

И.К. Ашерова<sup>1</sup>, Н.И. Капранов<sup>2</sup><sup>1</sup> ГУЗ ЯО Детская клиническая больница № 1, Ярославль<sup>2</sup> Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

# Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом

## Контактная информация:

Ашерова Ирина Карловна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии ГУЗ ЯО Детская клиническая больница № 1

Адрес: 150003, Ярославль, пр. Ленина, д. 12/76, тел.: (4852) 25-24-43, e-mail: irina\_asherova@mail.ru

Статья поступила: 12.02.2012 г., принята к печати: 12.05.2012 г.

Создание регистра больных муковисцидозом (МВ) является необходимым для определения эпидемиологической ситуации в регионе, оценки эффективности терапевтических стратегий и качества оказания медицинской помощи. В Ярославском региональном регистре содержится информация о 53 больных МВ. Средний возраст больных 12,9 лет, количество пациентов старше 18 лет составляет 22,7%, средние сроки постановки диагноза 3,2 года. Общая медиана выживаемости на начало 2012 года — 26,8 лет. Распространенность заболевания согласно неонатальному скринингу составляет 1:8005 новорожденных. Число больных, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*, — 30,2 и 2,5%, соответственно. Мутация F508del встречается в 43,4% случаев. Следующими по частоте являются мутации N1303K, 394delT, CFTRdele2,3 (21kb) (по 4,72%), число неидентифицированных мутаций составляет лишь 8,49%. Проведена сравнительная оценка терапевтических подходов (базисной терапии) в Ярославской области и ряде Европейских стран. Помимо клинико-эпидемиологических задач данные регистра позволяют решить организационные вопросы, планировать лекарственное обеспечение, осуществлять медико-социальную реабилитацию.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, регистр, неонатальный скрининг, демографические данные, дети.

Двадцать лет назад муковисцидоз (МВ) считался, главным образом, детской болезнью, которая поражает бронхолегочную и пищеварительную систему и диагностируется с помощью потовой пробы. В настоящее время произошли принципиальные изменения в понимании природы болезни на клеточном и молекулярно-генетическом уровне, расширен спектр диагностических возможностей. Муковисцидоз признан многофакторным и мультисистемным заболеванием.

Централизованная помощь специалистов привела к улучшению показателей выживания и превысила в европейских странах 40-летний возраст. Не исключено, что вскоре число взрослых пациентов превысит

число детей. Заболевание расценивается как полиорганное с поражением практически всех систем, включая костную и мочеполовую. Все чаще клиницистам приходится сталкиваться с такими осложнениями, как сахарный диабет, васкулиты, артропатии, остеопороз, а также проблемами в репродуктивной сфере. Жизнь с хронической болезнью все острее требует решения психологических и социальных проблем. Эти сложности привели не только к поискам новых превентивных стратегий в детском возрасте, но и обнаружили проблемы, связанные с лечением во взрослом возрасте. Подходы к терапии меняются с симптоматического на радикальные, включая генную терапию и специфические для

I.K. Asherova<sup>1</sup>, N.I. Kapranov<sup>2</sup><sup>1</sup> City Child Hospital of Yaroslavl № 1<sup>2</sup> Medical and Genetic Centre, RAMS, Moscow

## The register as a means of improving the quality of mucoviscidosis patients' treatment

The creation of a register of mucoviscidosis (MV) patients is necessary for determining the epidemic situation in the region, evaluating the efficacy of therapeutic strategies and the quality of healthcare provided. The regional register of Yaroslavl contains information about 53 MV patients. The average age of these patients is 12.9 years, the amount of patients older than 18 is 22.7%, the average age of diagnosis is 3.4 years. The overall survival median is 26.8 years (by the beginning of 2012). The prevalence of the disease is 1:8005 newborns according to the results of neonatal screening. The amount of patients infected with *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* is 30.2% and 2.5% respectively. The F508del mutation occurs in 43.4% of all cases. The next most prevalent mutations are N1303K, 394delT, CFTRdele2,3 (21kb) (4.72% each), the number of unidentified mutations is only 8.49%. A comparative evaluation of therapeutic approaches (basic therapy) was conducted in the Yaroslavl region and in a number of European countries. Data obtained from the register allows to solve not only clinical and epidemiological problems, but also sort out organizational issues, plan medicine provisions and conduct medical and social rehabilitation.

