



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

1 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

**Краткое резюме**

1. Объект экспертизы	Анализа пота в неонатальной диагностике муковисцидоза
2. Заявитель, номер, дата исх.письма	АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», исх.№01-20/106, от 24 января 2019 года
3. Заявленные показания к применению	Диагностика муковисцидоза (E84-Кистозный фиброз)
4. Компараторы, применяемые в Республике Казахстан	В РК в действующем приказе определен тариф на метод - Определение мутаций гена муковисцидоза в ДНК молекулярно-генетическим методом (10 009,14 тг). Метод применяется после анализа хлоридов в поте.
5. Краткое описание, предварительная стоимость	<p>В отличие от классического – биохимического метода Гибсона-Кука, которым определяется непосредственно концентрация ионов хлора в поте обследуемого больного, работа потовых анализаторов «Nanoduct» основана на измерении проводимости ионов пота, называемой «эквивалентной» концентрацией хлорида натрия.</p> <p>Для получения результата необходимо всего 3 мкл пота. Продолжительность потовой пробы составляет около 10 минут, из которых 2,5 минуты – электрофорез. Эта модель разработана для новорожденных и детей первых месяцев жизни, но может использоваться в любом возрасте. Планируемые затраты на 1 одного пациента составляет 30500 тенге.</p>
6. Специалисты/Персонал/Условия для проведения вмешательства	По данным Заявителя 17 региональных врачей-лаборантов, на базе 3 ГДБ (г. Алматы, г. Нур-Султан, г. Шымкент) и 14 ОДБ (все области)



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

2 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

**7. Результаты ОТЗ**

Анализ пота, основанный на количественном определении хлора и натрия в потовом тесте является «золотым стандартом» для диагностики МВ. Методы, основанные на измерении проводимости за счет «эквивалентной» концентрации хлорида натрия в поте (Nanoduct), сопоставимы с методами непосредственного измерения хлоридов, чувствительность метода составляет 100%, специфичность – 79-96%. Метод может использоваться в качестве простого теста для исключения или постановки диагноза при подозрении на МВ. При пограничных результатах анализа пота с использованием указанного метода рекомендуется определение хлоридов в поте биохимическим методом и генотипирование. Метод имеет благоприятный профиль безопасности. Отсутствие тарифа в перечне ГОБМП и ОСМС ограничивает применение метода.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

3 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

**Список использованных аббревиатур и сокращений**

MB / CF	Муковисцидоз (кистозный фиброз)
ДИ	Доверительный интервал
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CFNBS	скрининг на муковисцидоз у новорожденных
NBS	Скрининг новорожденных

**ОМТ**

**1. Описание заболевания**

**1.1. Описание, причины заболевания, факторы риска**

Муковисцидоз (МВ) является серьезным генетическим заболеванием (дефект в так называемом гене «трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза» или гена CFTR контролирующей движение воды и соли в и из клеток тела), которое вызывает серьезные повреждения дыхательной и пищеварительной систем. Это повреждение часто является результатом скопления густой липкой слизи в органах (mucus-слизь, viscidus – вязкий). Наиболее часто поражаемые органы включают в себя:

1. легкие
2. поджелудочная железа
3. печень
4. кишечник

Муковисцидоз поражает клетки, которые производят пот, слизь и пищеварительные ферменты. Обычно эти секретируемые жидкости тонкие и гладкие, как оливковое масло. Вместо того, чтобы действовать как смазка, жидкости забивают каналы, трубы и проходы в теле.<sup>1</sup>

В действующей в настоящее время «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» X пересмотра (ВОЗ) муковисцидоз указан в Классе IV «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» и включает подрубрики:

E84.0 — муковисцидоз с легочными проявлениями,

E84.1 — с кишечными проявлениями,

E84.8 — с другими проявлениями,

E84.9 — неуточненный. Назрела необходимость более совершенной классификации, что будет реализовано в МКБ-XI.

Рабочая группа по подготовке такой классификации для МКБ-XI представила муковисцидоз следующим образом:

- классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью;
- классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы;
- атипичный муковисцидоз;
- изолированная обструктивная азоспермия\*;

<sup>1</sup> <https://www.healthline.com/health/cystic-fibrosis>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

4 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

- хронический панкреатит\*;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез\*;
- диссеминированные бронхоэктазы\*;
- диффузный панбронхиолит\*;
- склерозирующий холангит. \*

Необходимо, чтобы по крайней мере одна мутация была идентифицирована.<sup>2</sup>

Более 15 лет в России используется рабочая классификация, предложенная профессорами С. В. Рачинским и Н. И. Капрановым. Классификация и клиническая картина муковисцидоза согласно этой классификации, определяются форма болезни, фаза и активность процесса, дается характеристика бронхолегочных проявлений и указываются осложнения.

**Форма болезни**

- ▶ Смешанная (легочно-кишечная).
- ▶ Легочная.
- ▶ Кишечная.

Формы выделяются по преимущественному поражению соответствующих систем.

**Фаза и активность процесса**

- ▶ Фаза ремиссии.
- ▶ Активность малая, средняя.
- ▶ Фаза обострения (бронхит, пневмония).

Фазы процесса относятся к бронхолегочным проявлениям заболевания.

**Характеристика бронхолегочных изменений**

**Клиническая**

- ▶ Бронхит (острый, рецидивирующий, хронический).
- ▶ Пневмония (повторная, рецидивирующая).

**Эндоскопическая**

- ▶ Эндобронхит катаральный, катарально-гнойный, гнойный ограниченный и распространенный.

**Функциональная**

- ▶ Тип нарушений (обструктивный, рестриктивный, смешанный).
- ▶ Степень нарушений (I, II, III).

**Осложнения**

Ателектазы, абсцессы, пневмоторакс, пиопневмоторакс, легочное сердце, кровохарканье, легочное и желудочное кровотечение, гайморит, отечный синдром, цирроз печени, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадения прямой кишки, отставание в физическом развитии. В настоящее время существует мнение, что цирроз печени относится к проявлениям МВ, а не к осложнениям заболевания (6-й Национальный конгресс по муковисцидозу, Санкт-Петербург, 2003).

В указанной классификации не учитываются микробиота бронхиального дерева, генотип больного и тяжесть процесса. Целесообразно дополнять диагноз указанием на высеваемые

<sup>2</sup> [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(01\)00007-8/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(01)00007-8/pdf)



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

5 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

патогенные бактерии, определением тяжести течения МВ и результатами генетического исследования.

**Оценка тяжести заболевания.**

- ▶ Легкое течение (должны присутствовать все признаки!)
- ▶ Среднее течение
- ▶ Тяжелое течение

Для определения обострения бронхолегочного процесса используются два варианта критериев.

**1-й вариант (наличие 2 признаков из 6):**

- ▶ Изменение цвета или количества мокроты.
- ▶ Усиление кашля.
- ▶ Появление недомогания, усталости, сонливости.
- ▶ Анорексия или потеря веса.
- ▶ Снижение показателей ФВД на  $\geq 10\%$  или рентгеновские изменения.
- ▶ Усиление одышки.

