

Ранняя диагностика и адекватное лечение детей, больных муковисцидозом, в Российской Федерации

Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, В.Д. Толстова

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Муковисцидоз (МВ) в настоящее время стал национальной приоритетной программой в Российской Федерации. Совершенствование лечебно-реабилитационных режимов способствует постоянному увеличению количества таких больных. Это ведет к трансформации некогда фатальной патологии детского возраста в хроническую болезнь взрослых. По данным J. Dodge средняя ожидаемая продолжительности жизни больных МВ для рожденных в 2000 году в Великобритании превысит 50 лет [1].

Несмотря на существенные достижения в терапии муковисцидоза, диагностика заболевания все еще остается не на должном уровне. В Российском центре МВ на учете состоит около 2200 больных, а предполагаемое их число в стране – более 12000. По данным нашего центра (наблюдаются дети до 18 лет) возраст, в котором впервые был установлен диагноз муковисцидоза, колебался от первого дня жизни до 17,5 лет, и в среднем по группе составил $(2,54 \pm 0,62)$ года [2].

До настоящего времени сохраняются объективные сложности ранней диагностики заболевания, связанные как с клинической гетерогенностью проявлений основного дефекта в гене МВТР (регулятор белка трансмембранной проводимости муковисцидоза), низкой частотой распространенности большинства мутаций, нахождением их преимущественно в компаундном состоянии, так и проблемой проведения потового теста. Генетический полиморфизм заболевания, наряду с влиянием факторов внешней среды, обуславливает выраженное фенотипическое разнообразие форм МВ от тяжелых до субклинических, при последних концентрации хлоридов в потовой жидкости могут быть пограничными и даже нормальными. По нашим данным, среди российских больных (до 18 лет) положительные результаты потового теста отмечаются у 89,2%, пограничные значения – у 10,3%, а отрицательные – у 0,5% [2].

У больных МВ в неонатальном периоде течение заболевания может быть малосимптомным или бессимптомным. Обнаружение в 70-е годы повышенного уровня иммунореактивного трипсина (ИРТ) в плазме крови больных МВ послужило началом массового скрининга новорожденных на данное заболевание [4]. Первым этапом во всех протоколах является определение ИРТ в высушенном пятне крови новорожденного. Повышение в первую неделю жизни в крови ИРТ является весьма чувствительным (85–90%), но не специфичным признаком. Поэтому обязателен второй этап обследования (повторный тест на ИРТ на 3–4-й неделе жизни), позволяющий исключить здоровых детей [5]. Практически во всех протоколах неонатального скрининга в качестве основного этапа используется потовая проба – золотой стандарт прижизненной диагностики МВ. Особое значение потовый тест приобретает в случае неинформативности ДНК-диагностики [6].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, при неонатальном скрининге учитываются такие факторы, как тяжесть проявления заболеваний, частота их распространения, а также простота и достоверность применяемых методов диагностики, наличие доступных и эффективных средств лечения. Муковисцидоз не полностью отвечает этим требованиям, но, тем не менее, в развитых странах он

включен в перечень наследственных болезней, подлежащих неонатальному скринингу (Франция, Дания, Австрия, Новая Зеландия, Великобритания, США, Австралия, Италия, Испания, Бельгия, Польша, Чехия) [6, 7].

С 2006 года в ряде регионов, а с первого января 2007 года во всех субъектах Российской Федерации в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье», проводится массовый скрининг новорожденных на муковисцидоз. Как правило, скрининг на МВ интегрируется в уже существующие программы. Так, и в нашей стране МВ, наряду с фенилкетонурией, галактоземией, гипотиреозом и адреногенитальным синдромом был включен в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу. Протокол скрининга на МВ в России включает 4 этапа: ИРТ, повторный ИРТ, потовый тест и ДНК-диагностику, причем только первые три являются обязательными.

Потовая проба – ключевой компонент протокола скрининга на МВ.

В настоящее время в большинстве европейских центров для подтверждения диагноза используют определение концентрации хлоридов в поте биохимическим методом (Гибсон-Кук, 1959), который до сих пор считается золотым стандартом прижизненной диагностики муковисцидоза. Тест позволяет количественно определить концентрацию ионов хлора и натрия в потовой жидкости. У большинства здоровых детей концентрации натрия и хлора в поте не превышают 40 ммоль/л, а нередко не достигают и 20 ммоль/л. В случае пограничных значений (40–60 ммоль/л) требуется повторное проведение потовой пробы. Диагностическими считаются значения, превышающие 60 ммоль/л, хотя у большинства детей, больных муковисцидозом, концентрация хлора оказывается выше 80 ммоль/л.