**Key words:** mucoviscidosis, register, neonatal screening, demographical data, children.

фенотипа виды лечения. Однако, несмотря на множество эффективных терапевтических стратегий, оптимизацию антибиотикотерапии, уровень выживаемости во многих развитых странах «вышел на плато» [1]. Надежды в его преодолении возлагаются на общепопуляционный неонатальный скрининг с ранним назначением противовоспалительной и антибактериальной терапии, внедрением жестких методов инфекционного контроля как внутри, так и вне центров муковисцидоза, а также создание регистров пациентов для оценки эпидемиологической ситуации в регионе и сравнения качества оказания помощи между различными регионами и странами [2].

Выживаемость больных МВ в России, даже наблюдающихся в ведущих центрах Москвы и Санкт-Петербурга, где накоплен богатый практический опыт, остается ниже европейских показателей. Это требует серьезного пересмотра сложившейся ситуации в региональных центрах, поиска резервов для ранней диагностики заболевания, профилактики и своевременной терапии заболевания легких, соблюдения строгих требований инфекционного надзора, организации междисциплинарного подхода к наблюдению и лечению больных МВ.

Регистр больных МВ был создан для обобщения клинико-эпидемиологической ситуации в регионе, оценки качества оказания медицинской помощи и определения места регионального центра в медицинском сообществе, занимающемся проблемами МВ. Для определения наиболее острых вопросов в стратегии ведения больных МВ требовалось выявление основных тенденций в динамике эпидемиологических показателей с проведением сравнительной оценки качества помощи между различными центрами и странами. Выявление факторов, влияющих на какие-либо сходства и различия, могли способствовать внесению определенных изменений в систему оказания медицинской помощи пациентам для повышения ее качества.

В 2006 г. в Ярославском региональном центре был создан регистр больных, куда были включены данные

53 пациентов с МВ (10 статических и 20 динамических показателей), наблюдавшихся с 1990 по 2011 г. Статические показатели включают паспортные и анамнестические данные (сроки манифестации, наличие меконального илеуса, панкреатической недостаточности и т.д.), результаты исследования электролитов пота и генетический диагноз. Динамические показатели касаются ежегодной оценки нутритивного и микробиологического статуса, функциональных данных, частоты обострений, объема терапии, наличия осложнений.

За период с 1990 по 2011 г. умерло 7 больных, средний возраст которых составил  $16,2 \pm 8,9$  лет, что сопоставимо с данными Московских центров МВ ( $16,8 \pm 8,4$ ) [3].

К концу 2011 г. под динамическим наблюдением в центре находятся 44 пациента: из Ярославля — 19 (43,2%) человек, из области — 18 (40,9%), из смежных регионов — 7 (15,9%).

Регистр позволил рассчитать основные эпидемиологические показатели, имеющиеся к концу 2011 г. Средний возраст больных (12,9 лет), количество пациентов старше 18 лет (22,7%) и средние сроки постановки диагноза (3,2 года) сопоставимы с общероссийскими данными (табл. 1). Медиана выживаемости пациентов на начало 2012 г. составляет 26,8 лет. На сегодня доступными являются только данные по выживаемости больных, наблюдаемых в Московском центре МВ за период с 2000 по 2010 г. (35,7 лет), где сосредоточены наиболее квалифицированные медицинские кадры и наилучшим в России образом организовано лекарственное обеспечение [3].

Согласно неонатальному скринингу, заболеваемость МВ в Ярославской области (ЯО) на начало 2012 г. составляет 1 на 8005 новорожденных, данные по России (к концу 2010 г.) — 1 больной на 9498 новорожденных. Внедрение с 2006 г. неонатального скрининга способствовало более ранней диагностике МВ, увеличив число больных, которым диагноз был установлен в возрасте до одного года, с 45 до 70%, что, однако, не привело к принципиальному увеличению числа пациентов (табл. 2).

