doi: 10.17116/otorino201681515-18

Муковисцидоз — актуальная проблема медицины

Д.м.н., проф. Э.М. ЭСЕДОВ[1], д.м.н., проф. Г.А. ГАДЖИМИРЗАЕВ[2], к.м.н., доц. Ф.Д. АХМЕДОВА[1]*, к.м.н., доц. В.Р. МУРАДОВА[1], к.м.н., доц. Р.Г. ГАДЖИМИРЗАЕВА[2]*, к.м.н., асс. Р.А. МЕДЖИДОВА[1], к.м.н., асс. А.С. АБАСОВА[1]

[1]Кафедра госпитальной терапии №3 (зав. — проф. Э.М. Эседов), [2]кафедра оториноларингологии с усовершенствованием врачей (зав. — проф. Г.А. Гаджимирзаев) Дагестанской государственной медицинской академии Минздрава России, Махачкала, Россия, 367000

На основании наблюдений авторов и данных литературы представлены современные данные по проблеме муковисцидоза, описаны патогенетические механизмы развития болезни, приведены клинические проявления, диагностика и способы лечения. В качестве примера анализируется клинический случай муковисцидоза у взрослого больного.

Ключевые слова: муковисцидоз, частота, патогенез, клиника, лечение.

Mucoviscidosis, a challenging medical problem

E.M. ESEDOV, G.A. GADZHIMIRZAEV, F.D. AKHMEDOVA, V.R. MURADOVA, R.G. GADZHIMIRZAEVA, R.A. MEDZHIDOVA, A.S. ABASOVA

Dagestan State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Makhachkala, Russia, 367000

The authors present the currently available data on mucoviscidosis (cystic fibrosis) based on their original experience and the review of the relevant literature. Special attention is given to the pathogenetic mechanisms underlying the development of this condition, its diagnostics, and methods of treatment as exemplified by the clinical case of cystic fibrosis in an adult patient.

Keywords: cystic fibrosis, incidence, pathogenesis, clinical features, treatment.

Одной из главных причин возникновения хронических воспалительных заболеваний дыхательной системы является нарушение мукоцилиарного транспорта (осуществляется ресничками мерцательного эпителия) и местный иммунитет слизистой оболочки, включающий специфические и неспецифические факторы защиты. Для верхних дыхательных путей наиболее важным является мукоцилиарный транспорт, в то время как в нижних дыхательных путях — фагоцитоз альвеолярных макрофагов [1].

При наследственно обусловленной патологии дыхательных путей нарушения мукоцилиарного транспорта связаны с генетически обусловленными дефектами структуры основных компонентов мукоцилиарной системы. Но если синдром Зиверта—Картагенера сопровождается изменением характера двигательной активности ресничек, обусловленным первичным нарушением внутренних механизмов регуляции их движения, то при таком наследственном заболевании, как муковисцидоз, нарушения двигательной активности ресничек и мукоцилиарного транспорта являются вторичными и вызываются генетически обусловленной повышенной продукцией густого, вязкого секрета, в котором «увязают» неповрежденные реснички [2, 3].

Что же представляет собой муковисцидоз, и почему он является важной медико-социальной проблемой?

Муковисцидоз, или кистозный фиброз *(cystic fibrosis)* — это наследственно обусловленное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом передачи и полиорганной манифестацией, характеризуется системным поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем, обычно с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. Актуальность проблемы муковисцидоза состоит в том, что болезнь требует ранней диагностики, постоянного лечения дорогостоящими препаратами, активного диспансерного наблюдения, сопровождается низкой продолжительностью жизни пациентов и всегда приводит к ранней инвалидизации пациентов [4, 5]. Распространенность заболевания среди новорожденных составляет, по данным ВОЗ, от 1:600 до 1:1200. Ежегодно в мире рождаются более 45 000 детей, больных муковисцидозом, в России — 300 человек, в Москве — 10 человек. Число взрослых больных данным заболеванием постоянно возрастает, в настоящее время в России под наблюдением состоит более 1600 пациентов с муковисцидозом. Однако если раньше средняя продолжительность жизни таких больных не превышала 5 лет, то сейчас заболевание диагностируется намного раньше, методы лечения стали эффективнее, что привело к увеличению средней продолжительности жизни больных муковисцидозом в развитых странах, составляя до 40 лет в США, Канаде и Великобритании, до 16 лет в целом по России (в Москве и Петербурге — свыше 23 лет).

