

Муковисцидоз у взрослых. Клиническое наблюдение.

Зав. кафедрой факультетской терапии им. А.Я.Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ,
д.мед.н., **Моногарова Н.Е.**

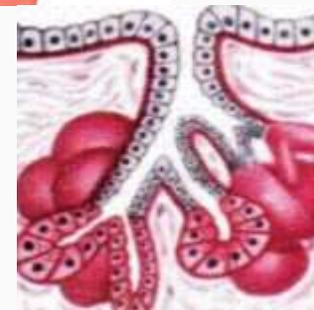
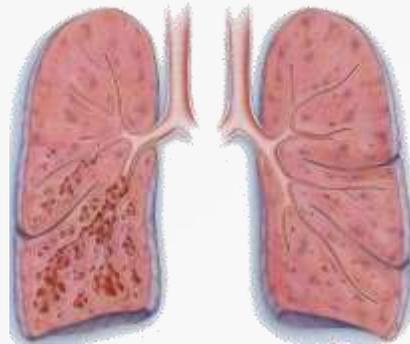
Ассистент кафедры факультетской терапии им. А.Я.Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ
РФ **Забазнова Ю.В.**

Врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина»
Закомолдина Т.В.

Врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина»
Бедак А.С.

Муковисцидоз (кистозный фиброз) -

аутосомно-рецессивное
моногенное
наследственное
заболевание,
характеризующееся
поражением всех
экзокринных желез, а
также жизненно важных
органов и систем.



МКБ 10

- E84.0 – Кистозный фиброз с легочными проявлениями или классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы – случаи с нормальной экзокринной функцией поджелудочной железы, подтвержденной результатами лабораторного исследования (отсутствие нейтрального жира в копрограмме, уровень панкреатической эластазы-1 в стуле не ниже 200 мкг/г кала).
- E84.8 – Кистозный фиброз с другими проявлениями или классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью соответствует классическому муковисцидозу с абсолютной панкреатической недостаточностью.

МКБ-10

- E84.1 – Кистозный фиброз с кишечными проявлениями. Изолированной кишечной формы нет в современной классификации. Не рекомендуется использовать.
- E84.9 – Кистозный фиброз неуточненный . Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз. У пациентов любого возраста из группы риска по муковисцидозу.



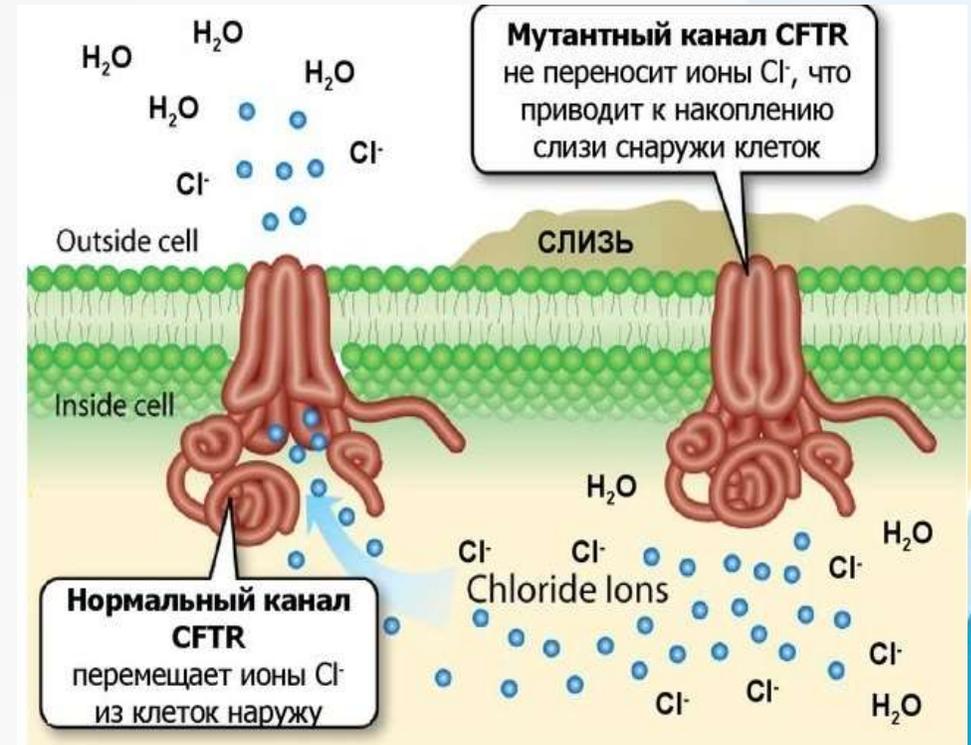
Этиология и патогенез

- Ген CFTR (МВТР – трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза) контролирует структуру и функцию одноименного белка. МВТР является собственно хлоридным каналом.
- Белок МВТР локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью.



Этиология и патогенез

Мутации гена CFTR нарушают транспорт и секрецию ионов хлора. При этом увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что ведет к изменению электролитного состава и дегидратации секрета желез внешней секреции. Вследствии этого выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким.



