

© Коллектив авторов, 2015

*Е.И. Кондратьева¹, Н.Ю. Каширская¹, Н.И. Капранов¹, Т.Е. Гембицкая²,
И.А. Шагинян³, В.Д. Шерман¹, В.С. Никонова¹, Е.Л. Амелина⁴,
И.К. Ашерова⁵, Н.В. Петрова¹*

XII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МУКОВИСЦИДОЗА»

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», ²НИИ пульмонологии ГОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, ³ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ ⁴ФГБУ «НИИ пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, ⁵ГУЗ ЯО «Детская клиническая больница № 1», РФ

*Kondratieva E.I.¹, Kashirskaya N.IU.¹, Kapranov N.I.¹, Gembitskaya T.E.²,
Shaginyan I.A.³, Sherman V.D.¹, Nikonova V.S.¹, Amelina E.L.⁴,
Asherova I.K.⁵, Petrova N.V.¹*

XII NATIONAL CONGRESS «ACTUAL PROBLEMS OF CYSTIC FIBROSIS» WITH THE INTERNATIONAL PARTICIPATION

¹Research Centre of Medical Genetics (RCMG) of the Russian Academy of Sciences, Moscow, ²Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, ³N.F. Gamaleya Scientific Research Institute for Epidemiology and Microbiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, ⁴Pulmonology Scientific and Research Institute of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, ⁵Children's Clinical Hospital № 1, Yaroslavl, Russia

22–24 апреля 2015 г. В Москве состоялся XII Национальный конгресс по муковисцидозу (МВ), организованный Министерством здравоохранения РФ, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Общероссийской общественной организацией «Все-российская ассоциация для больных муковисцидозом», ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ.

В работе конгресса приняли участие около 300 человек: руководители и врачи центров МВ, педиатры и терапевты, представители академической и вузовской науки Российской Федерации, а также иностранные делегаты из 10 государств (Великобритания, Германия, Нидерланды, Франция, Италия, Белоруссия, Казахстан, Молдова, Армения, Украина, Узбекистан). Более сотни человек смотрели заседания конгресса онлайн через Интернет.

За 2 года, прошедших после предыдущего конгресса (2013), продолжалась работа по совершенствованию оказания медицинской помощи в 57 региональных центрах МВ. Активно работают центры в Москве, Омске, Красноярске, Санкт-Петербурге, Ярославле, Томске, Воронеже, Самаре, Кемерово, Челябинске, Чебоксарах и др. Однако детские центры МВ, кроме Санкт-Петербурга, Москвы, Томска, Челябинска, Самары, Омска, не имеют боксированных отделений, что способствует перекрестному инфицированию пациентов (особенно это касается *V. serasia*). Только

в 10 регионах работают центры по оказанию помощи взрослым с МВ.

Важное место было уделено генетическим вопросам МВ, которые обсуждались на нескольких симпозиумах. Клод Ферек (Claude Ferrec) (Франция) представил новый взгляд на генетический полиморфизм заболевания, трансформируя МВ из моногенного заболевания в мультифакториальное расстройство. Джон Додж (John Dodge) (Великобритания) провел исторический анализ терапевтических подходов в лечении МВ до новейших достижений, связанных с развитием геномных и протеомных технологий и персонализацией терапии. В двух докладах отечественных генетиков Н.В. Петровой и Ю.А. Насыховой и соавт. представлялись результаты расширенного изучения спектра мутаций в гене *CFTR* у пациентов с МВ из различных регионов России, основанного на стратегии, включающей три этапа: 1) анализ известных частых мутаций в гене *CFTR*; 2) секвенирование кодирующей области, регионов интрон-экзонных соединений и 5'- и 3'- регуляторных регионов гена *CFTR*; 3) поиск обширных перестроек гена *CFTR*, используя количественные методы, мультиплексную лигазависимую зондовую амплификацию (MLPA). Данная стратегия показала высокое разнообразие спектра мутаций гена *CFTR* (дополнительно идентифицировано более 60 разных мутаций) и необходимость поиска обширных перестроек гена, обусловивших до 3–5% анализиру-

емых мутантных аллелей, кроме того, определен ряд повторяющихся мутаций, которые можно включить в панель рутинно-анализируемых мутаций. Учеными РФ получены новые данные о частотах и характеристиках мутаций гена *CFTR* в российских популяциях, отличные от европейских (А.В. Поляков, Ю.А. Насыхова, Т.Э. Иващенко, М.Ю. Донников, А.Х. Аюпова). Установлены высокая частота и характеристика мягких мутаций, что диктует необходимость ступенчатого подхода в генетической диагностике. Отмечено, что возможности секвенирования позволили решить вопросы персонифицированной диагностики МВ, выявить новые мутации в стране и мире. Обсуждались метод высокопроизводительного секвенирования нового поколения, а также вопросы прогнозирования течения МВ и персонифицированной терапии при различных мутациях гена *CFTR*.

