

С.А. Красовский<sup>1</sup>, Н.Ю. Каширская<sup>2</sup>, М.В. Усачёва<sup>1</sup>, Е.Л. Амелина<sup>1</sup>, А.В. Черняк<sup>1</sup>, Ж.К. Науменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

# Влияние возраста постановки диагноза и начала специфической терапии на основные клинико-лабораторные проявления заболевания у больных муковисцидозом

## Contacts:

Stanislav Krasovskiy, Candidate of Medical Science, research scientist of the mucoviscidosis laboratory of the Scientific Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia

Address: the 11th Parkovaya St., 32, Moscow, 105077, Tel.: (495) 465-74-15, e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

Article received: 13.03.2014, Accepted for publication: 25.04.2014

**Цель исследования:** установить особенности клинического течения заболевания у больных в зависимости от возраста впервые установленного у них диагноза «Муковисцидоз». **Пациенты и методы:** проанализированы данные 130 пациентов с муковисцидозом в возрасте 25 лет. В зависимости от возраста установления диагноза сформировано 3 группы обследованных: диагноз впервые установлен в возрасте 0–7, 8–18 и 18–25 лет. **Результаты:** различий в основных антропометрических, функциональных, микробиологических характеристиках и частоте развития осложнений в двадцатипятилетнем возрасте у пациентов трех групп не выявлено. Однако определены существенные различия в «степени тяжести» генотипов: в группе с диагнозом, установленным в дошкольном возрасте, доминировали «тяжелые» генотипы, в группе с диагнозом, установленным в 7–18 и 18–25 лет, — «мягкие» генотипы. Показана важность терапии пациентов с муковисцидозом дорназой альфа вне зависимости от возраста установления у них диагноза. **Выводы:** раннее установление диагноза обуславливает своевременное начало терапии, что может сказаться на улучшении прогноза заболевания в дальнейшем. Однако поздняя диагностика у пациентов с «мягким» генотипом оказывает несущественное влияние на формирование клинического течения заболевания в возрасте 25 лет, что свидетельствует о протективном влиянии «мягких» мутаций.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, диагноз, возраст, «степень тяжести» генотипа, дорназа альфа.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 36–43)

## ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) — самое частое моногенное заболевание у европеоидов, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Эта форма патологии

характеризуется мультиорганным поражением. Причиной ее являются мутации в гене трансмембранного регулятора МВ, расположенного на длинном плече хромосомы 7. В результате мутации гена не синтезируется

S.A. Krasovskii<sup>1</sup>, N.Yu. Kashirskaya<sup>2</sup>, M.V. Usacheva<sup>1</sup>, E.L. Amelina<sup>1</sup>, A.V. Chernyak<sup>1</sup>, Zh.K. Naumenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

# 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

**Background:** To establish features of a clinical course of a disease at patients depending on age of firstly determine diagnosis of cystic fibrosis. **Patients and methods:** We examined 130 patients with cystic fibrosis aged under 25 years old. Depending on the age of diagnosis 3 groups of patients were formed: diagnosed at the age of 0–7, 8–18 and 18–25 years old. **Results:** There were no differences in the main anthropometric, functional, microbiological characteristics and frequency of complications at the age of 25 years between the patients of all three groups. However significant differences in «severity» of genotypes are defined: in group with the diagnosis established at preschool age, «severe» genotypes dominated, in group with the diagnosis established in 7–18 and 18–25 years, — «mild» genotypes. Importance of treatment with dornase alfa in all patients with cystic fibrosis regarding age of establishment of the diagnosis was shown. **Conclusion:** Early diagnostics determines appropriate beginning of the treatment, which can improve the further prognosis of the disease course. However late diagnostics in patients with «mild» genotype does not have significant influence on the clinical course at the age of 25 years old, which proves protective effects of «mild» mutations.

