

Отчет о проделанной работе в рамках научного проекта
«Остеопения\остеопороз у пациентов с муковисцидозом Санкт-Петербурга»

Старт проекта: январь 2017 года

Конец проекта: июнь 2019 года

1 этап: январь 2017 года – февраль 2017 года

1. Проведение этической комиссии в ЛЭК СПб ГБУЗ «ДГБ Святой Ольги» для проведения исследования.
2. Подготовка базы данных пациентов.
3. Информирование руководителей подразделений, наблюдающих пациентов с МВ о проводимом исследовании.

2 этап: март 2017 года – май 2019 года

1. Проведение 3х кратного измерения концентрации витамина Д в крови с интервалами не менее 3х месяцев, с индивидуальной коррекцией приема препарата витамина Д согласно международным рекомендациям.
2. Проведение ультразвуковой денситометрии.
3. Проведение рентгеновской двухэнергетической денситометрии по протоколу поясничный отдел позвоночника + все тело с исключением из обсчета данных головы, с определением всего состава тела.
4. Доведение полученных результатов до семей, обследованных пациентов.

3 этап: сентябрь 2018 года – июнь 2019 года

1. Проведение 3х кратного измерения концентрации витамина Д в крови с интервалами не менее 3х месяцев, с индивидуальной коррекцией приема препарата витамина Д согласно международным рекомендациям.
2. Проведение рентгеновской двухэнергетической денситометрии по протоколу поясничный отдел позвоночника + все тело с исключением из обсчета данных головы, с определением всего состава тела.
3. Доведение полученных результатов до семей, обследованных пациентов.
4. Обработка и анализ полученных данных.
5. Статистический анализ.

6. Написание научных статей.

Проведенный объем исследований:

- обследовано 92 ребенка и 13 взрослых больных муковисцидозом. Более 20 человек из группы сравнения.
- более 300 образцов крови для определения уровня витамина Д в крови.
- более 60 человек прошли рентгеновскую и ультразвуковую денситометрию.
- обработан 481 показатель по каждому из обследованных.

Координатор: врач-пульмонолог Пашкевич Александр Анатольевич, СПб ГБУЗ «ДГБ Святой Ольги», +79112355278. pashkevich_aa@live.ru

Обоснование актуальности исследования:

Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз (Cystic Fibrosis-CF) – наиболее часто встречающееся тяжелое моногенное заболевание, характеризующееся дисфункцией всех экзокринных желез жизненно важных органов и, как следствие, нарушением их функции. МВ обусловлен мутациями в гене CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости) и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. По данным ВОЗ частота МВ в европейских странах в среднем составляет 1:2500 – 1:4500 новорожденных, в Азии от 1:15876 до 1:350000. В России в среднем частота болезни 1:10000 новорожденных. Одна из наиболее частых мутаций в гене CFTR мутация F508del. Ее относительная частота колеблется от 100% в Дании до 20% в Турции. В России аллельная частота F508del составляет 51,7%, в Санкт-Петербурге - 53,9%.

Продолжительность жизни при МВ увеличивается в связи с разработкой и внедрением новых методов терапии и их совершенствованием. В некоторых странах родившемуся сегодня ребенку с МВ прогнозируют 70 лет жизни. Расчетная продолжительности жизни в настоящее время для пациента с МВ в РФ составляет 54,0 года. Однако, с увеличением продолжительности жизни увеличивается частота и выраженность ассоциированных с МВ сопутствующих заболеваний и осложнений.

Нарушения минерализации скелета и костного метаболизма является серьезным осложнением у пациентов с МВ и носит вторичный характер. По данным регистра больных МВ в РФ за 2015г. частота остеопороза составила 8%. Среди детей, по данным

разных исследователей из РФ, частота снижения минеральной плотности костей составляет от 33 до 65,2%, а остеопороза от 7,7 до 15,5%.