Многие доклады участников конгресса были посвящены вопросам ранней диагностики МВ путем проведения массового неонатального скрининга новорожденных (Г.А. Дацян, О.Н. Одинокова, М.А. Скачкова), а также вопросам выявления патологических изменений у детей раннего возраста, выявленных по программе скрининга. Модератор Европейской группы по неонатальному скринингу Кевин Саузерн (Kevin Southern) (Великобритания) в своем докладе продемонстрировал, как расширился ареал стран, проводящих массовое обследование новорожденных, за последние годы. Несмотря на многообразие подходов и алгоритмов скрининга, в основе всех протоколов лежит определение иммунореактивного трипсиногена. Разнообразие стратегий направлено на улучшение чувствительности и прогностической ценности. Доклад Олафа Заммербурга (Olaf Sommerburg) из университетской клиники г. Гейдельберга (Германия) был посвящен новым диагностическим подходам в обследовании новорожденных и детей первых лет жизни, таким как магнитно-резонансная томография (МРТ) легких, определение легочного индекса и др., позволяющим выявить патологические изменения в легких на самых ранних стадиях. Данные методики являются неинвазивными и несвязанными с рентгеновским излучением, что дает им массу преимуществ при обследовании данного контингента больных. В докладе В.Д. Шерман на примере Московского региона описан алгоритм проведения неонатального скрининга в РФ, представлены данные о количестве выявленных больных с момента начала программы массового обследования новорожденных в 2007 г., с обозначением частоты выявления больных детей в различные годы. Этот показатель в Московском регионе колеблется от 1:6000 до 1:14 000 новорожденных. Обсуждалась проблема ложноотрицательных результатов скрининга на различных этапах его проведения. В сообщении Г.А. Дацян, посвященном опыту проведения неонатального скрининга в Краснодарском крае, особое внимание было уделено схеме информационных потоков программного комплекса «Неоскрин», разработанного для персонализированного учета данных о новорожденных.

Проблема диагностики объема патологического хронического бронхолегочного процесса с помощью современных методов с высокой чувствительностью и специфичностью обсуждалась профессора-

ми Х. Тидденсом (Harm Tiddens) и О. Зоммербургом (Нидерланды), а также российскими специалистами Санкт-Петербурга (Е.В. Бубнова, Т.Е. Гембицкая и соавт.). Обсуждались преимущества различных методов лучевой диагностики, в частности МРТ, были продемонстрированы возможности 3D моделирования для уточнения характера и объема поражения дыхательной системы при компьютерной томографии (КТ).

Сотрудниками НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи и ФГБНУ «МГНЦ» была показана микробиологическая картина при МВ и описана высокая частота антибиотикорезистентности (И.А. Шагинян, М.Ю. Чернуха, Л.Р. Аветисян). Обсуждались вопросы создания и продвижения тест-системы для диагностики основных возбудителей инфекционного процесса дыхательного тракта, а также тест-систем для генетической диагностики антибиотикорезистентности микробного агента и диагностики генетических особенностей фармакокинетики антибиотиков у пациента, что будет способствовать повышению эффективности терапии и снижению количества нежелательных побочных реакций.

Терапии МВ уделялось особое значение. Обсуждалась работа над «Национальным консенсусом по муковисцидозу». Координаторами работы над консенсусом (Е.И. Кондратьева, Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская) были освещены основные положения консенсуса и раздела «Антибактериальная терапия» и «Ингаляционная терапия». Были представлены результаты применения новых схем антибактериальной и ферментной терапии (О.И. Симонова, Н.Ю. Каширская). Особое внимание уделялось организации и методам нутритивной поддержки пациентов (Т.А. Пономарева, Н.А. Крылова, Д.Ф. Ибрагимова), поднимались вопросы психологической поддержки семьям больных МВ (А.Э. Курбатов).

Впервые в России специалисты, занимающиеся МВ, получили возможность обсудить особенности различных этапов пересадки легких у больных МВ (Е.А. Тарабрин, Н.А. Карчевская). За прошедшие годы сделано 25 операций двусторонней пересадки легких, 5 из них – у больных МВ. В докладах по ведению больных до и после трансплантации легких уделялось особое внимание поддержанию нутритивного статуса пациента, продемонстрирована высокая эффективность современного метода нутритивной поддержки – зондового питания в ночное время, применяемого в НИИ пульмонологии ФМБА России и НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Д.Ф. Ибрагимова).