В основе развития болезни лежит мутация гена, кодирующего синтез белка CFTR *(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)* — муковисцидозного трансмембран-

[1]*e-mail: fariza59@mail.ru

[2]*e-mail: raislor@mail.ru

© Коллектив авторов, 2016

ного регулятора проводимости (МВТР в русской транскрипции). Ген муковисцидоза располагается на длинном плече 7-й хромосомы, в области q31, включает в себя 27 экзонов [6]. Кодируемый им трансмембранный белок CFTR функционирует как ЦАМФ-зависимый хлорный канал, через который происходит пассивный транспорт ионов хлора. При мутации этого гена (на сегодняшний день выявлено более 1200 различных мутаций) в гомозиготном состоянии нарушается формирование хлорного канала в мембранах эпителиальных клеток, что приводит к задержке ионов натрия и воды, обезвоживанию и сгущению бронхиального и панкреатического секретов и повышению его вязкости с нарушением деятельности экзокринных желез. Это сопровождается развитием мультисистемного поражения: дыхательной (развиваются хронический бронхит с бронхоэктазами, полная обтурация мелких бронхиол вязким секретом, хронический риносинусит, пансинусит), пищеварительной (кистозный фиброз поджелудочной железы и печени, поражение слюнных желез) и репродуктивной (обструкция семявыводящих путей у мужчин и бесплодие) систем, что в итоге приводит к снижению продолжительности жизни и преждевременной смерти [7].

Таким образом, в основе заболевания лежит нарушение солевого обмена эпителиальных клеток всего организма. Повышение концентрации ионов натрия и хлора в секрете потовых желез, отмеченное еще в 1952 г., до сих пор считается важным диагностическим признаком заболевания («потовый тест»). При различных мутациях синтезируется неодинаковое количество белка или белковый продукт гена отличается по функциональным характеристикам, что сказывается на клинической картине болезни, т.е. встречаются формы с более «мягким» течением, поэтому молекулярно-генетический анализ необходим как для прогноза болезни, так и для пренатальной диагностики.

Различают следующие формы заболевания [8]:

1. Легочная — 15—20% (без клинических признаков поражения других органов и систем);

2. Смешанная — 75—80% (с поражением легких и других органов и систем);

3. Кишечная — 5%.

Клиническая картина. Обычно признаки поражения легких возникают на 1—2-м году жизни ребенка. Однако выраженность симптоматики в значительной мере зависит от типа мутации. При тяжелой мутации характерно раннее начало легочных проявлений наряду с упоминанием в анамнезе признаков мекониального илеуса и длительной желтухи в период новорожденности, частого поноса, непереносимости жирной пищи, наличием синдрома мальабсорбции с задержкой физического развития при сохраненном аппетите. В типичных случаях у грудного ребенка отмечается стойкий сухой кашель, обильный зловонный жирный стул, постоянный насморк. Характерной жалобой является мучительный приступообразный кашель с вязкой, трудноотходящей мокротой, одышка при умеренных нагрузках или в покое. Почти 60% больных жалуются на хронический насморк, связанный с полипозом и воспалительным процессом в придаточных пазухах носа. Многие пациенты отмечают постоянную слабость, частые обморочные состояния, склонность к гипотонии. Поражения желудочно-кишечного тракта встречаются у 75—80% больных и проявляются упорным поносом с остатками непереваренной пищи или чередованием поноса с запором.

При осмотре обращают на себя внимание бледность кожи и слизистых оболочек с умеренным или выраженным цианозом. Грудная клетка приобретает бочкообразную форму. Часто выявляется деформация ногтевых фаланг в форме «барабанных палочек» («пальцы Гиппократа»). В легких выслушивается жесткое, а в нижних отделах — нередко ослабленное дыхание, средне- и мелкопузырчатые хрипы, особенно в период обострений.

