

С.А. Красовский<sup>1</sup>, В.С. Никонова<sup>2</sup>, Н.Ю. Каширская<sup>2</sup>, Е.И. Кондратьева<sup>2</sup>, А.В. Черняк<sup>1</sup>,  
Н.И. Капранов<sup>2</sup>, Е.Л. Амелина<sup>1</sup>, В.Д. Шерман<sup>3</sup>, В.А. Самойленко<sup>1</sup>, А.Ю. Воронкова<sup>2</sup>,  
Л.А. Шабалова<sup>2</sup>, О.И. Симонова<sup>4,5</sup>, М.В. Усачева<sup>1</sup>, В.В. Черников<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НИИ пульмонологии ФМБА, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

## Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области

### Контактная информация:

Красовский Станислав Александрович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА

Адрес: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, тел.: (495) 465-74-15, e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

Статья поступила: 25.12.2012 г., принята к печати: 01.02.2013 г.

**Цель исследования:** оценить клинико-генетические, микробиологические и функциональные особенности больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области на 31.12.2010 г. **Участники и методы исследования:** было обследовано 359 пациентов. Средний возраст составил  $12,1 \pm 9,6$  лет (0,2–43,2), медиана — 11,0 (16,0) лет. Доля взрослых (больных старше 18 лет) — 30,6%. Медиана возраста при постановке диагноза — 1,0 (5,0) года; 3,8% общего числа больных (12,4% от числа взрослых) диагноз был поставлен во взрослом возрасте. Был проведен генетический скрининг на предмет наличия мутаций муковисцидоза и микробиологическое исследование отделяемого нижних дыхательных путей. **Результаты:** частота самой распространенной мутации в мире — F508del — составила 52,96%, также отмечалась относительно высокая встречаемость «мягких» генотипов среди взрослых больных. В структуре микробиологического профиля дыхательных путей обращала на себя внимание высокая доля инфицирования *Burkholderia cepacia complex* (8,7%). Установлено значительное повышение частоты развития пневмоторакса, кровохарканья, гипоксемической дыхательной недостаточности и сахарного диабета с гипергликемией натощак, в то время как встречаемость цирроза печени с портальной гипертензией между группами взрослых и детей сравнима. **Выводы:** больные муковисцидозом Москвы и Московской области имеют ряд клинико-генетических и микробиологических особенностей по сравнению с пациентами других регионов Российской Федерации и ряда западных стран.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, Москва и Московская область, регистр, возрастные особенности, дорназа альфа.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 17–23)

S.A. Krasovskii<sup>1</sup>, V.S. Nikonova<sup>2</sup>, N.Yu. Kashirskaya<sup>2</sup>, E.I. Kondrat'eva<sup>2</sup>, A.V. Chernyak<sup>1</sup>, N.I. Kapranov<sup>2</sup>,  
E.L. Amelina<sup>1</sup>, V.D. Sherman<sup>3</sup>, V.A. Samoilenko<sup>1</sup>, A.Yu. Voronkova<sup>2</sup>, L.A. Shabalova<sup>2</sup>, O.I. Simonova<sup>4,5</sup>,  
M.V. Usacheva<sup>1</sup>, V.V. Chernikov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> SRI of Pulmonology of FMBA, Moscow, Russian Federation

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

<sup>3</sup> Pediatric Municipal Clinical Hospital № 13 named after N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Clinical and genetic, microbiological and functional characteristics of Moscow and Moscow region patients with cystic fibrosis

**Aim:** to assess clinical and genetic, microbiological and functional characteristics of patients with cystic fibrosis living in Moscow and Moscow region as of January 31, 2010. **Patients and methods:** 359 patients were examined. Mean age was  $12,1 \pm 9,6$  years old (0,2–43,2), median age — 11,0 (16,0) years. Adult rate (patients older than 18 years old) was 30,6%. Median age at the moment of diagnosis confirmation was 1,0 (5,0) years; 3,8% of all patients (12,4% of adults) were diagnosed in adulthood. Genetic screening for the purpose of cystic fibrosis mutations detection and microbiological assay of lower respiratory tract discharge were performed. **Results:** the prevalence of the most common mutation in the world — F508del — was 52,96%, a relatively high frequency of «mild» genotypes was observed among adult patients. Interestingly, a high percentage of *Burkholderia cepacia complex* (8,7%) in the structure of microbiological pattern of the respiratory tract was noted. A significant increase of pneumothorax, haemoptysis, hypoxemic respiratory failure and diabetes mellitus with fasting hyperglycemia frequency was established, while hepatocirrhosis with portal hypertension prevalence was comparable between adults and patients. **Conclusions:** patients with cystic fibrosis from Moscow and Moscow region have a number of clinical and genetic and microbiological special features in comparison to patients from other regions of Russian Federation and certain western countries.

