

Н.А. Ильенкова, В.В. Чукунов

## ДИНАМИКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗА 1998–2016 гг.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»,  
г. Красноярск, РФ

**Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание, которое характеризуется полиорганным поражением, имеет тяжелое течение и неблагоприятный прогноз. Цель исследования: определение динамики выживаемости больных МВ в Красноярском крае за период 1998–2016 гг. Проведен ретроспективный анализ динамики продолжительности жизни 96 детей с МВ, кото-**

### **Контактная информация:**

**Ильенкова Наталья Анатольевна** – д.м.н., проф.,  
зав. каф. детских болезней с курсом  
ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный  
медицинский университет им. проф.  
В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ  
**Адрес:** Россия, 660022, г. Красноярск,  
ул. Партизана Железняка, 1  
**Тел.:** (391) 264-09-61, **E-mail:** ilenkova1@mail.ru  
Статья поступила 23.01.17,  
принята к печати 21.03.17.

### **Contact Information:**

**Ilyenkova Natalia Anatolyevna** – Ph.D., prof., Head  
of Pediatric Diseases Department, Krasnoyarsk State  
Medical University named after prof.  
V.F. Voino-Yasenetsky  
**Address:** Russia, 660022, Krasnoyarsk,  
Partizana Zheleznyaka str., 1  
**Tel.:** (391) 264-09-61, **E-mail:** ilenkova1@mail.ru  
Received on Jan. 23, 2017,  
submitted for publication on Mar. 21, 2017.

рые проживали в Красноярском крае в период с 1998 по 2016 гг. Определены факторы, которые влияли на их выживаемость. Медиана выживаемости составила 20 лет, при этом в период 1998–2006 гг. – 14 лет, однако в следующие 10 лет (2006–2016 гг.) отмечается достоверное увеличение показателя до 23 лет. Установлено, что выживаемость этих пациентов зависела от пола, высева *P. aeruginosa* и не зависела от генетического статуса и места проживания пациентов. Можно констатировать, что внедрение международных стандартов наблюдения за пациентами, программы неонатального скрининга и современных методов лечения больных МВ в Красноярском крае оказалось достаточно эффективным.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, продолжительность жизни, выживаемость.

**Цит.:** Н.А. Ильенкова, В.В. Чикунов. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом в Красноярском крае: ретроспективный анализ за 1998–2016 гг. *Педиатрия*. 2017; 96 (2): 163–167.

N.A. Ilyenkova, V.V. Chikunov

## PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS LIFE SPAN DYNAMICS IN KRASNOYARSK REGION: RETROSPECTIVE ANALYSIS FOR 1998–2016

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Cystic fibrosis (CF) is an inherited disease characterized by multiple organ lesions, has a severe course and poor prognosis. Objective of the research – to define the dynamics of patients with CF survival in the Krasnoyarsk Region for the period of 1998–2016. The article presents retrospective analysis of life span dynamics of 96 children with CF, who lived in the Krasnoyarsk region between 1998 and 2016. It defines factors that influenced their survival. Median survival was 20 years, while in the period of 1998–2006. 14 years, but in next 10 years (2006–2016) there was a significant increase in the index up to 23 years. It was found that the survival rate of these patients depended on sex, *P. aeruginosa* culture and did not depend on patients genetic status and place of residence. It can be stated that introduction of international standards for patient monitoring, neonatal screening programs and modern methods of CF treatment in the Krasnoyarsk Region were quite effective.

**Keywords:** cystic fibrosis, life span, survival.

**Quote:** N.A. Ilyenkova, V.V. Chikunov. Patients with cystic fibrosis life span dynamics in Krasnoyarsk region: retrospective analysis for 1998–2016. *Pediatrics*. 2017; 96 (2): 163–167.

Муковисцидоз (МВ) – моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется полиорганным поражением и имеет тяжелое течение.

Известно, что больные МВ умирали в раннем детском возрасте от поражения бронхолегочной системы и нарушений нутритивного статуса, однако успехи в изучении молекулярно-генетических механизмов развития болезни, разработка эффективных средств диагностики, программ неонатального скрининга, внедрение терапевтических протоколов существенно изменили прогноз заболевания, что привело к увеличению ожидаемой продолжительности жизни [1].