Поражение полости носа и околоносовых пазух (ОНП), которое имеет место у всех больных с муковисцидозом смешанной формы, является частным проявлением экзокринопатии респираторной системы [3, 9]. Эндоскопически слизистая оболочка носа имеет синюшный оттенок, носовые раковины, особенно нижние, отечные. В носовых ходах повышенное слизистое отделяемое от умеренного до обильного, липкое, с образованием тянущихся нитей между перегородкой и латеральной стенкой носа. Из-за постоянного отека слизистой оболочки носа, носовых раковин и избыточного скопления слизи нарушается носовое дыхание и у детей часто формируется «аденоидное» выражение лица. При гипертрофии глоточной миндалины обструкция полости носа у больных муковисцидозом доходит до крайней степени. Лучевое исследование ОНП выявляет снижение пневматизации преимущественно верхнечелюстных и решетчатых пазух. Аудиологическое обследование детей демонстрирует снижение слуха I—II степени, связанное с хронической дисфункцией слуховой трубы. У части больных в области среднего носового хода определяются полипы. Проведенная аденотомия и тонзиллотомия в целях улучшения носового дыхания у этой категории больных не дает положительного эффекта.

При относительно легком течении муковисцидоза обострения наблюдаются не чаще одного раза в год; в периоды ремиссии трудоспособность больных может быть сохранена. При заболевании средней тяжести обострения возникают до 2—3 раз в год и могут длиться 2—3 мес и более. Двигательная активность и трудоспособность больных нарушены даже в периоды ремиссий. При тяжелом течении заболевания обострения следуют друг за другом, принимая непрерывно-рецидивирующее течение, ремиссии практически не наблюдаются. Больные страдают от тяжелой дыхательной недостаточности, наступает инвалидизация. Масса тела прогрессивно снижается. Осложнениями муковисцидоза являются спонтанный пневмоторакс, легочные кровотеченья и кровохаркание, часто развивается легочное сердце.

Диагностика. Для окончательной верификации заболевания необходимо проведение потового теста, молекулярной диагностики, исследования разности носовых потенциалов, рентгенологическое и эндоскопическое исследования и ряда лабораторных показателей.

При посеве мокроты можно выделить возбудителя бронхолегочной инфекции. Микробная флора отличается своеобразием. Основную роль в этиологии инфекционного процесса играет золотистый стафилококк, гемофильная и синегнойная палочки. Первые два микроорганизма высеваются у детей, а третий *(Ps. aeruginosa)* присоединяется позже, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Исследование электролитов пота по методу Гибсона—Кука проводится с помощью потовых анализаторов.

Содержание в поте ионов хлора выше 60 ммоль/л и натрия свыше 70 ммоль/л считается абсолютным доказательством наличия муковисцидоза. Молекулярная диагностика проводится в виде прямого (прямая идентификация мутации) и непрямого методов, последний основан на анализе полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ).

Лечение должно быть строго индивидуальным, адекватным и постоянным. Основное внимание уделяется подавлению инфекционного процесса в верхних дыхательных путях, бронхах и легких — применяются антибиотики β-лактамного ряда (имипенем, азлоциллин, пиперациллин, цефалоспорины 4-го поколения и фторхинолоны), не потеряли своего значения и аминогликозиды (тобрамицин и гентамицин). Для очищения полости носа, ОНП и бронхов от вязкого секрета используют целый комплекс мероприятий, включающий ингаляции муколитиков: дорназу-альфа, ацетилцистеин (флуимуцил, АЦЦ), амброксол, а также физиотерапию. Рекомбинантная человеческая ДНКаза (дорназа-альфа) обладает выраженным муколитическим эффектом, гидролизируя ДНК ядер распадающихся нейтрофилов — субстрата, во многом определяющего патологическую вязкость мокроты; применяется ингаляционно. Важным направлением в лечении муковисцидоза является коррекция нарушений пищеварительной системы. Заместительная терапия проводится микросферическими ферментами — креон во время каждого приема пищи (от 1 до 20 капсул на прием в тяжелых случаях). Прогноз остается весьма серьезным. Благоприятным считается прогноз при более позднем проявлении признаков заболевания и при «стертых» его формах. Раннее установление диагноза и своевременное начатое комплексное лечение позволяют предупредить быстрое прогрессирование болезни и весьма существенно продлить жизнь больного.

В заключение приводим клиническое наблюдение больного с муковисцидозом.