**Key words:** cystic fibrosis, Moscow and Moscow region, registry, age characteristics, dornase alfa.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 17–23)

## ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) относится к заболеваниям, существенно снижающим качество и продолжительность жизни пациентов. Эта нозология обусловлена мутацией гена *МВТР* (муковисцидозный трансмембранный регулятор), приводящей к нарушению работы хлорного канала, локализованного в апикальной мембране клеток экзокринных желез. В результате продуцируемый секрет меняет свои физико-химические свойства, что приводит к цепи патологических реакций в разных органах: в поджелудочной железе — к аутолизу ткани вследствие блокады протоков железы вязким секретом с развитием фиброзно-кавернозного панкреатита; в дыхательных путях — к раннему присоединению инфекции с развитием картины гнойного, а в последующем и гнойно-обструктивного бронхита и дыхательной недостаточности; в печени — к развитию внутрипеченочного канальцевого холестаза и нарушению литогенности желчи; в семявыносящих протоках — к их обтурации с развитием обструктивной азооспермии и бесплодия.

В странах, где частота МВ достаточно высока, существуют Национальные регистры больных муковисцидозом [1–6]. Необходимость в ведении Регистра на общенациональном уровне очевидна: это, прежде всего, оптимизация данных и унифицирование важнейшей клинической информации о пациентах с МВ. Результат создания и ежегодного анализа данных Регистра — в понимании следующих важнейших эпидемиологических показателей: числа больных, в т.ч. умерших, численности по различным регионам внутри страны, возраста пациентов, их распределения по полу. Итогом такой оценки является показатель выживаемости (медиана выживаемости Каплана–Мейера), которую можно рассчитывать как по стране в целом, так и по каждому региону в отдельности. Именно выживаемость характеризует эффективность лечебных и организационных мероприятий, проводимых за определенный период времени. Оценка динамики медианы выживаемости, сравнение этого показателя между регионами внутри страны, а также с другими государствами мира помогают в оптимизации тактики длительного ведения больных МВ [7]. Не менее важной представляется оценка некоторых клинических показателей, отображаемых в регистре: частоты различных легочных и внелегочных осложнений, генетического статуса, социального и семейного положения, уровня образования, наличия вредных привычек, объема медикаментозных и реабилитационных мероприятий.

В Российской Федерации (РФ) общенациональный регистр больных МВ находится на стадии формирования, в связи с этим актуальным представляется анализ данных больных МВ, проживающих в отдельных субъектах РФ.

**Цель исследования:** установить особенности клинического течения заболевания в разные возрастные периоды на примере больных муковисцидозом в Москве и Московской области.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

На 31.12.2010 г. в Москве и Московской области состояло на учете 359 пациентов (183 мужского и 176 женского пола) с подтвержденным диагнозом МВ, установленным на основании клинической картины и данных положительной потовой пробы и/или генетического исследования. Больные наблюдались в Московском центре муковисцидоза на базе Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова, в Российской детской

клинической больнице, Научном центре здоровья детей РАМН и ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России.

## Методы исследования

Ретроспективному анализу были подвергнуты выписки из амбулаторных карт и стационаров.

Оценивали следующие клинические данные: возраст установления диагноза, уровень хлоридов пота при проведении потового теста, наличие легочных (пневмоторакс, гипоксемическая дыхательная недостаточность, кровохарканье/легочное кровотечение) и внелегочных осложнений (сахарный диабет с гипергликемией натощак, меконеальный илеус в анамнезе).

Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали у пациентов старше 6 лет в соответствии с критериями ERS/ATS, оценивали объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ) и форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) как процент должных величин. При наличии в медицинской документации данных о нескольких спирометрических исследованиях в анализ включали то исследование, где были получены максимальные величины.

Изменение или сохранение функции поджелудочной железы оценивалось на основании клинических симптомов (наличие или отсутствие стеатореи), копрограммы и/или эластазы-1 кала. Панкреатической недостаточностью считали наличие в копрограмме достаточного количества нейтрального жира и/или содержания эластазы-1 менее 200 мкг/г. Насыщение гемоглобина кислородом определяли методом пульсоксиметрии после достаточного отдыха в положении сидя с помощью пульсоксиметра «Nonin» (США).

Генетическое исследование на поиск мутаций МВ было выполнено большинству пациентов. Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови осуществляли с помощью набора реактивов для выделения «DNAPrep100» («DIAtomTM», Россия) по протоколу производителя. Для исследования 11 инсерционно/делеционных мутаций (*CFTR* *dele2,3*, *F508del*, *I507del*, *1677delTA*, *2143delT*, *2184insA*, *394delTT*, *3821delT*, *L138ins*, *604insA*, *3944delTG*) использовали методику мультиплекной амплификации. Для регистрации 7 точковых мутаций (*G542X*, *W1282X*, *N1303K*, *R334W* и *3849 + 10kbC > T*, *S1196X*, *621+1G > T*, *E92K*) использовали метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией. Нескольким больным было проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования на приборе фирмы «Applied Biosystems» (Япония–США) согласно протоколу производителя. Определяли аллельную частоту всех обнаруженных мутаций, а также идентифицировали степень «тяжести» генотипа: для «тяжелого» обязательно наличие мутации I–III класса, для «мягкого» — хотя бы одной мутации IV–V класса.

Исследовали также микробиологический «профиль» нижних дыхательных путей. Под хроническим инфицированием респираторного тракта понимали частоту высева патологической флоры, соответствующую критериям центра МВ в г. Лидс (Великобритания). Учитывали объем терапии следующими лекарственными препаратами: дорназой альфа, ингаляционными антибиотиками, бронхолитиками, панкреатическими ферментами и препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

Был проведен сравнительный анализ вышеперечисленных клинико-генетических, функциональных, микробиологических данных, а также объема медикаментозного лечения между группой взрослых и детей.

### Статистическая обработка данных

Обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS (SPSS Inc., США). Анализ данных изучали на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применяли *t*-критерий Стьюдента или *U*-критерий Манна–Уитни. Для оценки различий категориальных переменных в подгруппах использовали критерий  $\chi^2$  или точный метод Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастная структура пациентов представлена на рис. 1. Средний возраст детей составил  $12,1 \pm 9,6$  лет (0,2–43,2), медиана возраста — 11,0 (16,0) лет. Доля взрослых (больных старше 18 лет) — 30,6%. Медиана возраста установления диагноза — 1,0 (5,0) лет; 3,8% общего числа больных (12,4% от числа взрослых) диагноз был поставлен во взрослом возрасте (рис. 2).

