

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.37-003.4-053.1-06:[616-008.831:577.152.344]-008.64

*А.Г.Чучалин, Л.А.Кренина, Л.М.Воронина, Е.И.Самильчук*

## СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА С ДЕФИЦИТОМ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Муковисцидоз (МВ) — это тяжелое наследственное заболевание, вызываемое мутацией гена, расположенного на длинном плече 7 хромосомы в области q 31—q 32 и проявляющееся системным поражением экзокринных желез [3—6,9]. В литературе описано около 300 мутаций гена МВ, из которых на современном научном этапе идентифицируются около 20 [1,7]. МВ является хроническим заболеванием, требующим лечения в течение всей жизни больного, а также решения ряда вопросов социальной и профессиональной адаптации [2]. МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Несмотря на улучшение диагностики и лечения МВ, включая бронхоскопические методы, прогноз заболевания остается серьезным. Не менее тяжелым заболеванием является наследственный дефицит альфа-1-ингибитора протеаз, в частности, дефицит альфа-1-антихимотрипсина. Это заболевание

представляет собой врожденную ферментопатию, характеризующуюся преимущественным поражением респираторного отдела легочной ткани [4,8]. Показано, что при недостаточности альфа-1-ингибитора протеаз в легких и других тканях повышается концентрация эластазы и коллагеназы, секретируемых нейтрофильными лейкоцитами и макрофагами [8,10]. Считают, что основную роль в разрушении соединительнотканых структур легкого играет нейтрофильная эластаза [4,8]. Случаи сочетания МВ и дефицита альфа-1-ингибитора протеаз крайне редки. Приводим собственное клиническое наблюдение.

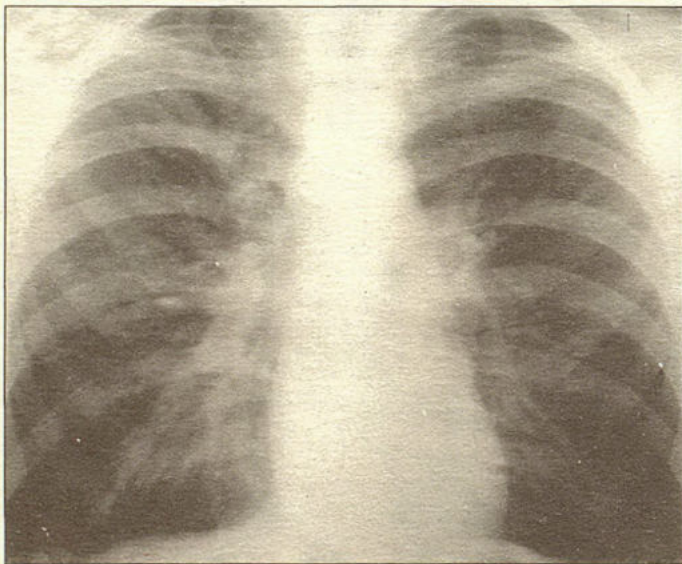


Рис.1. Прямая рентгенограмма органов грудной клетки больного Л., выполненная в 1987 г.

Усиление и деформация легочного рисунка по мелкопетлистому типу, очаговые и пятнистые тени в верхних и нижних отделах.

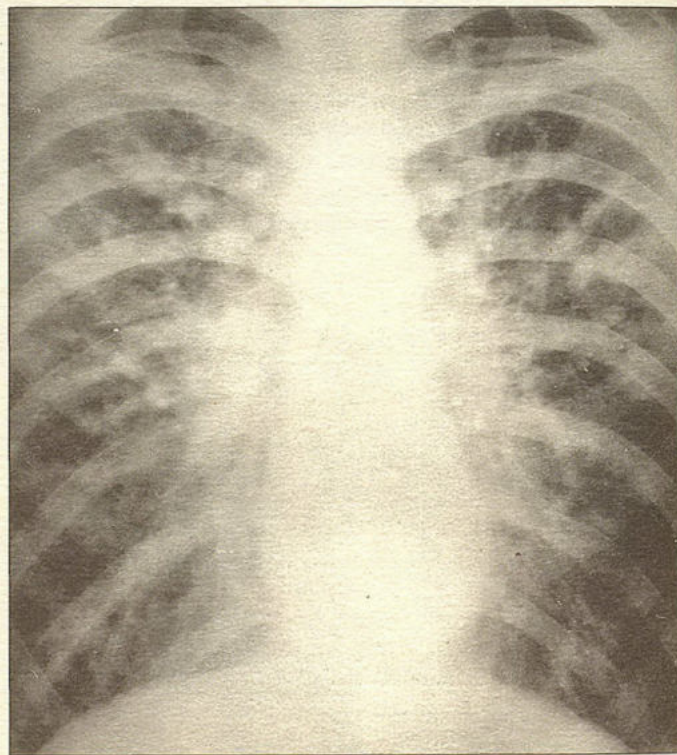


Рис.2. Прямая рентгенограмма того же больного, выполненная в 1993 г.

