

УДК 616.37-008.6-082-052

СТАНДАРТ ПОМОЩИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

И.Д. Успенская, С.В. Егорова, Л.В. Бейер, С.М. Горник, О.А. Глушкова, М.В. Ерзутова, О.В. Сыресина,
ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Министерства здравоохранения
и социального развития РФ»

Контактная информация: Успенская Ирина Дмитриевна - раб. тел. - 4360113, e-mail: iusp@mail.ru

В статье представлен опыт работы Нижегородского регионального центра муковисцидоза. Приведена информация о стандартах диагностики и лечения данного заболевания, утвержденных приказами Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Показано, что назначение современной комплексной терапии муковисцидоза заметно улучшает течение заболевания и его прогноз.

Ключевые слова: муковисцидоз, стандарты, диагностика, лечение.

The article represents the work experience of Nizhny Novgorod regional centre of mucoviscidosis. The information of mucoviscidosis diagnostics and treatment standards is given. It shows that prescription of up-to-date complex therapy of mucoviscidosis remarkably improves disease course and its prediction.

Key words: mucoviscidosis, standards, diagnostics, treatment.

Муковисцидоз или кистозный фиброз – одно из наиболее частых наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое обычно имеет тяжелое течение и прогноз, приводя без соответствующей терапии к раннему летальному исходу. Ежегодно в России рождается 300 детей с муковисцидозом, а в мире – более 45 000 [1].

Причина муковисцидоза в мутации гена трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), функционирующего как хлорный канал и расположенного на поверхности большинства эпителиальных клеток. На сегодняшний день выявлено более 1300 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов муковисцидоза, из которых большинство являются редкими или даже уникальными [2]. Нарушение транспорта ионов хлора сопровождается продукцией экзокринными железами секретов повышенной вязкости с измененными физико-химическими свойствами: увеличением концентрации электролитов и белков при уменьшении водной фазы. Затруднение оттока вязкого секрета ведет к его застою с после-

дующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани, прогрессирующим фиброзом [3]. При муковисцидозе в патологический процесс вовлекается весь организм, но в наибольшей степени - органы дыхания и пищеварения (поджелудочная железа, печень, желчные пути). За последние годы достигнуты существенные успехи не только в изучении генетики и патогенеза муковисцидоза, но и в разработке современных стандартов диагностики и лечения больных указанным заболеванием. В настоящее время муковисцидоз стал национальной приоритетной программой в Российской Федерации [4]. Поскольку данная патология является хронической, то пациенты нуждаются в непрерывном лечении и активном диспансерном наблюдении в течение всей жизни, что наиболее целесообразно проводить в специализированных центрах [5]. Ранняя и адекватная терапия не только улучшает течение муковисцидоза, но и повышает качество жизни больных, позволяя длительно избегать серьезных осложнений и развития необратимых изменений, особенно в бронхолегочной системе.

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии, многие годы занимаясь разделом нарушенного кишечного всасывания, постоянно сохранял внимание к вопросам диагностики и лечения муковисцидоза. Накопленный опыт и знакомство с работой Российского центра муковисцидоза с последующим многолетним сотрудничеством позволили перейти на новый уровень медицинской помощи данной категории больных, создав на базе института региональный Нижегородский центр муковисцидоза, целью которого является совершенствование диагностики, лечения и медико-социальной помощи больным муковисцидозом, направленных на повышение качества и продолжительности их жизни. Основные задачи центра состоят в создании и постоянном обновлении регистра больных муковисцидозом по городу Нижнему Новгороду и Нижегородской области, а также во внедрении целевой программы «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения муковисцидоза у детей и подростков».

В план работы Нижегородского регионального центра муковисцидоза входит: госпитализация первичных диагностических больных (установление или исключение диагноза «муковисцидоз» с обеспечением более ранних сроков диагностики); госпитализация больных в период обострения заболевания; активное диспансерное наблюдение за детьми, страдающими муковисцидозом; плановое комплексное обследование в стационаре не реже 1 раз в год с оценкой функционального состояния заинтересованных органов и коррекцией терапии, решение вопроса о необходимости госпитализации; реабилитация в условиях санатория (при отсутствии противопоказаний); плановое хирургическое лечение осложнений муковисцидоза; проведение ДНК-зондовой диагностики в семьях больных муковисцидозом и направление матерей в Российский центр пренатальной (дородовой) диагностики муковисцидоза.