На конгрессе обсуждалась роль Российского регистра больных МВ (Н.Ю. Каширская, А.В. Черняк, С.А. Красовский), позволяющего трансформировать данные и включить их в Регистр Европейского общества по МВ (European Cystic Fibrosis Society), в изучении генетической характеристики МВ, эпидемиологии заболевания, оценке медицинской помощи больным и улучшении работы службы медицинской помощи больным, организации лекарственного обеспечения.

В своих выступлениях представители региональных центров МВ отметили следующие проблемы: трудности в соблюдении этапов и сроков неонатального

скрининга, недостаточный охват генетическим исследованием пациентов (от 50 до 85%), недостаточное лекарственное обеспечение, сложности в соблюдении сроков и объемов диспансерного наблюдения, низкая активность работы ассоциаций родителей и больных.

Делегатами конгресса отмечено, что лекарственное обеспечение на территории РФ имеет существенные различия. Его нестабильность усугубляется попытками замены эффективных оригинальных препаратов их аналогами. Ограничены финансовые возможности по медикаментозному обеспечению стационаров, в т.ч. антисинегнойными антибактериальными препаратами для внутривенного введения. Продолжается необоснованная госпитализация детей, выявленных по неонатальному скринингу, в стационары для первичного обследования, что подвергает их риску раннего инфицирования грамотрицательной флорой. Сохраняются трудности проведения плановых внутривенных курсов антибактериальной терапии в условиях дневного стационара или на дому (подготовленный персонал, антибактериальные препараты, юридическая база).

Остается серьезной проблемой необходимость ежегодного переосвидетельствования больных медико-социальной экспертной комиссией (Н.В. Матвеева, О.В. Алекина, И.В. Мясникова). В связи со вступлением в силу приказа Министерства труда и соцзащиты РФ № 664н, в котором были утверждены новые классификации и критерии, используемые при медико-социальной экспертизе, больные с редкими заболеваниями снимаются с инвалидности, а вместе с ней они лишаются права на получение жизненноважных для них лекарств.

По результатам конкурса «Лучшая работа молодого ученого» победила работа С.В. Буряченко (Харьков, Украина) – «Восстановление дефектного гена delF508 муковисцидоза при стимуляции генного биосинтеза нанокристаллами галлуазита».

Решения конгресса (резолуция):

1. Продолжить работу по обмену опытом по фундаментальным и прикладным исследованиям с центрами Европейского общества по МВ.

2. Активнее использовать возможности получения грантов для научных исследований, в т.ч. зарубежных фондов.

3. Организовать консорциумы и рабочие группы по основным проблемам МВ.

4. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов РФ дальнейшее расширение сети центров и усовершенствование их структуры, создание центров для взрослых в регионах на основе опыта Центра на базе НИИ пульмонологии г. Москва. Продолжить работу по преемственности в организации помощи больным МВ (дети и взрослые).

5. Просить МЗ РФ оказать помощь по улучшению работы стационаров (боксовые отделения, лекарственное обеспечение, диагностические возможности).

6. Активизировать работу по переносу оказания помощи больным в амбулаторные условия (плановая внутривенная антибактериальная терапия (вне обострения), энтеральное питание, кинезитерапия) и поддерживать новый вариант стандарта помощи больным в амбулаторных условиях.

7. Просить МЗ РФ оказать поддержку ведения Российского регистра больных МВ.

8. Продолжить работу по созданию региональных регистров с последующим их объединением в общероссийский национальный регистр. Ежегодно докладывать в МЗ РФ о результатах работы регистра.

9. Обратиться в МЗ РФ с вопросом о рассмотрении возможности приобретения фармакогенетических орфанных препаратов для больных с определенными типами мутаций G551D, G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D (в данном случае Калидеко).

10. Продолжить исследования по научно обоснованному применению дженериков. Изучать их клиническую эффективность и безопасность. Просить врачей центров МВ тщательно анализировать нежелательные действия лекарственных средств и оформлять необходимые документы.

11. Провести «круглый стол» по вопросам использования дженериков при терапии МВ на базе ДГКБ Морозовская больница (Москва) с трансляцией на регионы страны.

12. Организовать совместно с Российским обществом орфанных заболеваний «круглый стол» «Новые критерии инвалидности и редкие заболевания» в связи со вступлением в силу приказа Министерства труда и соцзащиты РФ № 664н.

13. Для обеспечения подготовки кадров для центров МВ ежегодно проводить обучение педиатров, терапевтов и специалистов центров МВ на сертифицированных циклах по проблемам МВ.

14. Продолжить работу по подготовке консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» и к концу 2015 г. представить в МЗ РФ.

15. Интенсифицировать работу по обеспечению больных энтеральным специализированным питанием и медицинской аппаратурой с привлечением региональных и российских министерств и ведомств.

