

# Течение муковисцидоза у взрослого пациента с "тяжелым" генотипом

М.В.Усачева, С.А.Красовский, Г.Е.Баймаканова

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

## Резюме

Муковисцидоз (МВ) — самое частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе патогенеза которого лежит системная экзокринопатия, вызванная мутацией и последующей дисфункцией гена и белка трансмембранного регулятора МВ. Продемонстрирован клинический случай течения МВ у пациента с "тяжелым" генотипом во взрослом возрасте и многочисленными осложнениями (хроническая гиперкапническая дыхательная недостаточность, сахарный диабет, цирроз печени, желчнокаменная болезнь, легочная гипертензия, эпизод кишечной непроходимости). Несмотря на большое число осложнений заболевания, продемонстрирована высокая эффективность амбулаторной респираторной поддержки в течение 2,5 года. С помощью современных методов респираторной поддержки и кислородотерапии, а также агрессивного подхода к базисной терапии клиническое состояние пациента стабилизировалось.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, респираторная поддержка, "тяжелый" генотип, осложнения, остеопороз, кифоз.

## A case report of an adult cystic fibrosis with "severe" genotype

M.V.Usacheva, S.A.Krasovskiy, G.E.Baymakanova

Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11<sup>th</sup> Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia

## Summary

Cystic fibrosis (CF) is the commonest monogenic autosomal recessive disease. CF pathogenesis is based on systemic injury of exocrine glands due to CFTR gene mutation. CF case in an adult patient with "severe" genotype and multiple complications, such as chronic hypercapnic respiratory failure, diabetes mellitus, hepatic cirrhosis, cholelithiasis, pulmonary hypertension, and an episode of bowel obstruction, is described in the article. Despite of a number of complications this case demonstrated good efficacy of home respiratory support during 2.5 years. Novel methods of respiratory support, supplemental oxygen and intensive basic therapy have allowed stabilization his clinical status.

**Key words:** cystic fibrosis, respiratory support, "severe" genotype, complications, osteoporosis, kyphosis.

Муковисцидоз (МВ) — самое частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе патогенеза которого лежит системная экзокринопатия, вызванная мутацией и последующей дисфункцией гена и белка трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР). Согласно Европейскому консенсусу, мутации гена МВТР подразделяются на 5 классов [1]. При наследовании генотипа, включающего 2 мутации I–III классов, формируется "тяжелый" фенотип, ассоциированный с ранней панкреатической недостаточностью [1]. Кроме гнойного поражения легких и нарушения процессов пищеварения, которые являются характерным проявлением МВ, в патологический процесс вовлечены практически все органы и системы. МВ характеризуется снижением как качества, так и продолжительности жизни [2]. Благодаря успехам в лечении МВ улучшилась выживаемость. Так, во многих странах, в т. ч. в России (данные по Москве и Московской обл.), медиана выживаемости приближается или переходит 40-летний рубеж, а по данным европейских и североамериканских регистров число взрослых превышает число детей [3]. Эти успехи связаны с внедрением многокомпонентной медикаментозной и немедикаментозной терапии, включая профилактику и лечение различных осложнений заболевания [3]. В последние 2 десятилетия помощь больным с тяжелым течением МВ значительно улучшилась [4, 5].

В качестве иллюстрации тяжелого течения МВ с выраженной дыхательной недостаточностью (ДН) приводится клиническое наблюдение пациента, в настоящее время получающего респираторную поддержку в виде неинвазивной вентиляции легких (НВЛ).

Больной С. 1990 года рождения наблюдается в ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России.

**Клинический диагноз:** МВ (F508del/2143delT), смешанная легочно-кишечная форма, тяжелое течение, хронический гнойно-обструктивный бронхит, нестойкая ремиссия. Диффузные бронхоэктазы. Диффузный пневмосклероз. Хроническая гиперкапническая ДН III степени. Хроническое инфицирование дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*. Легочная гипертензия, недостаточность кровообращения I степени. Хронический панкреатит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Сахарный диабет (СД) 1-го типа (МВ-индуцированный), субкомпенсация. Гепатомегалия. Цирроз печени (класс А по Чайлд–Пью). Желчнокаменная болезнь. Состояние после кишечной непроходимости весной 2012 г., консервативное разрешение. Кифоз. Вторичный остеопороз.

