

А. В. Бобровничай
СОСТОЯНИЕ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В
РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. В. И. Бобровничай
2-я кафедра детских болезней,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание. Цель исследования: изучить состояние оказания медицинской помощи детям с МВ в Республике Беларусь. Проведен анализ данных 110 детей с МВ. Установлено сходство многих показателей с данными литературы, однако условия оказания помощи больным, возможности диагностики обусловило то, что показатели детей с МВ РБ имеют ряд клинических, генетических и терапевтических особенностей.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, диагностика, клиника, лечение.

Resume. Cystic fibrosis (CF) - a hereditary disease. Objective: to study the state of medical care for children with CF in the Republic of Belarus. Data from 110 children with CF were analyzed. It was found many similarities with figures reported in the literature, but the conditions for the provision of care to patients, diagnostics led to the fact that children with CF RB indicators have a number of clinical, genetic and therapeutic features.

Keywords: cystic fibrosis, children, diagnostics, clinic, treatment.

Актуальность. Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора МВ, характеризующееся системной дисфункцией экзокринных желез. При этой болезни поражаются практически все органы и системы, но прогноз и качество жизни пациента в первую очередь зависят от степени тяжести поражения респираторной и пищеварительной системы, своевременности диагностики и проводимой терапии. В мире за последние десятилетия достигнуты успехи в диагностике и лечении МВ: выросла выживаемость, значительно увеличилась доля взрослых пациентов, улучшилось качество их жизни [1].

Цель: изучить состояние оказания специализированной медицинской помощи детям с муковисцидозом в Республике Беларусь.

Задачи:

1. Провести анализ данных (клинико-anamнестических, генетических, микробиологических) детей с МВ.
2. Проанализировать проводимую терапию.

Материал и методы. Работа представляет собой анализ данных 110 детей с МВ, которые состояли на учете в конце 2016 года и родители которых подписали добровольное информированное согласие для участия в исследовании. Всего на диспансерном учете в Республиканском центре детской пульмонологии и муковисцидоза на базе УЗ «3-я ГДКБ» г. Минска в конце 2016 года состояло 132 ребенка. Анамнестически оценивались данные согласно требованиям Европейского регистра больных МВ: возраст ребенка при установлении диагноза, методы и результаты потового теста, физическое развитие, микробный пейзаж, осложнения, проводимая терапия. Для оценки физического развития детей до 2 лет использовали массо-ростовой индекс (МРИ) (фактическая масса/идеальная масса по росту и полу x

100%) [2], детей старше 2-х лет – индекс массы тела (ИМТ) по Quetelet (масса (кг)/рост (м)²) [3], с применением системы перцентилей. За нормальные величины были приняты значения в интервале от 26-го до 75-го перцентиля [4].

Состояние функции легких анализировалось по данным форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) в % от должного. Анализ результатов ДНК диагностики включал определение аллельной частоты всех обнаруженных мутаций в гене МВ.

Микробиологическое исследование проводилось с изучением морфологических, и культуральных свойств, чувствительности бактерий к антибиотикам с использованием автоматического микробиологического анализатора Vitek 2 Compact.

Учитывался объем терапии следующими лекарственными средствами: муколитики, антибактериальная терапия в зависимости от пути введения антибиотика, кортикостероиды, бронхолитики, панкреатические ферменты, урсодезоксихолевая кислота.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом УЗ «3-я ГДКБ г. Минска» (протокол № 5 от 26 ноября 2015 г.).

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием стандартных статистических программ (Statistika 6.0, Microsoft Excel 2007).

Результаты и их обсуждение. Доля пациентов с МВ старше 18 лет в Республике Беларусь в конце 2016 года составила 31,9%. Проанализированы данные 110 из 132 детей в возрасте 0–18 лет. Средний возраст составил 9,2±6.

Возраст установления диагноза МВ составил 1,5±2,9 лет. Неонатальный скрининг проводился у 10 пациентов по показаниям, у всех был положительным.

Потовый тест чаще проводился классическим методом титрованием (86,3%), реже с помощью метода проводимости (13,7%). Уровень хлоридов потового теста классическим методом составил 85±18 ммоль\л, методом проводимости 110±24 ммоль\л. Оба метода применяются согласно стандартам диагностики заболевания [5].

Охват генетическим исследованием составил 100%. Доля выявленных мутаций в гене CFTR: выявлены обе мутации у 71,8% (79 пациентов); одна мутация выявлена у 18,2% (20 пациентов). Ни одной мутации не выявлено у 11 (10%) пациентов, поскольку в РБ определяется только 8 частых мутаций.

