

Проблемы организации и совершенствования медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом в России на современном этапе

✉ Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Муковисцидоз (МВ) — наследственное заболевание, характеризующееся полиорганными нарушениями с преимущественным поражением бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. В последние годы в развитых странах достигнут существенный прогресс в терапии больных МВ, что позволило перевести это заболевание из абсолютно летальной патологии детского возраста в разряд хронических болезней взрослых. Это стало возможным благодаря ранней диагностике и правильной организации медицинской помощи. Хроническая синегнойная инфекция наблюдается у 80–85% взрослых больных МВ и у 45–50% больных детского возраста. Она играет решающую роль в прогрессировании бронхолегочных поражений и служит причиной летального исхода более чем у 90% больных, поэтому антибактериальная терапия является одним из базисных элементов лечения больных МВ. В настоящее время назрела необходимость создания Российского научного общества муковисцидоза, которое будет координировать усилия ученых, врачей и общественных организаций.

Ключевые слова: муковисцидоз, антибиотики, *P. aeruginosa*, ТОБИ, организация здравоохранения.

Муковисцидоз (МВ) — наследственное заболевание, характеризующееся полиорганными нарушениями с преимущественным поражением бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. Муковисцидоз обусловлен мутациями в гене **муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR)**. Белок CFTR, функционируя как цАМФ-зависимый хлорный канал, регулирует работу других хлорных и натриевых каналов, участвуя в проведении воды и аденозинтрифосфорной кислоты и выполняя ряд других важных функций. В настоящее время описано около 2000 мутаций и 200 полиморфизмов в гене *CFTR*, причем их частота и спектр широко варьируют у раз-

ных этнических групп и популяций. Например, в Ирландии частота возникновения МВ составляет 1 : 1800 новорожденных, а в Финляндии — 1 : 26000.

В России ранняя диагностика МВ существенно улучшилась благодаря внедрению в 2006 г. программы обязательного **скрининга новорожденных на МВ**. В период 2007–2009 годов на наличие мутации в гене *CFTR* было проверено 4160 тыс. новорожденных и установлено 416 подтвержденных диагнозов, что говорит о средней частоте заболеваемости 1 : 10000. При этом частота возникновения МВ в различных регионах России варьирует от 1 : 8507 до 1 : 12972.

Новорожденным с МВ, выявленным при неонатальном скрининге, адекватная терапия назначается раньше, чем в случае диагностики на основании клинических симп-

Контактная информация: Каширская Наталья Юрьевна, kashirskayanj@mail.ru

томов, что дает возможность улучшить качество жизни и продлить ее. Неонатальный скрининг предполагает и возможность раннего генетического консультирования (до зачатия следующего ребенка), что может повлиять на репродуктивное поведение супругов и их родственников. Так, после введения скрининговой программы во Франции (провинция Бретань) произошло снижение частоты МВ среди новорожденных на 15–30%. Кроме того, неонатальный скрининг позволяет уменьшить стресс для родителей больного ребенка, связанный с отложенным диагнозом.

В нашем центре совместно с Н.В. Петровой изучен спектр и относительная частота мутаций в гене *CFTR* в обширной выборке больных МВ (776 человек) из разных регионов России. К диагностически значимым мутациям были отнесены: F508del (54,2%), CFTRdele2,3 (21kb) (7,2%), 2143delT (2,1%), W1282X (2,0%), N1303K (1,9%), 3849+10kbC-T (1,9%), 2184insA (1,7%), G542X (1,3%), 1677delTA (0,8%), 3821delT (0,8%), R334W (0,7%), L138ins (0,6%) и 394delTT (0,5%). Доля неохарактеризованных мутаций составила 23%. Различия спектров мутаций и частоты заболевания вносят определенные сложности в разработку протоколов ДНК-диагностики МВ и генетического консультирования населения разных этнических групп и из разных регионов. Хотя вариабельность клинического течения МВ, несомненно, обусловлена многочисленностью генотипов, но различия в течении заболевания у больных с одинаковыми мутациями (в частности, у сибсов) предполагают влияние на клиническую картину МВ и других генетических факторов помимо гена *CFTR*.

Клиническая картина МВ весьма разнообразна и может быть представлена рядом симптомов и синдромов в зависимости от возраста.

Новорожденные и дети грудного возраста:

- меконияльный илеус;

- затяжная неонатальная желтуха;
- отставание в физическом развитии;
- тепловой удар.

Дошкольники:

- инвагинация кишечника;
- выпадение прямой кишки;
- симптом “барабанных палочек”;
- гепатомегалия.

