Эпизодически	Рутинно
Организация амбулаторного ведения пациента	Начало разработки алгоритмов	Рутинное использование алгоритмов
Кислородотерапия	Эпизодически, только в стационаре	Рутинно, в т. ч. амбулаторно
Неинвазивная вентиляция легких в стационаре	Начало использования, эпизодически	Рутинно
Неинвазивная вентиляция легких в домашних условиях	Редко	Использование по показаниям
Эндovasкулярная эмболизация бронхиальных артерий	Не использовалась	Рутинно
Снабжение лекарственными препаратами	Не систематическое, не в полном объеме	В полном объеме (Москва)
Пульмозим (дорназа альфа)	Начало применения	Рутинно
Макролиды в субтерапевтических дозах	Начало применения, эпизодически	Рутинно
Ингаляционные антибиотики (Брамитоб, Тоби, колистин)	Не применялись	Начало рутинного использования с 2008 г.
Совместное использование ингаляционных и системных антибиотиков	Не применялось	Начало применения
Совместное использование 2β-лактамыных антибиотиков	Не применялось	Начало применения
Дозы антибиотиков	Средние / высокие	Преимущественно высокие
Кинезитерапия	Начало применения	Рутинное применение. Оптимизация и начало использования различных аппаратных методик (Vest и др.)

Диагностика МВ у взрослых особо актуальна в центральном регионе России, где суммарная аллельная частота "мягких" мутаций при МВ достаточно высока и составляет > 5 % [13].

Необходимо отметить, что возрастная структура больных МВ за 2002–2011 гг. стала напоминать естественную возрастную структуру общей популяции, заключающуюся в максимальной насыщенности числа больных первых лет жизни и проградентном уменьшении их количества с возрастом. Изменение возрастной структуры больных за последнее 10-летие, выражающееся в значительном росте числа взрослых пациентов за счет улучшения выживаемости и диагностики в старших возрастных группах, и значительном увеличении количества детей грудного и раннего возраста вследствие ранней диагностики за счет неонатального скрининга, предопределило увеличение медианы выживаемости за последние 10 лет, однако не позволило достоверно увеличиться среднему возрасту больных в целом по группе.

Отмечается также некоторый миграционный поток пациентов с МВ и их семей из регионов в Москву или Московскую обл. с целью получения более комплексного лечения и наблюдения в специализированном центре. Это также привело к росту общего числа больных в Московском регионе.

Однако наиболее важным фактором, повлиявшим на увеличение выживаемости и числа больных, в т. ч. взрослых, является внедрение в последние 10-летия новых препаратов для лечения МВ (табл. 4). Прежде всего речь идет о препарате Пульмозим (дорназа альфа), благоприятный эффект от лечения которым был неоднократно показан в ряде отечественных [14] и зарубежных исследований [15]. Безусловно, среди новых лекарственных препаратов именно активное применение Пульмозима в ежедневной практике сыграло важную роль в улучшении общего прогноза и выживаемости больных всех возрастных групп. Пульмозим начал применяться в России в 1997 г. и за 15 лет занял лидирующее место в ряде препаратов для лечения МВ. В настоящий момент около 98 % больных Москвы и Московской обл. получают Пульмозим по программе "7 нозологий". Некоторые пациенты применяют его 2 раза в день. Эффективность использования Пульмозима обусловлена его уникальным муколитическим и противовоспалительным действием. Применение препарата доказано улучшает функцию легких, нутритивный статус и уменьшает частоту бронхолегочных обострений. Эти данные были получены как в краткосрочных клинических исследованиях продолжительностью 2 нед. или 1 мес., так и в более длительных испытаниях (1, 2 и 4 года). Улучшение функции легких развивается очень быстро. Так, в исследовании с участием 181 пациента (дети в возрасте ≥ 8 лет и взрослые), проведенном в США, было показано улучшение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) уже через 10 дней терапии Пульмозимом. Среднее значение ОФВ₁ увеличилось с 10 до 15 % ($p \geq 0,001$), а ФЖЕЛ с 10 до 12 % ($p \geq 0,001$) [16]. Если у пациен-

тов с МВ наблюдается отсутствие или минимальное улучшение ОФВ₁ в течение первых 2 нед. терапии Пульмозимом лечение не следует прерывать. Так как у таких больных было отмечено снижение риска развития инфекций дыхательных путей и необходимости в парентеральной терапии антибиотиками [17]. Важно подчеркнуть, что для достижения стойкого клинического улучшения терапия Пульмозимом должна быть ежедневной и постоянной [18].