Отрицательная динамика: усиление диссеминации, увеличение количества очаговых теней.

Показатели	До RX			После RX		% Изм.
	Должное	Лучшее	% Должн.	Лучшее	% Должн.	
<b>СПИРОМЕТРИЯ (ВТРС)</b>						
FVC, л	4,80	3,69*	77**	3,71*	77**	1
FEV <sub>1</sub> , л	4,10	2,28*	56**	2,30*	56**	1
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	83	62*		62*		
FEF <sub>25-75%</sub> , л/сек	4,93	0,96*	19**	1,10*	22**	15
FEF <sub>25%</sub> , л/сек	8,10	4,52*	56**	3,76*	46**	-17
FEF <sub>50%</sub> , л/сек	5,33	1,46*	27**	1,56*	29**	7
FEF <sub>75%</sub> , л/сек	2,45	0,24*	10**	0,32*	13**	33
PEF, л/сек	9,54	4,60*	48**	3,86*	40**	-16
Е Код		00010		00000		
<b>ОБЪЕМЫ ЛЕГКИХ (ВТРС)</b>						
Vt <sub>g</sub> , л		4,07		3,92		-4
VC, л	5,03	3,94*	78**	4,13	82	5
TLC, л	6,52	6,68	102	6,69	103	0
RV, л	1,55	2,74*	177**	2,56*	165**	-7
RV/TLC, %	24	41*		38*		
<b>ДИФФУЗИЯ</b>						
DLCO, мл/мин/мм Hg	33,6	25,1*	75**			
DLCO/VA, л/мин/мм Hg	6,45	5,30	82			
<b>СОПРОТИВЛЕНИЕ</b>						
Raw Общее, см H <sub>2</sub> O/л/сек	<3,06	4,80		4,50		-6
Raw Вдох, см H <sub>2</sub> O/л/сек		3,26		3,17		-3
Raw Выд, см H <sub>2</sub> O/л/сек		3,83		3,53		-8
Raw, см H <sub>2</sub> O/л/сек	<2,24	3,89		3,68		-5
sGaw, л/см H <sub>2</sub> O/сек	>0,083	0,067		0,072		7

Примечание. \* — вне 95% доверительного интервала; \*\* — вне пределов нормы.  
КАЛИБРОВКА: ДОЛЖ: 3,41, РЕАЛЬН: ВЫД 3,41, ВДОХ 3,40. IPS-RL10-04Evр IPS-RH10-04Evр N-2402-5

Больной Л., 1975 года рождения, родился от первой беременности в срок с массой тела 2800 г и длиной тела 49 см. Родители здоровы. Находился на грудном вскармливании до шести месяцев, психомоторное развитие соответствовало возрасту. В двухмесячном возрасте перенес правостороннюю плевропневмонию. Часто болел острыми респираторными вирусными инфекциями. С двух лет страдает хроническим бронхитом. В тринадцать лет при очередном обострении хронического бронхита рентгенологически выявились изменения, характерные для туберкулезного бронхоаденита, по поводу которого больной обследовался в Центральном НИИ туберкулеза, где туберкулез был исключен. На основании клинико-рентгенологических данных и повышения хлоридов пота до 58 ммоль/л был выявлен МВ, подтвержденный затем в научно-клиническом отделе муковисцидоза МГНЦ РАМН. Генетическое исследование было выполнено в НИИ пульмонологии МЗ РФ в 1993 г., где больной наблюдается с 1991 г. Кроме гетерозиготного носительства дельта-F508 гена МВ у больного выявлено гетерозиготное носительство дефицитного аллеля Z-гена альфа-1-антитрипсина. В настоящее время больной ежегодно имеет три госпитализации, последняя — в марте 1993 г. Настоящая госпитализация в НИИ пульмонологии МЗ РФ с 03.12.93 по 24.12.93. Поступил в состоянии средней тяжести с жалобами на кашель со слизисто-гноющей мокротой, одышку, слабость, субфебрильную температуру, неоформленный замазкообразный стул. При осмотре больной среднего роста, правильного телосложения, пониженного питания, грудная клетка бочкообразной формы, симметрично участвует в акте дыхания, ЧДД 20.