Рис. 1. Возрастная структура больных

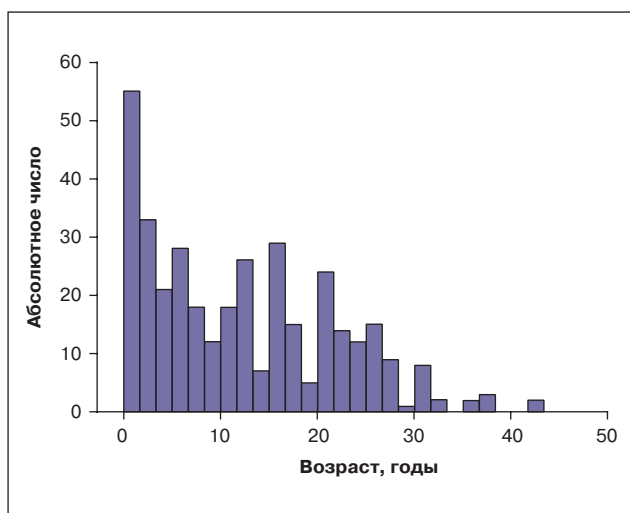
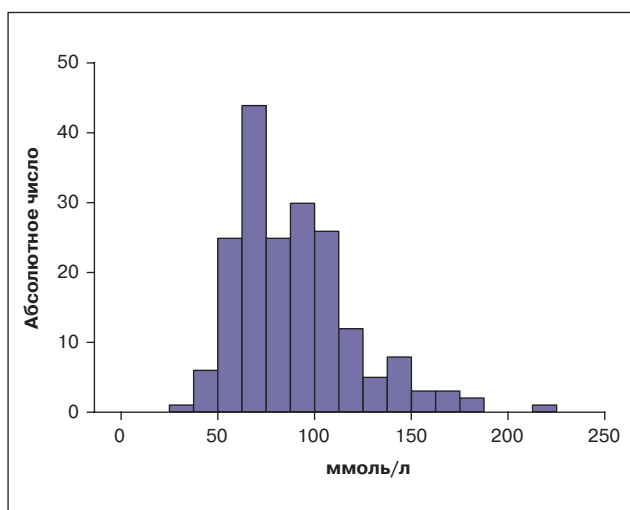


Рис. 3. Хлориды пота при установлении диагноза



Среднее содержание хлоридов пота при проведении потового теста во время постановки диагноза —  $88,8 \pm 30,3$  ммоль/л (рис. 3).

Аллельная частота мутаций MB с встречаемостью более 0,5% в целом по группе представлена в порядке убывания в табл. 1. Также были обнаружены более редкие мутации с частотой менее 0,5%: 394delTT, 3821delT, Y569H, W1282R, 604insA, R1162X, S466X, K710X, D579Y, S1159P, 3677insTAAA, G461E, D572N, R553X, 2789+5G > A, Q493R, 4015delA, 3272–16T > A, G85E. Общая частота идентифицированных аллелей составила 86,5%. Отмечена достоверно большая встречаемость «мягких» генотипов у взрослых: 21,4% по сравнению с детьми, у которых она составила 3,1% ( $p < 0,001$ ).

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта установлено проградентное снижение с возрастом инфицирования *Staphylococcus aureus* и симметричное возрастание частоты высева грамотрицательной флоры. Отмечено, что в некоторые возрастные периоды (в частности, в возрасте 18–24 лет) имеет место очень высокая частота развития инфекции, вызванной *B. ceracia complex* (рис. 4). В общем по группе

Рис. 2. Структура возраста установления диагноза

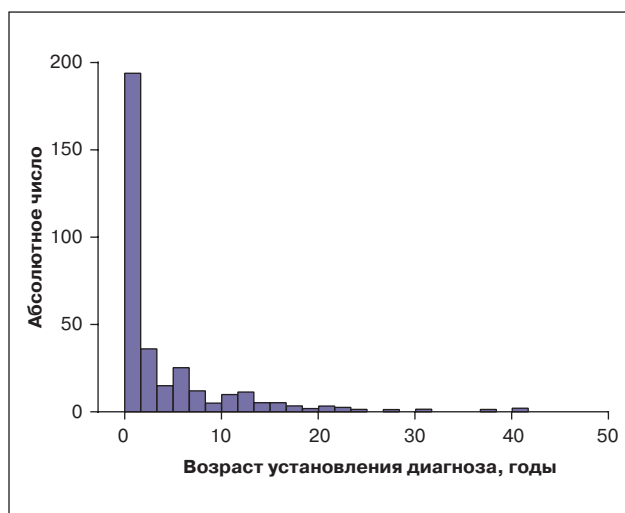
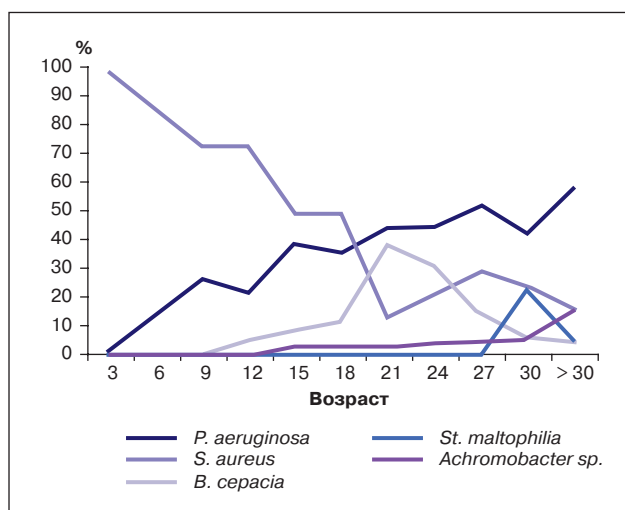