**Из анамнеза:** проявления заболевания с первого года жизни, когда стали беспокоить рецидивирующие бронхиты и пневмонии, а также частый замазкообразный стул и видимая стеаторея. Диагноз МВ был установлен в возрасте 4 лет на основании клинической картины, положительной потовой пробы: хлориды пота — 100 ммоль / л (норма < 60 ммоль / л при проведении классическим методом по Гибсону–Куку). Впоследствии при генетическом исследовании выявлено 2 мутации МВ: F508del/2143delT. С 6 до 13 лет антибактериальная терапия не проводилась. С 14 лет инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa*, что клинически отразилось в увеличении частоты обострений, в связи с чем проводи-

лась эпизодическая антибактериальная терапия. С 18 лет у пациента манифестировал СД, по поводу которого проводится инсулинотерапия, примерно с этого же возраста беспокоит одышка в покое, усиливающаяся при незначительной физической нагрузке. С 19-летнего возраста периодически стали нарастать периферические отеки ног, купирующиеся диуретиками.

Пациент наблюдается в НИИ пульмонологии с марта 2010 г. На момент поступления в пульмонологическое отделение в апреле 2010 г. состояние расценивалось как тяжелое. Больной предъявлял жалобы на ежедневный постоянный кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой до 70–100 мл в сутки, одышку в покое, нарастающую при незначительной физической нагрузке, эпизоды подъема температуры тела до 37,8 °С, отечность голеней и стоп, значительное нарастание слабости и недомогания.

*При осмотре:* температура – 37,6 °С. Положение тела вынужденное, сидя, с фиксацией верхнего плечевого пояса. Участие дополнительной дыхательной мускулатуры в акте дыхания. Обращает на себя внимание выраженный кифоз грудной клетки (рис. 1).

Кожные покровы чистые, обычной влажности. Частота дыхательных движений – 26–28 в минуту. Над легкими дыхание проводится во все отделы, симметрично ослаблено с обеих сторон. SpO<sub>2</sub> – 86 % (воздух), 90–92 % (на кислородотерапии через кислородные канюли с потоком 2 л / мин). Частота сердечных сокращений – 120 в минуту (воздух) и 100 – на кислородотерапии 2 л / мин. Живот мягкий, безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации. Пастозность голеней и стоп.

В результатах проведенных обследований при поступлении обращает на себя внимание:

- общий анализ крови: умеренно воспалительная реакция;
- газовый анализ артериальной крови (на кислородотерапии – 2 л / мин): рН – 7,32; рСО<sub>2</sub> – до 51,5 мм рт. ст. (норма – до 42 мм рт. ст.); рО<sub>2</sub> – 82,2 мм рт. ст.;
- посев мокроты: рост *P. aeruginosa* – 10<sup>7</sup> КОЕ / мл, *Staphylococcus aureus* 10<sup>6</sup> КОЕ / мл;
- спирометрия: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 1,73 л (40 %<sub>долж.</sub>); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 0,74 л (20 %<sub>долж.</sub>); ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ – 43,6 %; пиковая скорость выдоха (ПСВ) – 3,65 л / с (34 %<sub>долж.</sub>);
- эхокардиография: фракция выброса левого желудочка – 65 %; толщина правого желудочка (ПЖ) – 0,8 см (норма ≤ 0,5 см); трикуспидальная регургитация II степени, дилатация правого предсердия и ПЖ; систолическое давление в легочной артерии 45 мм рт. ст.;
- ультразвуковое исследование брюшной полости: диффузные изменения печени и поджелудочной железы, умеренное увеличение размеров печени и селезенки, хронический калькулезный холецистит;
- остеоденситометрия: Z-критерий на уровне L1–L4 составил –2,3, на уровне шейки левого бедра –1,3.