Витамин D является одним из ведущих этиологических факторов развития патологических изменений в костной ткани. Его недостаток у пациентов с МВ объясняется множеством причин: нарушением абсорбции вследствие экзокринной недостаточности поджелудочной железы, нарушением его метаболизма вследствие патологии печени, низкой инсоляции, особенно в регионах с малым количеством солнечных дней, низким нутритивным статусом с недостатком жировой ткани. Дефицит витамина D при МВ приводит к снижению темпов линейного роста, дефициту костной массы у детей, снижением ожидаемой пиковой массы кости у молодых взрослых и, как следствие, к развитию остеопороза, как у взрослых, так и у детей. Важная роль витамина D в формировании иммунного ответа и воспалительного процесса подтверждается уменьшением частоты инфекционных осложнений, требующих госпитализации и увеличением показателей функции внешнего дыхания при добавлении его в комплексную терапию больных МВ.

Высокая распространенность недостаточности витамина D побудила медицинское сообщество создать рекомендации по диагностике и лечению этого состояния. Больше 15 лет идет обсуждение необходимых доз витамина D для больных МВ. В 2002г. группа экспертов-педиатров США опубликовала отчет консенсуса по питанию пациентов с МВ, где широко осветили проблемы нутритивной поддержки. Обновленная версия консенсуса вышла в 2005 г. Стандарты профилактики и лечения остеопороза у пациентов с МВ в Великобритании были разработаны в 2007 г. Последний документ от Фонда муковисцидоза (The Cystic Fibrosis Foundation) опубликован в 2012 году, в котором было рекомендовано всем пациентам с МВ определять уровень 25(ОН)D₃ в крови, с последующим назначением индивидуальной дозы холекальциферола в зависимости от полученных результатов. Максимальные рекомендованные дозировки доходят до 10 000 МЕ в сутки. Возможен ежедневный или еженедельный прием препарата витамина D. В 2016г. впервые в России был опубликован национальный консенсус, охвативший практически все аспекты диагностики и лечения МВ на основе принципов доказательной медицины. В разделе, посвященном лечению остеопороза, представлены необходимые дозы витамина D для профилактики и лечения. По данным разных авторов дефицит витамина D в мире широко распространен, даже среди здоровых детей и взрослых, что особенно характерно для жителей Северо-Западного региона РФ, характеризующимся сравнительно низким уровнем инсоляции.

Методология и методы исследования

Исходя из целей исследования была создана база данных, которая включала в себя:

1. Данные о приеме препаратов витамина D и Ca, доза кальция в рационе питания, факт применения, длительность и кумулятивная доза ингаляционных и/или системных кортикостероидов, факт пролонгированного приема азитромицина, частота и длительность дополнительной инсоляции, режим физической активности, наличие малотравматичных переломов в анамнезе.
2. Антропометрические данные и их оценка. Данные оценки полового развития.
3. Мутации гена CFTR, уровень фекальной эластазы-1, микробиологический диагноз, наличие сопутствующих заболеваний, ассоциированных с МВ (сахарный диабет, цирроз печени, гепатоз).
4. Данные лабораторной диагностики: уровень общего и ионизированного Ca, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы, 25[ОН]D, паратиреоидного гормона.
5. Данные функциональной диагностики: показатели функции внешнего дыхания.
6. Данные ультразвуковой и лучевой диагностики: рентген кисти с оценкой биологического возраста, количественной ультразвуковой денситометрии дистального отдела лучевой кости, рентгеновской двухэнергетическая абсорбциометрии, выполненная по программам: «поясничный отдел позвоночника» и «всё тело, с исключением головы».

Обезличивание данных проведено путем использования индивидуального номера, используемого в регистре пациентов центра где они наблюдаются.

Результаты.