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 менее 50%. Мониторинг медианы выживаемости, выявление факторов, которые на нее влияют, могут помочь в определении наиболее эффективных схем лечения пациентов, формировании индивидуального прогноза и

позволяют оптимизировать дальнейшую стратегию работы с больными МВ [2].

В 1998 г. начал работу Региональный центр МВ в г. Красноярске, который объединил пациентов г. Красноярска и Красноярского края. Сотрудниками центра МВ на протяжении 18 лет проведена большая работа, внедрены высокоэффективные методы лечения МВ (переход на высококалорийную диету без ограничения жиров, применение микросферических ферментов с рН-чувствительной оболочкой, современных муколитических препаратов, противосинегнойных антибактериальных средств, урсодезоксихолевой кислоты). Осуществляется активное диспансерное наблюдение пациентов, страдающих МВ, с посещением центра не реже 1 раза в 3 месяца. С июля 2006 г. в Красноярском крае в рамках Национальной программы «Здоровье» внедрен массовый скрининг новорожденных на МВ, благодаря которому значительно улучшилась ранняя диагностика заболевания и появилась возможность назначения лечения уже в доклинический период.

Считается, что прогностические факторы, которые влияют на продолжительность жизни больных МВ, могут быть разделены на две группы: относящиеся и

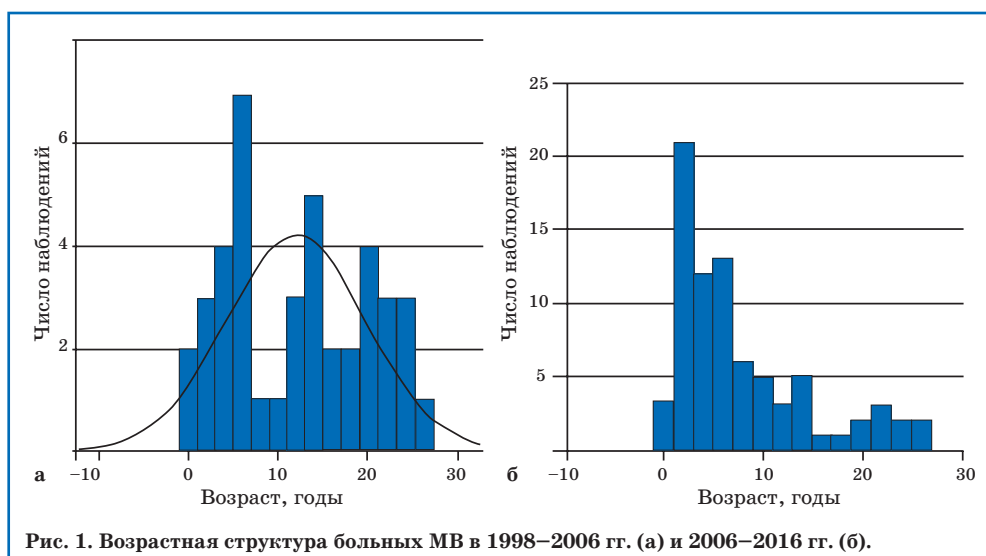


Рис. 1. Возрастная структура больных МВ в 1998–2006 гг. (а) и 2006–2016 гг. (б).

не относящиеся к качеству ведения больных. При этом на первое место некоторые авторы ставят именно те факторы, которые относятся к организации помощи пациентам. Так, Р. Lebesque считает первостепенной раннюю диагностику и возможность наблюдения в специализированных центрах МВ. Ко второй группе относят генетические причины (мутации в гене *CFTR* и модифицирующие гены), а также факторы окружающей среды (социально-экономические, курение, загрязнение экологической системы) [3].

В настоящее время показатели медианы выживаемости известны лишь для некоторых регионов РФ: г. Москва и Московская область (1992–2001 гг.) – 25,9 лет [4], г. Москва и Московская область (2002–2011 гг.) – 37,2 лет [4], г. Москва (2003–2012 гг.) – 39,5 лет [5], г. Санкт-Петербург (2006 г.) – 24,4 года [6], г. Казань (2010 г.) – 22,2 года [7], г. Ростов-на-Дону (2009 г.) – 11,7 лет [8], г. Ярославль (2007 г.) – 12,5 лет [9], г. Новосибирск (2007 г.) – 13,1 лет [10], г. Екатеринбург (2006 г.) – 20,5 лет [11], г. Воронеж (2007 г.) – 13,4 лет [12]. Данные по медиане выживаемости больных МВ в Красноярском крае ограничены [13–16]. В связи с этим сохраняются важность и необходимость в оценке медианы выживаемости на региональном уровне, изучении динамики и факторов, которые на нее влияют.