Пациенту была незамедлительно назначена многокомпонентная комплексная терапия:

- максипим 6 г в сутки внутривенно капельно;
- бруламицин 0,4 г в сутки внутривенно капельно;
- беродуал через небулайзер;
- пульмозим (дорназа-альфа) 2,5 мг 2 раза в сутки;
- креон 25 000 3 капсулы 3 раза в сутки с едой внутрь;
- урсосан 500 мг 3 раза в сутки внутрь;
- амброксола гидрохлорид 60 мг 3 раза в сутки внутрь;
- инсулинотерапия: хумулин 14 ЕД 3 раза в сутки до еды подкожно и Базал ГТ по 12 ЕД в 8.30 и 22.00 подкожно;
- фуросемид 40 мг в сутки внутрь;
- кислородотерапия 1–2 л / мин 24 ч в сутки;
- экстрапульмональная перкуссия грудной клетки с помощью аппарата *Vest*.

На фоне лечения была достигнута положительная динамика: стойко нормализовалась температура тела, уменьшилась выраженность гнойного бронхита и ДН, купировался отечный синдром. Объем ОФВ<sub>1</sub> вырос до 1,41 л (38 %<sub>долж.</sub>); SpO<sub>2</sub> – до 94 %; рСО<sub>2</sub> при выписке составило 45,8 мм рт. ст., а давление в легочной артерии снизилось до 30 мм рт. ст.

Больному после выписки была рекомендована базисная терапия согласно современным рекомендациям, однако обеспечение по месту жительства лекарственными препаратами оказалось не в полном объеме, кислородотерапия не проводилась, что привело к постепенному ухудшению состояния.

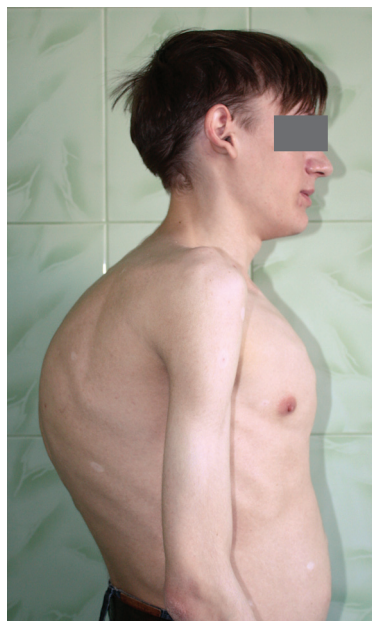


Рис. 1. Больной С.:  
выраженный кифоз  
Fig. 1. Patient С.:  
severe kyphosis

Осенью 2011 г. пациент повторно поступил в пульмонологическое отделение Городской клинической больницы № 57 (Москва) с жалобами на кашель, одышку, температурные реакции. При поступлении рСО<sub>2</sub> артериальной крови составило 70,5 мм рт. ст. Наряду с комбинированной лекарственной терапией и с учетом значительного уровня гиперкапнии была инициирована НВЛ 10–14 ч в сутки (аппарат ViPAP III ST (Res Med, Австралия), режим S / T, IPAP (inspiratory positive airway pressure – положительное давление в дыхательных путях на вдохе) – 16–24 см вод. ст., EPAP (expiratory positive airway pressure – положительное давление в дыхательных путях на выдохе) – 4 см вод. ст.) с подачей в контур аппарата кислорода. Многокомпонентная терапия привела в купированию основных клинических симптомов, однако уровень рСО<sub>2</sub> окончательно не нормализован, и на момент выписки составил 54,1 мм рт. ст. Учитывая сохраняющийся умеренный уровень гиперкапнии, а также тенденцию к росту рСО<sub>2</sub> при отмене респираторной поддержки было принято решение продолжить НВЛ амбулаторно.

