

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.24-004-036.1

Демко И.В.^{1,2}, Гордеева Н.В.^{1,2}, Мамаева М.Г.², Крапошина А.Ю.¹, Зеленый С.В.²,
Гусева И.С.², Соловьева И.А.^{1,2}, Собко Е.А.^{1,2}

СЛУЧАЙ МУКОВИСЦИДОЗА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПУЛЬМОНОЛОГА

¹ ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Миздрава России, 660022, г. Красноярск; ² КГБУЗ «Краевая клиническая больница», 660022, г. Красноярск

Для корреспонденции: Гордеева Наталья Владимировна — канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней № 2 с курсом ПО; e-mail: natagorday@yandex.ru

Представлено клиническое наблюдение поздней манифестации муковисцидоза. Если раньше это была проблема педиатров, то в настоящее время все большее число различных специалистов вовлекается в ее решение. Современные достижения клинической практики позволили значительно увеличить продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом. Представленное наблюдение позволяет напомнить о том, что клинические проявления заболевания могут возникать в любом возрасте.

Ключевые слова: муковисцидоз; Delf508/R334W; мутация гена; потовый тест.

Для цитирования: Демко И.В., Гордеева Н.В., Мамаева М.Г., Крапошина А.Ю., Зеленый С.В., Гусева И.С., Соловьева И.А., Собко Е.А. Клиническое наблюдение муковисцидоза в практике врача-пульмонолога. *Клин. мед.* 2016; 94 (8): 628—630. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-8-628-630

Demko I.V., Gordeeva N.V., Mamaeva M.G., Kraposhina A.Yu., Zeleny S.V., Guseva I.S.,
Solov'eva I.A., Sobko E.A.

A CASE OF MUCOVISCIDOSIS IN PRACTICAL WORK OF A PULMONOLOGIST

¹V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 660022, Krasnoyarsk; ²Clinical Hospital, 660022, Krasnoyarsk, Russia

A case of late manifestation of mucoviscidosis is reported. In the past, this pathology was dealt with by pediatricians, but to-day the management of this problem involves a number of different specialists. The progress in clinical practice makes it possible to significantly prolong the life span of patients with this condition. The present case shows that its clinical manifestations may appear at any age.

Key words: mucoviscidosis; Delf508/R334W; gene mutation; sweat test.

Citation: Demko I.V., Gordeeva N.V., Mamaeva M.G., Kraposhina A.Yu., Zeleny S.V., Guseva I.S., Solov'eva I.A., Sobko E.A. A case of mucoviscidosis in practical work of a pulmonologist. *Klin. med.* 2016; 94 (8): 628—630. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-8-628-630

Correspondence to: Natal'ya V. Gordeeva — MD, PhD, accessory professor, Dpt of Internal Diseases № 2 with the course of professional education; e-mail: natagorday@yandex.ru

Received 19.01.16

Accepted 17.05.16

Муковисцидоз является самым частым моногенным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит системная экзокринопатия, вызванная мутацией и последующей дисфункцией гена и белка CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regula'tor) [1, 2]. Муковисцидоз относится к редким (орфанным) болезням, в России встречается менее чем у 10 больных на 100 000 населения.

Муковисцидоз в последнее десятилетие в Российской Федерации рассматривается как важная медико-социальная проблема. Прогресс в диагностике и лечении муковисцидоза привел к значительным изменениям продолжительности жизни при этом заболевании [3, 4]. Благодаря совершенствованию лечебно-реабилитационных режимов продолжительность жизни и, следовательно, число больных с этим заболеванием увеличиваются. Если раньше это была проблема педиатров, то в настоящее время все большее число врачей разных специальностей вовлекается в ее решение [4, 5]. Достижения клинической практики за последние 40 лет позволили значительно

увеличить продолжительность жизни больных муковисцидозом [6]. Сегодня в ряде европейских стран медиана выживаемости таких пациентов колеблется между 30 и 40 годами [1, 7]. Ретроспективный анализ показал, что в 2000 г. средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом в России составила 25,2 года, а доля взрослых больных возросла до 26,4% [5].

Вместе с тем, несмотря на существенные достижения в терапии муковисцидоза, качество диагностики этого заболевания все еще далеко от идеального. По данным Российского центра муковисцидоза, где наблюдаются дети до 18 лет, возраст, в котором впервые был установлен диагноз муковисцидоза, колеблется от первого дня жизни до 17,83 года и в среднем по группе составляет $2,54 \pm 0,62$ года. При развитии у большинства больных клинической картины заболевания уже на первом году жизни (кишечного синдрома у 76,6%, респираторного у 80,2%) диагноз в этом возрасте устанавливали только у 30% из них [3].