**Key words:** cystic fibrosis, diagnostics, age, «severity» of genotype, dornase alfa.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (2): 36–43)

или синтезируется в измененном, малофункциональном, виде белок — трансмембранный регулятор МВ, который представляет собой не только канал для транспорта ионов хлора, но и регулятор других ионных каналов. Изменение проницаемости апикальной части мембран экзокринных клеток для электролитов и воды приводит к сгущению вырабатываемого секрета и развитию патологических процессов в органах-мишенях. В легких — это рецидивирующий гнойно-обструктивный бронхит, в поджелудочной железе — фиброзно-кистозный панкреатит, в печени — внутриканальцевый холестаз и нарушение литогенности печени, в семявыносящих канальцах — обструктивная азооспермия. В патологический процесс в той или иной степени вовлекаются ЛОР-органы, желудочно-кишечный тракт, органы мочевого выделения, опорно-двигательная и эндокринная система, система кровообращения [1, 2]. При этом доказано, что полисистемность поражения при МВ определяется не только первичным генетическим фактором, но и другими генами-модификаторами МВ, а на прогноз, помимо них, влияют также факторы окружающей среды и социально-экономическая ситуация [3]. Определенное значение имеет длительная персистенция гнойного воспаления и, соответственно, гнойная интоксикация, а также, возможно, ятрогения, связанная с многолетней лекарственной нагрузкой.

С учетом того, что национальный неонатальный скрининг в России начат только с 2006 г., всем больным, рожденным до этого периода времени, диагноз МВ устанавливали по характерным клиническим признакам и последующей положительной потовой пробе, то есть зачастую только в подростковом или даже взрослом возрасте [4]. До сих пор до 5% вновь выявленных больных — это пациенты старше 7 лет.

Успехи в лечении МВ привели к улучшению выживаемости пациентов. Так, во многих странах мира медиана выживаемости приближается или переходит сорокалетний рубеж, а число взрослых больных МВ уже превышает число детей [5, 6]. Эти успехи связаны с внедрением многокомпонентной пожизненной терапии МВ, включающей поддержание легочной функции и нутритивного статуса, а также борьбу с осложнениями в разных возрастных периодах. Однако основной прорыв в улучшении прогноза связан с профилактикой и лечением заболеваний органов дыхания, т.к. именно тяжесть поражения бронхолегочной системы более чем в 90% случаев становится причиной инвалидизации и смертности больных [1].

Доминирующая, логически обоснованная современная концепция подразумевает, что ранняя диагностика МВ, включая проведение неонатального скрининга, приводит к улучшению физического развития, длительному поддержанию нормальной функции легких и в конечном итоге к увеличению продолжительности жизни больных МВ [1, 7–11]. Однако в практической деятельности специалисты зачастую сталкиваются с поздней диагностикой МВ, при этом клиническое состояние этих больных — не всегда запущенное.

**Цель исследования:** установить особенности клинического течения МВ у больных в зависимости от возраста диагностики заболевания.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

На декабрь 2013 г. в лаборатории МВ НИИ пульмонологии г. Москвы имелись данные о 426 взрослых больных МВ в возрасте от 16 до 64 лет, которые получали лечебно-консультативную помощь в стенах лаборатории с ноября 1992 по декабрь 2013 г.; 423 пациента — граждане Российской Федерации, по 1 больному представлены пациенты из Украины, Беларуси, Молдовы. Из российских больных к моменту проведения анализа 1 пациент эмигрировал в Великобританию, 1 — во Францию, 1 — в Израиль и 1 — в Германию.

Диагноз МВ у всех пациентов был установлен на основании клинической картины и подтвержден положительными потовыми пробами и/или результатами генетического исследования. На момент проведения анализа (декабрь 2013 г.) 323 пациента были живы, 103 больных погибли, из них в результате несчастного случая 2, суицида — 1, осложнения после трансплантации легких — 1, смерть остальных была следствием прогрессирования основного заболевания.

Для решения поставленной задачи возраст 25 лет жизни был принят за рубежный. Учитывали возможность оценки основных клинических, антропометрических, функциональных и микробиологических показателей в этом возрасте. Были отобраны 130 пациентов, которые пережили двадцатипятилетний рубеж.

В зависимости от возраста постановки диагноза пациенты были разделены на 3 группы:

- 1-я группа (диагноз установлен в возрасте 0–7 лет) —  $n = 71$ ;
- 2-я группа (диагноз установлен в возрасте 7–18 лет) —  $n = 41$ ;
- 3-я группа (диагноз установлен в возрасте 18–25 лет) —  $n = 18$ .