Целью работы явилось определение динамики выживаемости больных МВ в Красноярском крае за период 1998–2016 гг.

#### Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи было проведено исследование, одобренное этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. С письменного согласия родителей всем детям проводили клинично-лабораторное обследование согласно стандарта оказания медицинской помощи больным МВ.

Проанализированы амбулаторные карты 96 пациентов, которые состояли на учете в Региональном центре МВ г. Красноярска в период с 1998 по 2016 гг.

Диагноз МВ был установлен на основании диагностических критериев European Cystic Fibrosis Society (2013) [16]: положительная потовая проба и/или две мутации гена *CFTR*, вызывающие МВ, и неонаталь-

ная гипертрипсиногемия или характерные клинические проявления.

Возрастная структура пациентов представлена на рис. 1.

Отмечено изменение состава больных по основным возрастным периодам. За последнее десятилетие достоверно увеличилась доля пациентов раннего возраста, в то время как в период 1998–2006 гг. доминировали пациенты школьного и подросткового возраста. Значительный рост общего числа больных произошел из-за улучшения диагностики МВ. В этом большое значение принадлежит неонатальному скринингу на МВ, который проводится в Красноярском крае с июля 2016 г.

Продолжительность жизни больных МВ оценивали с помощью построения кривой выживаемости Каплана–Мейера в обозначенный период наблюдения, которая задает вероятность больного дожить до определенного возраста. Выживаемость рассчитывали в зависимости от разных факторов.

В зависимости от пола больные были разделены на 2 группы ( $n=96$ ): мужской пол ( $n=49$ ), женский пол ( $n=47$ ).

В зависимости от места проживания ( $n=96$ ) пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ( $n=27$ ) – больные, проживающие в г. Красноярске; 2-я группа ( $n=69$ ) – больные, проживающие на территории Красноярского края.

В зависимости от высева *P. aeruginosa* ( $n=96$ ) больные разделены на 2 группы: 1-я группа ( $n=34$ ) – пациенты, высевающие *P. aeruginosa*; 2-я группа ( $n=62$ ) – пациенты, не высевающие *P. aeruginosa*.

Для оценки влияния генетического статуса все пациенты были разделены на 3 группы ( $n=85$ ): 1-я группа ( $n=30$ ) – гомозиготы по F508del (F508del/F508del), 2-я группа ( $n=43$ ) – гетерозиготы по F508del (F508del/неF508del), 3-я группа ( $n=12$ ) – отсутствие мутации F508del (неF508del/неF508del).

Дополнительно оценивали выживаемость и ее динамику в зависимости от периода введения программы массового неонатального скрининга на территории Красноярского края. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа ( $n=57$ , из них 21 девочка, 36

мальчиков) – пациенты с МВ, которые наблюдались в период 1998–2006 гг. (до введения неонатального скрининга); 2-я группа (n=63, из них 20 девочек, 43 мальчика) – пациенты с МВ, которые наблюдались в период 2006–2016 гг. (после введения неонатального скрининга).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS (SPSS Inc., США). В качестве интегрального показателя, характеризующего асимметричное распределение продолжительности жизни, использовали медиану. Достоверность различий между группами определяли с помощью Log Rank (Mantel-Cox).

#### Результаты и их обсуждение

Медиана выживаемости за период с 1998 по 2016 гг. составила 20 лет (95% ДИ: 18,3–21,7), при этом в период 1998–2006 гг. – 14 лет (95% ДИ: 6,7–21,3), однако в следующие 10 лет (2006–2016 гг.) отмечается достоверное увеличение медианы выживаемости до 23 лет (95% ДИ: 16,8–29,2) (p=0,002) (рис. 2).

Было проанализировано влияние пола, генетического статуса, места проживания пациента на выживаемость в период наблюдения с 1998 по 2016 гг.

Выявлено достоверное влияние пола на выживаемость: для мальчиков медиана выживаемости составила 23 года (95% ДИ: 16,8–29,2), в то время как для девочек – 14 лет (95% ДИ: 6,7–21,3) (p=0,002) (табл. 1).