<http://learn.genetics.utah.edu/content/disorders/singlegene/cf/images/cf-channel.jpg>

Поражение органов и систем

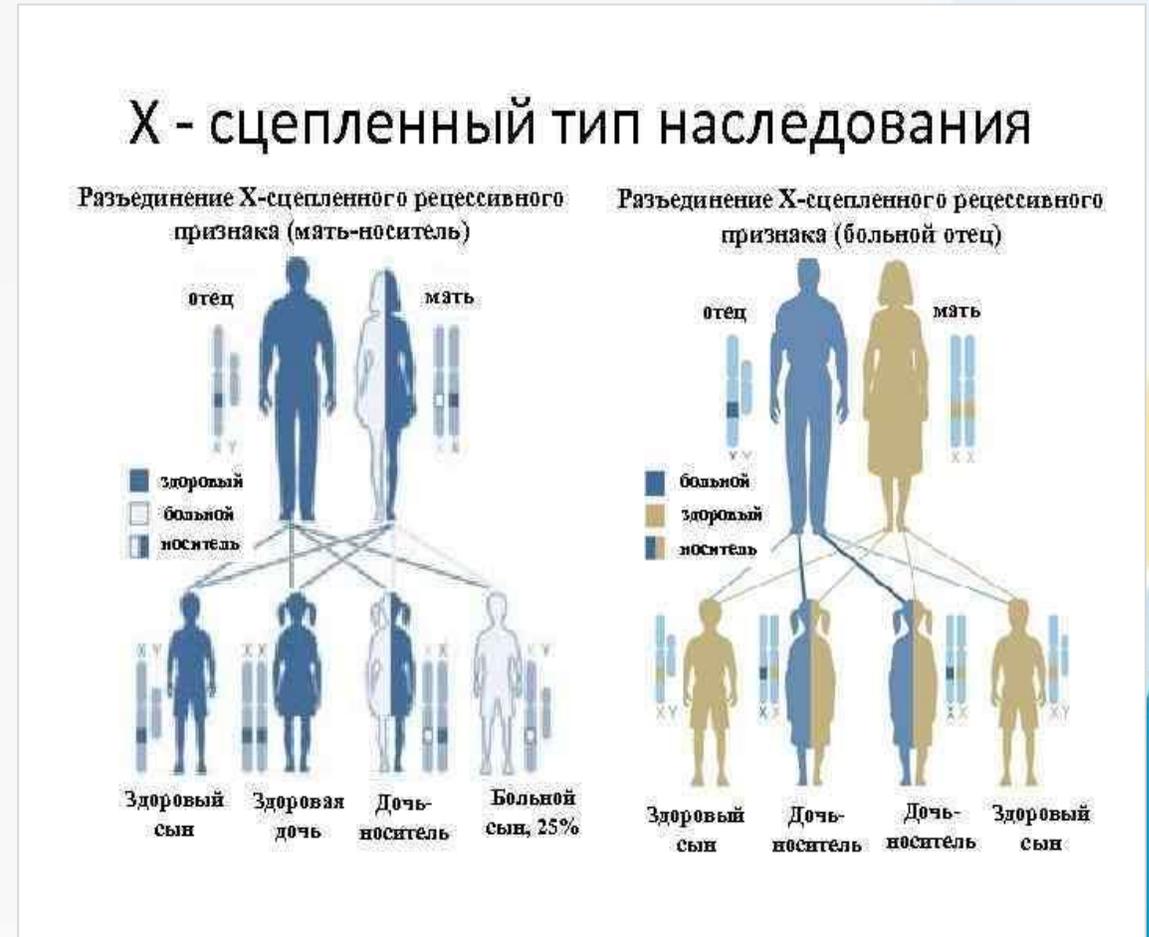
- Легкие → бронхообструкция, снижение толерантности к инфекции, колонизация дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) и другими патологическими микроорганизмами, хроническое воспаление дыхательных путей, бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких.
- Поджелудочная железа → обструкция протоков железы, появление кист, недостаточность поджелудочной железы (внутренне – и внешнесекреторная), кишечная мальабсорбция.
- Печень → холестааз, холелитиаз.
- Кишечник → увеличение вязкости/адгезивности каловых масс.

Поражение органов и систем

- Околоносовые пазухи → обструкция соустьев околоносовых пазух, застой слизи в пазухах, колонизация слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух патологической микрофлорой (в том числе *P. aeruginosa*), формирование полипов в околоносовых пазухах с распространением в полость носа.
- Электролитный баланс → гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз.
- Репродуктивная система → обструкция и последующая атрезия выносящих протоков яичек. Азооспермия.

Эпидемиология

- Частота МВ колеблется среди представителей европеоидов от 1:600 до 1:17000 новорожденных.
- В РФ частота муковисцидоза составляет по данным ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова" 1:9000 новорожденных.



Классификация

- Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания)
- Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания)
- Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз.
- Заболевания, ассоциированные с геном CFTR (МВТР):
 - изолированная обструктивная азооспермия;
 - хронический панкреатит;
 - диссеминированные бронхоэктазы.

Клиническая картина

- Мекониевый илеус диагностируется у 15-20% новорожденных с муковисцидозом.
- Задержка прибавки веса, повышенный аппетит, в возрасте после года эпизоды выпадения прямой кишки, эпизоды задержки стула с клиническими проявлениями частичной или полной кишечной непроходимости, частый, обильный, с примесью жира и зловонным запахом стул.
- Навязчивый кашель с раннего возраста, часто рецидивирующие респираторные инфекции с явлениями бронхитов, пневмоний, одышка, кашель с выделением гнойной мокроты, в том числе вне периодов обострения, влажные разнокалиберные хрипы разной степени локализации в зависимости от распространенности процесса.

Клиническая картина

- "Соленый привкус" кожных покровов.
- Деформации грудной клетки.
- Формирование признаков хронической гипоксии в виде деформации концевых фаланг и ногтей по типу "барабанных палочек" и "часовых стекол".
- Признаки хронического гайморита, полипозного синусита.
- Эпизоды проявлений синдрома потери солей (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия) – потеря веса, срыгивания, рвота, вялость, отказ от еды.

Клиническая картина

- Муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени: билиарный цирроз печени с/без синдромом внутрипеченочной портальной гипертензии, персистирующее повышение уровня печеночных ферментов, фиброз, стеатоз, желчнокаменная болезнь и изолированные ультразвуковые изменения паренхимы печени. Встречаемость - 37,9%. У 1,5% пациентов поражение печени является первым клиническим симптомом.
- Рецидивирующие панкреатиты. С возрастом может развиться и эндокринная недостаточность поджелудочной железы (муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (МЗСД)).