### Методы исследования

Из амбулаторных карт и выписок из стационаров анамнестически при диагностике МВ оценивали возраст впервые установленного диагноза и хлориды пота при проведении потового теста. На момент анализа и в возрасте 25 лет определяли следующие данные: наличие панкреатической недостаточности, желчно- и мочекаменной болезни, внелегочных осложнений (цирроз печени с портальной гипертензией, сахарный диабет с гипергликемией натошак, кишечная непроходимость, полная или частичная, в анамнезе), легочной гипертензии и бронхиальной астмы. Среди показателей функции внешнего дыхания учитывали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), пиковую скорость выдоха (ПСВ) как % должных величин. При наличии в медицинской документации в двадцатипятилетнем возрасте нескольких спирометрий учитывали то исследование, при выполнении которого были достигнуты максимальные величины. Оценивали микробиологический профиль нижних дыхательных путей. Под хроническим инфицированием респираторного тракта понимали частоту высева патологической флоры, соответствующую критериям центра МВ г. Лидс (Великобритания) [12].

Из медицинской документации выясняли результат генетического исследования на поиск частых мутаций МВ, которое было проведено подавляющему большинству пациентов в лабораториях Медико-генетического научного центра г. Москвы: для исследования инсерционно-делеционных мутаций использовали методику мультиплексной амплификации, а для регистрации точковых мутаций — метод аллельспецифичного лигирования с последующей амплификацией. Нескольким больным было выполнено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования на приборе фирмы Applied Biosystems (США) согласно протоколу фирмы-производителя. Идентифицировали «степень тяжести» генотипа: для «тяжелого» обязательно наличие обеих мутаций, принадлежащих I–III классу, для «мягкого» — хотя бы одной мутации IV–V класса [13].

Осуществлен сравнительный анализ вышеперечисленных клиничко-генетических, функциональных, микробиологических данных между обозначенными группами пациентов.

#### Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS (SPSS Inc., США). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ) или медиана ( $Me$ ) (интерквартильный размах). Для выявления различий между группами использовали ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса для ненормальных выборок, дисперсионный анализ ANOVA — в случае нормального распределения. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Общая характеристика клиничко-функциональных показателей течения муковисцидоза в двадцатипятилетнем возрасте

Общая характеристика 130 больных МВ в возрасте 25 лет заключалась в незначительном снижении показателей физического статуса и функций легких (табл. 1). В микробиологическом профиле в возрасте 25 лет превалировала *Pseudomonas aeruginosa* (53,8%), также выявлялись *Staphylococcus aureus* и *Burkholderia cepacia* (16,9%)

(табл. 2, 3). 127 больным в данной группе было проведено генетическое исследование. Наиболее часто встречались следующие мутации: *F508del* — у 93 (73,2%), *CFTR* *dele*2,3 — у 15 (11,8%), *3849+10kbC > T* — у 13 (10,2%) пациентов. У 112 больных была идентифицирована «степень тяжести» генотипа: у 75 он определен как «тяжелый», т.е. с развитием панкреатической недостаточности, у 37 — как «мягкий» с сохранной функцией поджелудочной железы.

Осложнения течения МВ, возникавшие на протяжении 25 лет жизни, представлены в порядке убывания: легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии более 30 мм рт. ст.) — 13,8%, сахарный диабет с гипергликемией натощак — 10,8%, желчнокаменная болезнь — 10%, мочекаменная болезнь — 7,7%, случаи частичной или полной кишечной непроходимости (включая развитие мекониального илеуса) — 5,4%, бронхиальная астма — 3,8%, цирроз печени с портальной гипертензией — 1,5%.

##### Сравнительный анализ различных клиничко-генетических, функциональных, микробиологических характеристик больных в зависимости от возраста постановки диагноза

Сравнительный анализ данных пациентов продемонстрировал отсутствие достоверных различий между группами по респираторной функции, в частности по ФЖЕЛ:  $74,6 \pm 22,9\%$ ,  $72,2 \pm 22,1\%$ ,  $78,3 \pm 30\%$  должного. По ОФВ<sub>1</sub>:  $54,4 \pm 23,6\%$ ,  $51,7 \pm 23,3\%$ ,  $58,7 \pm 25,7\%$  должного. По ПСВ:  $72,8 \pm 24,7\%$ ,  $68,2 \pm 21,5\%$ ,  $65,2 \pm 25,6\%$  должного (для 1, 2 и 3-й группы, соответственно). Нами также не было отмечено различий между тремя группами по показателю нутритивного статуса — индексу массы тела (ИМТ):  $18,6 \pm 3,1$  кг/м<sup>2</sup> для 1-й группы,  $19,2 \pm 3,1$  кг/м<sup>2</sup> — для 2-й и  $19,2 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup> — для 3-й.