Школьники:

- хронический синусит, назальный полипоз;
- бронхоэктазы;
- синдром дистальной интестинальной обструкции;
- сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами;
- наличие *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте.

Подростки и взрослые:

- цирроз печени и портальная гипертензия;
- задержка полового созревания;
- стерильность и азооспермия у мужчин;
- снижение фертильности у женщин.

Продолжительность жизни, спектр и тяжесть клинических проявлений значительно варьируют среди больных МВ. Целью комплексного лечения МВ является своевременная и адекватная коррекция нарушений функции жизненно важных органов — прежде всего систем дыхания и пищеварения.

Особое внимание уделяется поражению бронхолегочной системы. Довольно часто пациенты с недиагностированным МВ получают симптоматическое лечение против одного из проявлений заболевания, что не приводит к улучшению состояния. В связи с этим одной из наиболее важных задач является дифференциальная диагностика МВ у детей младшего возраста, часто болеющих пневмониями и другими респираторными заболеваниями.

Дифференциальной диагностики для исключения МВ требуют следующие клинические проявления.

В грудном возрасте:

- рецидивирующие или хронические респираторные симптомы (кашель или одышка);
- рецидивирующая или “хроническая” пневмония;
- отставание в физическом развитии;
- неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул;
- хроническая диарея;
- выпадение прямой кишки;
- затяжная неонатальная желтуха;
- соленый вкус кожи;
- тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде;
- хроническая гипозлектролитемия;
- данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями;
- гипопротеинемия и отеки.

У детей дошкольного возраста:

- стойкий кашель, в том числе с гнойной мокротой;
- рецидивирующая или хроническая одышка неясного генеза;
- отставание в росте и прибавке массы тела;
- выпадение прямой кишки;
- инвагинация кишечника;
- хроническая диарея;
- симптом “барабанных палочек”;
- кристаллы соли на коже;
- гипотоническая дегидратация;
- гипозлектролитемия и метаболический алкалоз;
- гепатомегалия или неясное нарушение функции печени.

У детей школьного возраста:

- хронические респираторные симптомы неясной этиологии;
- *P. aeruginosa* в мокроте;
- хронический синусит, полипоз носа;
- бронхоэктазы;
- симптом “барабанных палочек”;
- хроническая диарея;

- синдром дистальной интестинальной обструкции;
 - панкреатит;
 - выпадение прямой кишки;
 - сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами;
 - гепатомегалия;
 - заболевание печени неясной этиологии.
- У подростков и взрослых:

- гнойное заболевание легких неясной этиологии;
- симптом “барабанных палочек”;
- панкреатит;
- синдром дистальной интестинальной обструкции;
- сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами;
- признаки цирроза печени и портальной гипертензии;
- отставание в росте;
- задержка полового развития;
- стерильность с азооспермией у мужчин;
- снижение фертильности у женщин.

План ведения больных МВ предусматривает их активное диспансерное наблюдение, лекарственное обеспечение и лечебно-реабилитационные мероприятия с внедрением современных технологий. При правильной организации лечебного процесса ведение многих больных МВ может осуществляться амбулаторно, без нарушения их обычного образа жизни.

В последние годы в развитых странах достигнут существенный прогресс в терапии больных МВ, что позволило перевести это заболевание из абсолютно летальной патологии детского возраста в разряд хронических болезней взрослых. Это стало возможным благодаря ранней диагностике и правильной организации службы медицинской помощи данному контингенту больных. К сожалению, в большинстве регионов нашей страны оказание медицинской помощи больным МВ остается на низком уровне, а квалифицированная помощь больным старше 18 лет оказывается

фактически лишь в двух центрах (в Москве и Санкт-Петербурге). В настоящее время в России зарегистрированы и получают лечение более 2000 больных МВ. Назрела необходимость создать многоуровневую структуру, состоящую из федеральных, межрегиональных (региональных) и окружных центров диагностики и лечения МВ. Они должны базироваться в многопрофильных, хорошо оснащенных больницах с боксированными отделениями для полной сегрегации больных, иметь специализированный штат сотрудников, включающий педиатров/терапевтов (пульмонолога и/или гастроэнтеролога), кинезитерапевтов, диетологов, психологов, а также все жизненно важные лекарственные средства и оборудование.