Таблица 1. Основные демографические характеристики

Демографические характеристики	Ярославская область	РФ
Распространенность МВ по данным неонатального скрининга	1:8005	1:9498
Средний возраст больных (годы)	12,9	10,97
Количество больных старше 18 лет, %	22,7	18,73
Медиана выживаемости	26,8	35,7 (Московский центр МВ)
Средний возраст постановки диагноза МВ	3,2	3,49
Число неидентифицированных мутаций, %	8,49	21,2
Хроническая инфекция <i>Ps. aeruginosa</i> , %	30,2	40,1
Хроническая инфекция <i>B. ceracia</i> , %	2,5	3,2

Таблица 2. Сроки постановки диагноза МВ до и после внедрения скрининга

Показатели	Сроки постановки диагноза до скрининга					
	до 1 года	1–3 года	3–7 лет	7–10 лет	10–16 лет	Итого
Количество больных	18	7	7	2	6	40
	45%	17,5%	17,5%	5%	15%	100%
Сроки постановки диагноза после скрининга						
Количество больных	7	1	2	–	–	10
	70%	10%	20%	–	–	100%

Проведение потового теста больным из группы риска по МВ не утратило своей актуальности. Такой подход помог установить диагноз еще трем больным, наблюдавшимся с ошибочными диагнозами (в двух случаях — с бронхиальной астмой, в одном — с хроническим риносинуситом), на основании характерных симптомов.

Алгоритм скрининга не отличается от такового, принятого в России. За период с 2007 по 2011 гг. обследовано 56035 новорожденных. Положительный тест на иммунореактивный трипсин получен в 218 случаях, положительный ретест — в 26. Потовый тест был выполнен 25 (96,1%) больным, из которых в 6 случаях был установлен диагноз «Муковисцидоз». Следует понимать, что в случае отсутствия общепопуляционного охвата новорожденных скрининг неминуемо утратит свое профилактическое значение. Так, в 2010 г. на основании респираторных и клинических симптомов мальабсорбции диагноз МВ был установлен ребенку в возрасте 1 года 3 мес, которому не было проведено исследование сыворотки крови на иммунореактивный трипсин из-за отсутствия реактивов. Дыхательные пути уже были колонизированы *Staphylococcus aureus*.

Регистр больных позволяет выявлять симптомы, с которых манифестирует заболевание, определяя группы высокого риска по МВ (рис. 1).

Рис. 1. Клинические симптомы при манифестации заболевания

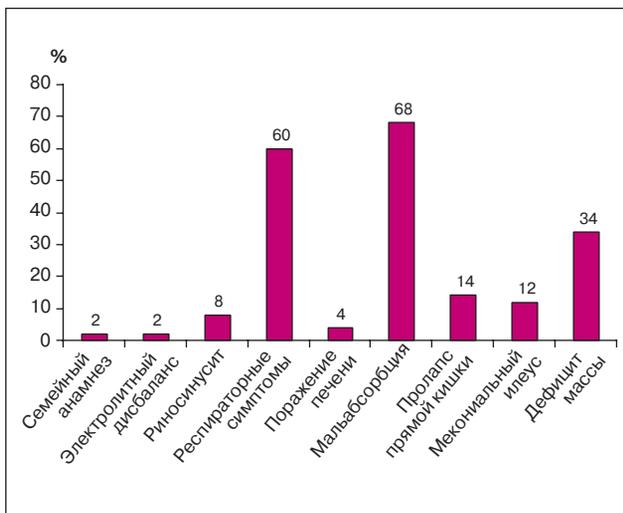
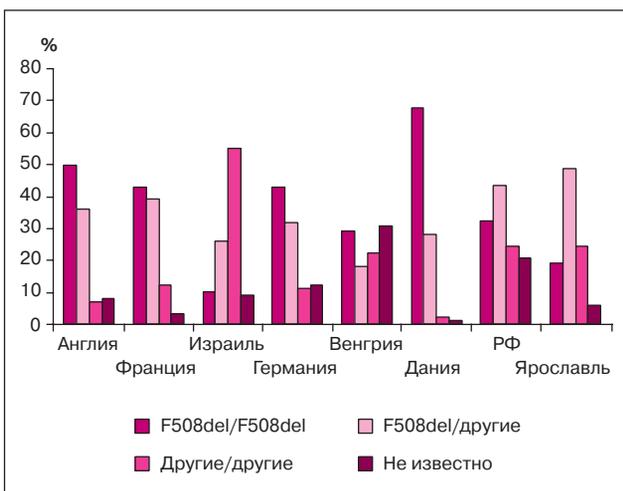