Достоверных различий между группами по микробиологическому профилю в зависимости от времени диагностики заболевания не выявлено. Однако необходимо отметить, что в группе больных с диагностированным МВ в 7–18 лет оказалось больше пациентов с грамотрицательной флорой (90,2 против 77,5% в 1-й группе и 72,3% во 2-й группе), а среди больных с МВ, диагностированным во взрослом возрасте, — меньшая доля лиц, инфицированных *B. cepacia*. Вместе с тем все перечисленные различия не достигали статистически достоверной значимости.

Таблица 1. Общая характеристика группы обследованных в двадцатипятилетнем возрасте

Показатель	$M \pm SD$ $Me$ (интерквартильный размах)	Min–Max
Возраст диагностики, годы	$8,2 \pm 7,9 / 5,0$ (14,0)	0–24
Хлориды, ммоль/л	$103 \pm 32 / 102$ (40)	38–223
Рост, см	$169 \pm 10 / 169$ (14)	142–193
Масса, кг	$53,4 \pm 11,5 / 53,0$ (17,0)	33–94
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$18,5 \pm 3,1 / 18,3$ (3,8)	12,7–26,8
ФЖЕЛ, % должного*	$76,7 \pm 20,7 / 79,0$ (29,0)	23–128
ОФВ <sub>1</sub> , % должного*	$56,2 \pm 22,2 / 56,0$ (32,0)	16–123
ПСВ, % должного*	$71,7 \pm 22,2 / 72,0$ (31,0)	29–127

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду, ПСВ — пиковая скорость выдоха.

Частота развития различных осложнений заболевания в зависимости от времени диагностики представлена в табл. 4. Достоверных различий по частоте развития осложнений между группами не выявлено.

Распределение больных по «степени тяжести» генотипа в зависимости от времени диагностики заболевания приведено в табл. 5. Имели место достоверные разли-

чия между 1-й и 2-й и 1-й и 3-й группой (во всех случаях  $p < 0,001$ ), в то время как между 2-й и 3-й группой различий не зарегистрировано.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование — одно из первых по оценке влияния возраста постановки диагноза

**Таблица 2.** Микробиологический профиль нижних дыхательных путей пациентов с муковисцидозом в двадцатипятилетнем возрасте

Микроб/Микробная ассоциация	Абсолютное число больных (n = 130)	Доля от общего числа пациентов, %
<i>S. aureus</i> в монокультуре	25	19,2
<i>P. aeruginosa</i> в монокультуре и/или в сочетании с <i>S. aureus</i>	70	53,8
<i>B. ceracia</i> в монокультуре и/или в сочетании с другой флорой	22	16,9
<i>Achromobacter spp.</i> в монокультуре и/или в сочетании с другой флорой, отличной от <i>B. ceracia</i>	9	6,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> в монокультуре и/или в сочетании с другой флорой, отличной от <i>B. ceracia</i> и <i>Achromobacter spp.</i>	4	3,1

**Таблица 3.** Микробиологический профиль дыхательных путей пациентов с муковисцидозом в двадцатипятилетнем возрасте в зависимости от времени диагностики заболевания

Микроб/Микробная ассоциация	Группа 0–7 лет (n = 71)	Группа 7–18 лет (n = 41)	Группа 18–25 лет (n = 18)
<i>S. aureus</i> в монокультуре, n (%)	16 (22,5)	4 (9,8)	5 (27,7)
<i>P. aeruginosa</i> в монокультуре и/или в сочетании с <i>S. aureus</i> , n (%)	36 (50,7)	24 (58,5)	10 (55,6)
<i>B. ceracia</i> в монокультуре и/или в сочетании с другой флорой, n (%)	12 (16,9)	9 (22,0)	1 (5,6)
<i>Achromobacter spp.</i> в монокультуре и/или в сочетании с другой флорой, отличной от <i>B. ceracia</i> , n (%)	4 (5,6)	3 (7,3)	2 (11,1)
<i>S. maltophilia</i> в монокультуре и/или в сочетании с другой флорой, отличной от <i>B. ceracia</i> и <i>Achromobacter spp.</i> , n (%)	3 (4,2)	1 (2,4)	0

**Таблица 4.** Развитие различных осложнений у пациентов с муковисцидозом в двадцатипятилетнем возрасте в зависимости от времени диагностики заболевания

Осложнение	Группа 0–7 лет (n = 71)	Группа 7–18 лет (n = 41)	Группа 18–25 лет (n = 18)
Цирроз печени с портальной гипертензией, n (%)	1 (1,4)	1 (2,4)	0
СДИО/МИ*, n (%)	6 (8,5)	1 (2,4)	0
Желчнокаменная болезнь, n (%)	6 (8,5)	7 (17,1)	0
Мочекаменная болезнь, n (%)	5 (7,0)	5 (12,2)	0
Бронхиальная астма, n (%)	4 (5,6)	1 (2,4)	0
Сахарный диабет с гипергликемией натошак, n (%)	10 (14,1)	4 (9,8)	0
Легочная гипертензия, n (%)	11 (15,5)	6 (14,6)	1 (5,6)

Примечание. СДИО — синдром дистальной интестинальной обструкции, МИ — меконияльный илеус в анамнезе.