Лекарственное обеспечение больных МВ в настоящее время осуществляется в недостаточном объеме и несистематически как в большинстве стационаров, так и в амбулаторных условиях. На данный момент лечение МВ регламентируется двумя стандартами: Приказами Минздравсоцразвития России № 703 от 14 ноября 2007 г. (амбулаторная помощь взрослым и детям) и № 841 от 13 декабря 2006 г. (стационарное лечение — только дети). Данные стандарты не отражают изменений в терапевтических подходах, произошедших в последнее время в развитых странах. Помимо стандартов лечения лекарственное обеспечение больных МВ осуществляется по программе “7 нозологий” (муковисцидоз, гемофилия, гипофизарный нанизм, болезнь Гоше, миелолейкоз, рассеянный склероз, после трансплантации органов и тканей) по Распоряжению Правительства РФ (от 2.10.2007 г. № 1328-р), которая предусматривает только один препарат — дорназа альфа. Хотя обеспечение больных МВ этим жизненно необходимым препаратом стало прорывом в их лечении, данная программа не предусматривает обеспечения не менее важными препаратами — заместительными пищеварительными ферментами (креон 10000,

25000) и эффективными антисинегнойными антибиотиками, включая ингаляционный тобрамицин (например, ТОБИ). Из-за несовершенства регулирующих документов продолжительность жизни больных МВ в нашей стране ниже в среднем на 15 лет по сравнению со странами Европейского Союза и Северной Америки, хотя современное состояние медицины в России позволяет оказывать медицинскую помощь этим больным на уровне, предусмотренном международными рекомендациями.

Среди **бактериальных патогенов**, выделяемых из дыхательных путей у пациентов с МВ, наиболее часто встречается триада *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Инфекции, вызванные *Burkholderia cepacia* complex, заметно уменьшают медиану выживаемости. К другим патогенным микроорганизмам у больных МВ относятся *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Mycobacteria* spp., *Aspergillus fumigatus* и облигатные анаэробы.

Если возбудитель (*P. aeruginosa* или *S. aureus*) регулярно более 6 мес высевается из бронхиального секрета, то применяется термин “хроническая синегнойная (или стафилококковая) инфекция”. Развитие **хронической синегнойной инфекции** нижних дыхательных путей обычно сопровождается нарастанием респираторной симптоматики и прогрессирующим ухудшением функции легких. При этом *P. aeruginosa* может трансформироваться в мукоидные (слизистые) формы, которые окружены слизистой капсулой (алгинатом), защищающей их от действия антибиотиков, антител и других факторов иммунной защиты. При хронической синегнойной инфекции санация бронхиального дерева от *P. aeruginosa* практически невозможна.

Хроническая синегнойная инфекция наблюдается у 80–85% взрослых больных МВ и у 45–50% больных детского возраста. Она играет решающую роль в прогрессировании бронхолегочных поражений и слу-

жит причиной летального исхода более чем у 90% больных МВ. В этой связи адекватная антибактериальная терапия является одним из базисных элементов лечения больных МВ, определяющим жизнеспособность этих больных.

В настоящее время арсенал антибактериальных препаратов, эффективных по отношению к синегнойной палочке, существенно расширился. Не только в мировой практике, но и в России появились современные **антибиотики для ингаляционного введения** — тобрамицин, колистиметат натрия, применение которых позволяет добиться значительного прогресса и приблизить стандарт оказания помощи больным МВ до международного уровня. Ингаляционные антибиотики рекомендуются для эрадикации синегнойной палочки при первичном высеве и для базисной терапии хронической инфекции. При адекватной комплексной терапии с включением ингаляционных антибиотиков у больных МВ обеспечивается существенное уменьшение числа обострений хронического бронхолегочного процесса и госпитализаций, а в перспективе — увеличение продолжительности жизни с улучшением ее качества. Таким образом, современная лекарственная терапия МВ должна предусматривать три основных компонента: муколитические средства, пищеварительные ферменты и антибактериальные препараты (прежде всего для ингаляционного введения). Эта терапия в полном объеме должна быть доступна больным МВ на всей территории страны.

В последние годы были достигнуты значительные успехи в разработке и внедрении эффективных биотехнологических (в том числе генно-инженерных) и фармакологических средств, направленных на коррекцию этиопатогенетических дефектов при МВ. Муковисцидоз стал одним из первых заболеваний, при которых стала реализовываться **генотерапия**. Однако в связи с дозозависимой воспалительной и иммунологической реакцией больных МВ на во-

димые векторы (аденовирусы, ретровирусы и др.) генотерапия требует дальнейшего совершенствования, и эти разработки продолжают в Великобритании, Франции, Северной Америке. Из-за трудностей генотерапии акцент в современном лечении МВ смещен в сторону разработки **новых лекарственных препаратов**: корректирующих дефектный белок CFTR, противовоспалительных, антимикробных, муколитических, ферментных, гепатотропных и др.