Рис. 2. Частота встречаемости различных генотипов



Помимо традиционных респираторных проявлений, признаков мальабсорбции и ассоциированного с ней низкого нутритивного статуса нельзя упускать из внимания хронические, особенно полипозные, риносинуситы (8%), а также такой симптом, как пролапс прямой кишки (14%). У детей раннего возраста возможно развитие жизнеугрожающих электролитных нарушений (2%), известных как синдром псевдо-Барттера, «жаровой коллапс», проявляющихся снижением уровня калия, натрия, хлоридов. У всех новорожденных с мекониальным илеусом (12%) следует проводить потовый тест. В случае обнаружения необъяснимо повышенного уровня трансаминаз и гепатомегалии (4%) у детей раннего возраста также обоснованным будет исследование электролитов пота. Существуют данные, свидетельствующие о том, что в первые два года жизни у больных МВ могут выявляться биохимические изменения, свидетельствующие о нарушении функции печени, которые обычно спонтанно нормализуются [4]. Все вышеуказанные состояния требуют внимания практического врача в плане дифференциальной диагностики МВ.

Важной характеристикой эпидемиологической ситуации в центрах МВ является количество пациентов с хронической инфекцией, обусловленной *Ps. aeruginosa* и *V. seracía*. Число таких больных, наблюдающихся в нашем центре, ниже, чем в целом по России (30,2 и 2,5 против 40,1 и 3,2%, соответственно). Однако, сам факт появления *V. seracía* в списке патогенов, колонизирующих дыхательные пути больных МВ, — тревожный сигнал, указывающий на эпидемиологическое неблагополучие. В этой ситуации политика строгого разобщения пациентов приобретает жизненно важное звучание.

Генетическое исследование обнаружило высокую гетерогенность мутаций гена *МВТР* (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости) в популяции (рис. 2). Из 106 изученных аллелей у 53 пациентов обнаружено 34 различные мутации, из которых наиболее часто встречается F508del (43,4%), характерная для лиц европейского происхождения. В то же время она встречается существенно реже, чем в целом по России (55,9%) [5]. Скорее всего, это обусловлено не истинным уменьшением распространенности мутации в региональной популяции, а относительным, за счет значительно меньшего числа неидентифицированных мутаций (8,49 против 21,2%). Достижение такого уровня стало возможным благодаря использованию сканирующих/секвенирующих методик в лаборатории молекулярной генетики Центра биогенетики (г. Брест, Франция) в случае отсутствия обнаружения мутаций в отечественных лабораториях. Мутация F508del встречается в 2,5 раза чаще в гетерозиготном состоянии, чем гомозиготном. Помимо мутации F508del еще 9 относительно частых мутаций встречаются в 22,7% аллелей гена *МВТР*, приводящих к МВ. Среди них мутации N1303K, 394delT, CFTRdele2,3 (21kb) — по 4,72%, 2143delT — 2,83%, del3849G > A, G542X, W1310X, S1196X, 2144delT — по 1,89%; остальные мутации — по 0,94%, то есть в единичных случаях. Редкие мутации W1310X и del3849G > A были выявлены в гомозиготном состоянии, что свидетельствует о родственных браках. Невысокое число неидентифицированных мутаций позволило сравнить данные генетического анализа наших больных с результатами, представленными в европейском регистре. Гомозиготы по мутации F508del встречаются в 2 раза реже, чем в странах Западной Европы (Германии, Франции, Англии, Дании), зато число гетерозигот по другим мутациям — более чем в 2,2 раза [1]. Число неизвестных мутаций сопоставимо с таковыми в странах Европы, причем к этой группе относятся боль-

ные, генетическое обследование которых ограничилось российскими лабораториями.