До настоящего времени сохранились объективные сложности ранней диагностики заболевания, связанные с клинической гетерогенностью проявлений основного дефекта. Знание особенностей течения муковисцидоза, его клинических масок, использование современных методов диагностики позволяют своевременно диагностировать заболевание, предотвратить развитие осложнений и улучшить прогноз [8].

Приводим клиническое наблюдение.

Б о л ь н о й Ч., 25 лет, поступил в отделение пульмонологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» с жалобами на выраженную одышку при обычной физической нагрузке (при подъеме по лестнице на третий этаж), кашель, преимущественно по утрам, с отделением мокроты желто-зеленого цвета (до 100 мл в сутки), повышение температуры тела до 37,5°C к вечеру, периодически (при погрешности в диете) эпизоды жидкого кашицеобразного стула.

Из анамнеза известно, что пациент родился четвертым ребенком в семье, рос и развивался соответственно возрасту. Старшие дети здоровы, пятый ребенок умер (причина неизвестна). В детстве редко болел острыми респираторными вирусными инфекциями, пневмонии в анамнезе отрицает. Начал курить с 12 лет по 10—20 сигарет в день, стаж курения 11 лет, в течение последних 3 лет не курит. С детства до 14-летнего возраста активно занимался спортом (легкой атлетикой). В возрасте 15 лет появился практически постоянный кашель с выделением значительного количества мокроты, в связи с чем пациент стал регулярно обращаться за медицинской помощью в поликлинику. В 17 лет при обследовании впервые установлен диагноз: бронхоэктатическая болезнь. В 18-летнем возрасте после проведения бронхографии диагностирована кистозная гипоплазия верхней доли левого легкого. Заболевание протекало с частыми (до 5—6 раз в год) обострениями. В период обострений амбулаторно назначались антибактериальные препараты, муколитики. В последние годы появилась и постепенно нарастала одышка при обычной физической нагрузке, обострения стали протекать более тяжело, с затяжной лихорадкой до 38—39°C. В июле 2015 г. пациент был направлен в поликлинику КГБУЗ «Краевая клиническая больница» для уточнения диагноза и экспертизы профессиональной пригодности. Пульмонологом был заподозрен муковисцидоз, и пациент был госпитализирован в отделение пульмонологии для обследования и уточнения диагноза.

При объективном осмотре выявлен выраженный дефицит массы тела (рост 168 см, масса тела 47 кг, индекс массы тела 16,7 кг/м²), форма грудной клетки бочкообразная, деформация дистальных фаланг по типу барабанных палочек («пальцы Гиппократа»). При аускультации звучные инспираторные хрипы в средних и нижних отделах с обеих сторон, частота дыхательных движений 24 в минуту; тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 88 в минуту, артериальное давление 110/70 мм рт. ст., живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. В клиническом анализе крови лейкоцитоз (до 13,79 · 10⁹/л), повышенная СОЭ (до 46 мм/ч). При цитологическом исследовании мокроты обнаружены сегментоядерные лейкоциты в большом количестве. При микробиологическом исследовании мокроты выявлены метициллинрезистентный (MRSA) *Staphylococcus aureus* (10⁶), резистентный к оксациллину, *Acinetobacter calcoaceticum* (10⁶), резистентный к амикацину, ципрофлоксацину, гентамицину, ими-



Мультиспиральная компьютерная томограмма легких больного Ч.

Объяснение в тексте.

пенему, чувствительный к цефтазидиму, цефепиму. При копрологическом исследовании мышечные волокна без исчерченности (++) , жирные кислоты (++) , растительная клетчатка неперевариваемая (+++), йодофильная флора (+). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости отмечено некоторое повышение эхогенности поджелудочной железы (размер органа 2,1 × 1,1 × 1,9 см), структура однородная; заключение: диффузные изменения в поджелудочной железе. По данным спирометрии (кривая поток — объем) выявлены резкие нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу, проба с бронхолитиками отрицательная; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 67,9—72,8%, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 46—47,6%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 54,72. По результатам бодиплетизмографии выявлен обструктивный вариант изменения механических свойств легких: остаточная емкость легких в пределах нормы, структура ее перестроена по обструктивному типу за счет резкого увеличения остаточного объема легких (303%), умеренного уменьшения жизненной емкости легких (65,6%), умеренно увеличен внутригрудной объем (183%). Выявлены резкие нарушения проходимости дыхательных путей (генерализованные, с резким повышением бронхиального сопротивления вдоха и значительным повышением бронхиального сопротивления выдоха). При мультиспиральной компьютерной томографии (см. рисунок) отмечены бочкообразная форма грудной клетки, резкое уменьшение объема верхней доли левого легкого за счет грубых обширных фиброзных изменений с наличием смешанных бронхоэктазов с утолщенными стенками. Бронхоэктазы видны во всех отделах легких с двух сторон, некоторые из них с патологическим содержимым, средостение структурно, в верхних отделах несколько смещено влево, в остальных отделах легких компенсаторная эмфизема, буллезные изменения на верхушках с двух сторон. С учетом клинко-рентгенологической картины для подтверждения диагноза муковисцидоза пациент направлен на медико-генетическую консультацию. При обследовании у врача-генетика потовый тест № 1 99 ммоль/л — положительный, №2 101 ммоль/л — положительный. Проведена ДНК-диагностика гена муковисцидоза CFTR на 16 мутаций. Выявлена мутация Delf508/R334W-компаунд, подтверждающая диагноз муковисцидоза. Сформулирован генетический диагноз: муковисцидоз, наследственное