Определенную роль в улучшении прогноза сыграло появление в России в последние 3 года специализированных форм ингаляционных противосинегнойных антибиотиков (тобрамицин и колистин). Лечение ингаляционными антибиотиками имеет ряд преимуществ: топическое действие, создание в дыхательных путях высокой концентрации препарата, минимально выраженный системный эффект. Терапия этой группой лекарств позволяет уменьшить частоту обострений, улучшить функцию легких, добиться эрадикации патогенного микроорганизма при первичном высеве, а в ряде случаев и при хронической инфекции *P. aeruginosa*.

Благоприятное влияние на функцию легких оказывает лечение низкими дозами макролидов, которые в последнее 10-летие рутинно назначаются для противовоспалительной терапии пациентам с хронической синегнойной инфекцией.

Существенные изменения в оказании помощи тяжелым пациентам произошли с начала 2000-х гг. Это использование кислородотерапии в домашних условиях, которая проводится больным с хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью (4 % наблюдаемых пациентов). Эмболизация бронхиальных артерий, препятствующая развитию легочных кровотечений и обильного кровохарканья, применяется нами последние 7 лет. Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), широко используемая в ФГУ "НИИ Пульмонологии" ФМБА России, является эффективным способом борьбы как с острой, так и с хронической гиперкапнической дыхательной недостаточностью. При хронической гиперкапнической дыхательной недостаточности НВЛ является "мостом" к трансплантации легких.

За последнее 10-летие были оптимизированы и изменены некоторые подходы к применению системных антибиотиков, их дозам. В практику были широко внедрены новые антибактериальные препараты, длительно действующие бронхолитики, рутинным стало применение гепатопротекторов, при необходимости – лечение сердечной недостаточности. В последние годы особенно сконцентрировано внимание на профилактике и лечении частых внелегочных осложнений МВ, которые могут значительно усугублять общее течение болезни и даже приводить к смерти. К таким осложнениям относятся остеопороз, сахарный диабет, цирроз печени и электролитные расстройства.

Важным аспектом ведения больных МВ является работа центров МВ, которые сконцентрировали в себе все новейшие знания в области диагностики и лечения МВ.

Из организационной составляющей лечения в детских и взрослых центрах необходимо отметить приверженность к амбулаторному подходу в проведении курсов внутривенной антибактериальной терапии, что позволяет сохранять высокий уровень качества жизни и длительно препятствует инфицированию дыхательных путей грамотрицательной флорой, что, несомненно, благоприятно сказывается на респираторном статусе больных.

К сожалению, данные проведенного исследования нельзя экстраполировать на всю РФ, прежде всего из-за сохраняющейся значительной разницы в лекарственном обеспечении больных МВ на территории страны. Так, если в столице в последнее 10-летие налажено бесперебойное снабжение пациентов, то во многих регионах эта проблема остается нерешенной. Большую роль играет недостаточное число специализированных центров для лечения детей, больных МВ, в субъектах Российской Федерации, отсутствие центров МВ взрослых, в то время как в столице эти центры функционируют с начала 1990-х гг. Перечисленные факторы определяют значительную разницу показателей медианы выживаемости в московских центрах по сравнению с другими регионами (табл. 5).

При определении факторов, влияющих на выживаемость, было показано, что изолированное наличие в генотипе мутаций F508del и CFTRdele2,3(21kb) не оказывает влияния, в то время как "тяжесть" генотипа влияет на выживаемость пациентов. Это свидетельствует о том, что фенотипические проявления определяются сочетанием мутаций, т. е. формируемым генотипом, а не наличием конкретных мутаций. Так, исследуемые мутации F508del и CFTRdele2,3(21kb) могут быть в составе как "мягкого", так и "тяжелого" генотипа.