**2-й вариант (наличие 4 признаков из 12):**

- ▶ Изменение цвета или объема секрета.
- ▶ Появление или усиление кровохарканья.
- ▶ Усиление кашля.
- ▶ Усиление одышки.
- ▶ Появление усталости, сонливости.
- ▶ Температура выше  $38^{\circ}\text{C}$ .
- ▶ Анорексия или потеря веса.
- ▶ Боль в синусах.
- ▶ Изменение выделений из синусов.
- ▶ Новые признаки в легких при физикальном исследовании.
- ▶ Снижение показателей ФВД на  $10\%$  и более.
- ▶ Новые признаки на рентгенограмме (Fuchs H. J., Borowitz D. S., Christiansen D. H. et al. Effect of aerosolized recombinant human Dnase on exacerbation of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis // Chest. — 2002. — Vol. 121 (1). — P. 64–72).<sup>3</sup>

## **1.2. Популяция (характеристика, количество)**

Муковисцидоз является распространенным генетическим заболеванием среди белой популяции в Соединенных Штатах. Заболевание встречается у 1 из 2500 до 3500 белых новорожденных. Муковисцидоз реже встречается в других этнических группах, поражая примерно 1 из 17 000 афроамериканцев и 1 из 31 000 американцев азиатского происхождения.<sup>4</sup> Это одно из самых распространенных наследственных заболеваний среди кавказцев. Около

<sup>3</sup>[http://ostrovaru.com/biblioteka/%D0%9C%D0%A3%D0%9A%D0%9E%D0%92%D0%98%D0%A1%D0%A6%D0%98%D0%94%D0%9E%D0%97\\_%D0%9E%D1%80%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B8%20%D0%BA%D0%BE.pdf](http://ostrovaru.com/biblioteka/%D0%9C%D0%A3%D0%9A%D0%9E%D0%92%D0%98%D0%A1%D0%A6%D0%98%D0%94%D0%9E%D0%97_%D0%9E%D1%80%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B8%20%D0%BA%D0%BE.pdf)

<sup>4</sup>[https://www.medicinenet.com/cystic\\_fibrosis/article.htm#cystic\\_fibrosis\\_facts](https://www.medicinenet.com/cystic_fibrosis/article.htm#cystic_fibrosis_facts)



1000 новых случаев муковисцидоза диагностируется каждый год.<sup>5</sup> В Соединенных Штатах страдают около 30 000 человек.<sup>6</sup>

### 1.3. Распространённость/заболеваемость

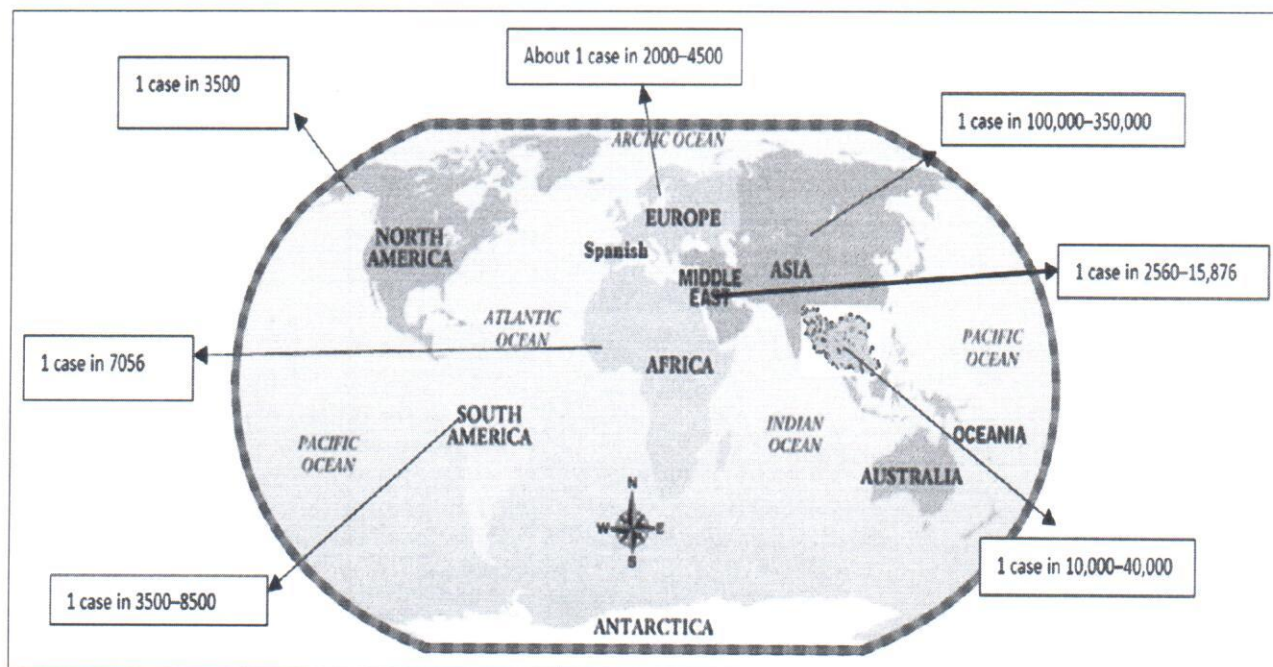
Чтобы заболеть МВ, оба родителя должны быть носителями.

Если у двух носителей есть ребенок , есть:

- 25 процентов или 1 из 4 шансов, что у ребенка будет МВ
- 50 процентов, или 1 в 2, шанс, что ребенок будет носителем, но не будет иметь СФ
- 25 процентов или 1 из 4 шансов, что ребенок не будет носителем и не будет иметь СФ

Более 10 миллионов американцев несут ген СФ и ничего не знают.<sup>7</sup>

В многоцентровом исследовании, проведенном в 27 европейских странах, заболеваемость МВ была оценена как 0,073% от общей численности населения. Различные факторы риска, такие как расовая чистота, иммиграция, расовая интеграция, мутация, а иногда и факторы окружающей среды, могут рассматриваться как развитие болезни. Тем не менее, распределение факторов риска может быть переменным в разных группах населения. **Самые высокие показатели в Европе и самые низкие в Восточной Азии.**



<sup>5</sup>[https://www.medicinenet.com/cystic\\_fibrosis/article.htm#cystic\\_fibrosis\\_facts](https://www.medicinenet.com/cystic_fibrosis/article.htm#cystic_fibrosis_facts)

<sup>6</sup><https://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/>

<sup>7</sup><https://www.medicalnewstoday.com/articles/147960.php>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 321 от 26.11.2019 г.**