Клиническая картина

- Снижение фертильности у пациентов мужского пола .
- Фертильность у женщин, как правило, сохранена. Но возможно бесплодие, обусловленное ановуляторным менструальным циклом и вторичной аменореей, вызванной истощением пациентки. Наиболее частой причиной снижения фертильности у пациенток с нормальным овуляторным циклом является изменения водного и электролитного состава цервикальной слизи, в связи с большим количеством МВТР в цилиндрическом эпителии шейки матки.

Диагностические критерии:

Положительный результат потового теста

и/или

Две мутации MBTP (CFTR), вызывающие MB (согласно базе CFTR-2 <http://www.cftr2.org>)

и

Неонатальная гипертрипсиногемия

или

Характерные клинические проявления (диффузные бронхоэктазы, высеv из мокроты значимой для MB патогенной микрофлоры, экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия)

Диагностика

Специфическая диагностика:

- Потова́я проба является "золотым стандартом" диагностики (исследование уровня хлоридов в поте).
- Определения разности назальных потенциалов или измерение электрического тока в биоптате кишки, отражающие нарушение функции хлорного канала.
- Молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций гена МВТР (CFTR).

Потовая проба

- Для установления диагноза необходимо получить как минимум 2 положительных результата. Потовая проба может быть проведена ребенку в возрасте 48 часов с весом не менее 2 кг .
- Методики :
 - 1) Прямой метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия) посредством пилокарпинового электрофореза. Норма – до 30 ммоль/л, пограничные значения 30-59 ммоль/л, положительный результат – 60 ммоль/л и выше.
 - 2) Потовая проба путем определения проводимости пота с помощью специальных потовых анализаторов. Положительный результат для муковисцидоза: выше 80 ммоль/л; пограничные значения – 50-80 ммоль/л; норма – до 50 ммоль/л.



Показания к проведению молекулярно-генетического исследования:

- Новорожденные с положительным ИРТ и положительными или пограничными значениями потовой пробы, мекониевым илеусом
- Люди с пограничными значениями потовой пробы
- Пациенты с клиническими проявлениями классического или моносимптомного муковисцидоза
- При CFTR-ассоциированных заболеваниях
- Родственникам пациентов с МВ (по желанию)
- Женщинам после рождения первого ребенка с муковисцидозом
- Плод на 10-12-й неделе при подозрении на МВ (при наличии сибса с МВ) или обнаружении гиперэхогенного кишечника при УЗ-обследовании
- Доноры гамет и эмбрионов в программах ЭКО (ЭКО-ИКСИ)

Обязательные исследования

Копрологическое исследование и определение активности панкреатической эластазы-1 в кале, электролиты в биохимическом общетерапевтическом анализе крови (исследование уровня калия и хлоридов в крови), посев мокроты/мазок с задней стенки глотки (микробиологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы), рентгенография органов грудной клетки, пазух носа, спермограмма.

Лабораторная диагностика

- Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, амилаза, липаза, сахар крови, креатинин, СРБ)
- Электролиты крови, кислотно-основное состояние
- Коагулограмма
- Глюкозотолерантный тест (НВА 1с не информативен)
- Витамин Д, кальций ионизированный
- Жирорастворимые витамины и В12
- Железо
- Всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет - общий тестостерон и стероидсвязывающий глобулин

Инструментальная диагностика

- Легкие – рентгенография, КТ, КТ-ангиография ОГК, определение ФВД (спирометрия, бодиплатизмография, пульсоксиметрия), трахеобронхоскопия
- ОНП – КТ ОНП, эндоскопия полости носа, исследование слуха (на фоне а/б терапии)
- ЖКТ – обзорная рентгенография ОБП, УЗИ ОБП, фиброэластометрия, ФГДС, РРС+биопсия (определение разности биопатенциалов)
- Денситометрия
- УЗИ половых органов (у мужчин)
- Эхо-КГ(+ давление в ЛА), ЭКГ (электролитные нарушения)

Дифференциальный диагноз

- Врожденные аномалии бронхиального дерева (КТ, трахеобронхоскопия)
- Туберкулезная инфекция (консультация врача-фтизиатра, проба Манту, квантифероновый тест)
- Иммунодефицитное состояние (консультация врача-иммунолога, определение уровней Ig классов G, M, A, E, уровня и функции Т-клеток, В-клеток, компонентов комплемента, естественных киллеров, тесты на ВИЧ;
- Первичная цилиарная дискинезия – респираторные симптомы, сходные с муковисцидозом, при отсутствии частого обильного стула с примесью жира и зловонным запахом, "соленого" привкуса кожных покровов. ■

Общие принципы лечения :

- Диетотерапия;
- Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы;
- Муколитическая терапия;
- Дренирование бронхиального дерева и лечебная физкультура;
- Антибактериальная терапия;
- Витаминотерапия;
- Предупреждение и лечение обострений инфекционно-воспалительного процесса в околоносовых пазухах;
- Терапия осложнений.

Симптоматическое лечение

- Поражение печени – препараты урсодезоксихолевой кислоты
- Остеопороз – колекальциферол
- Хронический риносинусит – промывания полости носа изотоническими (0,9%) или гипертоническими (3%) солевыми растворами
- Назальный полипоз – кортикостероиды в виде назального спрея
- Консервативная терапия легочного кровотечения и кровохарканья - этамзилат(внутривенно или внутрь) и/или ингибиторы фибринолиза: аминокaproновая кислота и транексамовая кислота
- Дыхательная недостаточность – кислородотерапия
- Псевдо-Барттер синдром – препараты калия хлорида, калийсберегающие диуретики

Лечение при первичном высеве *Pseudomonas aeruginosa*

При отсутствии клинически значимых респираторных симптомов, при минимальных структурных изменениях в легких:

- ингаляции тобрамицина (раствор) – 300 мг x 2 раза в день или капсулы с порошком для ингаляций 112 мг x 2 раза в день 28 дней. Возможна комбинация с ципрофлоксацином в течение 3-х недель.