К началу создания центра в 2005 году на учете состояли 28 больных муковисцидозом, в 2006 году – 37, в 2007 – 52 человека, на сегодняшний день – 57 пациентов из города Нижнего Новгорода и Нижегородской области, в том числе 42 – наблюдающихся регулярно. Из 57 больных 28 (49%) мужского и 29 (51%) женского пола. Минимальный возраст – 2,5 месяца, максимальный – 24 года. Пятеро детей в возрасте до 1 года, что составляет 9%, с 1 года до 7 лет – 25 (44%), с 7 до 16 лет – 15 человек (26%). 12 пациентов (21%) перешагнули возрастной рубеж в 16 лет. По России эта цифра составляет 12%, по Москве – 26%. Наши данные подтверждают общую тенденцию трансформации муковисцидоза из абсолютно фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых.

Подавляющее большинство пациентов – 54 человека, или 95%, состоящих на учете в Нижегородском центре, имеют смешанную форму заболевания и, как правило, впервые поступили с манифестацией характерного кишечного синдрома и обострением бронхолегочной патологии. Отмечено, что у ряда больных с длительным течением муковисцидоза сфор-

мировались тяжелые осложнения: у 6 – легочное сердце, у 4 – цирроз печени. Трое больных страдают сахарным диабетом, который вызван тяжелым повреждением поджелудочной железы на фоне основного заболевания.

В своей работе мы руководствуемся прежде всего утвержденными Федеральными стандартами медицинской помощи больным кистозным фиброзом: приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 107 от 22 февраля 2006 года (Стандарт медицинской помощи больным кистозным фиброзом – высокотехнологичная помощь в условиях стационара), № 841 от 13 декабря 2006 (Стандарт специализированной помощи больным кистозным фиброзом в условиях стационара) и № 703 от 14 ноября 2007 года (Стандарт медицинской помощи больным с кистозным фиброзом в амбулаторно-поликлинических условиях). Поскольку в Нижегородском регионе НИИ детской гастроэнтерологии совмещает функции оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи страдающим муковисцидозом, то на основе двух первых указанных федеральных стандартов разработан единый учрежденческий стандарт.

Согласно стандарту, основными требованиями для установления у больного диагноза муковисцидоз являются: подтверждение вовлеченности в патологический процесс бронхолегочной системы, поджелудочной железы с внешнесекреторной недостаточностью и типичным кишечным синдромом, анализ родословной на наличие случаев муковисцидоза у сибсов, положительный потовый тест, генетическое обследование на мутации гена муковисцидоза.

За последние 2 года в оценке тяжести поражения органов дыхания наряду с физикальными данными и результатами рентгенологического обследования у больных используется спирометрия, которая выполнена 30 детям в возрасте от 5 до 18 лет. Проведен анализ функции внешнего дыхания (ФВД) по следующим показателям: пиковый объем выдоха за 1 секунду (ПОВ1), пиковая скорость выдоха (ПСВ), а также функциональная (ФЖЕЛ) и жизненная емкость легких (ЖЕЛ). У больных муковисцидозом установлено снижение первых 3 показателей до 75% от должного (рис. 1). Выявлено, что у 2/3 больных муковисцидозом имеют место нарушения респираторной функции с преобладанием смешанной (комбинированной) вентиляционной недостаточности, вызванной обструктивным и рестриктивным синдромом (рис. 2).

Известно, что при муковисцидозе нарушены механизмы самоочищения бронхов. Это способствует росту патогенной флоры и развитию воспаления в бронхолегочной системе. При посеве мокроты у 34% обследованных выявлена синегнойная палочка, у 49% – стафилококк, заметно реже – другая флора. Необходимо сказать, что «доминирующая» флора почти в 70% случаев обнаруживалась в ассоциациях со стрептококком.

С 2007 года в центре появилась возможность проводить объективную оценку степени внешнесекреторной недостаточности

поджелудочной железы с помощью набора для определения эластазы-1 в кале, что требуется по стандарту. Данное обследование, проведенное у 37 больных, показало во всех случаях наличие тяжелой степени панкреатической недостаточности (вплоть до «нулевых» значений фермента).