**7 из 21**

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

Статистический анализ различных континентов в отношении распространенности МВ показал, что в Азии самый низкий процент пациентов с этим заболеванием. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нет подробной информации о распространенности МВ в Азии. Хотя это может быть связано с отсутствием регистрации, т.к. многие азиатские страны не имеют национальной регистрации CF. Кроме того, имеющиеся данные были собраны из серии исследований случаев или индивидуальных отчетов больниц. Исходя из имеющихся данных, число зарегистрированных пациентов с МВ в Западной Азии составляет один на каждые 4000–10 000 человек, в то время как число в Восточной Азии намного ниже, т.е. один случай на каждые 100 000–350 000 человек. Например, в Индии, как стране в Западной Азии, распространенность МВ составляет один случай на 43 321–100 323 человека. Кроме того, статистика в Японии составляет (на востоке) один случай на 350 000 человек. Среди других азиатских стран ближневосточные страны имеют очень ограниченную информацию. Это снова может быть связано с отсутствием Национального реестра CF и / или неправильной системой отчетности. Кроме того, отсутствие медицинской осведомленности, а также преждевременная смерть в результате не выявленного лечения ухудшают ситуацию. Основываясь на среднем статистическом анализе на Ближнем Востоке, у каждого из 2560 до 15 876 случаев был разработан МВ. Заболеваемость варьируется среди разных регионов по-разному. Например, один пациент зарегистрирован в Бахрейне за последние 15 лет. Напротив, 11 детей с МВ сообщили в течение 1 года в Ливане. Показатель по Ирану составлял 1 на 100 000. Кроме того, научные исследования выявили мутацию F508del в гене CFTR у большинства пациентов с CF. В связи с этим частота мутации у F508del в гене CFTR составила 37,5%; 24% и 18–23% в Ливане, Турции и Иране соответственно. Исследователи предположили, что межсемейный брак в этих регионах является решающим фактором риска развития МВ.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

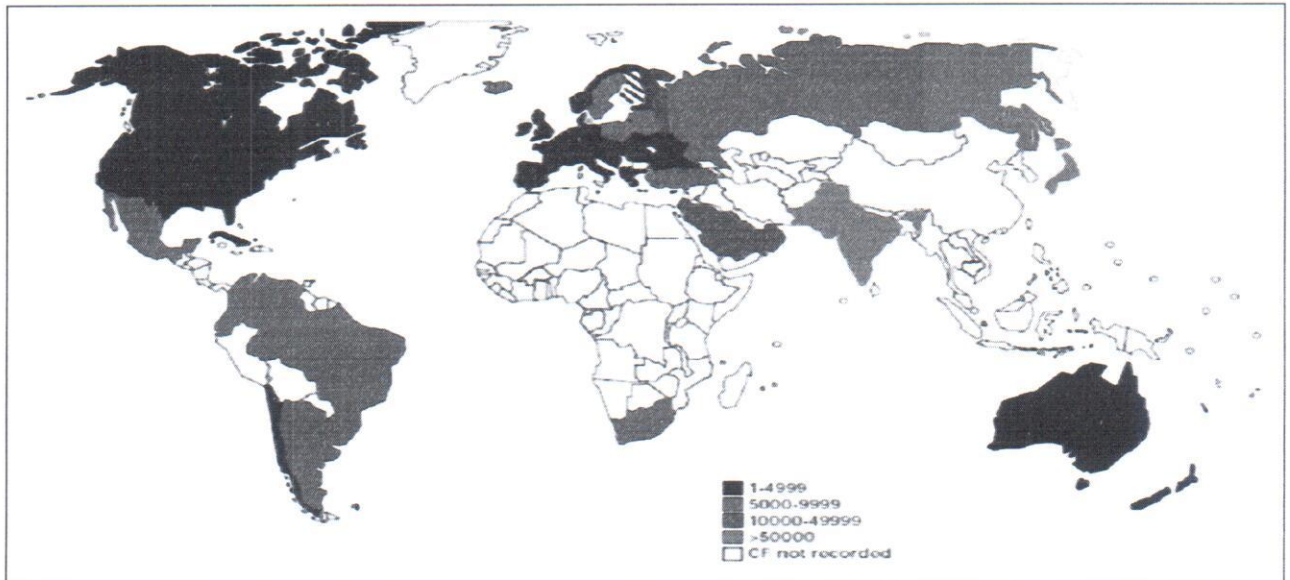
Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

8 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**



**Африка.** Официальная статистика ВОЗ показывает, что вспышка мутации в генах CFTR в Тунисе и Алжире составляет 70–79%. Согласно исследованию, опубликованному в (1999), распространенность CF среди населения Африки в южном регионе была выше, чем среди людей, живущих на востоке и западе Африки. Действительно, в течение 1998–2000 годов не было зарегистрировано ни одного случая заболевания МВ в западном регионе Африки. Возможно, в этот период большинство органов здравоохранения были вовлечены в борьбу с недоеданием, бедностью и / или борьбой со смертельным распространением туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

**Северная Америка.** Частота МВ в Северной Америке составляет 1 на каждые 2500 человек. Тем не менее, существуют различия в его распределении по американскому континенту. Распространенность МВ в США составляет 1 на каждые 2900 детей. В Канаде данные составляют 1 на каждые 2500 детей. Это может быть связано с различиями в этнической или расовой принадлежности в Северной Америке. Белые расы выше, чем другие расы, т. е. коренные американцы, латиноамериканцы и черные, и поскольку белые расы имеют более высокую расовую чистоту, они могут быть более склонны к развитию МВ, что требует дальнейшего изучения.

**Южная Америка.** Южная Америка как континент с огромным расовым неравенством имеет большое количество пациентов с МВ. Вспышки на континенте были в зависимости от регионов и стран проживания от 1 случая на 3500 до 8500 человек. Большее число распределение CF отмечается в северном регионе (Мексика), на юге (Аргентина), затем на востоке (Бразилия) и западе (Чили). В то же время, он показывает самый высокий уровень загрязнения в Южной Аргентине. Неблагоприятные экономические условия, такие как высокая смертность от болезней, отсутствие правильного диагноза и ведения респираторных инфекций являются факторами, влияющими на цифры по распространению этого заболевания.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

9 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

**Европа.** По сравнению с другими континентами, в Европе самый высокий уровень CF. Высокая распространенность МВ в Европе вынуждает страны континента проводить серьезные программы скрининга на эту болезнь. Существующие программы, такие как синдром ногтя-коленной чашечки для скрининга генетических заболеваний, помогли принять это решение.—С созданием Европейского общества CF (ECFS) в 2004 году процесс ускорился. Высокий уровень может быть результатом правильной регистрации и высокой клинической осведомленности. В Европе существует очень хорошо организованная система регистрации, которая поддерживается ECFS. Полученные данные из национальных реестров CF и отдельных центров CF будут поступать в системы на регулярной основе по всей Европе. Как показано в таблице, распределение CF является более драматичным в северной, северо-западной и центральной Европе.

Действительно, Farrell *et al.* в 2007 г. сообщалось о самой высокой рождаемости МВ (1 на 1353 человека) в Ирландии. Однако в Германии с 82/425 пациентами было самое большое количество пациентов. Среди стран, расположенных в северном регионе Европы, Финляндия показала самый низкий уровень заболеваемости МВ (1 на 25000 человек). С другой стороны, все остальные части Европы примерно одинаковы в этом отношении. Это, вероятно, связано между расами и расовым смешением. Фактически, исследования показали, что мутация F508del в гене CFTR является более частой (70%) среди европейских пациентов среди европейских пациентов.