Весной 2012 г. после погрешности в диете у пациента развилась клиническая картина кишечной непроходимости, которая была купирована консервативно. В 2012 г. пациент переехал на постоянное место жительства в Москву, тем самым лекарственное обеспечение значительно улучшилось. В дальнейшем больной еще 2 раза был госпитализирован в стационар в связи с обострением заболевания. Проводилась комплексная терапия, коррекция параметров вентиляции.

В настоящее время больной регулярно наблюдается в НИИ пульмонологии, амбулаторное лекарственное обеспечение проводится в полном объеме. Амбулаторно респираторная поддержка в настоящее время осуществляется на аппарате *Vivo 40 (Breat Medical, Швеция)*, в режиме поддержки давлением с помощью лицевой маски *Mirage Quattro* (размер S) ≥ 12 ч в сутки со следующими параметрами: IPAP – 32 см вод. ст., EPAP – 5 см вод. ст., частота дыхания – 22 в минуту, инспираторный триггер – 1, экспираторный триггер – 1, минимальное инспираторное время – 0,7, максимальное инспираторное время – 1,0. В контур аппарата подается дополнительно кислород с помощью кислородного концентратора с необходимым потоком для достижения SpO<sub>2</sub> 90 %. Каждые 3 мес. пациент получает курсы внутривенной антибактериальной терапии, на фоне чего отмечает стабилизацию состояния. Проводится базисная терапия, включающая ингаляции бронхолитиков, дорназы-альфа, гипертонического раствора натрия хлорида и ингаляционных антибиотиков, прием внутрь отхаркивающих, урсодезоксихолевой кислоты, поливитаминов. Проводится инсулинотерапия, уровень гликированного гемоглобина – в пределах допустимых величин. Больной получает комплексную антиостеопоротическую терапию. Белково-синтетическая функция печени умеренно снижена, повышение уровня цитолитических и холестатических ферментов не отмечается, данных за пор-

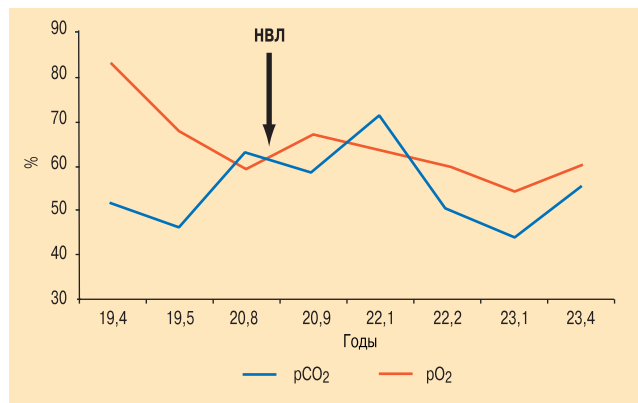


Рис. 2. Динамика газового состава артериальной крови больного С.  
Fig. 2. Patient C.' arterial blood gas changes

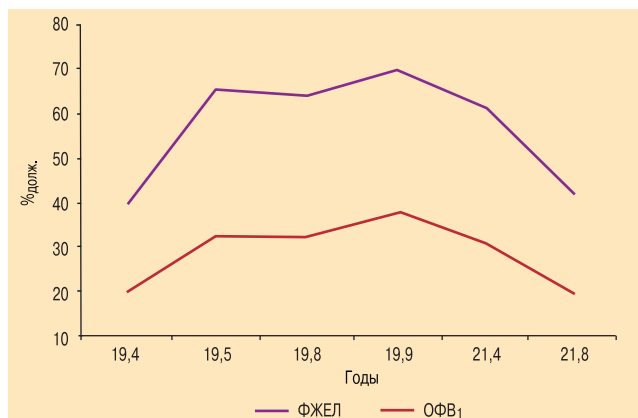


Рис. 3. Динамика показателей спирометрии больного С.  
Fig. 3. Patient C.' spirometry changes

тальную гипертензию нет. С момента инициирования респираторной поддержки отечности нижних конечностей не отмечается, цифры систолического давления в легочной артерии стабильные и составляют 30–35 мм рт. ст.; SpO<sub>2</sub> в покое на воздухе составляет 85–88 %. Динамика уровня рСО<sub>2</sub> и ОФВ<sub>1</sub> представлена на рис. 2 и 3 соответственно.