Наиболее часто встречается мутация F508del (p.Phe508del). Аллельная частота составила 131/220 (59,5%). В гомозиготном состоянии мутация F508del выявлена у 44 пациентов (40%). В гетерозиготном состоянии она выявлена у 43 детей с МВ (39,1%). На втором месте по встречаемости мутация CFTRdele2,3 (6,4%). Мутации 2184insA, N1303K и G542X выявлена обнаруживались среди пациентов с частотой 5,9% и 3,2%, 2,3% соответственно. Остальные мутации, встречались реже, чем в 1,0 % случаев.

При анализе микрофлоры дыхательных путей установлено: инфицированность *S. aureus* составила 66/110 (60%). Хроническая инфицированность *P. aeruginosa* составила 33/110 (30,9). Интермиттирующий высев *P. aeruginosa* отмечался у 26 (23,6%) пациентов. *B. cepacia complex*, *Sten. maltophilia* и *Achromobacter spp* выделены у 1 (0,9%), 1 (0,9%), и 3 (2,7%) детей соответственно.

Непсевдомонадной грамотрицательной флорой инфицировано 10 (9,1%).

У 37,8% обследованных микроорганизмы обнаруживались в монокультуре, у 47,7% – в ассоциациях из двух (34,5%) или трёх (13,2%) видов микроорганизмов.

Наиболее часто определяемой ассоциацией микроорганизмов в респираторном тракте пациентов является ассоциация *P. aeruginosa* и *S. aureus*, что находит своё подтверждение в мировой научной литературе. С увеличением возраста детей, возрастает доля инфицированности *P. aeruginosa*. Отмечается постепенное увеличение хронического инфицирования *P. aeruginosa* до возраста 13-16 лет, затем резкий подъем и достижение пика к возрасту 18 лет. Интермиттирующий высев *P. aeruginosa* наиболее высокий в возрасте 0-4 года, постепенно снижается и достигает устойчивой доли с 13-16 лет.

Определена антибиотикорезистентность выделенных штаммов бактерий. Среди штаммов стафилококков, выделенных от пациентов с муковисцидозом, 19,1% являются метициллинорезистентными. Инфицированность MRSA повторяет таковую в вышеописанной группе. Наиболее эффективными *in vitro* антибиотиками в отношении большинства выделенных штаммов стафилококков являются хинупристин/дальфопристин, тигециклин, линезолид, ванкомицин и ко-тримоксазол.

Среди штаммов *P. aeruginosa* установлены высокие уровни устойчивости к пенициллинам и цефалоспорином с антисинегнойной активностью: тикарциллину, тикарциллину/клавуланату, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму (84,6 – 92,3%), цефтазидиму и цефепиму (80,8– 80,8 %). Умеренную устойчивость штаммы синегнойной палочки проявляли в отношении колистина, тобрамицина, амикацина, имипенема (46,2 – 61,5%). Антибиотиками с наибольшей эффективностью *in vitro* в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* оказались меропенем и левофлоксацин (7,7–19,2 %). В группе пациентов с муковисцидозом 6-10 лет синегнойная палочка была достоверно менее устойчива к тикарциллину и такрциллину/клавуланату. В группе же 11 лет и старше *P. aeruginosa* достоверно чаще была устойчива к имипенему, гентамицину, цiproфлоксацину, левофлоксацину, что может быть связано с длительным применением этих антибиотиков в данных группах пациентов и формированием приобретённой устойчивости.

При оценке функции внешнего дыхания установлены средние показатели ОФВ₁ 80±22 %. Показатели ОФВ₁ более 70% был у 74,1% пациентов; ОФВ₁ =41-70% у 22,2%; ОФВ₁ ≤40%— 4% у 3,7% пациентов.

Анализ физического развития показал, что медиана перцентиле ИМТ в группе детей и подростков от 2 до 18 лет составила 30.1 (11.5; 60.6).

Мекониевый илеус отмечался у 19,1%(21) детей. Муковисцидозассоциированный сахарный диабет был диагностирован у 1 (0,9%) ребенка. Цирроз печени с портальной гипертензией/гиперспленизмом был выявлен у 5 (4,5%) пациентов. Циррозом печени без портальной гипертензии/гиперспленизма течение муковисцидоза осложнилось у 2 (1,8%) детей с МВ. Полипы верхних дыхательных путей выявлены у 23 (20,9%) пациентов. Электролитные расстройства были у 3 (2,7%) пациентов. Другие осложнения МВ в изучаемой группе не установлены.

У детей с МВ проводится многокомпонентное лечение. Ингаляционную терапию гипертоническим раствором хлорида натрия получали 27,5% пациентов, Дорназу альфа 10,9%, бронходилататоры 58,7% детей. Терапию стероидами

ингаляционными, включая назальные /системными получало 40,9%/13,6% пациентов.