Больной *М.Н.*, 24 года, поступил в отделение пульмонологии в декабре 2012 г. с жалобами на кашель с гнойной мокротой зеленого цвета в умеренном количестве (мокрота отделяется с трудом), одышку при небольшой физической нагрузке, временами нарастающую до приступообразной, затруднение носового дыхания, слизистое отделяемое из носа, схваткообразные боли в эпигастральной области и правом подреберье, усиливающиеся после приема пищи, вздутие живота, запоры до 2—3 дней, чередующиеся с поносами, общую слабость, похудение на 5—6 кг за 2 нед.

Из анамнеза: болеет с младенческого возраста (с 6 мес), при обследовании в Москве было высказано предположение о наличии у ребенка муковисцидоза, однако родители больного не придали этому значения, от госпитализации и дальнейшего лечения отказались. До 2000 г. самочувствие больного не страдало, хотя отмечались частые простудные заболевания. В 12-летнем возрасте стали постоянно беспокоить кашель с трудноотделяемой мокротой, задержка стула и запор по 2—3 дня, чередующиеся с поносом, часто отмечались боли по всему животу. Одновременно с этим родители заметили отставание в росте и развитии ребенка. При повторном обследовании в Москве диагноз муковисцидоза подтвердился, при проведении потовой пробы — хлориды пота составляли 93 ммоль/л. Проводилось также генетическое исследование. Многократно исследовали бактериальную флору мокроты — с 2002 г. высевали *Ps. aeruginosa*, с 2009 г. — *B. cepaciacom*. До 2006 г. планово госпитализировался по данному заболеванию в детскую клинику 2 раза в год, с 2007 г. — 1 раз в год. Кашель стал постоянным, мокрота при этом отделялась с большим трудом. Постепенно стал отмечать приступы экспираторной одышки, возникающие в основном при физической нагрузке, купирующиеся ингаляцией дорназы-альфа и завершающиеся отхождением мокроты. С 2009 г. периодически стали беспокоить боли по всему животу, поносы и запоры до 2—3 дней. В мае 2010 г. был госпитализирован в НИИ Пульмонологии ГКБ №57 Москвы. При посеве мокроты высеяны *Ps. aeruginosa* 10^6 и *B. cepaciacom* 10^7, флора чувствительна к имипенему, меропенему, ципрофлоксацину, цефтазидиму, полимиксину. Во время лечения получил следующие препараты: урсосан 4 капсулы на ночь, креон 25 000 ед. по 6 капсул с каждой едой, париет 20 мг на ночь, сумамед 500 мг 1 раз в день (3 дня), атровент 15 капель через небулайзер 2 раза в день, дорназа-альфа 2,5 мг (2,5 мл) 1 раз в день в виде ингаляций через небулайзер, спирива по 18 мкг 1 раз в день. Отмечалось улучшение на фоне лечения, в течение года состояние оставалось вполне удовлетворительным. В декабре 2011 г. вновь состояние ухудшилось после небольшого охлаждения — появился кашель с зеленой мокротой до 20 мл в сутки, слизистое отделяемое из носа, общая слабость, одышка и боль в грудной клетке при средней физической нагрузке, периодически — боли в животе, в эпигастрии и вокруг пупка. Был госпитализирован в пульмонологическое отделение РКБ (Махачкала), после лечения отмечает положительный эффект. Последнее ухудшение — с ноября 2012 г., причину не знает.

Объективно — состояние средней тяжести. Кожные покровы сухие, температура 37,8 °С. Пальцы в виде барабанных палочек, ногти в виде часовых стекол. Рост 160 см, вес 49 кг. ИМТ — 19 кг/м^2. Дыхание через нос затруднено. Одышка в покое (ЧДД 20 в минуту), умеренно выражен диффузный цианоз. В легких жесткое дыхание, в нижних отделах единичные влажные незвучные мелкопузырчатые хрипы, уменьшающиеся при откашливании. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области. Печень выступает из-под реберной дуги на 3—4 см, селезенка — пальпируется нижний край на вдохе. Аускультативно — перистальтика кишечника слабая. Стул склонен к запорам.