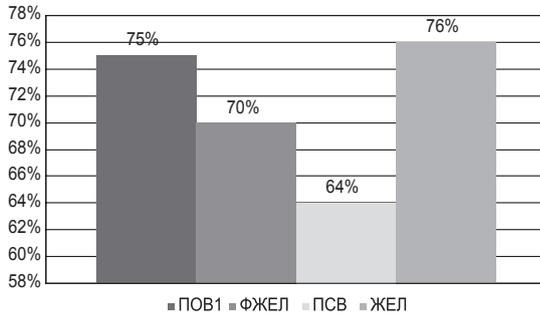


РИС. 1. Характеристика показателей функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом (% от должного).



РИС. 2. Характеристика респираторной функции у больных муковисцидозом.

Потовый тест – ключевой компонент стандарта диагностики на муковисцидоз. Он выполнялся всем детям не менее 2-3 раз и был положительным. Ранее для определения хлоридов пота нами использовался классический биохимический метод Гибсона и Кука (положительная проба при значениях выше 60 ммоль/л). В последние годы с этой целью успешно применяется система для сбора и анализа пота «Макродакт» в комплексе с потовым анализатором Sweet-Chek фирмы «Вексор» (США), где повышенными значениями считаются величины выше 80 ммоль/л.

Генетическое тестирование проведено у 35 больных (61% всех наблюдаемых пациентов). Причем в 2006 и 2007 году благодаря поддержке фирмы «Хоффман ля Рош»™ оно выполнялось бесплатно. Установлено, что у больных Нижегородского региона наиболее частой мутацией в гене муковисцидоза является дельта-F508 – 74% (51% в гомозиготном и 23% в гетерозиготном состоянии). В 14% случаев ни одна из определяемых в настоящее время в диагностических лабораториях мутаций не выяв-

лена, что существенно ниже, чем в целом по России (25%).

Хорошо известно, что определяющим моментом, влияющим на качество жизни и прогноз больных, является ранняя диагностика. Сегодня благодаря национальному проекту «Здоровье» муковисцидоз введен в ранг заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу, что позволяет значительно улучшить диагностику и назначить более раннее лечение в случае рождения больного ребенка. Согласно данным, представленным медико-генетической службой Нижегородской областной детской клинической больницы (заведующая Аксянова Х.Ф.), в 2006, 2007 и за 4 месяца 2008 года неонатальный скрининг на муковисцидоз был проведен у 56 850 новорожденных города и области. При этом первично повышенное содержание иммунореактивного трипсина (ИРТ) в плазме крови было выявлено у 816 детей. Проведение повторного теста на ИРТ и клинико-лабораторное обследование позволили верифицировать диагноз «муковисцидоз» у 11 больных.

На основании полученных данных частота заболеваемости муковисцидозом в Нижегородском регионе составила 1 на 5168 новорожденных, что сопоставимо с результатами некоторых центральных регионов России [6] (таблица). Полагаем, что программа сплошного скрининга новорожденных значительно поможет снять проблему поздней диагностики муковисцидоза.

ТАБЛИЦА. Частота встречаемости муковисцидоза по данным неонатального скрининга в РФ (2006-2008 гг.)

Регион	Частота встречаемости на число новорожденных
Нижний Новгород и Нижегородская область	1 : 5168
Москва, Московская обл.	1 : 9000 – 1 : 10 000
Алтайский край	1 : 10 123
Воронеж	1 : 4700
Владивосток	1 : 6000
Тамбов	1 : 4890
Томск	1 : 2374

Лечение больных муковисцидозом комплексное [7]. Внедрение государственных программ дополнительного лекарственного бесплатного обеспечения, в том числе принятие Федерального Закона № 132 от 10.07. 2007 года о выделении денег из Федерального бюджета на закупку средств для 7 высокочастотных нозологий, позволило большинству нуждающихся пациентов предоставить наиболее эффективный муколитический препарат «Пульмозим», который обладает также противовоспалительными и противомикробными свойствами. В базисную терапию всем нашим пациентам включены также микросферические ферментные препараты (Креон), препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан, Урсофальк), витаминотерапия. С учетом высевы микрофлоры из мокроты назначается антибактериальная терапия, в том числе