Country	Population	Prevalence	Estimated CF incidence
Denmark	5413	0/761	1:4700 <sup>[78,81]</sup>
Finland	5215	0/123	1:25000 <sup>[78,82]</sup>
France	60.424	0/750	1:4700 <sup>[78]</sup>
Germany	82.425	0/829	1:3300 <sup>[79,80]</sup>
Ireland	3970	2/98	1:1353 <sup>[39]</sup>
Italy	58.057	0/872	1:4238 <sup>[39]</sup>
Netherlands	16.318	0/781	1:4750 <sup>[83]</sup>
Portugal	10.524	0/271	1:6000 <sup>[39]</sup>
Spain	40.281	0/546	1:3750 <sup>[39]</sup>
United Kingdom	60.271	1/37	1:2381 <sup>[39]</sup>

CF: Cystic fibrosis

**Океания.** Как и расовые различия в Австралии, частота и распределение пациентов с МВ варьируют. Самая высокая распространенность в Австралии связана с британскими иммигрантами, с 1 случаем на каждые 2021 рождение. Хотя для других гонок скорость снижается в 2,5 раза.—Как показано, значительное количество стран, особенно расположенных в Африке, частях Азии и частях Южной Америки, не имеют или имеют ограниченную систему регистрации. Понятно, что органы здравоохранения этих стран не имеют другого выбора, кроме как игнорировать МВ, что связано с другими важными и приоритетными задачами в общественных вопросах, например, гражданской войной, бедностью, недоеданием и вспышками инфекционных заболеваний, таких как туберкулез. Политика в этих регионах нуждается в пересмотре. Согласно собранной информации, можно утверждать, что более 50%



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

10 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

стран на разных континентах не имеют информации. Как следствие, ВОЗ уже перечислила CF как важное заболевание и попросила все страны обновить свои данные и отчеты по случаям CF. Это в конечном итоге заставит страны планировать Национальный реестр CF.

Если в 2015 г. в Казахстане насчитывало 73 пациента с МВ, из которых 68 детей и 5 старше 18 лет.<sup>8</sup> По данным АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» (2019), сейчас в Республике Казахстан с диагнозом муковисцидоз зарегистрировано 106 детей и 11 взрослых. С каждым годом число страдающих детей с этой патологией увеличивается. И продолжительность жизни пока достигает максимум 22 лет, тогда как на западе сейчас стало возможно продление жизни людей с МВ до 50 лет.<sup>9/10</sup>

#### **1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет**

Муковисцидоз (МВ) может быть опасным для жизни, и люди с этим заболеванием, как правило, имеют продолжительность жизни меньше нормальной. Шестьдесят лет назад многие дети с МВ умирали до достижения возраста начальной школы. Средний возраст выживаемости у мужчин выше, чем у женщин.<sup>11</sup> В 1997 году в Германии средняя совокупная выживаемость составляла 29,3 года. Этот показатель был сопоставим с показателями в других европейских странах.<sup>12</sup> По данным Итальянского реестра муковисцидоза (2018), 176 пациентов МВ (средний возраст 32 года; 81 мужчина и 95 женщин) умерли в период 2011-2014 гг.<sup>13</sup> В 2012 году из 111 человек, умерших от муковисцидоза: 105 были в возрасте 15–64 лет; 4 были в возрасте 0–14 лет; 2 были 65 и выше. По всей Великобритании (2019) в 2008–12 годах 285 мужчин и 313 женщин умерли от муковисцидоза.<sup>14</sup>

Поэтому прогноз пациентов с МВ зависит от ранней диагностики и регулярного ухода. Из новых диагнозов 75% ставятся у детей в возрасте до 2 лет. Постановка правильного диагноза позволит избежать ненужных тестов и сэкономить ресурсы здравоохранения. Если диагноз поставлен вовремя, может быть назначено соответствующее лечение, способствующее лучшему результату. В настоящее время нет лекарства от CF. Лечение обеспечивает высокое качество жизни пациента; предупреждает и лечит обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса.

## **2. Существующие методы диагностики в Казахстане**

### **2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее**

Алгоритм для постановки правильного диагноза является наиболее эффективным способом позволит избежать ненужных тестов и сэкономить ресурсы здравоохранения. Если диагноз поставлен вовремя, может быть назначено соответствующее лечение, способствующее лучшему результату. В диагностическом алгоритме клинического протокола

<sup>8</sup> <http://archive.ws-conference.com/wp-content/uploads/1007.pdf>

<sup>9</sup> [https://forbes.kz/news/2019/01/12/newsid\\_190495](https://forbes.kz/news/2019/01/12/newsid_190495)

<sup>10</sup> [https://jmd.amjpathol.org/article/S1525-1578\(15\)00216-0/fulltext](https://jmd.amjpathol.org/article/S1525-1578(15)00216-0/fulltext)

<sup>11</sup> <https://www.medscape.com/answers/1001602-31223/what-is-the-prognosis-of-cystic-fibrosis-cf>

<sup>12</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9842699>

<sup>13</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29506377>

<sup>14</sup> <https://statistics.blf.org.uk/cystic-fibrosis>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

11 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

по Муковисцидозу МЗ РК (2018г.) в лабораторном исследовании при подозрении на МВ после консультации узких специалистов первым этапом диагностики является определение хлоридов в потовой жидкости 3-хкратно (проба Минора) и только после этого вторым этапом прописаны: Молекулярно-генетический анализ гена *CFTR* (положительный) и определение панкреатической эластазы в кале (резко снижена). Т.е. первым этапом диагностики и единственным является определение хлоридов в потовой жидкости, как и во всем мире.

**2.2. Стоимость/Затраты**

В приказе Министра здравоохранения Республики Казахстан от 28 июня 2019 года № ҚР ДСМ-98 О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 сентября 2018 года № ҚР ДСМ-10 "Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования" представлен метод - Определение мутаций гена муковисцидоза в ДНК молекулярно-генетический методом, стоимость – 10 009,14 тенге (Код КЗГ В09.788.017). Согласно алгоритму диагностики, представленному в клиническом протоколе по муковисцидозу, это диагностический метод второго ряда и применяется после определения хлоридов в поте. В клиническом протоколе по муковисцидозу прописана потовая проба на МВ. В действующем тарификаторе потовая проба не представлена. Стоимость 1 пробы, согласно данным заявителя составляет 30500 тенге.

**3. Вмешательство**

**3.1. Необходимость внедрения**

Большинство людей с муковисцидозом узнают о болезни поздно, когда ухудшается состояние вплоть до смертельного исхода в подростковом или взрослом возрасте. Пациенты с МВ и их семья должны знать о болезни, что ждет их в будущем на протяжении всей жизни и сделать жизненный выбор, в том числе определиться с тем, как и когда они умрут. Поэтому диагностические методы очень актуальны и необходимы для раннего распознавания болезни и продления продолжительности жизни за счет своевременного и соответствующего лечения.