У 80% обследованных выявлено снижение витамина D менее 30 нг/мл. При расчете основных факторов риска наличия низкого уровня витамина D ($25\text{OH}D_3 < 30$ нг/мл) у детей с МВ, установлены следующие значения изученных параметров: возраст старше 3 лет, вес менее 42,1% или менее $-0,2SD$, рост менее 65,7% или менее $0,4SD$, уровень общего Ca менее 2,38 ммоль/л, SOS менее 3702 м/с, или снижение SOS более чем на $1,0SD$ от нормы по возрасту, применение в терапии системных кортикостероидов. При дефиците витамина D (менее 10 нг/мл) достоверно чаще встречались переломы длинных трубчатых костей.

К третьему этапу определения концентрации $25(\text{OH})D_3$ в крови комплаентными оказались только 66 (71,7%) пациентов. Практически у всех, кто принимал витамин D_3 в рекомендуемых дозах, поднялся его уровень в крови. На фоне терапии препаратами

витамина D₃ в течение 12 месяцев отмечен прирост уровня 25(OH)D в среднем на 33,7% в группе комплаентных пациентов. Лучшие показатели прироста имели пациенты младшего возраста с исходно более высокими уровнями 25(OH)D. Отмечено, что пациентам с менее выраженным дефицитом 25(OH)D требовался прием пропорционально меньших доз для достижения необходимого результата.

У детей с исходно нормальным уровнем витамина D в крови снизилась потребность во внутривенной антибактериальной терапии уже в течении первого года наблюдения. При поддержании концентрации 25(OH)D в крови более 30 нг/мл доказано снижение числа госпитализаций и частоты высевов грамм отрицательной микрофлоры НДП.

По результатам обследования выявлено 15 (26,3%) детей с значением z-score МПК от «-1» до «-1,99» и 5 (8,8%) детей со снижением z-score до «-2» или менее. Все дети с снижением МПК до «-2» и менее, по результатам любой из проводимых программ, имели задержку роста или биологического созревания, в связи с этими данными был проведен пересчет полученных результатов МПК поясничного отдела позвоночника L₂-L₄ с учетом фактического роста и биологического возраста. По результатам пересчета ни одного ребенка со значимым снижением плотности костей не было выявлено. Необходимо отметить, что референтных данных МПК для «всего тела, с исключением головы» в нашей стране не существует, что затрудняет оценку полученных результатов. Среди обследованных детей было 3 ребенка с снижением МПК до «-2» или менее по данным программы «все тело вместе с головой», и у них же до «-1,7» z-score в поясничном отделе позвоночника, что заставило включить этих пациентов в группу риска по развитию ОП, несмотря на отсутствие у них значимых переломов.

Выводы.

При наличии факторов риска дефицита витамина D, необходимо динамическое определение уровня 25ОНD₃ в сыворотке крови с последующей адекватной коррекцией дефицита.

Выявлены различия в достижении нормального уровня 25(OH)D связанные с возрастом и исходной концентрацией 25(OH)D.

Поддержание нормального уровня витамина D в крови оказалась перспективной терапевтической стратегией у пациентов с МВ, уменьшая частоту хронической инфекции и как следствие, потребность в госпитализациях с проведением антибактериальной терапии.

Комплаенс в терапии остается большой проблемой. При выборе режима приема витамина D₃ стоит опрашивать родителей и/или самого ребенка, как им было бы удобней принимать лекарство для увеличения вероятности соблюдения рекомендаций.

Среди детей с МВ в г. Санкт-Петербург остеопороза выявлено не было. При расхождении результатов денситометрии по разным программам стоит обратить особое внимание на группу детей с показателями МПК z-score «-2» и менее. Лучевая нагрузка при проведении денситометрии всего тела ничтожно мала и не должна нас останавливать при необходимости проведения обследования, так как полученная информация значительно превосходит ожидаемы риски.

Печатные работы и конференции

Результаты исследований изложены в 10 печатных работах, 5 из них опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 в журнале включенным в международную реферативную базу данных Scopus.