парентерально, ингаляционно. С противовоспалительной, иммуномодулирующей, антиоксидантной целью и для восстановления секреции ионов хлора проводятся длительные курсы субтерапевтических доз макролидов. Для очищения бронхиального дерева применяются элементы кинезитерапии. При снижении массо-ростового индекса подключаются лечебные смеси на основе белковых гидролизатов, среднепочечных триглицеридов (Нутрилон Пепти-ТСЦ, Дамил-Пепти, Берламин-модуляр и др.).

О повышении эффективности терапии на фоне представленного комплексного лечения говорят результаты динамических исследований показателей функции внешнего дыхания, свидетельствующие о повышении данных параметров со снижением числа больных с вентиляционной недостаточностью (рис. 3).

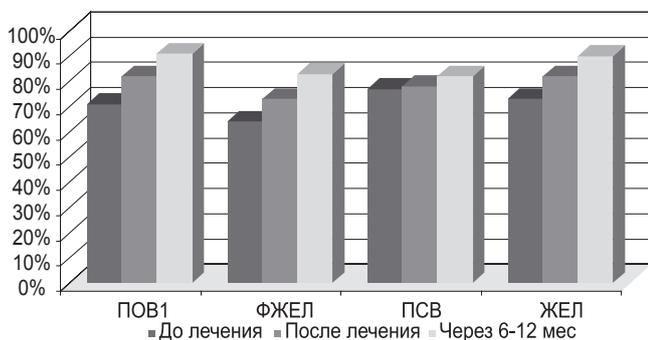


РИС. 3. Средние показатели функции внешнего дыхания (в % от должного) у больных муковисцидозом при динамическом наблюдении.

Для профилактики инфекций пневмококковой этиологии – частой причины острых респираторных заболеваний, в центре совместно с главным детским иммунологом области д. м. н. А.А. Тарасовой на базе областной детской больницы начата

работа по вакцинации больных муковисцидозом вакциной «Пневмо-23». Вакцинировано 8 детей с хорошей переносимостью и положительным эффектом в виде снижения частоты и тяжести обострений при наблюдении в катамнезе.

Таким образом, достигнутый заметный прогресс в терапии данного тяжелого заболевания в Нижегородском регионе во многом обусловлен оказанием медицинской помощи на базе созданного регионального центра муковисцидоза. Дальнейшее совершенствование стандартов помощи больным муковисцидозом будет способствовать ранней диагностике заболевания, оптимизации методов лечения, позволит вести им полноценный образ жизни, стать полезными членами общества, то есть существенно повысить качество жизни, обеспечить максимально благоприятный исход. Это трудная задача, требующая больших затрат, выполнение которой невозможно без государственной поддержки не только на федеральном, но и на региональном уровне. Важно, чтобы программа дополнительного лекарственного обеспечения работала без перебоев, чтобы пациенты получали дорогостоящие медикаменты бесплатно.



ЛИТЕРАТУРА

1. Муковисцидоз. (Современные достижения и актуальные проблемы). Методические рекомендации. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской, А.Ю. Воронковой и др. М; 2005; 104 с.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе. Медицинская генетика 2004; 9: 398-412.
3. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Толстова В.Д. и др. Особенности бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе – этиопатогенез и терапия. Русский медицинский журнал 2007; 4: 2-7.
4. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Ранняя диагностика и адекватное лечение детей, больных муковисцидозом, в Российской Федерации. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2008; 2-3: 14-16.
5. Kerem E., Conway S., Elborn S. et al. Standarts of care for patients with cystic fibrosis a Europeen consensus. Стандарты терапии больных муковисцидозом: Европейский консенсус. Journal of cystic fibrosis 2005; 4: 7-26.
6. Толстова В.Д., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Массовый скрининг новорожденных на муковисцидоз в России. Фарматека 2008; 1: 1-5.
7. Симонова О.И. Комплексная терапия детей с муковисцидозом: рекомендации для педиатра. Педиатрическая фармакология 2006; 6: 44-50.