

УДК616.37-071-07-08.061.3

Муковісцидоз: сучасні погляди на скринінг, діагностику та лікування

З 28 по 30 травня в Ужгороді проходила міжнародна конференція, присвячена новітнім методикам лікування муковісцидозу. Сучасними даними та власним досвідом із пульмонологами, педіатрами, фізіатрами, гастроентерологами, сімейними лікарями з різних областей України ділилися не тільки провідні вітчизняні фахівці, але й іноземні гості — зі Швеції, Франції, Словаччини.

Із кількома доповідями виступила перед українськими лікарями гостя зі Швеції Birgitta Strandvik (Karolinska Institutet, Стокгольм). Під час одного зі своїх виступів, вона, зокрема, говорила про психосоціальні аспекти, пов'язані з цією важкою генетичною хворобою, і приділила чимало уваги питанням співпраці родини пацієнта, самого хворого та медичного персоналу. За словами шведської гості, саме співпраця дає змогу впевнитися в тому, що пацієнт та його родина дотримуються життєво необхідних призначень. «Треба питати пацієнта не про те, чи приймає він ліки, а про те, як часто він їх приймає», — сказала Birgitta Strandvik. Відповідь допоможе визначити, чи дотримується пацієнт приписів лікаря. За словами доповідачки, особливо складно вимагати дотримання приписів від пацієнтів підліткового віку. Якщо для дитини дорослі та лікар є авторитетами, то підліток цього не визнає. Жорсткий режим прийому ліків спричиняє опозиційне ставлення підлітка, тому лікареві важливо йти на компроміс із пацієнтом, намагатися зрозуміти й прийняти його побажання (коли, наприклад, йдеться про те, що підліток не хоче приходити на лікування в день, коли має якусь важливу для нього подію). Психологічні проблеми, як було зазначено під час доповіді, можуть виникати на будь-яких стадіях діагностики чи лікування муковісцидозу. Одні конфлікти чи непорозуміння властиві для донозологічного стану, інші — для періоду встановлення діагнозу чи для періоду лікування. Лікар має бути готовим, що конфліктні ситуації не вичерпаються в одному з цих періодів, вони триватимуть і надалі.

Надзвичайно важливий аспект, на якому наголосила пані Birgitta Strandvik, полягає в тому, що лікар має давати пацієнтові надію і підтримувати його та його родину позитивною інформацією, на якому б етапі терапії це не відбувалося. Пацієнти мають через Інтернет доступ до різноманітної інформації, у багатьох випадках вона призводить до негативних настроїв. Лікар має бути людиною, що дає позитивну інформацію, не дозволяє втрачати надію, але при цьому повинен розуміти, що діагноз муковісцидоз дуже впливає на щоденне життя пацієнта та його рідних і пов'язаний із високими витратами. Тому ще одне завдання лікаря — лобювати інтереси пацієнта, надавати інформацію про законодавство, можливості фінансової підтримки, відповідні державні програми. «Не знаю — це неправильна форма поведінки лікаря», — наголосила доповідачка. Також дуже важливо акцентувати увагу на родичах хворого, оскільки зазвичай уся увага в родині сконцентрована на хворій дитині. Лікар має зважати, що діагноз муковісцидоз може об'єднати сім'ю або роз'єднати її, тому слід бути в курсі подій, які відбуваються в родині пацієнта.

Необхідно також наголошувати на тому, що більшість пацієнтів із муковісцидозом може вести нормальне життя. Щоб досягти цього, потрібно прийом ліків зробити такою ж звичною процедурою, як чищення зубів. Родина пацієнта і сам він мають знати: якщо приймати препарати вчасно,

виконувати всі настанови лікаря, є можливість жити повноцінним життям. Ще один важливий аспект, на якому наголосила Birgitta Strandvik, — інформування оточення хворого на муковісцидоз про цю недугу. За словами доповідачки, у Швеції родинам у цьому питанні допомагає медична сестра. Вона разом з родиною хворого йде до дитячого садочка, школи, іншого громадського місця, де проводить час хворий, і пояснює, що кашель, який є симптомом хвороби, незаразний, що оточуючим нічого не загрожує. Важливо, що інформування відбувається з боку медичного працівника. Адже необхідно забезпечити можливість для хворого на муковісцидоз перебувати в середовищі здорових людей. Діти та дорослі, хворі на муковісцидоз, мають виконувати ті ж справи та завдання, що й здорові, потрібно уникати надопіки та надмірного захисту, який постійно нагадує пацієнтові про його хворобу.