Рис. 4. Микробиологический профиль в зависимости от возраста



**Таблица 1.** Аллельная частота мутаций с встречаемостью > 0,5% (n = 338)

Мутация	Аллельная частота, %
F508del	52,96
CFTRdele2,3	9,02
3849+10 kb C>T	3,25
2184insA	2,36
W1282X	2,22
2143delT	1,92
N1303K	1,48
1677delTA	1,33
G542X	1,18
E92K	1,18
L138ins	0,88
S1196X	0,88
R334W	0,59

частота инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в порядке убывания: *S. aureus* в монокультуре — 59,7%, *Pseudomonas aeruginosa* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* — 27,8%, *B. ceracia complex* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* и/или другой грамотрицательной флорой — 8,7%, *Achromobacter sp.* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* и/или *P. aeruginosa* — 2,4%, *Stenotrophomonas maltophilia* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* и/или *P. aeruginosa* — 1,4%.

Средние показатели ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ у взрослых составили 57,3 ± 27,1 и 76,4 ± 23,9% должного, соответственно, что достоверно ниже чем у детей, где они были равны

81,8 ± 19,5 и 85,9 ± 17,6% должного, соответственно ( $p < 0,001$  и  $p = 0,004$ ).

Сравнительный анализ частоты осложнений представлен в табл. 2. Частота различных осложнений представлена в порядке убывания: цирроз печени с портальной гипертензией — 5,6%, меконеальный илеус в анамнезе — 5,3%, сахарный диабет с гипергликемией натощак — 4,5%, кровохарканье/легочное кровотечение — 3,6%, гипоксемическая дыхательная недостаточность — 2,2%, пневмоторакс в течение последнего года — 2,0%.

Объем медикаментозной терапии приведен в табл. 3.

Впервые в России проведен анализ клинико-генетических, микробиологических и функциональных данных большой выборки больных МВ, проживающих в одном регионе. Подобное исследование было проведено И.К. Ашеровой, которая проанализировала больных МВ в Ярославской области [8]. Однако большая разница в плотности населения московского и ярославского региона предопределила значительно меньшее число больных в вышеуказанной работе, где оно составило 53 человека. Территориальная близость расположения Москвы и Ярославля, а также тесное сотрудничество в научной и клинической сфере между центрами в определенной мере объяснили сходство некоторых основных данных. Это касается таких важнейших показателей, как средний возраст по группе, возраст установления диагноза, частота встречаемости F508del и доля больных, инфицированных *P. aeruginosa* (в ярославском центре — 43,4 и 30,2%, соответственно). С другой стороны, более раннее по времени создание московских центров и, соответственно, накопление большего опыта, а также бесперебойное лекарственное обеспечение в Москве в последние годы привело к несколько лучшим результатам, полученным в нашем исследовании. Так, в частности, доля взрослых пациентов в исследовании И.К. Ашеровой была равна 22,7%, что почти на 1/3 меньше, чем в настоящей работе. Меньшая доля взрослых предопределила в т.ч. и мень-

**Таблица 2.** Частота различных осложнений заболевания в зависимости от возраста

Осложнение	До 18 лет	Старше 18 лет	p
Сахарный диабет с нормогликемией натощак, %	1,2	11,8	< 0,001
Цирроз печени с портальной гипертензией, %	5,2	6,4	NS
Меконеальный илеус в анамнезе, %	7,2	0,9	< 0,001
Пневмоторакс в течение 2010 г., %	0,8	4,5	< 0,001
Кровохарканье/легочное кровотечение, %	1,2	9,1	< 0,001
Гипоксемическая дыхательная недостаточность, %	0	7,3	< 0,001

Примечание. NS — статистически не значимо.