При аускультации в легких выслушивается большое количество сухих разнотональных хрипов и единичные влажные крупнопузырчатые. Тоны сердца приглушенные, ритм правильный, ЧСС 110 в мин., АД 120/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, стул 1 раз в день, оформленный только на фоне приема панзинорма. При исследовании общего клинического анализа мочи патологических изменений не выявлено. Анализы крови: при поступлении — Hb 146 г/л; л.  $6,5 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: п. 8%, с. 73%, э. 1%, лимф. 10%, м. 8%, СОЭ 13 мм/час. При выписке — Hb 146 г/л, л.  $5,4 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: п. 3%, с. 63%, э. 2%, лимф. 25%, м. 7%, СОЭ 15 мм/час. Фибриноген 7,1 г/л, амилаза крови 56 ед., диастаза мочи 4 ед., общий белок 88 г/л, альбумины 38,6 г/л, глобулины:  $\alpha_1$  8,1%,  $\alpha_2$  13,6%,  $\beta$  9,1%,  $\gamma$  30,5%. При определении изменений гуморального и клеточного иммунитета выявлено IgG 49,5 усл.ед. (норма до 23 усл.ед.), IgA 1,6 усл.ед. (норма), IgE 145,7 усл.ед. (норма до 130 усл.ед.). Циркулирующие иммунные комплексы — 80 (норма). Титр антител к аспергиллам составил 6,5 (норма до 16), к кандидам — 21 (норма до 22). Т-клеточный иммунитет: Т-клетки 66% (норма), В-клетки 11% (норма), Т-хелперы 33% (норма 35—55%), Т-супрессоры 32% (норма 15—30%), отношение Т-хелперов к Т-супрессорам = 1,03 (норма 1,5—2,5). ЭКГ-исследование выявило синусовую тахикардию, вертикальное положение электрической оси сердца, ЧСС 115 в мин. При исследовании мокроты определялось значительное количество сегментоядерных нейтрофилов, покрывающих все поле зрения. Микробиологическое исследование мокроты выявило сине-

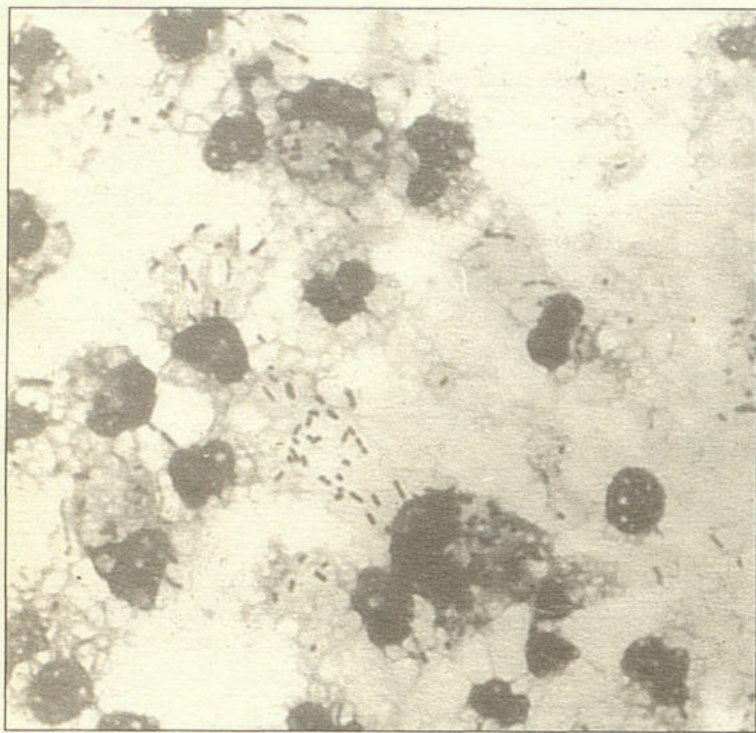


Рис.3. Мазок бронхоальвеолярного смыва. Среди клеточных элементов преобладают нейтрофильные лейкоциты. Значительное количество микроорганизмов, располагающихся как в виде свободных колоний, так и внутри нейтрофилов и альвеолярных макрофагов. Окраска по Романовскому—Гимзе.  $\times 1000$ . Масляная иммерсия.