16. Силами экспертного совета урегулировать вопросы издания методической литературы по МВ.

17. Руководителям центров МВ и администрации лечебно-профилактических учреждений в регионах принять меры по контролю разделения потоков больных с учетом выделяемой микрофлоры.

18. Просить МЗ РФ организовать привлечение диетологов, кинезитерапевтов и психологов к работе в центрах МВ.

19. Обосновать и широко внедрить методы нутритивной поддержки пациентов.

20. Разработать и представить в МЗ РФ программу по трансплантации легких и печени у больных МВ. Создать новые Центры в Санкт-Петербурге (на базе Первого СПб медицинского университета, НИИ хирургии и трансплантации органов – директор акад. РАН С.Ф. Багненко) и в Краснодаре на базе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского».

В целях повышения качества генетического обследования больных и для пренатальной диагностики:

21. Организовать контроль качества молекулярно-генетических исследований с привлечением Федеральной службы контроля качества и экспертов

ФГБНУ «МГНЦ». Утвердить организацию/лабораторию, в которую можно обращаться для проведения внешней оценки качества проведения молекулярно-генетического исследования МВ в лаборатории.

22. Разработать и утвердить критерии направления пациентов для проведения молекулярно-генетического тестирования.

23. Поручить ФГБНУ «МГНЦ» подготовить методические рекомендации по генетической диагностике МВ в РФ и регионах с учетом данных национального регистра и научных исследований.

24. Утвердить алгоритм проведения молеку-

лярно-генетического тестирования пациентов при МВ.

25. Разработать стандарты проведения молекулярно-генетических исследований при МВ.

26. Утвердить список требований к диагностическим панелям и методам, с помощью которых проводится молекулярно-генетическое тестирование.

27. Ввести критерии оценки качества проведения молекулярно-генетического исследования в лаборатории.

Подробнее с материалами Конгресса можно ознакомиться на сайте www.mukoviscid.org.

РЕФЕРАТЫ

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ РЕКОМЕНДОВАННЫМИ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ СТАЦИОНАРА ТИПАМИ ПРЕПАРАТОВ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ПОВТОРНОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЕЙ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Цель исследования – оценка соотношения между рекомендованными после выписки из стационара типами препаратов для лечения бронхиальной астмы и последующей повторной госпитализацией.

Авторами проведен ретроспективный когортный анализ записей в базе данных «Medicaid Analytice Xtract» (MAX) американской государственной программы медицинской помощи нуждающимся из 12 географически разнорасположенных территорий за 2005–2007 гг. Были исследованы взаимосвязи между госпитализациями в стационары, обращениями в поликлиники и выписанными рецептами в отношении детей в возрасте от 2 до 18 лет с первичной госпитализацией для лечения астмы с целью определить тех из них, кому были назначены β_2 -агонисты короткого действия (SABAs), оральные кортикостероиды или ингаляционные кортикостероиды в течение 3 дней после выписки из стационара. Авторы использовали пропорциональную модель Кокса для исследования взаимосвязи между рекомендованными после выписки из стационара типами препаратов и повторной госпитализацией пациентов в течение 90 дней.

Из 31658 госпитализированных детей 55% были назначены β_2 -агонисты короткого действия (SABAs), 57% – оральные кортикостероиды, 37% – ингаляционные кортикостероиды. Повторная госпитализация произошла у 1,3% больных в период до 14 дней и у 6,8% в течение 90 дней. С учетом финансовых

особенностей, связанных с возможностью оплаты за лечение педиатрических пациентов, назначение β_2 -агонистов короткого действия (отношение рисков (HR) 0,67, 95%/доверительный интервал (CI) 0,51, 0,87) и оральные кортикостероиды (HR 0,59, 95%/CI 0,42, 0,85) показало снижение частоты повторной госпитализации в течение 14 дней после выписки из стационара. В период от 15 до 90 дней после выписки из стационара назначение ингаляционных кортикостероидов было также связано со снижением частоты повторной госпитализации (HR 0,87, 95%/CI 0,77, 0,98). Пациенты, которым были назначены все три типа препаратов, имели самый низкий риск повторной госпитализации в течение обоих интервалов.

Назначение β_2 -агонистов короткого действия и ингаляционных кортикостероидов было связано с уменьшением риска ранней повторной госпитализации. Для ингаляционных кортикостероидов данный эффект сохраняется до 90 дней после выписки из стационара. Таким образом, для повышения эффективности лечения бронхиальной астмы после выписки из стационара необходима модификация методики назначения типов рекомендуемых препаратов.

Chen C. Kenyon, David M, et al. Childhood Asthma Hospital Discharge Medication Fills and Risk of Subsequent Readmission. *Pediatrics*. 2015; 166 (Issue 5): 1121–1127. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.019>