## Заключение

Таким образом, проиллюстрирован интересный клинический случай течения МВ у пациента во взрослом возрасте. Прежде всего обращает на себя внимание достаточное число осложнений заболевания: хроническая гиперкапническая ДН, СД, цирроз печени, желчнокаменная болезнь, легочная гипертензия, эпизод кишечной непроходимости. Если СД, цирроз печени и кишечная непроходимость являются осложнениями, характерными для "тяжелых" генотипов, то все остальные осложнения являются следствием длительно текущего прогрессирующего поражения органов—мишеней при МВ и характерны как для "мягких", так и для "тяжелых" генотипов. Известно, что поражение респираторного тракта мало обусловлено "тяжестью" генотипа, а в большей степени зависит от многих медицинских и социальных факторов [1, 2]. Подтверждением этому отчасти является и продемонстрированный случай: отсутствие антибактериальной терапии в течение 7 лет не могло не сказаться на дальнейшем течении заболевания и функции легких, что и привело уже в подростко-

вом возрасте к формированию ДН. К тому же при отказе от антибактериального лечения, вероятно, сформировались все факторы для развития системного воспаления. Наряду с этим обстоятельством в результате отсутствия какого-либо профилактического назначения препаратов кальция и витамина D в детском и подростковом возрасте развились остеопороз и деформация грудных позвонков. Несомненно, дополнительными факторами, снижающими минеральную плотность костной ткани, явились наличие панкреатической недостаточности и цирроза печени. Формирование выраженного кифоза грудной клетки за счет "подавливания" капиллярного русла легких, наряду с ремоделированием сосудов малого круга кровообращения и гипоксической вазоконстрикцией (рефлекс Эйлера—Лиллестранда), способствовало развитию легочной гипертензии. Сама по себе кифосколиотическая деформация в сочетании с бочкообразным изменением формы грудной клетки при развитии гиперинфляции легких повлияли на эффективность работы дыхательной мускулатуры, что в свою очередь усугубило проявления ДН [6].

ДН и другие осложнения со стороны органов дыхания являются самой непосредственной причиной гибели 95 % больных МВ [2]. Когда резервы медикаментозной терапии исчерпаны, показатели легочной функции становятся крайне низкими, нарастает гипоксемия и / или гиперкапния, единственно возможным решением вопроса в настоящее время является трансплантация легких. У данного больного имеются все критерии, необходимые для проведения операции, нет ни одного абсолютного противопоказания, но грубая деформация грудной клетки делает операцию в настоящее время невозможной. Данный случай является примером, когда остеопороз, на который так мало обращают внимание специалисты, занимающиеся МВ, является тем осложнением, которое, возможно, лимитирует дальнейшую продолжительность жизни больного. Возможно, если бы у данного пациента в детском и подростковом возрасте осуществлялись адекватный контроль бронхолегочной инфекции, профилактика препаратами кальция и витамина D, своевременная диагностика снижения минеральной плотности костной ткани с помощью остеоденситометрии, а также была назначена терапия антирезорбтивными препаратами, то такой грубой деформации грудной клетки удалось бы избежать.

На примере этого же больного продемонстрирован опыт респираторной поддержки в домашних условиях в течение 2,5 года. Необходимо отметить, что если на современном этапе кислородотерапия у больных МВ с гипоксемической ДН зачастую назначается своевременно, в т. ч. и в регионах России, то респираторная поддержка воспринимается региональными специалистами по МВ как "экзотическая" процедура, требующая больших моральных и материальных затрат и, по факту, применяется только в НИИ пульмонологии (Москва). Дополнительными объективными причинами малого применения

НВЛ на дому являются высокая стоимость аппаратов НВЛ. В странах Запада "спасающая" роль НВЛ у больных МВ была отмечена еще в 1990-х годах. Особенно очевидным ее значение стало не только при разрешении острой гиперкапнической ДН, но и в контроле над хронической гиперкапнией. "Мост к трансплантации" — так ярко и четко оценен вклад НВЛ в улучшение выживаемости больных, ожидающих трансплантацию легких [7]. Необходимо отметить, что в НИИ пульмонологии имеется достаточный опыт применения НВЛ у больных МВ как в разрешении острой гиперкапнической ДН, так и в улучшении прогноза при хронической гиперкапнической ДН [8, 9].