Исследования: общий анализ крови и мочи — без патологии. Анализ мокроты: характер — слизисто-гнойный, консистенция вязкая, лейкоцитов 85—90 в п/зр, эритроцитов — 10—15 в п/зр. Посев мокроты дал рост *B. cepaciacom*, чувствительной к имипенему, цефтазидиму. Спирометрия: ФЖЕЛ — 3,17 (63%); $ОФВ_1$ — 2,12 (50%); $ОФВ_1$/ФЖЕЛ — 67,0 (80%); ПСВ — 7,09 л/мин (75%); $СОС_{25}$ — 5,31; $СОС_{50}$ — 1,48; $СОС_{75}$ — 0,36. Заключение: выраженные нарушения вентиляции смешанного (обструктивного и рестриктивного) характера, преобладает обструкция. ЭКГ — положение Э.О.С. горизонтальное. Ритм синусовый, брадикардия. Синдром ранней реполяризации желудочков. Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок избыточный по всем легочным зонам. Отмечается множество очаговых теней разного размера. Корни легких расширены, тяжисты. По сравнению с предыдущими рентгеновскими снимками — несколько повысилась четкость легочных структур, уменьшились ко-

личество и размеры очаговых теней. Бронхоскопия — хронический гнойный бронхит с бронхоэктазами, вязкий слизисто-гнойный секрет в просвете всех бронхов. Консультация ЛОР-врача: носовые раковины при риноскопии отечные, цианотичные, в носовых ходах избыточное слизистое отделяемое вязкого характера, с образованием тянущихся нитей между стенками полости носа. Рентгенологически — снижение пневматизации гайморовых пазух. Заключение — хронический риносинусит.

Клинический диагноз: муковисцидоз, смешанная легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Вторичный хронический гнойно-обструктивный бронхит с бронхоэктазами, обострение. Хроническая колонизация *B. cepaciacom*. Диффузный пневмосклероз, эмфизема легких. Дыхательная недостаточность II степени. Сопутствующие заболевания: хроническая внешнесекреторная ферментная недостаточность поджелудочной железы. Хронический риносинусит. Гепатоспленомегалия. Гипоплазия желчного пузыря.

Получал следующее лечение: фортум по 3 г 3 раза в день внутривенно капельно (5 дней), сумамед 500 мг 1 раз в день (5 дней), креон 25 000 ед по 2 капсулы 3 раза в день, урсосан 750 мг однократно на ночь, АЦЦ-лонг 800 мг по 1 таблетке 1 раз в день, ингаляции через небулайзер: дорназа-альфа 2,5 мг 1 раз в день (в обеденное время), беродуал по 20 капель 2 раза в день (утром и вечером) и гипертонический раствор NaCl 7% по 4 мл 2 раза в день. За время лечения кашель стал менее выраженным, выделение мокроты уменьшилось, она стала светлее, с меньшей примесью гноя. Повысилась толерантность к физической нагрузке, температура в пределах нормальных цифр. В легких хрипы не выслушиваются, сатурация крови кислородом — 96—97%. Выписан с улучшением, рекомендован постоянный прием дорназы-альфа 2,5 мг 1 раз в сутки — в обеденное время, беродуал 20 капель с гипертоническим раствором NaCl — 4 мл 2 раза в сутки через небулайзер).

Таким образом, приведенный случай демонстрирует возможность контроля инфекционно-ассоциированных обострений муковисцидоза адекватной антибактериальной терапией и улучшение качества жизни пациентов с удлинением продолжительности жизни при условии максимальной санации как верхних, так и нижних дыхательных путей с помощью ингаляционных препаратов, в частности дорназы-альфа и ацетилцистеина.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федосеев Г.Б. *Механизмы обструкции бронхов*. СПб.: Медицинское информационное агентство. 1995.
2. Захарова Г.П., Янов Ю.К., Шабалин В.В. *Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей*. Изд. 2-е. СПб.: Диалог; 2010.
3. Гаджимирзаев Г.А. *Ринобронхопульмональный синдром*. Махачкала: Юпитер; 1998.
4. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Я. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. *Пульмонология*. 2001;3:61-64.
5. Капранов Н.И. *Фармакотерапия при бронхолегочных поражениях у детей, больных муковисцидозом*. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. М.: Медпрактика; 2002;1:187-201.
6. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. *Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза*. СПб.: Интермедика; 2002.
7. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе. *Медицинская генетика*. 2004;9:398-412.
8. XVII съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15.02.13 г. Клинические рекомендации по ведению детей с муковисцидозом. 3-4.
9. Гаджимирзаев Г.А. *Поражение ЛОР-органов при наследственной патологии. Новости оториноларингологии и логопатологии*. 1995;2:59-61.