

Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии

С.А. Красовский, В.А. Самойленко, Е.Л. Амелина

В статье рассматриваются современные вопросы патогенеза, диагностики, клинической картины и лечения муковисцидоза.

Ключевые слова: муковисцидоз, наследственная патология, терапия.

Муковисцидоз (МВ) – моногенное заболевание с аутомно-рецессивным путем наследования, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез.

Данная нозология впервые была описана в 1938 г. патологоанатомом Д. Андерсен, которая предложила термин “кистозный фиброз” (англ. cystic fibrosis). Другое наименование — “муковисцидоз” предложил С. Фарбер в 1944 г. (лат. mucus – “слизь”, viscus – “вязкий”), указывая на роль повышения вязкости секрета экзокринных желез. Тест, основанный на повышении уровня хлоридов пота, был предложен Л. Гибсоном и Р. Куком и в дальнейшем стал “золотым стандартом” прижизненной диагностики МВ [1]. В середине XX века считалось, что МВ – патология исключительно детей раннего возраста, в связи с чрезвычайно низкой их выживаемостью, однако в начале 1960-х годов появились первые сообщения о больных, достигших подросткового и взрослого возраста. В это же время внедрялись в практику программы активного непрерывного лечения и создавались центры МВ [2].

Эпидемиология

Частота заболевания в разных популяциях, нациях и этнических группах существенно варьирует, составляя в среднем 1 : 2000–2500 новорожденных у представителей белой расы и 1 : 9000–10000 у представителей африканской расы [3]. В России этот показатель составляет 1 : 10000 новорожденных. В настоящее время медиана выживаемости больных МВ в большинстве стран Западной Европы, Америки и Австралии приближается к 40-летнему возрасту или превышает его [4–6].

Общее число больных МВ в мире приблизительно 80000, из них в США – 28000, в Великобритании – 9500, во

Франции – 5900, в Австралии – 3200, в Ирландии – 1100, в Канаде – 4000, в России – 2800.

Этиология

Муковисцидоз развивается в результате мутации гена, расположенного на длинном плече 7-й хромосомы в области q31. Ген МВ состоит из 250000 пар оснований, его смысловая часть, кодирующая матричную РНК, представлена 27 экзонами. Мутация гена МВ приводит к нарушению функции белка – трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР), который локализуется главным образом в эпителиальных клетках дыхательных путей, слюнных, потовых железах, поджелудочной железе, кишечнике и является каналом для транспорта ионов хлора [7].

В настоящее время известно более 1900 мутаций гена МВ, из которых большинство являются редкими или даже уникальными. Согласно европейскому консенсусу они разделяются на 5 классов в зависимости от механизма повреждения функции МВТР [8]. Доминирующей в мире мутацией является F508del, которая была выявлена в 66% из 20000 изученных хромосом у больных МВ во всем мире. Частота других мутаций в мире значительно ниже. Аллельная частота мутаций МВ в России на примере Москвы и Московской области следующая: F508del – 52,96%, CFTRdele2,3 – 9,02%, 3849+10kbC>T – 3,25%, 2184insA – 2,36%, W1282X – 2,22%, 2143delT – 1,92%, G542X – 1,18%, N1303K – 1,48%, 1677delTA – 1,33%, L138ins – 0,88%, E92K – 1,18%, S1196X – 0,88%, R334W – 0,59%; другие мутации встречались однократно, всего на долю выявленных мутаций приходится примерно 86,5% обследованных хромосом [9].

Патогенез

Нарушение функции МВТР в эпителиальных клетках органов-мишеней блокирует транспорт ионов хлора и увеличивает абсорбцию ионов натрия, следствием чего является снижение или полное прекращение секреции жидкости через апикальную мембрану эпителиальных клеток, что приводит к различным патогенетическим событиям в разных органах [10].

Лаборатория муковисцидоза НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва.

Станислав Александрович Красовский – канд. мед. наук, науч. сотр.

Виктор Александрович Самойленко – науч. сотр.

Елена Львовна Амелина – канд. мед. наук, зав. лабораторией.

Так, в легких вырабатываемый в бронхах секрет обезвоживается и становится более густым и вязким, нарушается клиренс слизи на поверхности реснитчатого эпителия. Биохимические нарушения, обусловленные основным дефектом при МВ, провоцируют развитие бактериальной инфекции, которая не связана с первичным повреждением клеточной и гуморальной защитных систем. Хроническое инфицирование дыхательных путей патогенными микроорганизмами приводит к различным морфологическим изменениям бронхиального дерева и интерстиция легких: типичными изменениями при МВ являются бронхоэктазы и бронхиолэктазы, очаги интерстициального фиброза, буллезные изменения и ателектазы.