Сложностью классического теста является его четырехэтапность и необходимость достаточной навески пота, используемой для расчетов. При навесках от 50 до 100 мг увеличивается вероятность получения ложноположительных результатов, поэтому потовую пробу рекомендуют повторить. Навеска обязательно должна быть отражена в записи результатов потового теста. При соблюдении необходимых условий данный тест позволяет получить точные результаты. Ошибки обычно связаны с такими техническими погрешностями, как недостаточная очистка кожных покровов, неаккуратность при сборе пота, транспортировке и взвешивании фильтров, определении концентрации электролитов. Для избежания ошибок и как следствия – гиподиагностики (до 30%) и гипердиагностики (до 50%) МВ, потовую пробу необходимо проводить в медицинских центрах и лабораториях, в которых накоплен достаточный опыт регулярного проведения таких исследований: не менее 3–4 анализов в неделю.

В последние годы разработаны аппараты, которые позволяют унифицировать методику, упростить и удешевить ее проведение, уменьшить количество пота, необходимое для проведения теста, время его постановки.

В РФ зарегистрированы и успешно применяются две системы для анализа проводимости пота. Система для сбора и анализа пота «Макродакт» в комплексе с потовым анализа-

тором Sweat-Chek фирмы Векор (США) позволяет провести потовую пробу вне лаборатории, время сбора пота составляет 30 минут, успешно применяется у детей первых месяцев жизни. Специально для обследования новорожденных фирмой Векор был разработан аппарат «Нанодакт», объединяющий в себе систему для стимуляции потоотделения путем электрофореза 0,1% пилокарпина и анализатор проводимости пота. Для теста необходимо минимальное количество потовой жидкости, всего 3–6 мкл, что делает этот аппарат незаменимым при обследовании новорожденных в рамках массового скрининга. Важно помнить, что проводимость пота определяется совокупностью всех ионов, присутствующих в потовой жидкости (калий, натрий, хлорид, бикарбонат, аммоний и др.), и полученный результат превышает истинную концентрацию хлоридов натрия и калия примерно на 15–20 ммоль/л. Таким образом, положительными считаются результаты выше 80 ммоль/л, показатели 60–80 ммоль/л – пограничными, менее 60 ммоль/л – отрицательными.

При отрицательном результате потовой пробы (менее 40 ммоль/л при классическом методе Гибсона-Кука и/или 60 ммоль/л при работе с потовыми анализаторами) ребенок в течение первого года жизни наблюдается по месту жительства с диагнозом неонатальная гипертрипсиногенемия для исключения случаев гиподиагностики.

В случае пограничных результатов потового теста (40–60 ммоль/л – Гибсон-Кук и 60–80 ммоль/л – потовые анализаторы) потовую пробу следует повторить 2–3 раза. Кроме того, целесообразна ДНК-диагностика. Генетическое обследование в РФ в настоящее время осуществляется лишь в ряде регионов. Доступность его ограничена еще и высокой стоимостью (анализ ДНК на 23 мутации гена МВТР, встречающихся у больных МВ России, стоит 2500–3000 рублей).

При положительном результате потовой пробы, а также при обнаружении мутаций гена МВТР (при пограничном результате потовой пробы) ребенку ставится диагноз МВ. В сомнительных случаях могут помочь дополнительные методы обследования (анализ кала на панкреатическую эластазу-1, микроскопическое копрологическое исследование, компьютерная томография или рентгенография органов грудной клетки, посев мазка из зева на микрофлору).

Постановка диагноза МВ, равно как и приглашение семьи для проведения потовой пробы после положительных тестов на ИРТ, является большой психологической проблемой для родителей, особенно когда это касается новорожденных без клинических проявлений заболевания. В странах, где скрининг новорожденных проводится в течение нескольких лет, процедура сообщения результатов обследования родителей отработана до мелочей. Мы считаем эту тактику оправданной и рекомендуем ее внедрение в региональных центрах МВ.

Как подчеркивается в Европейском консенсусе по диагностике и лечению МВ, подробные и щадящие объяснения диагноза следует давать в присутствии обоих родителей, акцентируя внимание на существенном улучшении прогноза, успешных разработках новых методов лечения, необходимости длительного активного диспансерного наблюдения у специалистов регионального (межрегионального) центра МВ [8]. Кроме того, не рекомендуется сообщать о подтверждении диагноза МВ семье накануне выходных или праздничных дней. Следует предоставить номера телефонов, по которым родителям можно обратиться при их беспокойстве и/или в экстренных случаях. В течение первых дней с момента установки диагноза ребенок должен быть детально обследован для оценки общего состояния и тяжести заболевания, после чего необходимо назначить лечение и дать заключение об инвалидности. Особое внимание нужно уделить образованию членов семьи больного МВ. Образовательная программа должна начинаться с под-

Таблица 1. Частота муковисцидоза по данным неонатального скрининга в РФ (2006–2007 гг.)