или

- комбинация ингаляционного колистиметата натрия (2 млн. ЕД x 2 раза в день) 3 месяца + ципрофлоксацин per os (30-40 мг/кг/сут. в два приема от 3 недель до 3-х месяцев).

Лечение при первичном высеве *P. aeruginosa*

При наличии клинически значимых респираторных симптомов, признаков обострения бронхолегочного процесса, у некомплаентных пациентов рекомендован двухнедельный курс внутривенной комбинированной (2 препарата) терапии:

- Цефтазидим + аминогликозиды (тобрамицин или амикацин). В случае сочетания *P. aeruginosa* со *S. aureus* – комбинация меропенема с тобрамицином или амикацином.

Лечение при хронической инфекции *P. aeruginosa*

- Ингаляции Тобрамицина в растворе для ингаляций 300 мг или Тобрамицина в капсулах с порошком для ингаляций – 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год
или
- раствор для ингаляций Колистиметат натрия 1-4 млн. ЕД/24 час постоянно или другой антибиотик в ингаляциях постоянно

Лечение при хронической инфекции *P. aeruginosa*

При прогрессирующем снижении функции легких и частых обострениях, недостаточном эффекте от ингаляционной антибактериальной терапии: 2-х недельный курс внутривенной антимикробной терапии каждые 3 месяца:

- Тобрамицин 10 мг/кг или Амикацин 20 мг/кг 1 раз в день или Тобрамицин 10-12 мг/кг в день + Цефтазидим 150-200 мг/кг в день в/в или + Меропенем 60-120 мг/кг/24 час в/в или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки.

Терапия поражений легких, вызванных грибами рода *Aspergillus*

Аллергический бронхолегочный аспергиллез:

- системные кортикостероиды + противогрибковые препараты группы триазолов (вориконазол – 400мг 2 р в день или итраконазол – 400мг 2 р в день);
- ингаляции Амфотерицина В – альтернатива или дополнительная противогрибковая терапия при недостаточной эффективности терапии системными антимикотиками, непереносимости азольных ЛС или потенциально опасных лекарственных взаимодействиях.

Терапия поражений легких, вызванных грибами рода *Aspergillus*

Хронический аспергиллез легких:

- вориконазол – 400мг 2 р в день или итраконазол – 400мг 2 р в день;
- при непереносимости указанных препаратов – позаконазол-300 мг 2 р в 1 день, затем 300 мг/сут;
- при неэффективности – в/в Каспофунгин – 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг, Амфотерицин В [липосомальный] – 3-5 мг/кг/сут или Амфотерицин В [Липидный комплекс] – 5 мг/кг/сут.

Патогенетическое лечение

Цель терапии: повышение количества активного белка CFTR на поверхности клеток экзокринных желез, повышение легочной функции, снижение частоты легочных обострений и замедление прогрессирования заболевания.

4 таргетных препарата (CFTR модуляторы) для терапии муковисцидоза:

- Ивакафтор + лумакафтор;
- Элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор+ивакафтор;
- Ивакафтор;
- Ивакафтор+тезакафтор.



Патогенетическое лечение

Ивакафтор+лумакафтор (ивакафтор (потенциатор белка CFTR) + лумакафтор (корректор белка CFTR)) у пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по мутации F508del в гене CFTR. Торговое наименование комбинированного лекарственного препарата - **«Оркамби»**.

Ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор - применяется у пациентов, имеющих в генотипе хотя бы один вариант F508del или один из патогенных вариантов гена CFTR, реагирующий на лечение препаратом. Влияние обусловлено увеличением транспорта хлоридов(ивакафтор) и влиянием на конфигурацию белка CFTR и его экспрессию на поверхности клетки (элексакафтора и тезакафтора). Торговое наименование комбинированного лекарственного препарата - **«Трикафта/Кафтрио»**.



Муколитическая терапия

- Дорназа альфа (**Тигераза, пульмозим**) – разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной

составляющей гнойной мокроты является базисной муколитической терапией, обеспечивает эффект в течение суток. Ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки; при распространенных бронхоэктазах – 2,5 мг x 2 р/дн через небулайзер.



Муколитическая терапия

- 7% гипертонический раствор натрия хлорида с 0,1% натрием гиалуронатом (**Гианеб**) через небулайзер по 5 мл 2 раза в день.



Улучшает клиренс дыхательных путей, является базисной муколитической терапией.

Маннитол (порошок для ингаляций) улучшает клиренс дыхательных путей, способствует гидратации слизи.

Клинический случай

Пациентка Р., 1986 г.р. наблюдалась в пульмонологическом отд. РКБ им. М.И. Калинина с периодическим стационарным лечением.

Жалобы: одышка смешанного характера, усиливающаяся при незначительной физ. нагрузке, кашель с вязкой трудноотделяемой мокротой гнойного характера, тяжесть в грудной клетке, ощущение хрипов в груди, выраженная общая слабость, стул 2-3 р в день, кал кашицеобразный, обильный, жирный.

Анамнез:

В 3-х месячном возрасте медико-диагностическими исследованиями (в том числе по уровню хлоридов пота – 29мг/%, хлоридов ногтевых пластинок – 513, трипсина кала в разведении 1:256, консультации в Донецком медико-генетическом центре) подтвержден диагноз: муковисцидоз. Обследовалась в г. Твери, в г. Запорожье, неоднократно на базе детской областной больницы г.Донецка. С 18-летнего возраста регулярно получает стационарное лечение в пульмонологическом отделении ДОКТМО. В течении всего периода наблюдения высевалась *Ps. aeruginosa*. Пациентка неоднократно участвовала в международных исследованиях по МВ. Постоянно принимает: АБ-препараты ч/з небулайзер, ингаляционные бронхолитики, отхаркивающие и противовоспалительные препараты, ферментные препараты.