**Таблица 3.** Объем медикаментозной терапии в зависимости от возраста

Лекарственные средства	До 18 лет	Старше 18 лет	p
Дорназа альфа, %	96,4	95,4	NS
Бронхолитики, %	42,2	81,2	< 0,001
Ингаляционные антибиотики, %	32,4	52,7	< 0,001
Панкреатические ферменты, %	96,5	86,4	< 0,001
Препараты урсодезоксихолевой кислоты, %	95,7	92,7	NS

Примечание. NS — статистически не значимо.

Лучше дышать!  
Меньше болеть!  
Легче жить!



## Уникальный муколитик для базисной терапии муковисцидоза

- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания<sup>1</sup>
- Снижает риск возникновения инфекции дыхательных путей<sup>1</sup>
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов<sup>2</sup>
- Снижает обсемененность мокроты *St.aureus* и *Ps.aeruginosa*<sup>3</sup>

**Показания:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов с показателем ФЖЕЛ не менее 40% от нормы. Пульмозим может применяться для лечения больных некоторыми хроническими заболеваниями легких (бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, врожденный порок развития легких у детей, хронические пневмонии, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких и др.), если по оценке врача муколитическое действие дорназы альфа обеспечивает преимущества для пациентов. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период кормления грудью. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. **Условия хранения:** Список Б. Хранить при температуре 2-8°С, в защищенном от света и недоступном для детей месте. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Пульмозим.** РУ П N014614/01 от 23.08.2010.

<sup>1</sup> J. M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139: 813-820

<sup>2</sup> K. Paul et al. Am J Respir Crit Care Med 2004, vol.169: 719-725

<sup>3</sup> Капранов Н.И. и др. Муковисцидоз. Методические рекомендации. Москва, 2005



ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.Хосфманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031 Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)



шую выживаемость у пациентов ярославского центра (26,8 лет), в то время как у московских больных она составила 35,7 лет [9].

При сравнении результатов с данными регистров больных МВ западных стран оказалось, что в московском регионе по ряду показателей отмечается значительное отставание от развитых стран мира. Прежде всего это касается взрослых пациентов, что связано с ежегодным пополнением списка государств, где число взрослых пациентов превышает число детей. В нашей же работе эта доля составила только 30,6%. Тесно связан с долей взрослых и средний возраст пациентов в регионе: и в нашем исследовании, и в работе И. К. Ашеровой он оказался значительно ниже показателей западных регистров. Так, в Великобритании (2010) медиана возраста равна 17 годам, во Франции (2009) — 16, в Канаде (2010) — 20, в Австралии (2009) — 17,6, в Ирландии (2010) — 19 [2–6]. Причиной таких различий в возрастных показателях явилось значительно более раннее начало комплексной работы с МВ в этих странах.

Определение аллельной частоты мутаций *MBTP* в московском и ярославском регионах продемонстрировало некоторые особенности по сравнению с результатами генетического исследования пациентов западных стран. Меньшая частота встречаемости *F508del* соотносится с данными предыдущих работ, показывающих более низкую встречаемость указанной мутации на территории России, что определяется вектором ее распределения с северо-запада на юго-восток [10]. Среди других особенностей генетического профиля российских больных можно выделить относительно высокую частоту обширной делеции, захватывающей 2-й и 3-й экзон, т.н. славянской мутации, аллельная частота которой среди ярославских и московских пациентов составила 4,72 и 9,02%, соответственно. К частым мутациям в центральной России можно отнести намного реже встречающиеся в западной и центральной Европе мутации со сдвигом рамки считывания: *2184insA* и *2143delT*, суммарная аллельная частота которых составила более 4%. Следствием определенных миграционных процессов стала относительно высокая встречаемость мутации *W1282X*, являющейся этнической для евреев ашкенази. Среди других мутаций, характерных для определенных народностей и этносов, можно выделить *1677delTA*, встречающуюся только у жителей Кавказа, и *E92K* — т.н. чувашскую мутацию. Как существенный успех отечественных генетиков, стоит выделить выявление мутации *E92K*. Это событие не только открыло тайну «скрытой» мутации среди чувашей [11], но и позволило улучшить идентификацию мутаций в других регионах, ярким примером чего служит аллельная частота более 1% среди московских больных. Необходимо отметить, что намного реже эта мутация встречается у татар или других тюркских народностей. Важной особенностью генетического профиля больных МВ в РФ можно считать относительно высокую встречаемость «мягких» мутаций: их суммарная аллельная частота в нашем исследовании составила 7,5%. Учитывая, определенное число пациентов с отсутствием панкреатической недостаточности, т.е. со сформированным «мягким» фенотипом и невыявленными второй или обеими мутациями, можно предположить, что суммарная аллельная частота «мягких» мутаций приближается или превышает 10%. Такая частая встречаемость указанных мутаций может предопределять относительно частую гиподиагностику МВ в центральной России. Именно поздним диагнозом (зачастую во взрослом возрасте), а также