**Таблица 5.** Распределение больных с муковисцидозом по «степени тяжести» генотипа в двадцатипятилетнем возрасте в зависимости от времени диагностики заболевания

Микроб/Микробная ассоциация	Группа 0–7 лет (n = 71)	Группа 7–18 лет (n = 41)	Группа 18–25 лет (n = 18)
«Тяжелый» генотип, n (%)	53 (74,7)	16 (39,0)	6 (33,3)
«Мягкий» генотип, n (%)	6 (8,5)	21 (51,1)	10 (55,6)
Неидентифицированный генотип, n (%)	2 (2,8)	2 (4,9)	2 (11,1)



на прогноз заболевания среди больных МВ, рожденных до начала действия в стране программы Национального неонатального скрининга на МВ. В нашей выборке представлены больные как с манифестацией заболевания в период новорожденности (развитие мекониального илеуса), так и пациенты со «случайно» установленным диагнозом МВ (развитие обструктивной азооспермии во взрослом возрасте).

Постановка диагноза МВ в подростковом и взрослом возрасте до сих пор встречается относительно часто и в большинстве случаев является закономерным результатом многолетнего диагностического поиска. Так, выполненный нами анализ данных больных, проживающих в отдельном регионе (Москва и Московская обл.), показал, что у 4,3% из общего числа и у 13,3% из числа взрослых пациентов диагноз был установлен именно во взрослом возрасте. Часть больных с диагностикой заболевания в возрасте 18–20 лет к данному периоду жизни уже имели выраженную дыхательную недостаточность, другие же пациенты и на пятом десятке лет жизни обладали достаточно удовлетворительной легочной функцией [14]. Важно, что среди пациентов, наблюдаемых в НИИ пульмонологии, но не вошедших в исследование, было 16 человек, у которых диагноз установили в среднем в возрасте  $34,3 \pm 8,8$  (min 25, max 59) лет.

Анализ не выявил каких-либо значимых различий между группами по антропометрии, легочной функции, микробиологическому статусу и всем оцененным осложнениям между группами с различным возрастом диагностики МВ. Примечательным является факт отсутствия ряда осложнений заболевания в группе больных с его диагностикой в 18–25 лет, хотя и не достигается достоверных различий с группами более ранней диагностики МВ. Однако можно предположить, что при расширении численности группы больных с выявлением заболевания во взрослом возрасте эти различия могли бы достигнуть статистически достоверной значимости. Отсутствие ряда осложнений у взрослых пациентов, большинство из которых ассоциировано с органами пищеварения, частично можно объяснить различиями между группами в генетическом статусе. Очевидное доминирование «тяжелых» изменений в генотипе в группе дошкольной диагностики сменяется превалированием «мягких» изменений в генотипах у пациентов с диагностикой заболевания в школьном возрасте и еще большим «замягчением» в группе больных с диагнозом, установленным во взрослом возрасте. Этим обстоятельством и объясняется иногда очень поздняя диагностика МВ в группе школьного возраста и взрослых. «Мягкая» форма мутации определяет не только длительное сохранение функции поджелудочной железы (формируется преимущественно легочная форма болезни с отсутствием или поздним развитием панкреатической недостаточности), но и препятствует развитию других осложнений, в частности мекониального илеуса, синдрома дистальной интестинальной обструкции и сахарного диабета, что и объясняет полученные нами данные [14, 15]. Малое число больных с циррозом печени среди взрослых пациентов можно объяснить их ранней

гибелью без проведения трансплантации (до двадцатипятилетнего возраста), что закономерно для пациентов с МВ [16]. Удивителен факт отсутствия в группе диагностики во взрослом возрасте желчно- и мочекаменной болезни и бронхиальной астмы. Связать эти обстоятельства с наличием «мягкой» мутации сложно, тем более что ранее нами было продемонстрировано наличие данных осложнений у пациентов с «мягкими» изменениями в генотипе [15]. Возможно, это также обусловлено малочисленностью группы с диагностикой болезни в 18–25 лет.