Анамнез:

В мае-июне 2016г. лечение в ПО ДОКТМО, ДЗ: Внегоспитальная пневмония верхней, средней, нижней долей правого легкого и нижней доли левого легкого, 4 категория, с абсцедированием в верхней доле правого легкого; муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение, с преимущественным поражением легких (бронхоэктатическая болезнь двусторонней локализации в фазе обострения; хронический гнойный бронхит в фазе обострения, хроническая колонизация *Ps. aeruginosa*; легочная недостаточность 3 степени; хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ). На протяжении последнего года отмечает нарастание вышеописанных жалоб.

Данные объективного осмотра:

Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные. Периферические л/узлы не увеличены. Перкуторно над легкими легочной звук с участками укорочения в нижних отделах с двух сторон. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, ослаблено, крепитирующие и сухие хрипы с двух сторон, больше справа. ЧДД – 22 в мин. Границы относительной сердечной тупости не расширены.

Деятельность сердца ритмичная. АД 105/65мм.рт.ст. ЧСС 90 в мин. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в зоне проекции поджелудочной железы. Периферических отеков нет.

Данные дополнительных обследований:

Общ. ан. крови – Л-4,9, Нв-125, Эр-4,2, Нт-38, Т-267, СОЭ-10, н-43,5, б-0,5, э-4, л-39, м-13

Биохим.ан.крови – билирубин общ.-12,9, билирубин пр.-3,2, ГГТ-16,2, ЩФ-88,2, АСТ-15,3, АЛТ-14,1, креатинин-67,1, мочевины-6,89, глюкоза-5,1 ммоль/л, общ.белок-76, альбумин-43,4

Общ.ан.мочи – 30,0, светло-желтая, мутная, ОП-1017, рН-5,0, белок-0,13, глюкоза – не обнаружено, эпителий-3-4 в п/зр., Л-5 в п/зр, Эр.неизм.-1-2 в п/зр.

Посев мокроты на чувствительность к антибиотикам: (*Pseudomonas aeruginosa*) – Амикацин-S 15мм., Тобрамицин- S 18мм., Ципрофлоксацин-R 17мм., Левофлоксацин-R 15мм., Азтреонам-I 19мм., Текарциллин/Клавулонат-I 21мм., Цефепим-I 21мм., Имипинем-I 31мм., Меропенем-I 22мм.

Данные дополнительных обследований:

ФВД – ОФВ1-46,8%. Резкие нарушения ВСЛ по рестриктивному типу и значительные нарушения по обструктивному типу.

ФТБС – гнойный эндобронхит 1-2 ст. воспаления.

УЗИ ОБП – Умеренные диффузные изменения печени.