Завершуючи виступ, присвячений психологічним аспектам, пов'язаним із муковісцидозом, пані Birgitta зазначила, що дуже важливою є командна робота, співпраця всіх, хто бере участь у лікуванні. Це і батьки, і лікарі, і соціальні працівники, і фізіотерапевти, і сам пацієнт. Крім того, на лікарів лежить відповідальність у повідомленні діагнозу. На думку гості зі Швеції, якщо діагноз не підтверджено, повідомляти про свої підозри родині не варто, якщо дитина не має клінічних проявів захворювання. Вони можуть з'явитися пізніше чи не з'явитися зовсім, але родина вже перебуватиме в стресі й отримуватиме негативну інформацію, яку знайде самостійно.

Jacqui van Rens з Бельгії (University Hospital Leuven) представила українській аудиторії доповідь, в якій йшлося про Реєстр пацієнтів Європейської асоціації муковісцидозу. Реєстр хворих на муковісцидоз у Європі — це програма, в якій на сьогодні зареєстровано 30000 пацієнтів з муковісцидозом із 26 країн, до яких нещодавно приєдналися Румунія та Литва. Це найбільший такий реєстр у світі. Його мета — збирати інформацію про хворих на муковісцидоз, заохочувати втілення нових стандартів у лікуванні цієї патології, проводити нові дослідження. Дані, які входять до реєстру, — вік, стать, статус пацієнта, на якій він стадії діагнозу, який діагноз встановлено, яке проводиться лікування, чи були виконані трансплантація печінки чи легень, які ускладнення наявні. Усі дані анонімні. Щороку в червні за обробленими статистичними даними, які надходять із центрів муковісцидозу з різних країн, готується загальний звіт; зведені статистичні дані також надходять і до кожного центру — учасника реєстру. Доповідачка розповіла, що для роботи реєстру було розроблене спеціальне програмне забезпечення, яке дозволяє зручно користуватися даними лікарям та страховим компаніям, а також зазначила, що включення до цього реєстру українських пацієнтів, хворих на муковісцидоз, було б позитивним кроком для України. Про роботу Реєстру Європейської асоціації муковісцидозу йшлося також у доповіді Anna Feketeova, керівника центру муковісцидозу в Кошице (Словаччина).

На українських реаліях, які, на жаль, поки що далекі від європейських щодо тривалості життя хворих на муковісцидоз, зосередився у своєму виступі головний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча пульмонологія», професор Володимир Федорович Лапшин (ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України,

м. Київ). Він зазначив, що, не зважаючи на успіхи сучасної медицини, зокрема у діагностиці спадкових хвороб, муковісцидоз залишається найпоширенішим спадковим захворюванням серед представників білої раси. Без своєчасного діагностування та адекватного лікування воно призводить до летального наслідку. Завдяки ефективному лікуванню в європейських країнах кількість дорослих хворих на муковісцидоз щороку зростає. За нинішніми прогнозами, діти, хворі на муковісцидоз, що народилися у 2000 році в Європі, доживатимуть до 50-ти років. Водночас в Україні про дорослих хворих на муковісцидоз майже не йдеться, це переважно дитяча проблема. Нині в країні зареєстровано 690 дітей з муковісцидозом та 119 дорослих. При обліку таких пацієнтів доводиться керуватися даними Міністерства охорони здоров'я про кількість дітей-інвалідів з муковісцидозом. За статистикою, в Україні захворюваність на муковісцидоз є нижчою, ніж у Європі, хоча, на думку професора В.Ф. Лапшина, це не відповідає дійсності. Значні надії українська медична громадськість покладає на загальнопопуляційний та неонатальний скринінг. Крім того, важливим аспектом, який дозволяє говорити про підвищення тривалості життя людей з муковісцидозом, є рання протиізапальна та антибактеріальна терапія. Позитивними факторами також мають стати нові протоколи лікування хворих на муковісцидоз, які розробляються на основі європейських рекомендацій з урахуванням наявних в Україні зареєстрованих препаратів, створення локальних протоколів лікування в різних регіонах країни та долучення України до Європейського реєстру, для чого нині є всі передумови. Володимир Федорович окремо зупинився на боротьбі з інфекцією дихальних шляхів, особливо синьогнійною паличкою, необхідності забезпечення доступу пацієнтів до дорогих, але необхідних, ліків, розумінні пацієнтами важливості методів кінезотерапії для досягнення стійких результатів, особливостях інгаляційних форм антибіотиків. Серед недоліків, які заважають Україні боротися за поліпшення якості і підвищення тривалості життя хворих на муковісцидоз, професор В.Ф. Лапшин назвав відсутність центрів муковісцидозу, а також гальмування впровадження системи страхової медицини.