В поджелудочной железе довольно рано происходит обтурация протоков вязким секретом, что приводит к аутолизу ткани железы с формированием типичного фиброзно-кавернозного панкреатита.

Патологические изменения в печени встречаются реже, характеризуются закупоркой печеночных протоков, сопровождающейся воспалительной инфильтрацией, разрастанием междольковой соединительной ткани с формированием мелкоузлового билиарного цирроза. Приблизительно у 30% пациентов имеет место жировой гепатоз. У 25% больных описаны изменения со стороны желчного пузыря в виде его гипоплазии, часто с образованием камней [3].

Клинические проявления

Клинические проявления МВ довольно разнообразны, что обусловлено полиорганностью поражения и большим количеством мутаций гена МВТР.

Респираторный тракт

Бронхолегочные изменения доминируют в клинической картине МВ, определяя прогноз заболевания у 95% больных. В течение первого года жизни появляются симптомы поражения респираторной системы: стойкий сухой кашель, приступы удушья, одышка, иногда рвота. Кашель обычно усиливается ночью или при пробуждении. Как правило, воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное поражение носоглотки, гортани, трахеи (респираторно-синцитиальные вирусы, адено- и риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа), неизбежно ведущее к гибели клеток мерцательного эпителия и присоединению бактериальной флоры. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхолитов, бронхитов, пневмоний.

В дальнейшем основными жалобами, связанными с поражением легких, у больных МВ являются кашель с большим количеством трудноотделяемой гнойной мокроты, периодическое кровохарканье, одышка, снижение физической работоспособности. Выраженность этих проявлений зависит от тяжести существующей легочной патологии или наличия обострения, связанного с вирусной суперинфекцией.

Характерной особенностью инфекционно-воспалительного процесса в легких у взрослых больных МВ явля-

ется его непрерывно-рецидивирующее течение на фоне стойких изменений трахеобронхиального дерева – сформированных бронхиолэктазов и бронхоэктазов, распространенного пневмофиброза и гиперинфляции легких. В дальнейшем развивается картина дыхательной недостаточности.

Поджелудочная железа

Клиническим проявлением кистозного фиброза поджелудочной железы служит экзокринная недостаточность, которая имеет место у большинства больных МВ и проявляется в нарушении ассимиляции жира, стеаторее и отставании в физическом развитии. Нарушение стула встречается уже с первых дней жизни у 47% больных МВ, а к году – у 76%. У пациентов, не получающих соответствующего лечения, характерен вторичный дефицит жирорастворимых витаминов – А, Е, D и К. В старшем возрасте в результате вовлечения в патологический процесс β -клеток островков Лангерганса примерно у 1/5 больных развивается инсулинозависимый сахарный диабет.

Кишечник

Нарушение транспорта натрия, хлора и воды в тонком кишечнике сопровождается закупоркой дистальных отделов тонкой кишки густым и вязким меконием и развитием мекониального илеуса у 15% новорожденных больных. За редким исключением, картина мекониального илеуса свидетельствует о МВ. В более позднем возрасте у 20% больных МВ возможна обструкция просвета кишечника на уровне илеоцекального угла клейким секретом слизистой и каловыми массами, формирование “эквивалента мекониального илеуса” или развитие синдрома дистальной интестинальной обструкции. Другой причиной интестинальной обструкции у больных МВ может служить инвагинация тонкой кишки.

Выпадение прямой кишки отмечено у 25% больных, как правило в возрасте 1–2 лет. У детей старше 5 лет ректальный пролапс встречается значительно реже.

Печень и желчевыводящие пути

Поражение гепатобилиарной системы является прямым следствием основного дефекта при МВ. Признаки фиброза печени в той или иной степени встречаются практически у всех больных МВ, а у 5% пациентов развивается билиарный цирроз печени с синдромом портальной гипертензии. В 2% случаев печеночная недостаточность становится причиной смерти больного. Желчнокаменная болезнь отмечается у 10–30% больных, причем частота холелитиаза не зависит от пола, но нарастает с увеличением возраста пациентов.