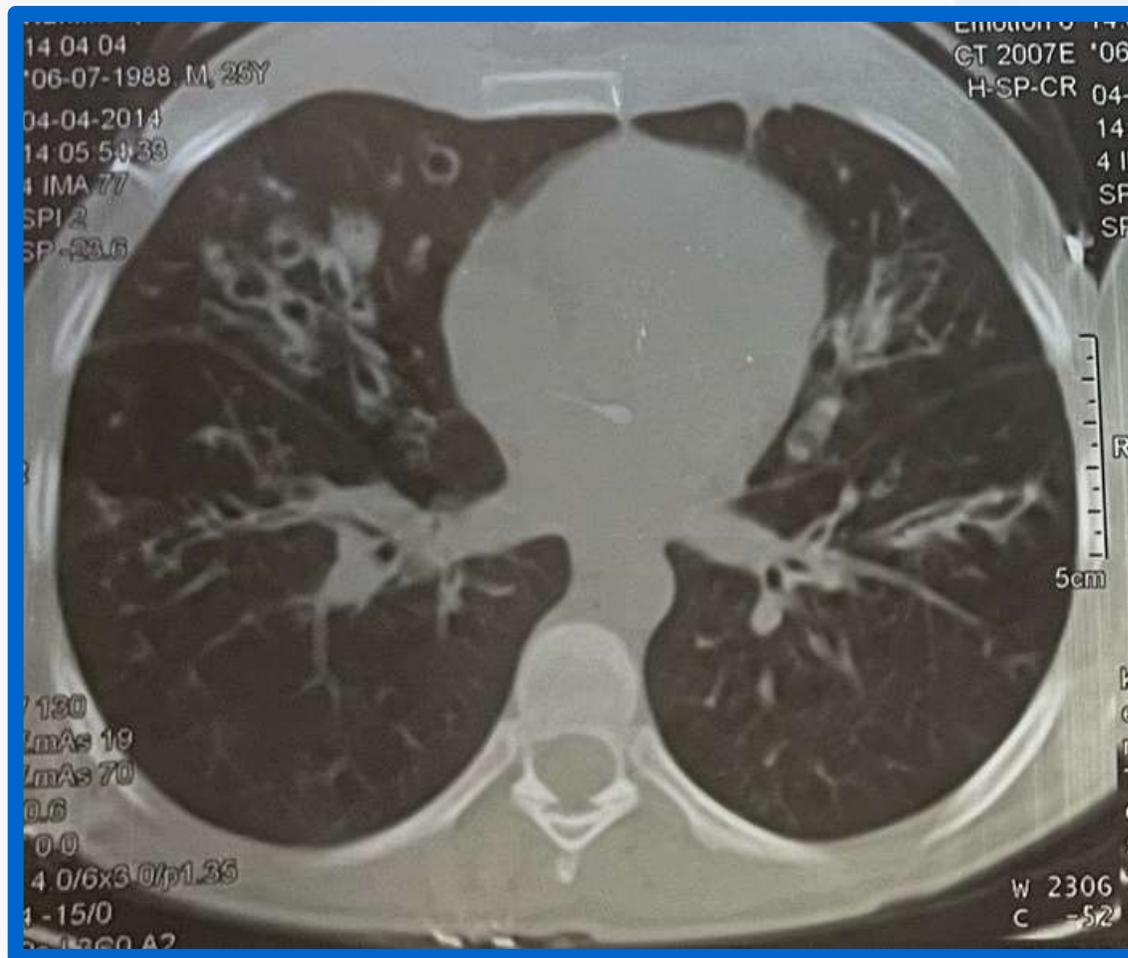
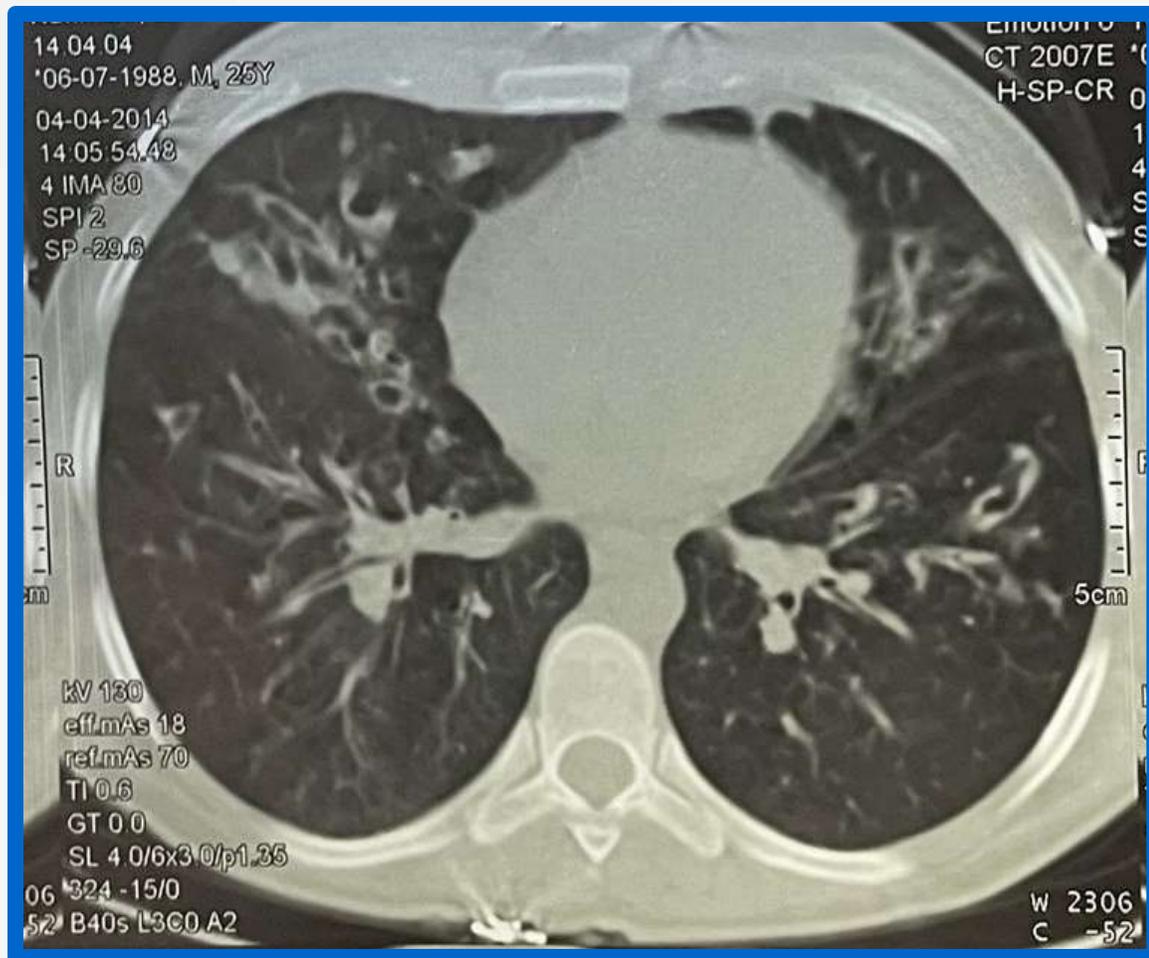
Эхопризнаки хронического холецистита. Диффузные изменения поджелудочной железы. Нормальная картина селезенки.

ЭХО КГ – Давление в легочной артерии 25мм.рт.ст. Клапанный аппарат не изменен. Минимальная митральная и трикуспидальная регургитация (функциональная). Полости сердца не расширены. Миокард не утолщен. Гиперкинез миокарда на фоне тахикардии.