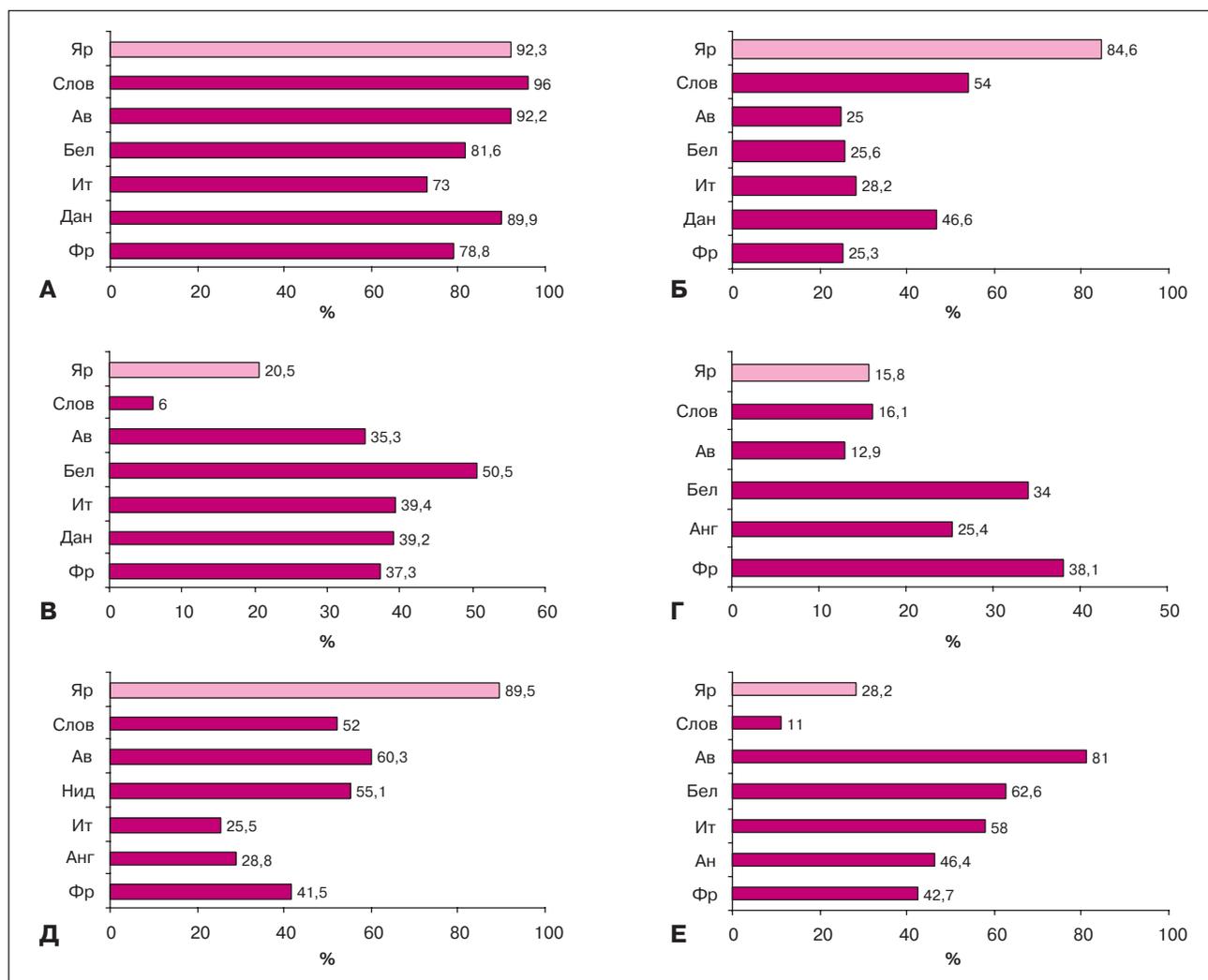
Сравнение объема и характера базисной терапии с европейскими центрами, демонстрирующими более высокую выживаемость пациентов, позволяет выявить основные тенденции и слабые стороны в стратегии лечения МВ (рис. 3). Охват больных заместительной терапией панкреатическими ферментами соответствует количеству больных с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы (92,7%), что отражает клиническую компенсацию, подтвержденную отсутствием стеатореи и симптомов мальабсорбции со стороны желудочно-кишечного тракта.