Потовые железы

Секрет потовых желез при МВ характеризуется повышенной концентрацией натрия и хлора: содержание соли превышает нормальный показатель примерно в 5 раз. Это

связано с нарушением реабсорбции ионов хлора и натрия в выводящих протоках. Такая аномалия функции потовых желез выявляется уже при рождении и сохраняется на протяжении всей жизни пациента. Повышение концентрации натрия и хлора лежит в основе потовой пробы – основного лабораторного теста для диагностики МВ. В условиях жаркого климата, при гипертермии и при избыточной физической нагрузке потеря соли через кожные покровы приводит к электролитным расстройствам, гипохлоремическому алкалозу и подверженности тепловому удару.

Репродуктивная система

Почти у всех мужчин (97%), больных МВ, развивается обструктивная азооспермия, вызванная обструкцией, атрофией или атрезией семявыносящих протоков. При этом сперматогенез не нарушен, что позволяет решить проблему бесплодия при помощи экстракорпорального оплодотворения.

У женщин, больных МВ, репродуктивная система не изменена. Возможно снижение детородной функции в связи со вторичной аменореей, вызванной истощением.

Диагноз

Диагноз МВ ставится на основании характерной клинической картины в сочетании с положительным потовым тестом и генетическим исследованием. Классическую “диагностическую триаду” при МВ составляют:

- положительный потовый тест (уровень хлоридов пота более 60 мэкв/л);
- легочный синдром;
- кишечный синдром.

При этом достаточно сочетания любых двух из этих трех признаков для постановки диагноза МВ [11].

Генетическое исследование с определением всех возможных мутаций в медицинской практике не проводится, так как число известных мутаций превышает 1900. Как правило, в различных странах выполняют медико-генетическое исследование для поиска мутаций, наиболее распространенных в данной популяции.

Неонатальный скрининг МВ основан на определении в крови новорожденных, страдающих МВ, иммунореактивного трипсина, уровень которого в 5–10 раз превышает норму. Этот метод характеризуется определенной долей как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов и невысокими чувствительностью и специфичностью и должен быть обязательно дополнен генетическим исследованием и/или потовым тестом.

Терапия

Лечение больного муковисцидозом многокомпонентное и направлено на увеличение продолжительности и повышение качества жизни. Терапия преследует три основные цели:

- поддержание нутритивного статуса;
- уменьшение бронхиальной обструкции;
- антибактериальная терапия.

Поддержание нутритивного статуса

Нутритивный статус больного тесно связан с выраженностью патологии бронхолегочной системы и определяется не только степенью панкреатической недостаточности, но и активностью катаболических процессов в организме, обусловленных выраженным системным воспалением вследствие хронической инфекции в легких.

Примерно 85% больных МВ страдают внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы с очень низким уровнем или полным отсутствием панкреатических ферментов (липаза, амилаза, трипсин) в двенадцатиперстной кишке. При проведении заместительной терапии больным МВ следует назначать микросферические ферменты поджелудочной железы с pH-чувствительной оболочкой в дозе 500–1000 ЕД/кг липазы во время основного приема пищи и половину этой дозы при дополнительном приеме пищи. Активность панкреатических ферментов может быть снижена на фоне повышения кислотности желудочного сока. В этом случае максимальный эффект заместительной ферментной терапии достигается путем назначения антацидных препаратов (блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов и/или ингибиторов протонной помпы).

Адекватная ферментная терапия позволяет рекомендовать больным МВ высококалорийную диету, обеспечивающую 120–150% возрастной нормы; 35–40% энергетической потребности должно обеспечиваться жирами. Высококалорийные пищевые добавки в виде молочных коктейлей можно назначать пациентам с индексом массы тела менее 18,5 кг/м² в дозе 800–900 ккал/сут в качестве дополнения к основному рациону. Во многих центрах больным с выраженным дефицитом массы тела проводят зондовое кормление в ночное время с использованием назогастрального зонда или гастростомы [12].

Больные с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать жирорастворимые витамины А, D, Е, К. Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать витамин Е. Водорастворимые витамины назначаются больным МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста.

Уменьшение бронхиальной обструкции

Обязательной патофизиологически обусловленной составляющей частью терапии МВ является разжижение патологически вязкой мокроты и очищение бронхиального дерева с использованием муколитиков и отхаркивающих средств. Неспецифические муколитики (N-ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин и их аналоги) применяются при лечении МВ ингаляционно, внутрь и внутривенно. Многолетний опыт применения этих препаратов свидетельствует об их хорошей переносимости и эффективности при лечении МВ [13]. К неспецифическим отхаркивающим средствам относится ингаляция раствора натрия хлорида в концентрации 3–9%, что приводит к улучшению бронхолегоч-

ной функции; наиболее доказательно применение 7% раствора натрия хлорида.