Регион	Частота встречаемости на количество новорожденных
Москва, Московская область	1: 9000–1: 10000
Алтайский край	1: 10123
Воронеж	1: 4700
Владивосток	1: 6000
Тамбов	1: 4890
Томск	1: 2374

робного обсуждения заболевания, включая патофизиологию вовлеченных органов, осложнения, обоснование терапии, генетические механизмы и прогноз в аспекте возможных вариантов течения и выживаемости. Для получения дополнительной информации следует сообщить родителям адреса соответствующих интернет-сайтов, одновременно заверив их, что специалисты будут готовы и в будущем ответить на любые вопросы. Очень важно подчеркивать готовность сотрудников центра МВ прийти на помощь и их доступность. Стратегию терапии нужно объяснять в оптимистичной манере, подчеркивая успех в предотвращении или, как минимум, замедлении развития осложнений. Также необходимо обсудить в доступной форме текущие и будущие направления научных исследований, что помогает повысить мотивацию и вселяет надежду. В ряде случаев родителям может потребоваться консультация психолога. Членам семей больных МВ следует предложить обратиться в генетическую службу. Показано проведение потовых проб у сибсов.

По данным МЗ и СР РФ за 2006–2007 годы в России было обследовано 1 965 320 новорожденных. По данным, полученным из всех регионов РФ, выявлено 185 случаев МВ. Предварительная частота заболевания по России составляет 1: 10 623 новорожденных. Следует отметить, что еще не всем детям с повторными высокими значениями ИРТ проведены потовые пробы, т.к. по разным причинам родители отказываются от данного исследования. Следовательно, истинная частота МВ в России будет выше, и эта частота будет варьировать по регионам (табл. 1).

Европейской ассоциацией МВ создана рабочая группа по неонатальному скринингу, в 2007 году в нее вошла и Россия. Задачей этой группы является анализ данных разных стран и регионов Европы и оптимизация программ по скринингу.

Результаты скрининга на МВ в России могут быть оценены только через несколько лет. В странах, где скрининг проводится уже около 20 лет (Италия, Франция, Англия), удалось снизить среднюю частоту МВ на 30–50% [9].

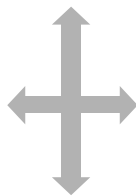
Для контроля состояния больных МВ, в том числе новорожденных без клинических проявлений заболевания, необходимо регулярное наблюдение специалистами центра МВ (рис. 2). По нашему мнению, осмотры должны проводиться каждые 2 недели до 3 месяцев жизни ребенка, далее ежемесячно до полугодия, каждые 2 месяца с полугодия до 1 года и далее ежеквартально. При условии полного комплексного обследования ребенка в условиях специализированного стационара или регионального центра МВ сразу после подтверждения диагноза, в течение последующих месяцев особенно важно динамическое наблюдение за прибавкой массы тела, результатами копрологического исследования (не менее 1 раза в месяц до 1 года), показателями панкреатической эластазы-1 в стуле (каждые полгода при изначальных нормальных значениях), результатами исследования микрофлоры в посеве мазка из

Госпитализация (не позже 7 дней после диагноза) или амбулаторное обследование

(анализ крови биохимический и клинический, эластаза-1 в стуле, копрограмма, рентгенограмма грудной клетки, посев мазка из ротоглотки на микрофлору...)

С клиническими и/или лабораторными изменениями:

- кинезитерапия;
- муколитическая терапия (дорназа-альфа);
- панкреатические ферменты (Креон®);
- витаминотерапия;
- хлориды калия и натрия;
- антимикробная терапия;
- вакцинопрофилактика;
- лечение осложнений.



Без клинических и лабораторных изменений:

- кинезитерапия;
- дорназа-альфа – ?
- вакцинопрофилактика.

Осмотры и обследование:

- каждые 2 недели до 3 месяцев;
- каждый месяц 3-6 месяцев;
- каждые 2 месяца до 6-12 месяцев;
- каждые 3 месяца после года.

Рис. 1. Схема ведения больных МВ, выявленных по неонатальному скринингу

ротоглотки и клиническими анализами крови (1 раз в 3 месяца). В случае развития обострения бронхолегочного процесса или отсутствия желаемого контроля над симптомами заболевания может потребоваться и дополнительное обследование (рентгенографическое исследование легких или компьютерная томография, липидограмма кала, биохимический анализ крови, протеинограмма и др.).

Классический муковисцидоз характеризуется прогрессирующим бронхолегочным изменениями, панкреатической дисфункцией, увеличением хлоридов пота и мужским бесплодием. До 20% новорожденных с МВ имеют меконияльный илеус. Другие диагностируются с иными проявлениями, начиная от периода новорожденности и до взрослого состояния.