гноюю палочку, золотистый стафилококк, чувствительные к аминогликозидам, цефалоспориам. Рентгенологическое исследование выявило отрицательную динамику по сравнению с 1987 г. (рис.1,2). Отмечалось усиление и деформация легочного рисунка по мелкопетлистому типу, очаговые пятнистые тени в верхних и нижних отделах. Корни легких расширены, малоструктурны, синусы свободные. Сердце и аорты без особенностей. При осмотре оториноларингологом выявлен хронический тонзиллит, хронический двусторонний гнойный гайморит вне обострения, полипоз носа. При выполнении бодиплетизмографии выявлено нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу: обструкция с преобладанием дистального компонента, рестриктивные нарушения со снижением жизненной емкости легких, увеличением остаточного объема, снижением диффузной способности легких. Проба с беротеком была отрицательной (протокол исследования 1). При бронхоскопическом исследовании отмечалась проходимость бронхов до сегментарных отделов, выявлялась значительная гиперемия слизистой оболочки бронхов, большое количество вязкого гнойного секрета, определялась повышенная кровоточивость слизистой оболочки. Был выполнен бронхоальвеолярный лаваж с последующим введением клафорана. Цитологическое исследование бронхоальвеолярного смыва (БАС) выявило высокую степень активности воспалительного процесса. Отмечалось увеличение цитоза до  $4 \times 10^6$  в 1 мл, жизнеспособность клеток была низкой и составила 54%. Цитограмма БАС: эпителий 0,5%, альвеолярные макрофаги 4%, нейтрофилы 92,5%, лимфоциты 2%, эозинофилы 1%. Цитобактериоскопически выявлялось большое количество микроорганизмов, представленных грамположительными диплококками и грамотрицательными палочками (рис.3). Абсолютное число микроорганизмов на 100 клеток БАС составило 450. При эхокардиографии признаков хронического легочного сердца не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружены признаки хронического холецистита. Было назначено лечение антибиотиками (гарамицином, максаквином), муколитическими, ферментативными, витаминными препаратами, физиотерапия, ультразвуковые ингаляции, массаж грудной клетки, лечебная физкультура. Состояние больного улучшилось: нормализовалась температура, в легких уменьшилось количество хрипов, мокрота приобрела слизистый характер. Больной

был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить муколитическую, ферментативную терапию, постуральный дренаж, ЛФК.

Клинический диагноз. Муковисцидоз, смешанная легочно-кишечная форма с преимущественным поражением легких, средней тяжести течение, обострение. Дефицит альфа-1-ингибитора протеаз (гетерозиготное носительство). Хронический гнойно-обструктивный бронхит. Эмфизема легких, диффузный пневмосклероз. ДН II. Хронический тонзиллит, ремиссия. Хронический двусторонний гнойный гайморит, ремиссия. Полипоз носа. Хронический холецистит, ремиссия.

Таким образом, описанное наблюдение представляет, на наш взгляд, интерес в связи с улучшением в последнее время диагностики наследственных поражений легких. Случаи сочетания МВ и дефицита альфа-1-ингибитора протеаз являются крайне редкими. Больной Л., 19 лет, является компаундом по МВ, то есть мутация дельта F508 в одной хромосоме сочетается с пока не определенной мутацией в другой хромосоме, более "мягкой", чем дельта F508, что и объясняет относительно благоприятное течение заболевания. Неоднозначной представляется роль гетерозиготного носительства гена дефицита альфа-1-ингибитора протеаз, в частности альфа-1-антитрипсина. Большинство исследователей считает, что гетерозиготное носительство гена дефицита альфа-1-ингибитора протеаз представляет собой лишь фактор риска, на фоне которого в большей степени проявляется патогенное действие экзогенных и эндогенных факторов. Другие полагают, что гетерозиготное носительство само по себе может быть причиной первичной эмфиземы легких [7, 8]. В нашем наблюдении относительно благоприятное течение заболевания объясняется отсутствием у больного "терминальных" или "жестких" мутаций. За такими больными необходимо наблюдение и лечение в течение всей их жизни.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Блинова Т.В. Взаимосвязь мутации  $\Delta F508$  с особенностями иммунореактивности у больных муковисцидозом // Пульмонология.— 1993.— № 2.— С.56—61.
2. Гембицкая Т.Е., Куприна Е.А., Желенина Л.А. Организация помощи больным муковисцидозом: результаты длительного диспансерного наблюдения // Там же.— С.52—55.
3. Капранов Н.И. и др. Современные достижения и актуальные вопросы в проблеме муковисцидоза // Вестн. Рос. АМН.— 1992.— № 4.— С.34—39.
4. Путов Н.В., Гембицкая Т.Е. Поражение легких при наследственных заболеваниях // Болезни органов дыхания.— М., Медицина, 1990.— С.190—196.
5. Чучалин А.Г., Самильчук Е.И. Муковисцидоз — состояние проблемы // Тер. арх.— 1993.— № 3.— С.3—9.
6. Boat F.T., Welsh J.M., Beaudet L.A. // The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6-th Ed.— New York, 1989.— P.2649—2679.
7. Collins F.S. Cystic Fibrosis: Molecular Biology and Therapeutic Implication // Science.— 1992.— Vol.256.— P.774—779.
8. Crystal R.G. et al. The alpha-1-antitrypsin gene and its mutations clinical consequence and strategies for therapy // Chest.— 1989.— Vol.95.— P.196—208.
9. Hodson M.Q. Managing adults with Cystic Fibrosis (Chest medicine's success story) // Br. Med. J.— 1989.— Vol.298, № 6672.— P.741—742.
10. Rosenfeld M., Siegfried W., Joshimura K. et al. Adenovirus-mediated transfer of a recombinant alpha-1-antitrypsin gene to the lung epithelium in vivo // Science.— 1991.— Vol.252.— P.431—434.