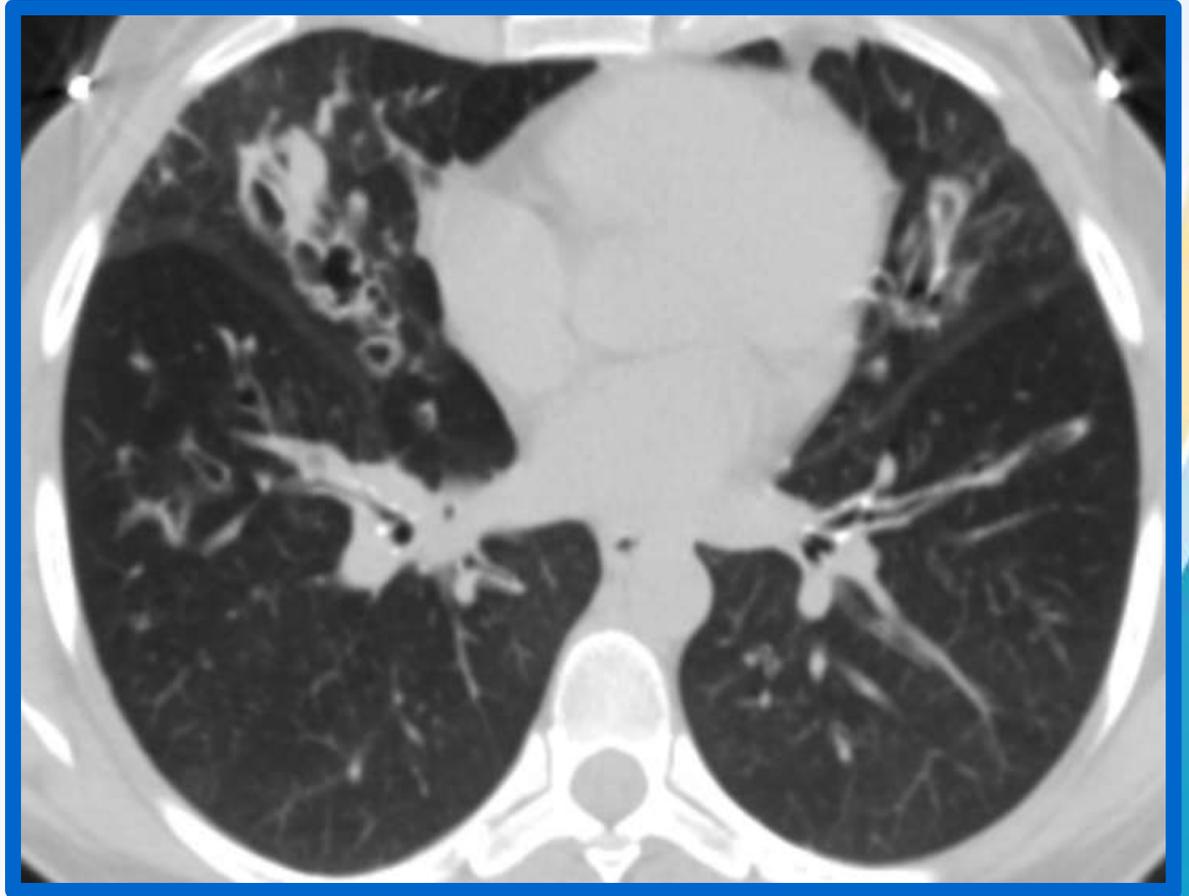
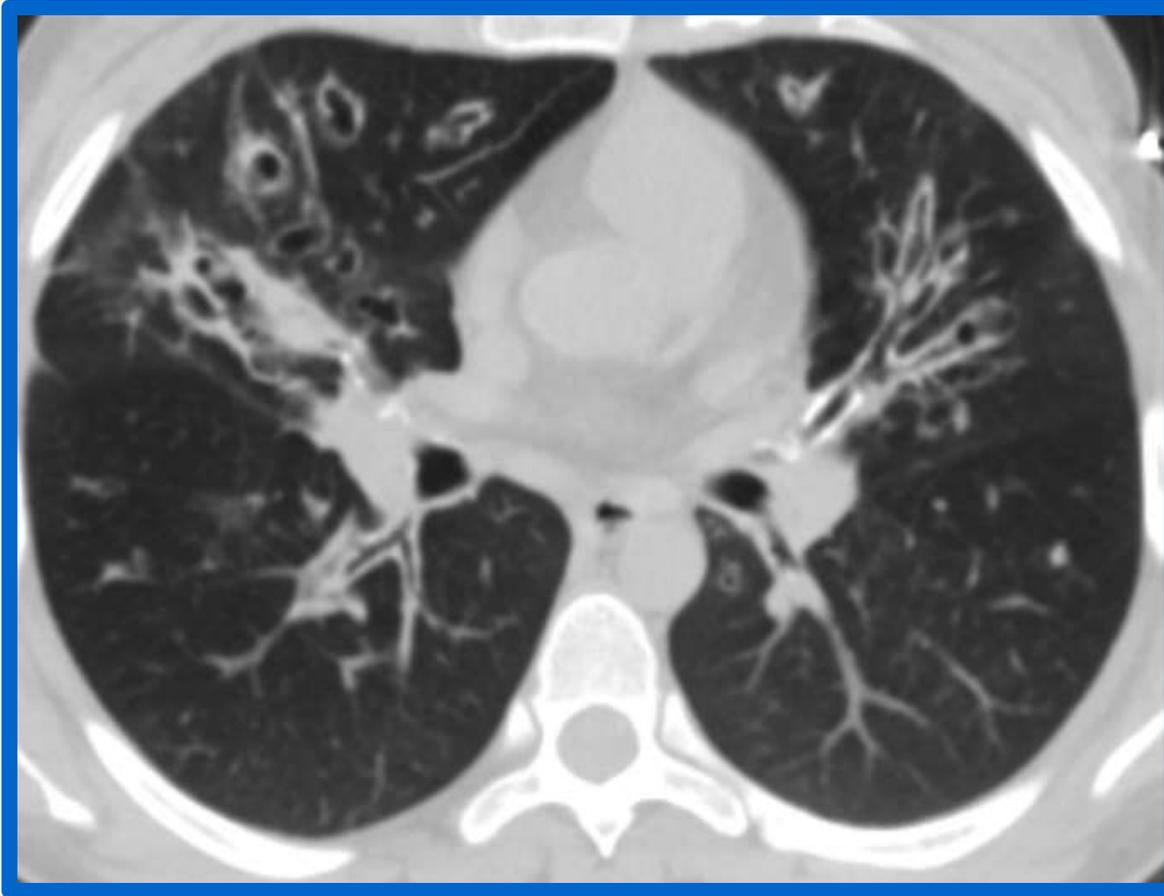
Данные дополнительных обследований:

КТ ОГК: на всем протяжении легочных полей, преимущественно в верхних долях с двух сторон и средней доле правого легкого, определяются расширенные просветы бронхов различной протяженности, макс. d бронхов справа – 9-14мм, слева – 7-11мм, стенки бронхов деформированы, неравномерно утолщены, просвет местами выполнен содержимым. Перифокально стенкам бронхов определяются мелкие единичные очажки уплотнения. Трахея, главные, долевые, сегментарные, субсегментарные бронхи проходимы. Определяются единичные параваскулярные л/у до 13x8мм, паратрахеальные до 11x7мм. Заключение: Бронхоэктазы обоих легких, с признаками хронического воспалительного процесса в стенках расширенных бронхов. Единичные уплотненные медиастинальные лимфоузлы.