Специфическим лекарственным средством для лечения МВ является ДНКаза (дорназа альфа) – препарат, созданный специально для муколитической терапии МВ. Это генно-инженерный муколитик, копия человеческого фермента ДНКазы, расщепляющий длинные цепи ДНК, которые высвобождаются из разрушенных ядер нейтрофилов; тем самым значительно улучшаются реологические свойства мокроты.

Проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности и безопасности этого рекомбинантного фермента у больных МВ [14, 15]. Установлено, что как краткосрочное (от 1 нед до 2 мес), так и долгосрочное (от 2 до 4 лет) лечение дорназой альфа снижает частоту обострений бронхолегочного процесса, значительно замедляет регресс объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у больных МВ, улучшает нутритивный статус, оказывает выраженное противовоспалительное действие: снижает концентрацию интерлейкина-8 и нейтрофильной эластазы. Дорназа альфа эффективна при однократной ингаляции в день, при двукратной ингаляции положительный эффект от лечения оказывается сильнее [16].

Степень бронхиальной обструкции при МВ могут снизить бронходилататоры. Бронходилататоры из группы β_2 -агонистов являются стандартным компонентом базисной терапии МВ. Эффективность применения β_2 -агонистов короткого действия у больных МВ доказана в ряде исследований. Показано, что в лечении бронхообструктивного синдрома у взрослых больных МВ антихолинергический бронходилататор (ипратропия бромид) эффективнее, чем β_2 -агонисты. Усиление базисной терапии у взрослых пациентов антихолинергическим бронходилататором пролонгированного действия – тиотропия бромидом в течение 6 мес позволило снизить тяжесть клинических симптомов и повысить толерантность к физической нагрузке.

Кинезитерапия

Эффективность муколитической и бронхолитической терапии во многом зависит от качества проводимой кинезитерапии. Кинезитерапия – комплекс мероприятий, направленных на мобилизацию и эвакуацию мокроты из бронхиального дерева. Традиционно применяемые методики: перкуSSIONный массаж, постуральный дренаж, аутогенный дренаж, цикл активного дыхания, хаффинг. Используются также дополнительные устройства, такие как флаттер и акапелла, усиливающие вибрацию бронхиальной стенки и создающие положительное давление на выдохе, что позволяет предотвращать экспираторный коллапс [17]. В настоящее время с успехом применяются приборы, также позволяющие за счет механического воздействия улучшить эвакуацию гнойной мокроты из бронхиального дерева, прежде всего это аппараты для вибрационно-компрессионной терапии и интрабронхиальной перкуссии.

Антибактериальная терапия

Наличие хронической респираторной инфекции в основном определяет тяжесть общесоматического состояния при МВ. В связи с этим антибактериальная терапия представляется одним из самых важных направлений в лечебных мероприятиях. Тяжесть инфекционного процесса в легких обусловлена как различным характером патогенной микрофлоры, так и морфологическими изменениями, сформированными в бронхолегочной системе вследствие хронического воспаления. В детском возрасте наиболее частым возбудителем является золотистый стафилококк, однако у взрослых начинает доминировать синегнойная палочка и другая грамотрицательная флора [4–6, 9].

Такие факторы, как особенности фармакокинетики антибиотиков при МВ (максимальная концентрация антибиотиков в сыворотке крови у больных МВ ниже, чем при введении той же дозы препарата больным с другой патологией), внутрибронхиальное расположение микроорганизмов, плохое проникновение в мокроту большинства антибиотиков, часто встречающаяся антибиотикоустойчивость микроорганизмов, диктуют необходимость внутривенного введения высоких разовых и суточных доз антибиотиков [18]. Выбор антибактериальных препаратов зависит от результата микробиологического исследования мокроты и антибиотикограммы.

Ингаляционная антибактериальная терапия

Ингаляции антибиотиков больным МВ проводятся длительно, на протяжении многих лет, что позволяет добиваться более высокой концентрации препаратов в бронхиальном секрете и контролировать обсемененность мокроты различными возбудителями. Разработаны специализированные ингаляционные формы противосинегонных препаратов для лечения МВ – это ингаляционный тобрамицин, колистин и азтреонам. В многочисленных многоцентровых исследованиях доказаны безопасность и клиническая эффективность ингаляционного тобрамицина, снижение числа обострений, улучшение респираторной функции и уменьшение колонизации синегнойной палочки у больных, получавших этот препарат, по сравнению с контрольной группой [19]. Для тобрамицина и колистина также созданы специальные формы в виде сухого порошка, более удобные в применении, что повышает приверженность больных к лечению. В мире продолжают исследования по изучению эффективности ингаляционных форм амикацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина.