Під час одного із засідань представники кількох областей України коротко доповіли про ситуацію в окремих регіонах. Житомирщину представляла педіатр-імунолог Житомирської дитячої обласної клінічної лікарні Ірина Гладун. За її словами, в клініці нині перебувають на спостереженні 17 пацієнтів з муковісцидозом, з яких 14 хворих віком до 18 років, наймолодший дитині 2,5 роки, а також троє дорослих. За період з 2000 року в області померло 6 пацієнтів з діагнозом муковісцидозу, остання дитина померла в 2006 році, за наступні 8 років смертей не було. Із дітей, які перебувають на обліку, 10 з панкреатичною недостатністю, четверо мають тільки респіраторні прояви: рецидивні бронхіти, синусити, одна дитина — бронхіальну астму. Неонатальний скринінг в області проводять з березня 2012 року, але жодного випадку муковісцидозу за цей час не виявлено, жоден із позитивних тестів не був підтверджений. Серед основних проблем області доповідач назвала медикаментозне забезпечення (зокрема за державні кошти закуповується лише 10% препарату «Креон» від потреби, частково витрати покриваються з місцевого бюджету та благодійного фонду «Лікарняна каса», 30% препарату закуповується батьками). Антибіотикотерапію також переважно вдається забезпечити за кошти місцевого бюджету та благодійного фонду, а препарат «Пульмозин» змогли придбати лише дві родини. Ще однією проблемою на Житомирщині є відсутність сучасних протоколів із чіткими рекомендаціями щодо призначення ферментних препаратів та антибіотиків.

Корисними житомирські лікарі вважають проведення навчальних семінарів для родин хворих на муковісцидоз та видання для них інформаційних матеріалів.

Про ситуацію на Івано-Франківщині розповіла головний спеціаліст з медичної генетики Івано-Франківського департаменту охорони здоров'я Надія Фоменко. За її словами, нині в області мешкають 30 дітей до 18 років з діагнозом муковісцидозу, двоє з них першого року життя, а також 5 дорослих. Позитивними зрушеннями є зменшення кількості летальних випадків: у 1992–1997 рр. 8–10 дітей помирали від цієї хвороби, останніми роками — 0–2; поліпшилася якість життя хворих. Неонатальний скринінг проводиться з 1 січня 2013 року; шестеро дітей, які народилися минулого року, перебувають під пильним наглядом для підтвердження чи спростування діагнозу; за 2014 рік жоден випадок не підтвердився. Серед побажань, які висловила представниця Івано-Франківщини, — необхідність облаштування спеціальних палат для пацієнтів, хворих на муковісцидоз, та підготовка персоналу для роботи з такими пацієнтами. Втім найбільшою мрією залишається створення потужних центрів муковісцидозу.

Свої дані представила гостя з Дніпропетровщини Ольга Приходько з Дніпропетровського дитячого обласного пульмонологічного центру. У ньому спостерігаються 50 дітей з муковісцидозом, всього в області зареєстровано 83 дитини з цим діагнозом. За 2013 рік на Дніпропетровщині не виявили жодного випадку муковісцидозу серед підлітків. Серед хворих 59,2% становлять хлопці, дівчата — 40,8%. У трьох дітей хворобу виявили завдяки неонатальному скринінгу з наступним генотипуванням. Його провели лише 16% пацієнтів. Причинами низького охоплення молекулярно-генетичним обстеженням є відсутність відповідної лабораторії в регіоні, відмова батьків від генотипування, висока вартість дослідження. 58% дітей з муковісцидозом на Дніпропетровщині мають легкий перебіг хвороби, 20% — середньотяжкий, 22% — тяжкий. Завдяки міській програмі «Здоров'я дітей та матерів» усі діти отримують безкоштовну терапію Креоном, частково забезпечуються антисиньогійними препаратами. Лише п'ятеро пацієнтів отримують Пульмозим: четверо за рахунок добровільних фондів, один — за кошти батьків. Впродовж останніх двох років в області відбуваються заняття для батьків дітей, хворих на муковісцидоз, де є можливість ознайомитися з новими даними про хворобу та методами лікування. Серед нагальних проблем — низька якість бактеріологічних досліджень у Дніпропетровську, відсутність в регіоні молекулярно-генетичної лабораторії, відсутність можливості визначення еластази калу навіть у приватних лабораторіях. Дніпропетровські фахівці звертаються із проханням забезпечити державне фінансування медикаментозного лікування, оновити протоколи з лікування муковісцидозу, а також допомогти із забезпеченням пацієнтів обладнанням для занять кінезотерапією.