**3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации**

Определении количества хлорида натрия в поте для выявления муковисцидоза считается «золотым стандартом». Технология выявления пота на сегодняшний день более усовершенствована.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

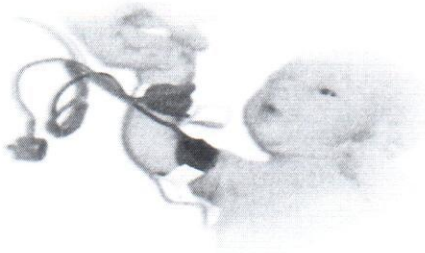
Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

12 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**



Никакой специальной подготовки для этого теста не требуется. Участок кожи на руке чистый и сухой. В ходе анализа кожа обрабатывается препаратом (диск с пилокарпиновым гелем (Pilogel), лекарством), стимулирующим потоотделение. Поверх обработанного участка кожи прикрепляются 2 электрода ремнями, стимулирующий потоотделение небольшими разрядами тока. Стимуляция продолжается несколько минут, во время которых на коже может появляться чувство покалывания или тепла. Затем электрод удаляют и собирают пот (всего 3 микролитра пота) специальным устройством для

сбора пота затем прикрепляется к чистой поверхности кожи в области стимуляции потовых желез. Он приклеен к коже, чтобы не дать ему двигаться. Собранный пот становится синим, когда он входит в контакт с синим красителем внутри коллектора, делая его видимым для технического специалиста. После того, как достаточное количество пота попадет в трубки внутри коллектора, его удаляют и помещают в анализатор пота. Кожа ребенка может оставаться красной и продолжать потеть в течение нескольких часов после теста. Этот тест болезненный, хотя некоторые дети чувствуют легкое покалывание или щекотку, когда электроды подают ток на кожу.

Продолжительность потовой пробы составляет около 10 минут, из которых 2,5 минуты – электрофорез.

Результаты анализа пота на муковисцидоз считаются положительными при следующем содержании хлорида натрия:

- у детей до 6 месяцев — выше 30 ммоль/литр
- у детей старше 6 месяцев — выше 40 ммоль/литр.

Нормальные показатели всегда ниже указанных возрастных значений.

По данным Instruction/Service Manual, результаты Nanoduct оценены со ссылкой на эти диапазоны, для детей до 16 лет, в норме от 0 до 60 ммоль / л, сомнительный от 61 до 80 ммоль / л и CF выше 80 ммоль / л (эквивалент NaCl).

Консенсусный комитет рекомендует следующие контрольные диапазоны:

содержания хлористого пота для детей в возрасте до 6 месяцев:

нет диагноза МВ, если значения  $\leq 29$  ммоль / л;

промежуточный, если значения находятся в диапазоне 30 - 59 ммоль / л;

значения указывают на CF, если они  $\geq 60$  ммоль / л.

Для детей старше шести месяцев диапазоны составляют:  $\leq 39$ , 40 - 59 и  $\geq 60$  ммоль / л соответственно.

При подготовке к проведению исследования следует избегать нанесения на кожу косметических средств за 24 часа до исследования.

Эта модель разработана для новорожденных и детей первых месяцев жизни, но может использоваться в любом возрасте.

Метод имеет свои преимущества и недостатки.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№ 321 от 26.11.2019 г.**

**13 из 21**

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

Основные преимущества метода:

- Требуется небольшое количество пота- 3 мкл.
- Непрерывно-проточный метод анализа содержания электролитов.
- Отсутствие отдельной фазы сбора пота.
- Время стимуляции пота сокращается до 2,5 минут (ионофорез с пилокарпином).
- Начальная скорость потоотделения рассчитывается автоматически.
- Держатели легко прикрепляются к конечности ребенка.
- «Нанодакт» - прибор не только для новорожденных.

Недостатки:

- технические неполадки;
- раздражение кожи или ожоги, связанных с тестирование пота, так как некоторые пациенты реагируют на электростимуляцию (ток ионофореза более 4 мА) и на пилокарпин.

Показания к тестированию пота

Существует множество дыхательных, желудочно-кишечных и метаболических показаний для тестирования пота. Младенцы и маленькие дети могут иметь следующее:

- \* Положительный скрининговый тест новорожденного на CF (повышенный иммунореактивный трипсин, IRT) с последующим выявлением одной или двух мутаций CF.
- В утробе экзогенным кишечником или кишечной непроходимости новорожденных.
- \* Длительная неонатальная желтуха.
- \* Семейная история CF или статус носителя CF.
- Рецидивирующие инфекции дыхательных путей.
- Бронхоэктаз
- Хронический кашель
- Хронические хрипы
- \* Стеаторея
- Носовой полип
- Выпадение прямой кишки
- \* Культура мокроты положительна для CF родственных патогенов.
- Рецидивирующий острый панкреатит или хронический панкреатит.
- \* Мониторинг терапии Ивакафтором или другими модуляторами CF

По данным заявителя, при использовании данной новой технологии недостатков не выявлено.

Противопоказания

- Новорожденные в возрасте до 48 часов: поскольку высокие концентрации электролита могут быть обнаружены в поте в первые дни жизни.
- Гиперчувствительность к пилокарпину.
- Не проводится анализ пота, детям, получающим кислород с помощью открытой системы доставки. Это не относится к младенцам, находящимся в кювете.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

14 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

Меры предосторожности при проведении теста на пот.

Существует небольшой риск осложнений при проведении анализа пота.

- Нужно использовать только систему ионтофореза с батарейным питанием (с защитным выключателем).

При эксплуатации медицинской техники необходимо проверить электробезопасность всех источников питания на предмет утечки напряжения и текущий контроль (ежегодно)

- Редкие, но незначительные осложнения могут включать покраснение кожи, образование пузырей или ожоги, но они могут быть сведены к минимуму с помощью осторожной техники.
- Аллергическая реакция на пилокарпин встречается крайне редко. Однако, при воспалении кожи и крапивнице, немедленно прекратить процедуру и предпринять соответствующую медицинскую помощь.
- Все образцы пациентов являются потенциально инфекционными и должны обрабатываться в соответствии со «Стандартными мерами предосторожности».<sup>15</sup>

### **3.3. История создания, различные модели/версии/модификации**

Врачу Дороти Андерсен (1938г.) приписывают одно из первых патологических описаний заболевания, назвав его «муковисцидоз поджелудочной железы». Это описание было основано на наличии рубцовой ткани и кист в поджелудочной железе, которые были отмечены при вскрытии пациентов с заболеванием легких. Связь аномалий потового электролита с муковисцидозом была установлена во время жары 1948 года в Нью-Йорке. В 1956 году Швахман и Гам использовали анализ электролита пота для диагностики в своей клинике. В 1959 году доктора Гибсон и Кук описали количественный тест на ионофорез в пилокарпине (QPIT), также известный как «тест на пот» для диагностики CF. Эта методология тестирования до сих пор остается золотым стандартом для диагностики МВ.<sup>16/17</sup> С середины 80-х годов XX века в практике все мире используются аппараты для скрининг-диагностики МВ, сочетающие систему электрофореза, сбора пота и определения содержания электролитов в нем (Macroduct и NanoDUCT американской фирмы Wescor).<sup>18</sup>

### **3.4. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения в Казахстане**

По данным Заявителя подготовлены 17 региональных врачей-лаборантов, на базе 3 ГДБ (г. Алматы, г. Нур-Султан, г. Шымкент) и 14 ОДБ (все области) для проведения данной технологии.