Ингаляционные антибиотики применялись у 20% пациентов. Внутривенная антибактериальная терапия назначалась 70% пациентам. Пероральная антибактериальная терапия проводилась у 85,5% пациентов.

99,1% пациентов получали панкреатические ферменты, 93,6% – урсодезоксихолевую кислоту.

Таким образом, исследование показало, что средний возраст установления диагноза МВ в РБ составляет $1,5 \pm 2,9$ лет. В группе больных, выявленных по программе скрининга в г. Москве, он составил $2,12 \pm 0,31$ мес. Но первые симптомы заболевания в этой группе появились в возрасте $1,86 \pm 0,44$ мес. Это указывает на необходимость внедрения в практическое здравоохранение скрининга новорожденных на МВ, что позволит своевременно поставить диагноз, назначить адекватную терапию, а значит улучшить качество жизни пациента и прогноз болезни. Для диагностики МВ в республике чаще использовался метод титрования. Наиболее частыми мутациями являются F508del и CFTRdele2,3. Наиболее частыми микроорганизмами, колонизирующими дыхательные пути таких пациентов, явились *P. aeruginosa*, *S. Aureus*. У 37,8% обследованных микроорганизмы обнаруживались в монокультуре, у 47,7% – в ассоциациях из двух (34,5%) или трёх (13,2%) видов микроорганизмов. Отмечена низкая частота *Burkholderia cepacia complex*, что может быть связано с подходами в лечении, госпитализации. Снижение массы тела – частое проявление МВ у белорусских детей. Так как МРИ является достоверным и наиболее чувствительным показателем, отражающим тяжесть состояния больного в момент обследования, то это указывает на необходимость взвешенного персонализированного подхода в вопросах ухода, вскармливания, лечения ребенка с МВ. По данным разных авторов частота цирроза варьирует от 5 до 35 % [1]. В РБ цирроз печени диагностирован у 6,3% детей, что возможно обусловлено широким применением в лечении урсодезоксихолевой кислоты. По литературным данным частота встречаемости полипозного риносинусита колеблется от 32 до 45% [1]. В белорусской популяции детей с МВ полипы верхних дыхательных путей выявлены в 20,9% случаев.

Результаты таких показателей течения муковисцидоза, как функция легких, частота высева патогенной флоры, ее резистентность к антибиотикам достигались применением в большинстве пероральной (85,5%) и внутривенной антибактериальной терапией (70%), кортикостероидов (системных 13,6%, ингаляционных 40,9%).

Выводы:

1. Средний возраст постановки диагноза МВ в изучаемой выборке детей составил $1,5 \pm 2,9$ лет, что указывает на необходимость в РБ массового скрининга новорожденных на МВ.

2. Результаты таких показателей течения муковисцидоза, как функция легких, частота высева патогенной флоры, ее резистентность к антибиотикам достигались применением в большинстве пероральной (85,5%) и внутривенной антибактериальной терапией (70%), кортикостероидов (системных 13,6%, ингаляционных 40,9%), госпитализацией.

3. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения регулярного мониторинга видового состава микрофлоры дыхательной системы пациентов с муковисцидозом и обязательным определением чувствительности её представителей к антибиотикам.

4. Внедрение современной стационарзамещающей технологии с применением новых лекарственных форм антибактериальных препаратов и методов их доставки, муколитиков, наряду с психологическими (отсутствие стресса «госпитализации») и клиническими (увеличение ИМТ, меньшая частота назальных полипов, преимуществами выгодно, т. к. предупреждает госпитальную инфекцию, сокращает стоимость медицинских услуг по сравнению со стоимостью при пребывании в стационаре.

A. V. Bobrovnicchi

**THE STATE OF SPECIALIZED MEDICAL CARE FOR CHILDREN WITH
CYSTIC FIBROSIS IN BELARUS**

Tutors: associate professor V. I. Bobrovnicchi

2nd Department of Children's Diseases

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2014.672 р.
2. Программное обеспечение WHO Anthro доступно: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>; <http://www.who.int/growthref/tools/en/> (дата обращения: 08.02.2017). ECFS patient registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro> (дата обращения: 08.02.2017).
3. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cystic Fibrosis 2002; 1 (2): 51–75.
4. Smyth A.R., Bell S.C., Wojcin S. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines. J. Cystic Fibrosis. 2014; 13 (1): 23–42. Smyth A.R., Bell S.C., Wojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. J Cystic Fibrosis 2014; 13:3–22
5. Петрова Н.В, Кондратьева Е.И, Красовский С.А. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия.. Медицинская генетика. 2016; 11:68 – 74