Отсутствует достоверное различие медианы выживаемости между жителями г. Красноярск и Красноярского края. Медиана выживаемости для Красноярск составляет 20 лет, тогда как для жителей края – 18 лет (p= 0,269) (табл. 2).

Полученные данные в отношении влияния микробиологического статуса на выживаемость были ожидаемы. Так, в группе высеваящих *P. aeruginosa* медиана выживаемости была достоверно ниже и составила 13 лет (95% ДИ: 7,6–18,4), по сравнению с пациентами, которые не были инфицированы данным возбудителем –

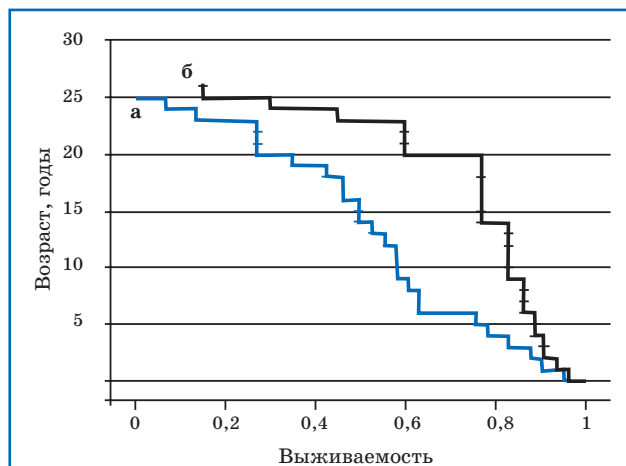


Рис. 2. Кривые выживаемости больных МВ в период наблюдения 1998–2016 гг. а – выживаемость в 1998–2006 гг., б – в 2006–2016 гг.; различие между периодами: 1998–2006 и 2006–2016 гг. (p=0,002).

23 года (95% ДИ: 18,5–27,5) (p=0,002) (табл. 3). Выявленные результаты свидетельствуют о важности мероприятий по профилактике перекрестного инфицирования между пациентами.

При определении влияния генетического статуса на выживаемость больных МВ в Красноярском крае (табл. 4) было показано, что медиана выживаемости среди пациентов с генотипом F508del/F508del и F508del/неF508del не имела достоверных отличий и составила 20 и 24 года соответственно. Однако обращает на себя внимание медиана выживаемости в группе детей с генотипом неF508del/неF508del, которая составила всего 9 лет, что можно объяснить низким количеством пациентов в данной группе и не возможностью статистического сопоставления.

#### Заключение

Полученные результаты отражают успехи в диагностике и лечении МВ в течение последних 18 лет в Красноярском крае. Медиана выживаемости боль-

Таблица 1

#### Выживаемость больных МВ в Красноярском крае в зависимости от пола в период наблюдения 1998–2016 гг.

Группа наблюдения	Медиана, годы	95% доверительный интервал		Перцентили, %		
		нижняя граница, годы	верхняя граница, годы	25	50	75
Мужской пол	23	16,8	29,2	25	23	20
Женский пол	14	6,7	21,3	23	14	6

Log Rank (Mantel-Cox) Хи-квадрат=9,350, p=0,002.

Таблица 2

#### Выживаемость больных МВ в Красноярском крае в зависимости от места проживания в период наблюдения 1998–2016 гг.

Группа наблюдения	Медиана, годы	95% доверительный интервал		Перцентили, %		
		нижняя граница, годы	верхняя граница, годы	25	50	75
г. Красноярск	20	15,2	24,1	22,8	20	8
Красноярский край	18	13,5	22,5	23	18	6

Log Rank (Mantel-Cox) Хи-квадрат=1,219, p=0,269.

Таблица 3

**Выживаемость больных МВ в Красноярском крае в зависимости от высева *P. aeruginosa* в период наблюдения 1998–2016 гг.**

Группа наблюдения	Медиана, годы	95% доверительный интервал		Перцентили, %		
		нижняя граница, годы	верхняя граница, годы	25	50	75
Высев <i>P. aeruginosa</i>	13	7,6	18,4	19	13	6
Отсутствие высева <i>P. aeruginosa</i>	23	18,5	27,5	23	19	8

Log Rank (Mantel-Cox) Хи-квадрат=9,449, p=0,002.