Трансплантация легких

Трансплантация легких является еще одним шансом для больных МВ после того, как ресурсы медикаментозной терапии исчерпаны.

Показаниями к трансплантации легких при МВ являются выраженная дыхательная недостаточность с ОФВ₁ менее 30% от должного, гипоксемия, гиперкапния, формиро-

вание легочной гипертензии, отсутствие противопоказаний, активное желание больного.

Коррекция хлорных каналов

В то время как генная терапия столкнулась с рядом объективных сложностей, достигнуты определенные успехи в коррекции нарушения функции хлорных каналов. Так, применение VX-770, так называемого “корректора” хлорного канала, при краткосрочной и долгосрочной терапии (исследование STRIVE) у больных хотя бы с одной копией мутации G551D привело к приросту ОФВ₁ в среднем на 17% по относительным величинам и на 10,5% – по абсолютным, частота обострений снизилась на 55%, масса тела увеличилась на 2,7 кг. Подтверждением нормализации функции хлорного канала явилось снижение концентрации хлоридов при проведении потового теста: статистически значимое ее снижение наблюдалось в группе пациентов, получавших VX-770, в отличие от группы плацебо. К 48-й неделе средний уровень хлоридов пота у пациентов, получавших VX-770, был ниже 60 ммоль/л [20]. Результаты STRIVE и похожие успехи в исследовании ENVISION, в которое были включены дети 6–11 лет, обусловили регистрацию препарата Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств США (FDA) под названием Kalydeco. В настоящее время исследуется длительная терапия Kalydeco у пациентов с мутацией G551D вне зависимости от функции легких (исследование PERSIST) и у больных с другими мутациями (исследования KONNECTION, KONDUCIT). Также продолжаются работы по созданию других веществ, в частности “потенциаторов” – VX-809, VX-661, влияющих на функцию хлорного канала.

Таким образом, лечение больных МВ основано на комплексной терапии с применением антибактериальных, муколитических и бронхолитических препаратов в сочетании с ферментотерапией и кинезитерапией. Перспективы лечения связаны с дальнейшей разработкой антибактериальной терапии, методов трансплантации и генетической коррекции основного дефекта МВ.

Список литературы

1. Di Sant'Agnese P.A. et al. // Pediatrics. 1953. V. 12. P. 549.
2. Schlesinger E.R. et al. // Am. J. Public. Health Nations. Health. 1965. V. 55. P. 973.
3. Амелина Е.Л. и др. // Респираторная медицина / Под ред. А.Г. Чучалина. В 2-х т. М., 2007. Т. 2. С. 693–713.
4. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2009. Bethesda, 2011. P. 65.
5. CF Registry Cystic Fibrosis Trust. UK CF Registry Annual Data Report 2010 // www.cftrust.org.uk
6. The French Cystic Fibrosis Data Registry. Annual Data Report 2010 // www.vaincrelamuco.org
7. Zielenski J., Tsui L.C. // Ann. Rev. Genet. 1995. V. 29. P. 777.
8. Castellani C. et al. // J. Cyst. Fibros. 2008. V. 8. P. 179.
9. Красовский С.А. и др. // Вопр. совр. педиатр. 2013. Т. 12. № 1. С. 17.
10. Berger H.A. et al. // J. Biol. Chem. 1993. V. 268. P. 2037.
11. Karczeski B.A., Cutting G.R. // Cystic Fibrosis in the 21st Century. Basel, 2006. P. 69–76.
12. Williams S.G. et al. // Gut. 1999. V. 44. P. 87.
13. Ratjen F. et al. // Eur. J. Pediatr. 1985. V. 144. P. 374.
14. Ranasinha C. et al. // Lancet. 1993. V. 342. P. 199.
15. Shah P.L. et al. // Eur. Respir. J. 1995. V. 8. P. 954.
16. Hodson M.E., Shah P.L. // Eur. Respir. J. 1995. V. 8. P. 1786.
17. McIlwaine P.M. et al. // J. Pediatr. 2001. V. 138. P. 845.
18. Капранов Н.И. и др. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы): Метод. рек. М., 2001. С. 76.
19. Ramsey B.W. et al. // N. Engl. J. Med. 1999. V. 340. P. 23.
20. Ramsey B.W. et al. // N. Engl. J. Med. 2011. V. 365. P. 1663. ●