По рекомендации Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) по тестированию пота: Все тесты должны оцениваться директором центра и директором лаборатории (CLSI 2009).<sup>19</sup>

<sup>15</sup> <http://www.schn.health.nsw.gov.au/policies/pdf/2013-1001.pdf>

<sup>16</sup> [https://www.labce.com/spg793917\\_history\\_of\\_cf\\_and\\_diagnostic\\_testing.aspx](https://www.labce.com/spg793917_history_of_cf_and_diagnostic_testing.aspx)

<sup>17</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1320177/>

<sup>18</sup> <http://ostrovaru.com/biblioteka/%D0%9C%D0%A3%D0%9A%D0%9E%D0%92%D0%98%D0%A1%D0%A6%D0%98%D0%94%D0%9E%D0%97%D0%9E%D1%80%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B8%20%D0%BA%D0%BE.pdf>

<sup>19</sup> <https://www.cff.org/Care/Clinical-Care-Guidelines/Diagnosis-Clinical-Care-Guidelines/Sweat-Test-Clinical-Care-Guidelines/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

15 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

**3.5. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления (рецензии, ЛЭЖ при наличии)**

В диагностических рекомендациях Фонд кистозного фиброза рекомендует проводить тест на хлорид пота первым после положительного скрининга новорожденных на муковисцидоз (МВ), или с клиническим подозрением на МВ или с беспокойством о семейном анамнезе, т.к. тестирование хлорида пота часто приводит к точному диагнозу.<sup>20</sup>

**3.6. Опыт использования в мире**

Анализ пота для диагностики МВ является «золотым стандартом» для диагностики МВ. С середины 80-х годов XX века в практике все мире используются аппараты для скрининг-диагностики МВ, сочетающие систему электрофореза, сбора пота и определения содержания электролитов.

**3.7. Опыт использования в Казахстане**

АО «Научный центр педиатрии» применяет систему анализа пота в неонатальной диагностике «NANODUCT» с 2013 года по разовому ввозу на территорию Республики Казахстан. На период с 2013 по 2019 гг. этим центром были определены 1 164 анализов пота с системой «NANODUCT».

В настоящий момент система анализа пота в неонатальной диагностике «NANODUCT» применяется в 6-ти областях Республики Казахстан, а именно:

1. Павлодарская областная детская больница;
2. Областная детская клиническая больница» г. Караганда;
3. Актюбинский медицинский центр;
4. Детская городская клиническая больница №2» города Алматы;
5. Областная детская больница Туркестанской области;
6. Многопрофильная детская больница СКО.

В тоже время в 6-ти областях Республики Казахстан, а именно: Павлодарской областной детской больнице, областной детской клинической больницей г. Караганда, Актюбинским медицинским центром, областной детской больницей Туркестанской области, многопрофильной детской больницей СКО, а также детской городской клинической больницей №2 города Алматы количество запланированных анализов, в общем, составляет 414 анализов.

**3.8. Затраты/Стоимость**

Заявитель предоставил информацию о стоимости одного набора - 196 000 тенге. В наборе 6 анализов. Планируемые затраты для проведения анализа на аппарате «NANODUCT» одному пациенту составляет 30 500 тенге на одного пациента.

**3.9. Правовой статус на территории Казахстана**

<sup>20</sup> <https://pediatricsnationwide.org/2017/06/27/sweat-chloride-should-be-the-first-line-cf-test-but-often-isnt/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

16 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

Медицинское изделие имеет государственную регистрацию в Республике Казахстан.

Рег. Номер	Тип	Торговое название	Дата регистрации	Производитель	Страна
РК-МТ-5№018408	ИМН	Система анализа пота в неонатальной диагностике NANODUCT	01.11.2018г.	Eli techGroup Inc.	США

#### **4. Поиск доказательств**

##### **4.1. Поиск (Ключевые слова).**

При проведении поиска литературы использовались следующие ключевые слова: cystic fibrosis, newborne.

Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронных базах данных доказательной медицины через PubMed, Medline. По результатам поиска без применения фильтров количество публикаций составило 518 источников. Также были включены международные клинические руководства, и данные, найденные с помощью других поисковых систем для обнаружения дополнительных источников.

При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: исследования, проведенные только на человеке и опубликованные за последние 16 лет (с 2003 по 2019 гг.), только на английском языке. При поиске исследований по экономической эффективности были отобраны исследования, опубликованные за последние 15 лет (2004-2018 гг.), на английском языке, включающие анализы эффективности и минимизацию затрат. К сожалению, ограниченность источников наблюдалась по клинической и экономической эффективности и безопасности данного метода. Поэтому, ввиду недостаточности данных Комитет по согласованию диагноза Фонда муковисцидоза не рекомендовал использовать для диагностики CF в настоящее время устройство Nanoduct (Wescor Inc). Большое внимание исследователи в основном уделили на скрининг по МВ. А данная технология проводится после положительного результата скрининга.

##### **4.2. Эффективность и безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)**

В ретроспективном анализе (Caudri D. et al., 2017), 59 детям при постановке диагноза МВ измерялся хлорид пота (ср. возрастом от 5 мес. по 13 лет), а затем проводилась КТ грудной клетки (ср. возраст 14 лет, диапазон 6-18). Хлорид пота был изменен у тех, у кого были значительно изменены общие показатели КТ в возрастной подгруппе от 15-18 лет. Авторы считают, что уровень хлорида пота является важным предиктором тяжести заболевания легких





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

17 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

при МВ, определяемой по КТ грудной клетки и функции легких у детей в возрасте до 15 лет и старше.<sup>21</sup>

Emiralioglu N. et al. (2016) сравнили значения хлорида пота, полученные методом Гибсона Кука (GC), с другими методами анализа пота у пациентов с диагнозом МВ и у которых был исключен диагноз МВ. Авторы хотели определить, могут ли другие методы анализа пота надежно идентифицировать пациентов с МВ и дифференцировать их от здоровых людей. Концентрация хлорида была измерена с помощью метода GC и другими системами анализа (Sherwood M926S хлоридный анализатор® и системы анализа потовых проб (система сбора CFΔ®)). Была сильная положительная корреляция между методом GC и другими методами теста на пот со статистической значимостью ( $r=0,85$ ) у всех субъектов. Концентрация хлорида в поте и проводимость пота другими методами пота высоко коррелируют с методом GC. Авторы считают, что другое оборудование для тестирования пота может использоваться так же надежно, как и классический метод GC, для диагностики или исключения МВ.<sup>22</sup>