Существенно более широкое применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в Ярославской области объясняется иными критериями для ее назначения. Согласно большинству международных рекомендаций, УДХК показана при обнаружении двух или более эпизодов последовательного повышения трансаминаз [4]. Мы придерживаемся рекомендаций отечественных ученых по более раннему назначению препарата, даже при отсутствии клинико-лабораторных признаков поражения печени [6, 7]. Показанием для назначения УДХК (в дозе 20 мг/кг в сут) является обнаружение первых ультра-

звуковых признаков холестаза, а именно повышение экзогенности паренхимы печени. Основанием для этого послужило обнаружение в ходе комплексного обследования 110 детей с МВ (из них 32 — с циррозом печени) не только холеретических и холекинетических свойств, но и цитопротективного и антиоксидантного действий [7]. Несмотря на очевидную логику такого подхода, раннее назначение УДХК не привело к снижению числа больных с циррозом печени в популяции. Цирроз печени диагностирован у 5 (9,4%) больных, что несколько больше, чем по России в целом (7,5%) и данным зарубежной литературы (6–8%). Необходим дальнейший поиск причин отсутствия ожидаемого превентивного эффекта УДХК в развитии цирроза печени, несмотря на наблюдаемый нами и описываемый в литературе обратимый (под влиянием терапии) характер таких изменений, как жировой гепатоз и холестаза [8].

Использование ингаляционных антисинегнойных антибиотиков в силу проблем регионального медикаментозного обеспечения в Центре не соответствует количеству больных с хронической инфекцией, обусловленной *Ps. aeruginosa*, и покрывает только 2/3 потребности. Между тем, стратегия антибактериальной терапии для больных МВ имеет первостепенное значение, что требует

**Рис. 3.** Базисная терапия больных муковисцидозом — сравнение частоты применения препаратов ферментов поджелудочной железы (А), урсодезоксихолевой кислоты (Б), ингаляционных антибиотиков (В), макролидов (Г), дорназы альфа (Д), бронхолитиков (Е)



Примечание. Яр — Ярославский регион, Слов — Словения, Ав — Австрия, Бел — Бельгия, Ит — Италия, Нид — Нидерланды, Анг — Англия, Фр — Франция, Дан — Дания.

концентрации усилий врачей и общественной организации на этой проблеме.

Включение в базисную терапию макролидов в субтерапевтических дозах, в частности азитромицина, продиктовано противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Его связывают со способностью влиять на хемотаксис нейтрофилов, воздействовать на выработку провоспалительных цитокинов, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин 8 (IL 8), ингибировать синтез альгина-та, способствовать проникновению фторхинолонов внутрь микробной клетки, ингибировать факторы вирулентности *Ps. aeruginosa* и увеличивать эндогенную продукцию глюкокортикостероидов. В работе L. Saiman и соавт. показано уменьшение числа обострений на 50% в группе детей, применявшей азитромицин [9]. Азитромицин в интермиттирующем режиме рекомендуется всем пациентам с хронической синегнойной инфекцией, однако его использование ограничено низкой комплаентностью в связи с отсутствием быстрого, положительного, субъективно ощутимого эффекта.

Высокий процент использования дорназы альфа (89,5%) связан с высокой доступностью препарата за счет средств федерального бюджета. Дорназа альфа (Пульмозим, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.) обладает мощным муколитическим и противовоспалительным действием [10, 11]. Способность дорназы альфа препятствовать увеличению числа нейтрофилов и уровня IL 8 в лаважной жидкости больных МВ позволяет контролировать воспалительный процесс в дыхательных путях [12]. Если учесть, что воспалительный процесс в респираторном тракте происходит даже в отсутствие клинических симптомов и сохранной легочной функции, то раннее применение дорназы альфа оказывает превентивное действие в отношении повреждения легких. Положительный опыт применения препарата у детей с 2-месячного возраста в Российском центре МВ и данные литературы позволили расширить возрастные рамки и использовать его у больных, выявленных в ходе неонатального скрининга [13]. Длительное применение дорназы альфа способствует уменьшению числа обострений и замедлению снижения легочной функции [14, 15]. Недавние исследования подтверждают данные об эффективности и безопасности использования дорназы альфа

на любой стадии болезни. В работе P. George и соавт. показано улучшение выживаемости тяжелых пациентов с обструктивным форсированным выдохом за первую секунду менее 30% от должных значений, имеющих в составе базисной терапии дорназу альфа [16].