лучшей выживаемостью пациентов с «мягким» генотипом объясняется более высокая встречаемость этих генотипов среди взрослых больных.

Результаты оценки встречаемости основных патогенов дыхательных путей сопоставимы с данными Регистров западных стран, которые демонстрируют неуклонное повышение с возрастом частоты инфицирования грамотрицательной флорой и симметричное снижение колонизации *S. aureus*. В нашем исследовании установлена также высокая частота инфекции, обусловленной *B. ceratia complex*, которая оказалась в несколько раз выше, чем в большинстве стран Европы, Северной Америки и Австралии. Это вызывает определенную тревогу в связи с тем, что именно данная инфекция ассоциируется с более быстрой деградацией легочной функции, а в ряде случаев — со стремительным ухудшением состояния и развитием т.н. сепатия-синдрома, сопровождающегося высокой летальностью.

Результаты сравнительного анализа клинико-функциональных данных, частоты осложнений, а также объема медикаментозного лечения между группой взрослых и детей говорят о прогредиентном ухудшении общесоматического состояния. С одной стороны, это более низкие показатели респираторной функции, более высокая частота пневмоторакса, легочного кровохарканья и гипоксемической дыхательной недостаточности, с другой — значительно возросшая частота сахарного диабета. Примечательным является факт отсутствия достоверных различий в частоте развития цирроза печени с портальной гипертензией между взрослыми и детьми. Вероятно, это говорит о том, что цирроз печени с портальной гипертензией в подавляющем большинстве случаев не развивается у взрослых, а почти всегда является следствием его возникновения в детском возрасте и переходом пациентов уже с этим осложнением через рубеж 18-летия. Другая важная особенность — достоверно меньшее число больных среди взрослых, которые в анамнезе перенесли меконеальный илеус. Вероятно, это можно объяснить тем, что данные пациенты имеют более тяжелый общесоматический статус и, соответственно, более низкую выживаемость. С другой стороны, только с открытием в 1991 г. первых московских детских центров МВ можно связать более профессиональное лечение этого тяжелого жизнеугрожающего осложнения первых дней жизни. В связи с вышесказанным только в 2010 г. первый пациент при достижении взрослого возраста перешел под наблюдение терапевтов.

Более выраженное поражение легких и большая частота инфицирования *P. aeruginosa* предопределили более частое применение бронхолитиков и ингаляционных антибиотиков среди взрослых больных.

Неотъемлемой частью комплексного лечения подавляющего большинства как детей так и взрослых является терапия дорназой альфа (Пульмозим производителем компанией Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). Почти 100% применение препарата у пациентов всех возрастных групп в нашей работе обусловлено, во-первых, высокой клинической эффективностью, во-вторых, хорошей переносимостью, в-третьих, высокой доступностью (дорназа альфа включена в федеральную программу «7 нозологий»), что позволило ряду пациентов применять данный препарат дважды в сутки. Высокая клиническая эффективность дорназы альфа определяется не только уникальными муколитическими свойствами, но и противовоспалительным действием. По данным клинических исследований, терапия дорназой альфа (1 или 2 раза в сут) уменьшала число пациентов, у которых разви-