Lezana JL et al. (2003) проанализировали образцы от 3834 пациентов на МВ. Средний возраст пациентов составил 1,8 года (ДИ от 1 месяца до 54 лет). Корреляция Спирмена между титрованием хлорида и проводимостью была  $r = 0,60$  ( $P < 0,001$ ). Наилучшее пороговое значение проводимости для диагностики CF составляло  $>$  или  $= 90$  ммоль / л (чувствительность 99,7%, специфичность 100%, положительные и отрицательные прогностические значения МВ соответственно 100% и 99,97%). Метод проводимости показал хорошую корреляцию с титрованием хлорида и точно различал субъектов с и без МВ.<sup>23</sup>

Пески D et al. (2010) провели тесты на потоотделение двумя способами после NBS. В течение 3 лет у 487 детей с МВ обнаруженные после скрининга были проведены оба потовых теста, Нанодакт и классический метод пилокарпина, проведенные в тот же день, в том же центре CF. У детей с МВ средняя проводимость составляла  $99,8 \pm 1,8,8$  ммоль/л, а средняя концентрация хлорида -  $74,0 \pm 18,4$  ммоль/л. Значения младенцев без CF составляли  $29,8 \pm 7,7$  ммоль / л и  $19,2 \pm 6,6$  ммоль/л соответственно. Была обнаружена хорошая корреляция между обоими тестами (уровень достоверности 95% (ДИ);  $r = 0,87$ ). Опираясь на опыт наблюдения детей, прошедших скрининг, было установлено, что оптимальное пороговое значение для тестов проводимости составляло 50 ммоль/л, а для концентрации хлоридов - 34 ммоль / л со 100% чувствительностью и специфичностью 97,5%. Авторы считают, что Nanoduct – эффективный и надежный инструмент в протоколе CF NBS, позволяющий эффективно проводить диагностические и обучающие процедуры. Одновременное тестирование двумя различными методами (концентрация и проводимость) обеспечивает дополнительную систему контроля качества.<sup>24</sup>

Barben U et al. (2012) провели 84 детям со средним возрастом 24 дня с положительным результатом скрининга на МВ диагностическое исследование анализа пота с Nanoduct и Macroduct. Если результаты теста на пот были положительными, пограничными или неубедительными, проводили обширный анализ ДНК. В этом пилотном исследовании анализ пота Nanoduct показал лучшую выполнимость для использования у новорожденных по

<sup>21</sup> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.23739>

<sup>22</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27922233>

<sup>23</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15463838>

<sup>24</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21071339>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

18 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

сравнению с тестом Macroduct, главным образом потому, что для него требуется меньший объем пота, необходимо исследование на большем наборе проб для более убедительного результата и заключения<sup>25</sup>.

Rueegg CS et al. (2019) в многоцентровых исследованиях для диагностики CF тоже сравнили метод сбора Macroduct<sup>®</sup> и тест Nanoduct<sup>®</sup>. Для этого авторы взяли новорожденных с положительным результатом скрининга в период между 2011 и 2015 годами. Испытания Macroduct и Nanoduct пота были выполнены одновременно. Результат потового теста с Nanoduct был более доступен, чем Macroduct (79 против 60%,  $p < 0,001$ ). Nanoduct был в равной степени чувствительным, как и Macroduct, при идентификации новорожденных с CF (чувствительность 98 против 99%), но менее специфичным (специфичность 79 против 93%; значение P при сравнении кривых ROC=0,033). Авторы предлагают проводить диагностику МВ двумя методами как дополнение друг к другу.<sup>26</sup>

Vernooij- van Langen et al. (2017) исследовали 108 новорожденных на МВ с помощью различных методов определения пота. Процент успеха Nanoduct составлял 93%, а Macroduct/Gibson и Cooke - 79% (McNemar,  $p = 0,002$ ). Nanoduct обнаружил тех же пациентов с МВ, что и Macroduct / Gibson и Cooke. Авторы считают, что показатель успешности применения Nanoduct у младенцев был выше, по сравнению с Macroduct, Gibson и Cooke.<sup>27</sup>

Desax MC. et al. (2008) за 3 года протестировали 1 041 пациентов, и получили 946 результатов диагностики. У 95 детей произошел сбой с нанопроводом (частота отказов 9,1%). 46 пациентов с МВ были правильно диагностированы (чувствительность 100%, 95% ДИ: 93,1-100. 39 были ложноположительными (39/900, 4,3%; специфичность 95,7%, 95% ДИ: 94,2-96,9, положительное прогнозируемое значение 54,1% с 95% ДИ: 43,4-65,0). Авторы считают, что Nanoduct может использоваться в качестве простого теста у постели больного для быстрого и надежного исключения, диагностики или при подозрении на CF. В случаях с пограничной проводимостью (60-80 ммоль / л) указаны другие дополнительные методы (определение хлорида и генотипирование)<sup>28</sup>.

Claudia E. Kuehni et al. (2017) измерили проводимость у 260 здоровых доношенных детей в возрасте четырех дней и еще раз через четыре недели, чтобы определить долю успешных тестов, продолжительность теста и нормальные значения проводимости пота у новорожденных. Достаточное количество пота было собрано у 159 из 260 детей в возрасте четырех дней (61%) и у 225 из 239 четырехнедельных детей (94%). Средняя (SD) продолжительность теста была 27 (5) и 25 (5) мин. Средний диапазон проводимости была 53 ммоль / л (16, 8-114) в возрасте четырех дней и в возрасте четырех недель 36 ммоль / л (9, 12-64). Авторы рекомендуют определять проводимость пота с помощью Nanoduct в возрасте четырех недель, чем четырехдневным новорожденным.<sup>29</sup>

Rabia Gonul Sezer et al. (2013) ретроспективно рассмотрели медицинские записи всех детей, которые проходили тесты на проводимость пота с июля 2006 года по ноябрь 2010 года.

<sup>25</sup>[https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl\\_56/P3384](https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P3384)

<sup>26</sup><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30609259>

<sup>27</sup><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25678232>

<sup>28</sup><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436014>

<sup>29</sup><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28442278>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

19 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

Из 2664 пациентов у 16 пациентов отмечаются повышение проводимости ( $> 60$  ммоль / л) во втором тесте и клинические проявления МВ ( $P=0,003$ ). Диагноз был подтвержден у 17 пациентов с тестами на потоотделение, и у всех из них были обнаружены мутации гена трансмембранного регулятора проводимости CF.<sup>30</sup>

Руководство NICE по муковисцидозу описывает следующие подходы по диагностике:

1. Муковисцидоз можно диагностировать на основании положительных результатов теста у людей без симптомов, например, скрининг младенцев (иммунореактивный трипсиновый анализ крови) с последующим анализом пота и генов для подтверждения или при наличии клинических проявлений, подтвержденные результатами анализа пота или гена для подтверждения или только клинические проявления, в редких случаях людей с симптомами, которые имеют нормальный пот или результаты анализа генов.