Фінансове забезпечення є вагомим проблемою і для Миколаївської області. Дані представила обласний дитячий пульмонолог Наталія Лісничка. Під наглядом фахівців у Миколаєві перебувають 13 дітей з діагнозом муковісцидозу, троє з яких — у важкому стані та отримують Пульмозим, Креон, гепатопротектори, кардіотрофічну терапію, використовують кисневий концентратор. Стовідсоткове забезпечення усіх пацієнтів Креоном можливе лише завдяки місцевому бюджету та добровільним фондам. Антибактеріальну терапію вдається забезпечити коштами обласної дитячої лікарні.

Під час одного із засідань у рамках конференції з доповіддю знову виступала гостя зі Швеції Birgitta Strandvik. Черговий її виступ був присвячений потовому тесту — «золотому стандарту» діагностики муковісцидозу. Починаючи доповідь,

вона нагадала, що в середньому муковісцидоз виявляють у 1:1500 осіб у світі, в Україні ця цифра становить 1:7000, у Швеції — 1:6000. Мутацію білка, що спричиняє розвиток муковісцидозу, було виявлено у 1989 році, однак нині науковці вважають, що білок цей існує 50000 років. Коли була відкрита перша мутація, вважалося, що вона єдина, але нині відомо про існування близько 2000 мутацій гена. У середньовіччі існувало таке повір'я: якщо мати ціле дитину і відчуває солоний смак, то дитина незабаром помре. У сучасних умовах все інакше: якщо мати ціле дитину і відчуває солоний смак, це означає, що треба йти до лікаря. Серед проявів муковісцидозу не тільки солоний смак шкіри, який виникає через порушення обміну електролітів (хлориду, карбонату і натрію). У пацієнтів виділяється більше слини, і вона в'язка. Крім того, відбувається порушення обміну жирних кислот і формується дефіцит деяких із них. Ще один із симптомів — недостатній набір ваги, що відбувається часто саме через порушення обміну жирних кислот. Birgitta Strandvik зазначила, що показник 60 ммоль/л за потовим тестом є діагностичним критерієм підтвердження наявності муковісцидозу. Показник 30–60 ммоль/л свідчить про приналежність до групи ризику, а показники нижче 30 ммоль/л свідчать про норму. Доповідачка нагадала, що потовий полікарпіновий тест має проводити одна людина, яка має необхідні навички. Лише проведення тесту однією людиною є запорукою точності результату. Важливою також є кількість поту, необхідної для аналізу, — це щонайменше 100 мл. Генотипування, на думку Birgitta Strandvik, не є обов'язковим, адже клінічних симптомів та позитивного результату потового тесту достатньо для встановлення діагнозу.

Завершуючи цю свою доповідь, шведський фахівець зазначила, що, на її думку, важливішим за скринінг є правильне лікування хвороби. Скринінг може спричинити навіть деякі негативні ефекти, адже позитивний результат за скринінгом може означати й те, що дитина є носієм гена, але не матиме клінічних симптомів хвороби. Саме тому сфокусуватися необхідно на лікуванні та його результатах. Під час іншого свого виступу Birgitta Strandvik говорила також про гастрогапатобілярні проблеми при муковісцидозі. У цьому контексті, зокрема, і в доповідях інших учасників конференції йшлося про застосування урсодеоксихолевої кислоти (УДХК) — гідрофільної жовчної кислоти, яка не має властивостей цитотоксичності. Це найменш агресивна жовчна кислота, у складі жовчі людини вона становить приблизно 1%. Спочатку застосування УДХК обмежувалося розчиненням жовчних каменів та лікуванням рефлюкс-гастриту. Нині її застосовують при терапії холестатичних захворювань печінки з аутоімунним компонентом, у тому числі і при муковісцидозі. Холестатична гепатопатія та вогнищевий біліарний цироз, зумовлені обструкцією жовчних протоків і прогресуючим перипортальним фіброзом, розвиваються у багатьох хворих на муковісцидоз. У рандомізованих контрольованих дослідженнях було показано достовірне поліпшення як клінічних, так і лабораторних показників, а також аліментарного статусу та гістологічних показників печінки у хворих на муковісцидоз на фоні терапії Урсофальком® в дозі 20–40 мг/кг маси тіла на день. Застосування УДХК має починатися у хворих на муковісцидоз на ранніх стадіях ураження печінки, навіть без наявності клінічних проявів (Colombo, 2007). За спостереженнями спеціалістів,