Наш опыт свидетельствует о хорошей переносимости препарата, в том числе у детей раннего возраста. Столь широкое и раннее назначение препарата Пульмозим позволит в дальнейшем оценить эффективность его длительного применения в отношении снижения легочной функции, профилактики колонизации синегнойной инфекцией и уменьшения числа обострений в сравнении с центрами, где дорназа альфа не применяется столь широко. Ежедневное пожизненное применение дорназы альфа можно считать «золотым стандартом» муколитической терапии муковисцидоза. Ежедневные ингаляции препарата Пульмозим улучшают функцию внешнего дыхания больных, снижают частоту обострений за счет повышения мукоцилиарного клиренса и продлевают жизнь этих больных.

Бронхолитические препараты в составе базисной терапии представлены в существенно меньшем объеме в сравнении с европейскими центрами. Наша тактика базируется на использовании бронхолитиков только у пациентов с обратимым компонентом обструкции или у тех больных, которые испытывают субъективное улучшение бронхиальной проходимости после ингаляции  $\beta_2$ -агониста короткого действия.

Таким образом, наиболее значимым результатом внедрения регистра является накопление данных об исходах заболевания на функциональном, нутритивном, микробиологическом уровнях, уровне выживаемости пациентов с последующим их использованием для сравнения терапевтических стратегий. Выявление тревожных тенденций способствует созданию алгоритмов действий в определенных клинических ситуациях. Длительный мониторинг основных клинико-функциональных параметров в дальнейшем поможет определить основные прогностические факторы течения заболевания. Данные регистров больных позволяют получать демографические показатели, необходимые для улучшения системы помощи больным МВ, выработки консенсусных решений и рекомендаций.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. CF Foundation Patient Registry 2007. ECFS Patient Registry Report 2007 data.
2. Döring G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibr.* 2004; 3: 67–91.
3. Krasovsky S., Cherniak A., Amelina E. et al. Survival analysis of cystic fibrosis (CF) patients in the Moscow region of Russia in 2000–2010. Abstr. 372. *J Cyst. Fibr.* 2011; 10 (1): S95.
4. Cystic Fibrosis in children and adults. The leeds method of management (nov. 7). *St James University Hospital, UK.* 2008.
5. Гинтер Е.К., Капранов Н.И., Петрова Н.В. и др. Муковисцидоз. В кн.: Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера. 2010. С. 51–78.
6. Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2001.
7. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом. Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 2001.
8. Dondos V., Westaby D. Liver, biliary and pancreatic disease. *Cystic Fibrosis*, third edition. Ed. by M. Hodson, D. Geddes, A. Bush. London. 2007. P. 225–235.
9. Saiman L., Anstead M., Mayer-Hamblett N. et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 303: 1707–1715.
10. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д. и др. Муковисцидоз: Современные достижения и актуальные проблемы. *Методические рекомендации.* Москва. 2011. С. 64–65.
11. Frederiksen B., Pressler T., Hansen A., Koch C. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonisation in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 1070–1074.
12. Paul K., Rietschel E., Ballman M. et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of anti-inflammatory treatment study group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 719–725.
13. Шелепнева Н.Е., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д. и др. Клиническое значение дорназы альфа (Пульмозим) в комплексной терапии детей раннего возраста, страдающих муковисцидозом. *Фарматека.* 2009; 6: 1–4.
14. Shah P.L., Conway S.P., 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.
15. 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: 427–432.
16. George P.M., Banya W., Pareek N. et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ.* 2011; 342: d1008. Doi: 10.1136/bmj.d1008.