Полученные данные в отношении влияния микробиологического статуса на выживаемость были ожидаемы. Так, в группах с грамотрицательной инфекцией выживаемость достоверно ниже, чем у больных, инфицированных *S. aureus*. Медиана выживаемости у больных, инфицированных *B. cepacia*, составляет 24,8 лет, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter sp.* и другими – 35,6 лет. Несмотря на то, что различия не являются достовер-

ными, выявленная тенденция свидетельствует о важности мероприятий по профилактике перекрестного инфицирования между пациентами. Особую тревогу вызывает относительно высокая доля больных, инфицированных *B. cepacia*, в связи с самым негативным прогнозом у этой группы больных.

Заключение

1. Медиана выживаемости больных МВ среди жителей Москвы и Московской обл. за 2002–2011 гг. составила 37,2 лет, что достоверно выше, чем аналогичный показатель за 1992–2001 гг., – 25,9 лет. Более чем 2-кратный рост общего числа больных обусловлен увеличением выживаемости и улучшением диагностики.
2. Доля взрослых больных (≥ 18 лет) за последнее 10-летие достоверно увеличилась и составила 31,8 %.
3. Рост выживаемости обусловлен оптимизацией работы центров муковисцидоза и началом рутинного применения различных эффективных медикаментозных препаратов, в частности дорназы альфа (Пульмозим), некоторых ингаляционных и системных антибиотиков, макролидов в субингибирующей концентрации.
4. Инфицирование грамотрицательной инфекцией, особенно *B. cepacia*, снижает выживаемость пациентов, в то время как наличие "мягкого" генотипа оказывает на нее благоприятное влияние.

Литература

1. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2010 Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA, 2011. www.cff.org
2. UK CF Registry. Annual data report 2009. Cystic Fibrosis Trust 2011. www.cfftrust.org.uk.
3. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2009. www.cysticfibrosis.ca
4. Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M. et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 522–526.
5. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. *Пульмонология* 2001; 3: 61–64.
6. Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В. Динамика выживаемости больных муковисцидозом Санкт-Петербурга за 2000–2008 гг. В кн.: Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). Материалы IX Национального конгресса по муковисцидозу "Муковисцидоз у детей и взрослых-2009" Моск. обл. 4–5 апр. 2009 г. М.; 2009. 85–86.
7. Пятёркина О.Г., Шагиахметова Д.С., Храмова Л.В. и др. Особенности течения муковисцидоза в республике Татарстан. В кн.: Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). Материалы X Юбилейного Нац. конгресса по муковисцидозу "Муковисцидоз у детей и взрослых – 2011". Ярославль, 1–2 июня 2011 г. Ярославль; 2011. 66–67.
8. Чепурная М.М., Ягубянец Е.Т., Белан Г.П. Муковисцидоз детей: особенности ведения больных, изучение продолжительности жизни, медианы выживаемости в Ростовском региональном центре. В кн.: Капранов Н.И.,

Таблица 5
Медиана выживаемости больных МВ в регионах РФ

Регион	Годы	Медиана выживаемости, годы
Москва и Московская обл.	1992–2001	25,9
Москва и Московская обл.	2002–2011	37,2
Санкт-Петербург	2008	24,4 [6]
Казань	2010	22,2 [7]
Ростов-на-Дону	2009	11,7 [8]
Красноярск	2008	18,3 [9]
Ярославль	2007	12,5 [10]
Новосибирск	2007	13,1 [11]
Екатеринбург	2005	20,5 [12]