Таким образом, «мягкие» отклонения в генотипе предопределяют не только минимизацию поражения со стороны органов пищеварения и, соответственно, лучший нутритивный статус, но и опосредованное «защитное» влияние на органы дыхания. Это выражается в меньшей доле агрессивной флоры и в конечном счете лучшей выживаемостью пациентов [15]. Иначе говоря, чем «тяжелее» изменения в генотипе, тем более яркая манифестация имеет место в раннем возрасте, что обуславливает своевременную диагностику с ранним назначением многокомпонентной терапии. При «мягком» генотипе дебют заболевания проявляется монопоражением органов дыхания, приводящим к поздней диагностике заболевания и позднему началу лечения.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что возраст первого выявления заболевания мало влияет на общесоматический статус, т.к. не выявлено различий по принципиальным для МВ параметрам, связанным с прогнозом заболевания (нарушения функции легких и нутритивного статуса). Наши данные формально противоречат принятым догмам и результатам предыдущих исследований [1, 7–11]. Однако не следует забывать, что всех взрослых больных МВ, принявших участие в исследовании, идентифицировали именно по клиническим симптомам, т.е. своевременная специфическая терапия (панкреатические ферменты, дорназа альфа, кинезитерапия и т.д.) позволила поддержать клинический статус пациентов с «тяжелым» генотипом и классическими симптомами МВ на достаточно высоком уровне (по крайней мере до двадцатипятилетнего возраста), не отличающимся от такового у больных с «мягким» генотипом, пусть даже и с поздно начатой терапией. Таким образом, изначально более тяжелые больные к возрасту 25 лет сохранили сопоставимый соматический статус с больными, имеющими легкую или атипичную форму МВ.

Следует отметить, что с 2006 г. ситуация с МВ в Российской Федерации кардинально изменилась. В настоящее время почти всех больных (с «тяжелыми» и «мягкими» мутациями) выявляют на ранних стадиях, часто — еще до появления клинических симптомов болезни. Это дает возможность своевременно назначить лечение, что должно положительно сказаться на прогнозе. Однако это увеличивает риск ранней встречи с грамотрицательной флорой при посещении медицинских учреждений и госпитализации в них. Если мы сможем добиться того, что положительный вклад от своевременно начатого лечения и влияние его на 2 основных фактора, определяющих продолжи-

тельность жизни при МВ (состояние функции легких и нутритивного статуса), превысит вклад отрицательного прогностического фактора (раннее инфицирование грамотрицательной флорой, включая *B. seracía*), то все встанет на свои места. Без создания адекватного эпидемического режима наблюдения и лечения пациентов с соблюдением строгой изоляции их друг от друга [17] продолжительность жизни больных МВ в России будет трудно увеличить.

Как отмечено выше, доминирующим, определяющим продолжительность и качество жизни фактором является тяжесть поражения органов дыхания. Хронический гнойно-обструктивный бронхит в результате прогрессирования и вовлечения в процесс перибронхиальной легочной ткани приводит к развитию пневмофиброза. Этим же процессом заканчиваются повторяющиеся пневмонии, беспокоящие пациентов с раннего детства, и различные фиброателектазы как результат блокады бронхиального дерева вязким гноем. Усугубляет дыхательную недостаточность буллезная эмфизема и различные острые процессы, такие как пневмоторакс, кровохарканье/легочное кровотечение и пневмонии. Таким образом, контроль гнойного процесса в бронхиальном дереве представляется чрезвычайно важным и актуальным во все временные периоды жизни больного МВ.

Важнейшим фактором в лечении гнойного бронхита является воздействие на вязкость мокроты как на одно из основных звеньев патогенеза заболевания. В настоящее время базовым препаратом, положительно влияющим на мукоцилиарный клиренс у пациентов, страдающих МВ, является дорназа альфа (Пульмозим), которую с успехом применяют в большинстве стран мира. Созданный для больных МВ, этот препарат занял одно из важнейших мест в рутинной терапии. Безоговорочное прочное лидерство дорназы альфа среди средств, улучшающих реологические свойства мокроты, обусловлено не только уникальными муколитическими свойствами, но и доказанным активным противовоспалительным и антибактериальным эффектом. В итоге уменьшается вклад деструктивного компонента легочной ткани при воспалении.