В настоящее время назрела необходимость создания в России **научного общества по МВ**, которое будет координировать усилия ученых, врачей, общественных организаций, концентрировать материальные средства с целью их рационального расходования на проведение конференций, образовательную и издательскую деятельность.

Необходимо принять ряд неотложных мер для совершенствования ранней диагностики МВ, улучшения медицинской помощи и лекарственного обеспечения больных МВ в России:

- создать многоуровневую структуру центров диагностики и лечения больных МВ, включающую головной Российский центр муковисцидоза с подчиненными ему тремя федеральными (г. Москва, г. Санкт-Петербург, г. Томск), 8 окружными (Центральный, Северо-Западный, Южный, Приволжский, Уральский, Сибирский, Северо-Кавказский, Дальневосточный) и межрегиональными (региональными) центрами;
- утвердить приказом Минздравсоцразвития РФ вышеуказанную структуру диагностических и лечебно-реабилитационных центров МВ, оснащенных необходимым современным оборудованием;
- продолжить разработку с последующим внедрением новых стандартов по оказанию медицинской помощи больным МВ в стационаре и амбулаторных условиях, плана ведения больных МВ (от выявлен-

- ных при неонатальном скрининге в до-клиническом периоде до больных зрелого возраста и беременных женщин);
- разработать и утвердить федеральную целевую программу диагностики, лечения и социальной помощи больным муковисцидозом с обязательным обеспечением жизненно необходимым оборудованием (ингаляторы, концентраторы кислорода и т.д.) и лекарственными средствами (муколитики, бронхолитики, пищеварительные ферменты, витамины, гепатопротекторы и антибиотики, включая ингаляционные) всех больных МВ нашей страны.

Рекомендуемая литература

- Амелина Е.Л., Черняк А.В., Чучалин А.Г.* Муковисцидоз взрослых // Пульмонология. 2006. Прилож.: 15 лет Российскому центру муковисцидоза. С. 30–39.
- Иващенко Т.Э., Баранов В.С.* Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб.: Интермедика, 2002. 256 с.
- Капранов Н.И.* Муковисцидоз – современное состояние проблемы // Пульмонология. 2006. Прилож.: 15 лет Российскому центру муковисцидоза. С. 3–11.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В.* Муковисцидоз: достижения и проблемы на современном этапе // Мед. генетика. 2004. № 9. С. 398–412.
- Муковисцидоз // Педиатрия. М.: Гэотар-Медиа, 2009. Т. 2. С. 146–173.
- Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные вопросы в проблеме муковисцидоза / Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: 4ТЕ Арт, 2008. 124 с.
- Петрова Н.В.* Изучение взаимосвязи CFTR-генотипа и фенотипа у российских больных муковисцидозом // Мед. генетика. 2007. Т. 6. № 12. С. 22–29.
- Тимковская Е.Е.* Исследование взаимосвязи CFTR генотипа и клинических проявлений у больных муковисцидозом // Дет. б-ца. 2008. № 8. С. 8–11.
- Cystic Fibrosis / Ed. by M. Hodson, G. Duncan, A. Bush. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd., 2007. 477 p.
- Dankert-Roelse J.E., Mérelle M.E.* Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe // J. Pediatr. 2005. V. 147. Suppl. 3. P. S15–20.
- Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M., Wilsher J.* Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003 // Eur. Respir. J. 2007. V. 29. P. 522–526.
- Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A. et al.* Cystic fibrosis pulmonary guidelines // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 176. P. 957–969.
- Mérelle M.E., Huisman J., Alderden-van der Vecht A. et al.* Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis // Pediatrics. 2003. V. 111. № 2. P. 346–350.
- Ratjen F., Döring G.* Cystic fibrosis // Lancet. 2003. V. 361. P. 681–689.

Improvement of Medical and Social Help Organization for Cystic Fibrosis Patients in the Modern Period in Russia

N.I. Kapranov and N.Yu. Kashirskaya

Cystic fibrosis (CF) is a inherited disease with multiple organ disorders, primarily damaging respiratory and gastrointestinal systems. Last years in the developed countries significant progress in the CF patients therapy was achieved, which was resulted in disease transferring from absolutely lethal child disorder to chronic adults disorder. This became possible due to the early diagnostics and correct medical management. Chronic P. aeruginosa infection is observed in 80–85% adult patients and 45–50% child patients, playing determining role in respiratory syndrome progression and cause lethality in 90% of patients. That's why antibiotics therapy is one of the key element of CF patient management. The necessity of creation of Russian CF scientific society nowadays is ripe, it will coordinate scientists, physicians and community-based organizations.

Key words: cystic fibrosis, antibiotics, P. aeruginosa, TOBI, healthcare organization.