- Каширская Н.Ю. (ред.). Материалы IX Национального конгресса по муковисцидозу. "Муковисцидоз у детей и взрослых – 2009". Моск. обл., 4–5 апреля 2009 г., М.; 2009. 81–85.
9. *Чикунев В.В.* Совершенствование диагностики и диспансерного наблюдения больных муковисцидозом в Красноярском крае: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск; 2008.
 10. *Ашерова И.К., Тараканова В.В., Ганичева Н.П. и др.* 15-летний опыт работы центра муковисцидоза в Ярославле. В кн.: VIII Национальный конгресс "Муковисцидоз у детей и взрослых". Сборник статей и тезисов. Ярославль, 5–6 июня 2007 г. Ярославль; 2007. 28–35.
 11. *Романенко Н.И., Кондюрина Е.Г.* Изучение продолжительности жизни у больных муковисцидозом, проживающих в г. Новосибирске. В кн.: VIII Национальный конгресс "Муковисцидоз у детей и взрослых". Сборник статей и тезисов. Ярославль, 5–6 июня 2007 г. 132–133.
 12. *Девайкина М.Е.* Динамика выживаемости и состояние качества жизни больных муковисцидозом под влиянием терапевтических комплексов и системы диспансерного наблюдения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2003.
 13. *Красовский С.А., Петрова Н.В., Никонова В.С. и др.* Спектр мутаций гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) среди больных Москвы и Московской области. В кн.: Сборник материалов XIV Конгресса педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии". Москва, 24–27 февр. 2012 г. М.; 384.
 14. *Воронкова А.Ю., Шмарина Г.В., Дубовик Л.Г. и др.* Дорназа альфа: клинические и лабораторные эффекты. Пульмонология 2006; прил. по муковисцидозу: 25–29.
 15. *Shah P.L., Convey S.P., Scott S.F. et al.* A case controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. Respiration 2001; 68: 160–164.
 16. *Ramsey B.W., Astley S.J., Aitken M.L. et al.* Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148 (1): 145–151.
 17. *Hodson M.E.* Aerosolized dornase alfa (rhDNase) for therapy of cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: S70–S74.
 18. *Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al.* Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 1994; 331: 637–642.
- Черняк Александр Владимирович* – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru
Амелина Елена Львовна – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России"; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: eamelina@mail.ru
Никонова Виктория Сергеевна – к. м. н., врач-генетик научно-клинического отдела муковисцидоза ФГУ "Медико-генетический Научный Центр РАМН"; тел.: (499) 254-90-49; e-mail: nikonovavs@mail.ru
Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., врач-генетик научно-клинического отдела муковисцидоза ФГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (495) 936-93-93; e-mail: voronkova111@yandex.ru
Самойленко Виктор Александрович – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России"; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: samoilenkov@mail.ru
Науменко Жанна Константиновна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: naumenko_janna@mail.ru
Каширская Наталия Юрьевна – д. м. н., проф., главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (499) 254-90-49; e-mail: kashirskayanj@mail.ru
Капранов Николай Иванович – д. м. н., проф., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (499) 254-90-49; e-mail: nikolay.i.kapranov@gmail.com
Шерман Виктория Давидовна – к. м. н., зав. отделением муковисцидоза Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф.Филатова; тел.: (499) 254-90-49; e-mail: tovika@yandex.ru
Шабалова Лидия Абрамовна – к. м. н., врач-генетик научно-клинического отдела муковисцидоза ФГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (499) 254-90-49; e-mail: shabalova@list.ru
Чистякова Вера Петровна – младший научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии Учреждения РАМН "Научный центр здоровья детей РАМН"; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: verikin@yandex.ru
Симонова Ольга Игоревна – д. м. н., зав. отделением пульмонологии и аллергологии Учреждения РАМН "Научный центр здоровья детей РАМН"; тел.: (499) 134-14-77; e-mail: oisimonova@mail.ru
Семькин Сергей Юрьевич – к. м. н., заведующий педиатрическим отделением ФГУ "Российская детская клиническая больница Минздрава России"; тел.: (495) 936-91-33; e-mail: genet.@rdkb.ru
Горина Юлия Викторовна – к. м. н., старший научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии Учреждения РАМН "Научный центр здоровья детей РАМН"; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru
Авакян Лусине Вааговна – врач педиатрического отделения ФГУ "Российская детская клиническая больница Минздрава России"; тел.: (495) 936-93-33; e-mail: lusine.doc@inbox.ru
Петрова Ника Валентиновна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: npetrova63@mail.ru
Кусова Залина Ахсаровна – к. м. н., врач-генетик научно-клинического отдела муковисцидоза ФГУ "Медико-генетический научный центр РАМН"; тел.: (495) 936-94-97; e-mail: zalinka-08@mail.ru
Усачева Мария Валерьевна – клинический ординатор ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: usamariya@yandex.ru
Самсонова Мария Викторовна – д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии и иммунологии ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru
Черняев Андрей Львович – д. м. н., проф., зав. отделом патологии ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@gmail.com
Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., проф., акад. РАМН, директор института ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Информация об авторах

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Поступила 15.04.12
© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.37-036.2(470.311)