Таким образом, в приведенном клиническом случае продемонстрировано достаточное количество осложнений заболевания во взрослом возрасте, включая развитие хронической гиперкапнической ДН. Очевидно, что внедрение современных методов респираторной поддержки и кислородотерапии, а также агрессивного подхода к базисной терапии позволили стабилизировать его клиническое состояние.

## Литература

1. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 8: 179–196.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Методические рекомендации. М.: ООО "4TE Арт"; 2008.
3. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2013; 2: 27–31.
4. George P.M., Bilton D., Hodson M.E. et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *Br. Med. J.* 2011; 342: d1008.
5. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Самойленко В.А. и др. Увеличение выживаемости взрослых больных муковисцидозом с  $ОФВ_1 \leq 30\%$  от должного за последнее десятилетие. В кн.: XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.: 2012: 148.
6. Красовский С.А., Баранова И.А., Демин Н.В. и др. Минеральная плотность костной ткани, частота деформаций позвонков и периферических переломов у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2011; 5: 71–78.
7. Hodson M.E., Madden B.P., Steven M.H. et al. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients — a potential bridge to transplantation. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 524–527.
8. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у взрослых больных муковисцидозом с острой дыхательной недостаточностью. *Пульмонология: прил.* 2006: 85–91.
9. Avdeev S., Baimakanova G., Krasovsky S. et al. Home non-invasive ventilation (HNIV) improves survival in hypercapnic patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): 294s.

## References

1. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 8: 179–196.
2. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic Fibrosis. Current Advances and Actual Problems: Methodological recommendations. Moscow: ООО "4TE Art"; 2008 (in Russian).
3. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. A role of the Moscow regional register for the management of cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya.* 2013; 2: 27–31 (in Russian).
4. George P.M., Bilton D., Hodson M.E. et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *Br. Med. J.* 2011; 342: d1008.
5. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Samoylenko V.A. et al. Improved survival in adult cystic fibrosis patients with  $FEV_1 \leq 30\%$  pred. during last decade. In: The XXII Russian National Congress on respiratory disease. Moscow; 2012: 148 (in Russian).
6. Krasovskiy S.A., Baranova I.A., Demin N.V. et al. Bone mineral density and a rate of vertebral deformities and peripheral fractures in adult patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya.* 2011; 5: 71–78 (in Russian).
7. Hodson M.E., Madden B.P., Steven M.H. et al. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients — a potential bridge to transplantation. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 524–527.
8. Avdeev S.N. Non-invasive lung ventilation in adult patients with cystic fibrosis and acute respiratory failure. *Pul'monologiya: pril.* 2006: 85–91 (in Russian).
9. Avdeev S., Baimakanova G., Krasovsky S. et al. Home non-invasive ventilation (HNIV) improves survival in hypercapnic patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): 294s.

Received March 24, 2014

UDC 616.24-003.4-004-053.8-07

## Информация об авторах

Усачева Мария Валерьевна — научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, тел.: (495) 465-74-15; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, тел.: (495) 465-74-15; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: gulsara.bai@mail.ru

## Author information

Usacheva Mariya Valer'evna, Researcher of Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Krasovskiy Stanislav Aleksandrovich, PhD, Senior Researcher of Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

Baymakanova Gul'sara Esengel'dievna, MD, Senior Researcher of Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: gulsara.bai@mail.ru

Поступила 24.03.14

UDC 616.24-003.4-004-053.8-07