саме на фоні прийому Урсофальку® можливо досягти стабілізації показників у пацієнтів, а також зменшити прогресування фіброзу, причому ці результати стосуються Урсофальку® як референтного препарату УДХК в Європі, адже саме на ньому проводилися понад 4000 досліджень щодо застосування при різних захворюваннях. На лікування Урсофальком® добре відповідають діти, він широко застосовується у педіатричній практиці, має хорошу переносимість навіть при тривалому прийомі (існують дані про тривалість лікування до 14-ти років і більше).

Про лабораторну діагностику муковісцидозу говорила в своєму виступі провідний науковий співробітник ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», доктор біологічних наук Галина Василівна Макух. Вона нагадала, що, відповідно до вітчизняних протоколів та Європейського консенсусу, діагноз муковісцидозу є підтвердженим за наявності одного з клінічних проявів хвороби, наявності братів або сестер, хворих на муковісцидоз, або позитивного неонатального тесту, з одного боку, та двічі підтвердженого позитивного потового тесту або виявлення двох мутацій гена ТРБМ — з іншого. За словами доповідачки, лабораторні дослідження при муковісцидозі поділяються на ті, які проводяться для встановлення діагнозу, і ті, які проводяться для визначення терапевтичного супроводу. Діагностику мутації гена ТРБМ проводять раз у житті для підтвердження діагнозу, втім це не є необхідним, насамперед з огляду на високу вартість дослідження. Галина Макух погодилася зі своєю шведською колегою в тому, що для встановлення діагнозу немає потреби застосовувати найдорожчі дослідження, якщо потовий тест є доступним і достовірним. Особливості його проведення полягають у необхідності зібрати 100 мг поту, маса тіла пацієнта може бути щонайменше 4 кг, тест проводять не раніше, ніж через два тижні після народження. Велике значення має досвід особи, яка виконує тест. Галина Макух підтвердила думку доповідачки зі Швеції, що тест має проводити одна й та сама людина, адже за цієї умови результати тесту не викликать сумнівів у лікарів.

Щодо ДНК-діагностики, доповідачка нагадала, що вона в багатьох випадках не є необхідною, але може слугувати для виключення цього діагнозу, наприклад, при кишковій непрохідності в неонатальному періоді, — така практика існує у європейських країнах. У старшому віці пацієнтам рекомендують аналіз ДНК для виключення діагнозу муковісцидозу при хронічних бронхолегеневих захворюваннях, наявності бронхоектатичної хвороби, ознаках порушень роботи підшлункової залози. Інші лабораторні методи використовуються для визначення терапевтичного супроводу. Зокрема рівень фекальної еластази важливий не для встановлення діагнозу, а для визначення наявності чи відсутності у пацієнта панкреатичної недостатності, а також для визначення дозування ферментів при призначенні терапії.

У рамках конференції були проведені практичні заняття та майстер-класи, під час яких лікарі різних спеціальностей та батьки хворих на муковісцидоз дітей отримали навички щоденної фізіотерапії грудної клітки при муковісцидозі. На конференцію приїхали представники кількох десятків родин, де є хворі на муковісцидоз, скориставшись нагодою отримати обнадійливу інформацію не тільки від українських, але й від зарубіжних фахівців.

**УРСОФАЛЬК® суспензия –
лекарственная форма
урсодезоксихолевой кислоты,
созданная для детей**



- **Большие капсулы
трудно проглотить**
- **Трудно подобрать
оптимальную дозу**



- **Приятная на вкус**
- **Нет проблем при приеме**
- **Четкий подбор дозы
по массе тела**



Alpen Pharma Group

www.dralfarma.de

DR. FALK. PHARMA GmbH



Leineweber 5
Postfach 6529
79041 Freiburg
Germany

Представительство "АльпенФарма АГ"

04075 Ковель, Луцка-Воржыц, ул. Лисова, 30-А,
тел. (044) 401 81 03, 401 81 04, 401 84 31
факс. (044) 401 81 01
www.alpenpharma.ua
www.alpenpharma.com