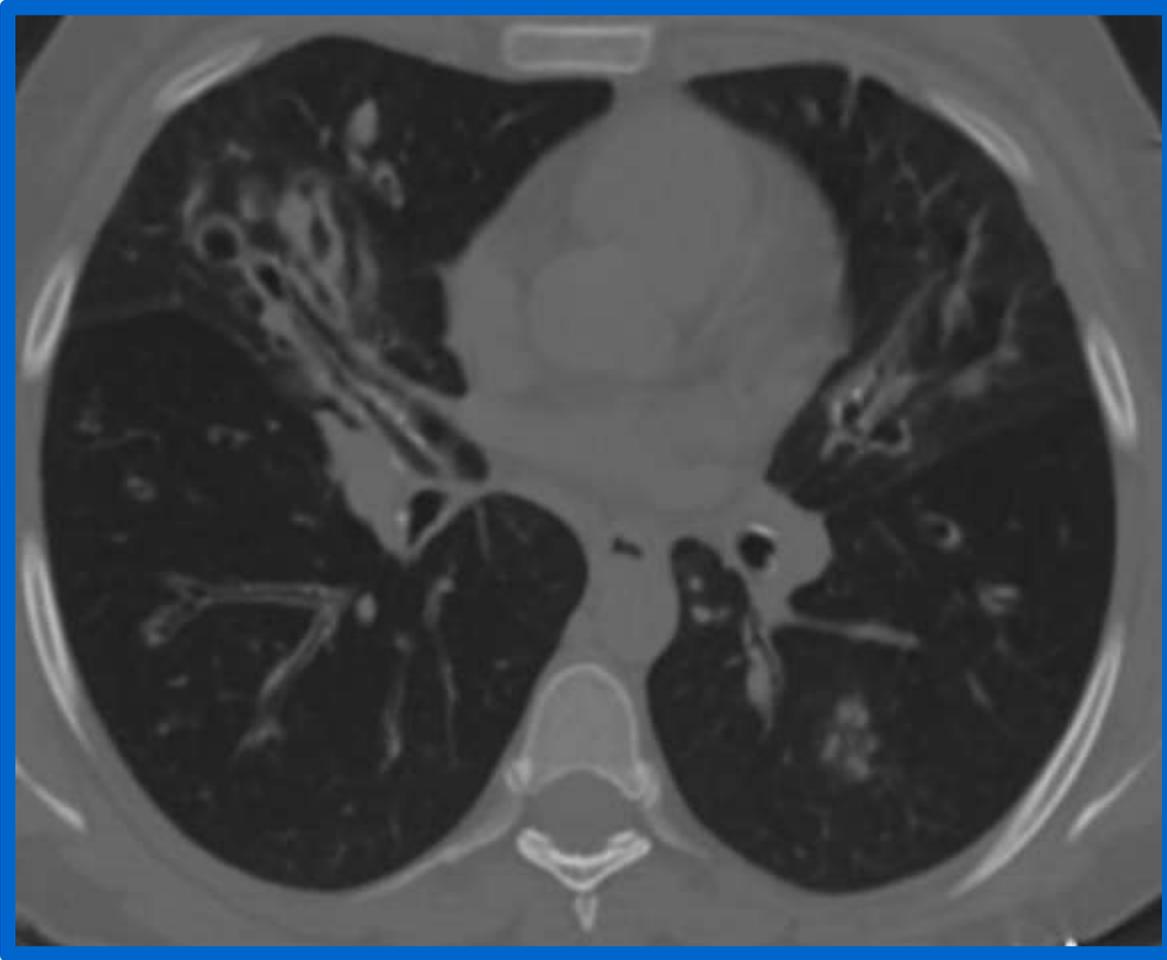
КТ ОГК 2014 год



КТ ОГК 2019 год



КТ ОГК 2023 год



Диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение, с преимущественным поражением легких (бронхоэктатическая болезнь двусторонней локализации в фазе обострения, хронический гнойный бронхит в фазе обострения, хроническая колонизация *Ps. aeruginosa*), легочная недостаточность третьей степени. Хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

Лечение: Таргетная терапия:

элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор + ивакафтор.

Антибиотики: меропенем, ципрофлоксацин. Ингаляционно через небулайзер: беродуал, флуимуцил. Ферментные препараты: креон. ИПП: омепразол. Дыхательная гимнастика, пневмовибрационная терапия.



Передовой неинвазивный метод очищения дыхательных путей - виброперкуSSIONный жилет. Принцип работы заключается в подаче компрессором воздуха в жилет с регулируемыми параметрами амплитуды и частоты, что создает вибрационное воздействие на грудную клетку пациента. Генерируемые вибрации стенок бронхов приводят к разжижению, отделению и перемещению густой мокроты из нижних отделов дыхательных путей в верхние, более крупные бронхи, облегчая её последующее удаление.

Выводы:

При выявлении бронхоэктатической болезни в молодом возрасте, необходимо дополнительное обследование – скрининг на муковисцидоз.

Спасибо за внимание!