Лечение ребенка, больного МВ, нужно начинать сразу после постановки диагноза. Объем терапии зависит от клинических проявлений и результатов лабораторных и инструментальных методов обследования (рис. 1). Всем новорожденным и детям первых месяцев жизни с МВ показана кинезитерапия, независимо от наличия у них признаков бронхолегочного поражения. У грудных детей применяется пассивная техника кинезитерапии, включающая терапевтические положения, контактное дыхание, легкую вибрацию, поглаживания, а также занятия на мяче. На этом этапе очень важен тесный контакт с ребенком, все занятия должны быть приятны малышу. У детей с малейшими симптомами бронхиальной обструкции кинезитерапия применяется в комплексе с муколитическими препаратами и бронходилататорами.

По данным бельгийских исследователей Verhaeghe С. с авторами, в легочной ткани плодов с МВ отмечено достоверное повышение уровня провоспалительных белков, что говорит о раннем начале воспалительных процессов, предшествующих развитию инфекции [10]. В связи с этим, на наш взгляд, оправдано раннее назначение дорназы-альфа в связи с наличием у него наряду с выраженным муколитическим эффектом противовоспалительного действия, характеризующегося снижением в бронхоальвеолярной жидкости маркеров воспаления (нейтрофильная эластаза, ИЛ-8).

Всем новорожденным с МВ, имеющим клинические проявления кишечного синдрома (49%) или низкие показатели фекальной эластазы-1, показана заместительная терапия микросферическими панкреатическими ферментами с рН-чувствительной оболочкой (Креон®) под контролем копрограммы, частоты и характера стула, ежемесячной прибавки

веса. Обязательным является назначение жирорастворимых витаминов [11].

В заключение следует отметить, что 2006–2007 годы в России, безусловно, войдут в историю значимыми государственными решениями вопросов ранней диагностики и лекарственного обеспечения больных МВ всех возрастов. Беспрецедентное решение Правительства РФ и соответствующий Приказ МЗ и СР РФ № 185 о включении МВ в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному скринингу новорожденных, следует признать поворотным пунктом в кардинальном решении ранней диагностики муковисцидоза.

Закон «О внесении изменений в Федеральный закон № 238-ФЗ «О Федеральном бюджете на 2007 год» с последующим распоряжением Правительства РФ № 1328-р утвердил дорназу-альфа как препарат, централизованно закупаемый за счет средств федерального бюджета лекарственных средств, предназначенных для лечения больных муковисцидозом, на 2008–2009 годы. Т.е. наиболее дорогостоящий препарат (дорназа-альфа) будет предоставляться всем больным при наличии диагноза «муковисцидоз» вне зависимости от наличия инвалидности. В совокупности с продолжением действия национальной программы дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) жизненно важными медикаментами больных МВ создается реальная возможность значительного повышения не только качества, но и средней продолжительности их жизни.

Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что для получения оптимальных результатов по улучшению жизни больных МВ, сопоставимых с результатами в экономически развитых странах, необходимо понимание государством важности не только своевременного выявления больных МВ, но и создания необходимых условий для их наблюдения и лечения на всей территории России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M. et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003 // Eur. Respir. J. – 2006. – Dec 20.
2. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Метод. рекомендации / Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю. и др. – М., 2005. – 109 с.
3. Капранов Н.И. Муковисцидоз – современное состояние проблемы // Пульмонология. – 2006. (приложение по муковисцидозу) – С. 3–11.
4. Crossley J.R., Elliott R.B., Smith P.A. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn // Lancet. – 1979. – Vol. 1 (8114). – P. 472–474.
5. Rock M.J., Mishler E.H., Farrell P.M. et al. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels // Pediatrics. – 1990. – Vol. 85, No. 6. – P. 1001–1007.
6. Parad R.B., Comeau A.M., Dorkin H.L. et al. Sweat testing infants detected by cystic fibrosis newborn screening // J. Pediatr. – 2005. – Vol. 147 (3 Suppl.). – P. S69–S72.
7. Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis: techniques and strategies // J. Inherit. Metab. Dis. – 2007. – Aug/Vol. 30, No. 4. – P. 537–543.
8. Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus // Journal of Cystic Fibrosis – 2005. – Vol. 4. – P. 7 – 26.
9. Bush A., Gotz M. Cystic fibrosis // Chapter 15, p. 234–289 In Eur Resp Mon, 2006; 37.
10. Verhaeghe C., Delbecq K., de Leval L. et al. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus // J. Cyst. Fibros. – 2007. Jul; – Vol. 6, No. 4. – P. 304–308.
11. Kosik R.L., Lai H.J., Laxova A. et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening // J. Pediatr. – 2005. – Vol. 147 (3 Suppl.). – P. S51–S56.