Клиническая эффективность и безопасность Пульмозима продемонстрирована в большом числе исследований, выполненных за последние 20 лет [18–23]. Проведенное 15 лет назад исследование PEIT (Pulmozyme Early Intervention Trial) ставило своей задачей выяснить, может ли раннее назначение дорназы альфа протективно влиять на бронхолегочную систему у пациентов с незначительными нарушениями функции легких (ФЖЕЛ  $\geq$  70% должного), но доказанным воспалительным процессом. В исследование были включены дети в возрасте 6–10 лет. Оно проводилось в 12 странах (49 центров), имело характер рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого и продолжалось в течение 2 лет. Результатом стало стойкое длительное улучшение показателей спирометрии (ОФВ<sub>1</sub> и средней объемной скорости кровотока, СОС<sub>25–75</sub>) и достоверное уменьшение риска развития первого обострения [18]. Аналогичные результаты

по улучшению функции легких, снижению обсеменности бронхиального дерева патологическими микроорганизмами, улучшению клинического статуса пациентов были показаны в ряде других исследований продолжительностью от 2 нед до 4 лет как у взрослых, так и у детей старше 2 лет (как при ингаляции 1 раз/сут, так и при двукратном применении препарата; как у пациентов с сохранной функцией легких, так и у больных со значительно сниженными показателями респираторной функции) [18–23]. Применение дорназы альфа снижает частоту респираторных расстройств, госпитализаций, длительность курсов внутривенной антибактериальной терапии. Необходимо отметить, что побочные явления и непереносимость препарата встречаются очень редко. По данным регистра США, их частота составляет не более 0,38% [24].

Таким образом, для оптимизации терапии МВ необходимы раннее назначение дорназы альфа больным, идентифицированным при неонатальном скрининге, преимущество терапии при переходе во взрослую сеть, а также увеличение кратности ингаляций до 2 раз/сут при тяжелом течении бронхолегочного процесса. Двукратное применение Пульмозима, по данным M. Hodson, снижает частоту развития обострений бронхолегочного процесса на 37% (однократное — на 28%) [21]. Препарат абсолютно необходим взрослым пациентам, поскольку оказывает эффективное воздействие на все патогенетические звенья хронического воспалительного процесса (обструкцию, инфекцию, воспаление) [6, 25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали отсутствие взаимосвязи между основными клиническими характеристиками (антропометрическими, функциональными, микробиологическими, частотой развития осложнений) взрослых больных МВ и возрастом первой постановки диагноза. По всей вероятности, это связано с принципиальными различиями в генетическом профиле исследуемых групп, что повлияло не только на возраст установления диагноза, но и на соматический статус.

Необходимо создать адекватный эпидемический режим наблюдения и лечения больных МВ в России с соблюдением международных правил изоляции их друг от друга.

Несмотря на включение МВ в Национальную программу неонатального скрининга в России, следует помнить о значительном числе больных МВ, которые родились до 2006 г., и которым не была проведена своевременная диагностика заболевания. Следует продолжать планомерный поиск этих пациентов в группах риска как среди детей, так и среди взрослых индивидуумов, используя современные методы диагностики, включая генетические [1]. Целесообразно освещать проблему МВ в программах обучения студентов медицинских университетов, на курсах последипломного образования педиатров, неонатологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, эндокринологов и хирургов.