Таблица 4

**Выживаемость больных МВ в Красноярском крае в зависимости от генетического статуса в период наблюдения 1998–2016 гг.**

Группа наблюдения	Медиана, годы	95% доверительный интервал		Перцентили, %		
		нижняя граница, годы	верхняя граница, годы	25	50	75
F508del/F508del	20	17,9	22,1	23	20	14
F508del/неF508del	24	15,5	32,5	25	24	16
неF508del/неF508del	9	1,8	16,2	12	9	4

Log Rank (Mantel-Cox) Хи-квадрат=3,754, p=0,153.

ных МВ среди жителей Красноярского края за 2006–2016 гг. составила 23 года, что достоверно выше аналогичного показателя за период наблюдения 1998–2006 гг. – 14 лет (p=0,002).

Таким образом, можно констатировать, что современная диагностика и внедрение международных стандартов наблюдения за пациентами, программы

неонатального скрининга и современных методов лечения больных МВ в Красноярском крае оказались достаточно эффективными.

**Конфликт интересов:** отсутствие финансовой поддержки исследования/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2014: 672.
- Hubert D, Simmonds N. Living longer with Cystic Fibrosis. European Cystic Fibrosis Society, 2015: 390.
- Lebecque P. The Prognosis of Cystic Fibrosis – A Clinician’s Perspective, Cystic Fibrosis – Renewed Hopes Through Research. 2012. <http://www.aspergillus.org.uk/sites/default/files/pictures//open%20access%20books/34275.pdf> (Дата обращения: 13.01.2017).
- Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Никонова В.С., Воронкова А.Ю., Самойленко В.А., Науменко Ж.К., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Шерман В.Д., Шабалова Л.А., Чистякова В.П., Симонова О.И., Семькин С.Ю., Горина Ю.В., Авакян Л.В., Петрова П.Н., Кусова З.А., Усачева М.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. Пульмонология. 2012; 3: 79–86.
- Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., Никонова В.С., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Самойленко В.А., Шерман В.Д., Капранов Н.И., Усачева М.В., Науменко Ж.К., Горина Ю.В., Чучалин А.Г. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. Пульмонология. 2013; 2: 27–32.
- 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». М., 2009: 85–86.
- Пятеркина О.Г., Шагиахметова Д.С., Храмова Л.В., Зарипова А.Е., Курчакова А.В., Вафина З.И., Деуреченская Л.И. Особенности течения муковисцидоза в республике Татарстан. В кн.: Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Материалы X Юбилейного Национального конгресса по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и взрослых – 2011». Ярославль, 2011: 66–67.
- Челурная М.М., Ягубяни Е.Т., Белан Г.П. Муковисцидоз у детей: особенности ведения больных, изучение

продолжительности жизни, медианы выживаемости в Ростовском региональном центре. В кн.: Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Материалы IX Национального конгресса по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и взрослых – 2009». М., 2009: 81–85.

9. Ашерова И.К., Тараканова В.В., Ганичева Н.П., Смирнова Л.В., Выборнова С.В., Выборнов А.В., Усачова О.В. 15-летний опыт работы центра муковисцидоза в Ярославле. В кн.: VIII Национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых». Ярославль, 2007: 28–35.

10. 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». Ярославль, 2007: 132–133.

11. Девайкина М.Е. Динамика выживаемости и состояния качества жизни больных муковисцидозом под влиянием терапевтических комплексов и системы диспансерного наблюдения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2003.

12. Ульянова Л.В. Система комплексного динамического наблюдения, диагностики и терапии детей, больных муковисцидозом: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Воронеж, 2008.

13. Ильенкова Н.А., Чикунев В.В. Опыт многолетнего наблюдения за больными муковисцидозом в Красноярском крае. Педиатрия. 2014; 4 (93): 156–159.

14. Ильенкова Н.А., Чикунев В.В. Динамика медианы выживаемости больных муковисцидозом в Красноярском крае. В кн.: Актуальные проблемы респираторной медицины: сб. трудов научной сессии. Зеленогорск, 2008: 46–50.

15. Чикунев В.В. Совершенствование диагностики и диспансерного наблюдения за больными муковисцидозом в Красноярском крае. Сибирское медицинское обозрение. 2008; 5: 65.

16. European cystic fibrosis society standarts of care working group. Best practice guidelines. URL: <https://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/references> (дата обращения 20.01.2017 г.)