1. «Факторы риска дефицита витамина D у детей с муковисцидозом в Санкт-Петербурге». Пашкевич А.А., Борисенко Т.С. В сборнике: Студенческая наука – 2018. Рецензируемые научно-практические материалы всероссийского научного форума студентов и молодых ученых с международным участием. 2018; 5-6.
2. «Risk factors of vitamin D deficiency in cystic fibrosys children in Saint-Petersburg». Pashkevich A.A., Kostik M.M., Nikitina M.I., Orlov A.V., Dorofeikov V.V., Zhelenina L.A. Osteoporosis International. 2018; 29, S1: 466.
3. «Дефицит витамина D у детей с муковисцидозом». Пашкевич А.А., Борисенко Т.С., Кайстря И.В., Орлов А.В., Дорофейков В.В., Желенина Л.А., Костик М.М. Лечение и профилактика. 2018. Т8 №1(25); 5-12.
4. «Оценка эффективности коррекции дефицита витаина D у детей с муковисцидозом в Санкт-Петербурге: результаты 12 месячного проспективного исследования». Пашкевич А.А., Ковалев В.Н., Никитина М.И., Кайстря И.В., Дорофейков В.В., Желенина Л.А., Костик М.М. Педиатр. 2018; Т9. №5: 59-65.
5. «Дефицит витамина D у детей с муковисцидозом: есть ли связь с микрофлорой нижних дыхательных путей, частотой госпитализаций и потребностью в антибактериальной терапии?». Педиатр. 2018 Т9 №6: 5-12.
6. «Предикторы эффективной коррекции дефицита витамина D у детей с муковисцидозом». Пашкевич А.А., Пашкевич М.А. Сборник материалов: X российская научно-практическая конференция с международным участием «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века». 2018:

36.

7. «Correction of a hypovitaminosis D at children with a cystic fibrosis of the city of St. Petersburg». Pashkevich A.A., Orlov A.V., Zhelenina L.A., Kostik M.M. Abstract Book of the World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Paris. June, 2019. P.440.
8. «Минеральная плотность костей у детей с муковисцидозом города Санкт-Петербург». Пашкевич А.А., Орлов А.В., Анохин Д.Ю., Малахов Р.А., Ковалев В.Н., Костик М.М., Желенина Л.А. Сборник тезисов XIV национального конгресса с международным участием «Актуальные проблемы муковисцидоза». 2019: 84-85.
9. «Результаты коррекции гиповитаминоза D у больных муковисцидозом различного возраста». Пашкевич А.А., Орлов А.В., Борисенко Т.С., Костик М.М., Желенина Л.А. Сборник тезисов XIV национального конгресса с международным участием «Актуальные проблемы муковисцидоза». 2019: 86.
10. «Bone mineral density in cystic fibrosis children in saint petersburg». Pashkevich A.A., Orlov A.V., Kuropatenko M.V., Kovalev V.N., Zhelenina L.A. Archives of Disease in Childhood. Jun 2019. N 104, Suppl 3. A168-A169.

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на следующих научных форумах:

1. Межрегиональная научно-практическая конференция «Муковисцидоз сегодня: от ребенка к взрослому». г. Астрахань, 16 февраля 2018г.
2. Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы пульмонологии детского возраста и взрослых пациентов с муковисцидозом». г. Сыктывкар, 17 марта 2018г.
3. Всероссийский научный форум студентов и молодых ученых «Студенческая наука - 2018». г. Санкт-Петербург, 12-13 апреля 2018г.
4. IX ежегодная Северо-Западная с международным участием научно-практическая конференция по муковисцидозу «Практика лечения муковисцидоза: Вопросы микробиологии, пульмонологии, эндокринологии». г. Санкт-Петербург, 18-19 мая 2018г.
5. XIV Национальный конгресс с международным участием «Актуальные проблемы муковисцидоза». г. Красноярск, 25-26 апреля 2019г.

Координатор исследования:

Пашкевич Александр Анатольевич,
врач-пульмонолог детского центра МВ г. СПб.