## REFERENCES

1. Mukovistsidoz. Sovremennyye dostizheniya i aktual'nyye problemy. Metodicheskiye rekomendatsii [Mucoviscidosis. Modern Achievements and Actual Problems. Methodical Recommendations]. The 4th ed., rev. and enl. Ed. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. M.: 4TE Art. 2011. 124 p.
2. Krasovskiy S. A. Osteoporoz u vzroslykh bol'nykh mukovistsidozom [Osteoporosis in Adult Cystic Fibrosis Patients]. Synopsis of thesis for the degree of Candidate of Medical Science. M. 2012. 26 p.
3. Schechter M. Variability of clinical course in cystic fibrosis. In: Cystic fibrosis. Third edn. M. Hodson, G. Duncan, A. Bush (eds). London: Edward Arnold (Publishers) Ltd. 2007. P. 87–95.
4. Doull I.J.M., Ryley H.C., Weller P. Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 31: 363–366.
5. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2012 Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation. Bethesda, Md, USA. 2013. www.cff.org
6. Krasovskiy S.A., Amelina Ye.L., Chernyak A.V., Nikonova V.S., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Chistyakova V.P., Samoylenko V.A., Semykin S.Yu., Simonova O.I., Petrova N.V., Gorinova Yu.V., Chuchalin A.G. *Terapevticheskii Arkhiv — Therapeutic Archive.* 2012; 3: 54–58.
7. Doring G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. For the Consensus Study Group. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3: 67–91.
8. Farrell P., Shen G., Kosciak R.E., Bruns W.T., Splaingard M., Mischler E.H. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 963–969.
9. Farrell P.M., Kosorok M.R., Rock M.J., Laxova A., Zeng L., Lai H.C., Hoffman G., Laessig R.H., Splaingard M.L. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics.* 2001; 107: 1–13.
10. Krasovskiy S.A. Nikonova V.S., Kashirskaya N.Yu., Kondrat'yeva Ye.I., Chernyak A.V., Kapranov N.I., Amelina Ye.L., Sherman V.D., Samoylenko V.A., Voronkova A.Yu., Shabalova L.A., Simonova O.I., Usacheva M.V., Chernikov V.V. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2013; 12 (1): 17–23.
11. Dijk F.N., McKay K., Barzi F., Gaskin K.J., Fitzgerald D.A. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch. Dis. Child.* 2011; 96 (12): 1118–1123.
12. Conway S.P., Brownlee K.G., Peckman D.G. Cystic fibrosis in children and adults. The Leeds method of management. Revised edn., number 7. St. James and Seacroft University Hospitals. Leeds Teaching Hospital Trust, Beckettstreet, Leeds, UK. 2008. P. 130–141.
13. Castellani C., Cuppens H., Macek Jr., Cassiman J.J., Kerem E., Durie P., Tullis E., Assael B.M., Bombieri C., Brown A., Casals T., Claustres M., Cutting G.R., Dequeker E., Dodge J., Doull I., Farrell P., Ferec C., Girodon E., Johannesson M., Kerem B., Knowles M., Munck A., Pignatti P.F., Radojkovic D., Rizzotti P., Schwarz M., Stuhmann M., Tzetzis M., Zielenski J., Elborn J.S. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7: 179–186.
14. Krasovskiy S.A., Amelina Ye.L., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu., Nikonova V.S., Voronkova A.Yu., Kondrat'yeva Ye.I., Samoylenko V.A., Sherman V.D., Kapranov N.I., Usacheva M.V., Naumenko Zh.K., Gorinova Yu.V., Chuchalin A.G. *Pul'monologiya — Pulmonology.* 2013; 2: 27–32.
15. Krasovskiy S.A., Petrova N.V., Stepanova A.A., Usacheva M.V., Samoylenko V.A., Amelina Ye.L., Nikonova V.S. *Pul'monologiya — Pulmonology.* 2012; 6: 5–11.
16. Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): 29–36.
17. Boyce J.M., Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm. Rep.* 2002; 51: 1–45.
18. Quan J.M., Tiddens H.A.W.M., Sy J.P., McKenzie S.G., Montgomery M.D., Robinson P.J., Wohl M.E., Konstan M.W. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *J. Pediatr.* 2001; 139: 813–820.
19. Shah P.L., Conway S., Scott S.F., Rainisio M., Wildman M., Stableforth D., Hodson M.E. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *Respiration.* 2001; 68: 160–164.
20. Hodson M.E., McKenzie S., Harms H.K., Koch C., Mastella G., Navarro J., Strandvik B. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2003; 36 (5): 427–432.
21. Hodson M.E., Shah P.L. DNase trials in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1786–1791.
22. Harms H.K., Matouk E., Tournier G., von der Hardt H., Weller P.H., Romano L., Heijerman H.G., Fitzgerald M.X., Richard D., Strandvik B., Kolbe J., Kraemer R., Michalsen H. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 26: 155–161.
23. Shah P.L., Bush A., Canny G.J., Colin A.A., Fuchs H.J., Geddes D.M., Johnson C.A.C., Light M.C., Scott S.F., Tullis D.E., De Vault A., Wohl M.E., Hodson M.E. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: A short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 954–958.

24. McKenzie S.G., Chowdhury S., Strandvik B., Hodson M.E. Dornase-alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (10): 928–937.

25. George P.M., Bilton D., Hodson M.E., Bilton D., Cullinan P., Hodson M.E., Simmonds N.J. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ.* 2011; 342: 1008.