вались предусмотренные протоколом инфекции дыхательных путей, требующие парентерального введения антибиотиков. По сравнению с получавшими плацебо, у пациентов, лечившихся Пульмозимом 1 или 2 раза в сут, частота инфекций дыхательных путей снизилась на 22 и 34%, соответственно (на основании относительных рисков 0,78 и 0,66 по сравнению с плацебо при сравнении приема препарата 1 и 2 раза в сут, соответственно) [17]. Применение дорназы альфа доказанно улучшает функцию легких, нутритивный статус, снижает обсемененность бронхиального дерева патологической микрофлорой 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 (от 1 до 4 лет). Была продемонстрирована эффективность во всех возрастных группах и при различной степени снижения показателей спирометрии [12–14]. Улучшение функции легких при начале терапии дорназой альфа развивается очень быстро. Так, в исследовании с участием 181 пациента (дети в возрасте  $\geq 8$  лет и взрослые), проведенном в США, было показано улучшение показателей ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ уже через 10 дней терапии исследуемым препаратом. Среднее значение ОФВ<sub>1</sub> уве-

личилось с 10 до 15% ( $p < 0,001$ ), а ФЖЕЛ — с 10 до 12% ( $p < 0,001$ ) [15]. Если у пациентов с МВ наблюдается отсутствие или минимальное улучшение ОФВ<sub>1</sub> в течение первых 2 нед терапии дорназой альфа, лечение не следует прерывать, поскольку у таких больных было отмечено снижение риска развития инфекций дыхательных путей и необходимости в парентеральной терапии антибиотиками на фоне лечения данным препаратом [16]. Важно подчеркнуть, что для достижения стойкого клинического улучшения терапия дорназой альфа должна быть ежедневной и постоянной [17]. Именно с внедрением этого препарата в ежедневную терапию больных в последние 15–20 лет большинство специалистов связывают рост выживаемости больных МВ [7, 18].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные МВ Москвы и Московской области имеют ряд клинико-генетических и микробиологических особенностей по сравнению с пациентами других регионов РФ и ряда западных стран.

Взросление больного МВ сопровождается снижением респираторной функции, сменой микрофлоры дыхательных путей на более агрессивную, нарастанием частоты бронхолегочных и желудочно-кишечных осложнений.

*В рамках выполнения научно-исследовательских работ по соглашению № 8826 от 14.11.2012 на выполнение гранта ФЦП «Роль цитокинов в развитии местного и системного воспаления при муковисцидозе. Молекулярно-генетическое исследование» (научно и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг., номер заявки 2012-1.5-14-000-1016-7454, мероприятие 1.5).*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2011. Ann. Data Report. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA. 2012. www.cff.org (дата последнего обращения: 24.12.2012).
2. UK CF Registry. Ann. Data Report 2010. Cystic Fibrosis Trust 2010. www.cftrust.org.uk (дата последнего обращения: 24.12.2012).
3. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2010. www.cysticfibrosis.ca (дата последнего обращения: 24.12.2012).
4. Cystic fibrosis in Australia 2009. 12th Ann. Report from the Australian Cystic Fibrosis Data Registry. www.cysticfibrosisaustralia.org.au (дата последнего обращения: 24.12.2012).
5. Cystic Fibrosis Registry of Ireland Annual Report 2010. Woodview House, University College Dublin Belfield, Dublin 4, Ireland. www.cfri.ie
6. French Cystic Fibrosis Registry. Ann. Data Report 2009. www.vaincrelamuco.org (дата последнего обращения: 24.12.2012).
7. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология*. 2012; 3: 79–86.
8. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 3: 96–100.
9. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Муковисцидоз взрослых: увеличение выживаемости больных в Москве и Московской области. *Тер. архив*. 2012; 3: 54–58.
10. Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2009. 42 с.
11. Голубцова О.И., Красовский С.А., Кожевникова С.Л., Капранов Н.И. Клинические особенности поражения органов дыхания у детей с муковисцидозом в Чувашской республике. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012; 11 (4): 54–59.
12. Shah P.L., Conway S., 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.
13. Hodson M.E., McKenzie S., Harms H.K. et al. 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.
14. Harms H.K., Matouk E., Tournier G. et al. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 26: 155–161.
15. 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.
16. Hodson M.E. Aerosolized dornase alfa (rhDNase) for therapy of cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 70–74.
17. 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.
18. George P.M., Bilton D., Hodson M.E. et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011; 342: 1008.