2. При клинической целесообразности выполняется тест на потоотделение (для детей и молодых людей) или тест на определение гена муковисцидоза (для взрослых) у людей с любым из следующих симптомов: наличие семейного анамнеза, врожденная кишечная атрезия, мекония илеус, симптомы и признаки, указывающие на синдром дистальной кишечной непроходимости, задержка роста (у младенцев и детей младшего возраста), недостаточное питание, рецидивирующее и хроническое заболевание легких, такое как: рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, клинические или рентгенологические признаки заболевания легких (в частности, бронхоэктазии), постоянные рентгенологические изменения в грудной клетке, хронический влажный или продуктивный кашель, хроническая болезнь пазух, обструктивная азооспермия (у молодых людей и взрослых), острый или хронический панкреатит, расстройство всасывания, выпадение прямой кишки (у детей), псевдо-Bartter синдром.

3. Пациенты с подозрением на муковисцидоз направляются в специализированный центр по муковисцидозу, в случаях: если у них положительный или сомнительный результат потового теста, если их клиническая оценка предполагает, что у них муковисцидоз, но результаты их тестов нормальные и в случаях, если генное тестирование выявляет 1 или более мутаций муковисцидоза<sup>31</sup>.

**4.4. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)**

Муковисцидоз (МВ) является наследственным заболеванием, который требует пожизненного лечения по мере прогрессирования заболевания. Последние медицинские достижения улучшили выживаемость, но также увеличили затраты. Среднегодовая стоимость медицинской помощи при лечении МВ составляет примерно 15 571 долл. США на одного пациента в год. Расходы для пациентов с легкими, средними и тяжелыми заболеваниями составляют 10151 долл. США, 25 647 долл. США и 33 691 долл. США соответственно. Расходы на медицинское обслуживание в течение всей жизни составляют примерно 306,332 долл. США (3,5% скидка). Большая часть расходов приходится на стационарных больных (58%), за

<sup>30</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564566/>

<sup>31</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/chapter/Recommendations>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

20 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

которыми следуют лекарственные препараты (29%), медицинские услуги (10%), осложнения (2%) и диагностические тесты (1%).

Фонд кистозного фиброза считает, что хлорид пота стоит относительно недорого.

По данным опубликованным в «Мировом журнале педиатрии», тестирование на содержание хлоридов пота стоит примерно 250 долларов, а генетическое тестирование может стоить 3000 долларов и более. На 20 пациентов было потрачено приблизительно 500 000 долларов. Авторы считают, что если бы сначала было проведено тестирование хлорида пота, то не проводили бы ненужный анализ мутаций. (18)

#### **4.5. Другие аспекты (Социальные/правовые/этические аспекты)**

В мире диагностика на содержание хлористого пота проводится в соответствии с утвержденными методическими указаниями опубликованные в установленных международных протоколах, таких как Руководства Института клинических и лабораторных стандартов 2009 года. Соответствующие протокола для выполнения теста на пот важны для достижения точных результатов и сведение к минимуму сбора недостаточного количества пота.

В 2007 году Комитет по согласованию диагноза Фонда муковисцидоза выдвинул на первый план некоторые важные аспекты тестирования пота: Проводимость пота не должна использоваться для диагностики CF в настоящее время. Хотя определение удельной проводимости пота с помощью устройства Nanoduct (Wescor Inc) может оказаться полезным в будущем, до сих пор оно сопровождалось высоким уровнем ложноотрицательных результатов. В настоящее время недостаточно данных для обоснования рекомендации по его использованию при диагностике МВ. Семьям младенцев с диагнозом МВ необходимо предоставить соответствующую информацию при первом диагностическом визите. Тестирование хлорида пота должно быть организовано для всей семьи. Кроме того, следует провести генетический анализ для этих членов семьи, если у диагностированного ребенка обнаружена концентрация хлорида пота  $\leq 59$  ммоль / л.<sup>32</sup>

С точки зрения социальных аспектов, данная технология будет способствовать выявлению МВ, что предоставит возможность своевременного лечения.

## **5. Заключение**

### **5.1. Выводы о клинической эффективности**

1. Анализ пота, основанный на количественном определении хлора и натрия в потовом тесте является «золотым стандартом» для диагностики МВ.

2. Методы основанные на измерении проводимости за счет «эквивалентной» концентрации хлорида натрия в поте (Nanoduct), сопоставимы с методами непосредственного измерения хлоридов. Чувствительность составляет 100%, специфичность – 79-96%. Метод может использоваться в качестве простого теста для исключения или постановки диагноза при подозрении на МВ. При пограничных результатах анализа пота с использованием указанного метода рекомендуется определение хлоридов в поте биохимическим методом и генотипирование.

<sup>32</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2810958/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и ОТЗ**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 321 от 26.11.2019 г.

21 из 21

**Отчет оценки технологий здравоохранения**

**5.2. Выводы о клинической безопасности**

С развитием данной процедуры, представилась возможность внести желаемые изменения с целью повышения безопасности и сокращения времени проведения процедуры. Метод имеет соответствующие показания, противопоказания и меры предосторожности.

**5.3. Выводы об экономической эффективности**

Наблюдается недостаточное количество информации по экономической эффективности технологии. Сама болезнь МВ очень затратная (15 571 долл. США на одного пациента в год). При своевременном выявлении и соответствующем лечении затраты будут меньше, чем лечение осложнений, на диагностику приходится 1% из суммы затрат на ведение пациентов с муковисцидозом. Планируемые затраты для проведения анализа на аппарате «NANODUCT» на одного пациента составляет 30 500 тенге на одного пациента.

**5.4. Преимущества и недостатки метода**

Преимущества метода:

- для диагностики достаточно небольшое количество пота;
- результат предоставляется в течение 15 минут.
- любое непреднамеренное загрязнение поверхности сбора датчика будет рассеяно до отображения окончательного значения

Недостатки метода:

- технические неполадки;
- раздражение кожи или ожоги, связанные с тестированием пота, по причине того, что некоторые пациенты реагируют на электростимуляцию (ток ионофореза более 4 мА) и на пилокарпин. Может наблюдаться чрезмерное потоотделение в течение короткого периода времени после процедуры.

**5.5. Конфликт интересов**

Эксперты не являются членами органов управления Заявителя, а также работниками, советниками, консультантами или доверенными лицами Заявителя. Не принимают участия в какой-либо деятельности, которая конкурирует с интересами Заявителя.

Таким образом, при проведении экспертизы конфликта интересов зарегистрировано не было.

Главный специалист-аналитик отдела ОТЗ

Мухаметжанова Г.Д.

Начальник отдела ОТЗ

Жолдасов З.К.

Заместитель руководителя ЦЭ и ОТЗ

Табаров А.Б.

Руководитель ЦЭ и ОТЗ

Гаитова К.К.