заболевание, аутосомно-рецессивный тип наследования; Delf508/R334W.

Таким образом, с учетом клинико-анамнестических данных, результатов дополнительных исследований, в том числе генетического исследования, установлен клинический диагноз: муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение. Распространенные двусторонние бронхоэктазы в стадии нагноения. Хроническая колонизация *S. aureus* (MRSA). Генетический диагноз: муковисцидоз; DELF508/R334W. Хроническая панкреатическая недостаточность средней степени тяжести.

В отделении больной получал антибактериальные препараты (цефтриаксон 2 г внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 5 дней, цефепим по 2 г внутривенно капельно 3 раза в сутки в течение 10 дней), муколитики (ацетилцистеин по 600 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней), бронхолитики (беродуал через небулайзер по 20 капель 3 раза в сутки в течение 14 дней), антисекреторные препараты (омепразол 1 капсула по 20 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней), заместительную терапию ферментами поджелудочной железы (панкреатин 3 драже по 25 ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней) и немедикаментозное лечение (лазеротерапия, галотерапия, массаж грудной клетки, воздействие синусоидальными модулированными токами).

На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось: купировано обострение хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе, уменьшились проявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

При выписке рекомендована постоянная небулайзерная терапия бронхолитиками (ипратропия бромид + беродуал по 1 мл 3 раза в сутки ежедневно), муколитиками (ингаляции дорназы альфа 2,5 мг 1 раз в сутки ежедневно) в сочетании с приемом муколитиков внутрь (N-ацетилцистеин по 600 мг 2 раза в сутки ежедневно или амброксол по 30 мг 3 раза в сутки). Рекомендованы курсовая антибактериальная терапия через небулайзер (тобрамицин по 300 мг 2 раза в сутки, принимать 28 дней через 28 дней) и прием азитромицина (сумамед) по схеме: 1 капсула по 0,25 г 1 раз в сутки, принимать в понедельник, среду и пятницу). Для поддержания нутритивного статуса рекомендовано употреблять высококалорийную пищу с большим содержанием белка и ограничением острой, жареной, копченой пищи, принимать ферменты (креон 1 капсула по 25 000 ЕД во время приема пищи 3 раза в сутки) в сочетании с ингибиторами протонной помпы (омепразол 1 капсула по 0,02 г на ночь, постоянно), поливитамины и препарат Кальций-Д₃ Никомед по 1 таблетке 2 раза в сутки. В комплексе рекомендаций включены вакцинопрофилактика гриппа, вакцинация антипневмококковой вакциной (пневмо 23), прием бронхомунала или бронховаксома в дозе 7 мг 1 раз в сутки утром (натошак) курсами: по 10 дней в месяц (3 мес), 2 курса в год (весной и осенью). Больному рекомендованы как традиционные методики кинезитерапии (перкуSSIONный массаж, постуральный дренаж), так и ЛФК, дыхательная гимнастика и занятия активными видами спорта. Пациент был внесен в реестр больных муковисцидозом. Даны рекомендации по представлению больного на МСЭК для определения группы инвалидности и выделения для больного жизненно важных препаратов.

Особенностью приведенного наблюдения является необычное течение заболевания у больного Ч. с поздним

появлением характерных для этого заболевания клинических симптомов. Обычно первые признаки болезни появляются в раннем детском возрасте и проявляются в виде частых острых респираторных вирусных инфекций или кишечных диспесий. Позднее появление симптомов у больного Ч., вероятно, связано с его здоровым образом жизни, активным занятием спортом с раннего детского возраста. Регулярные физические нагрузки и сбалансированное питание повышали резистентность организма к вирусным инфекциям и способствовали хорошей дренажной способности бронхов. Приведенное клиническое наблюдение позволяет напомнить о том, что, помимо адекватного медикаментозного лечения, данная группа пациентов нуждается в долговременных программах реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Никонова В.С., Воронкова А.Ю., Самойленко В.А. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992—2001 и 2002—2011 гг. Пульмонология. 2012; (3): 79—87.
2. Ильенкова Н.А., Чикун В.В. Клинико-генотипическая характеристика больных муковисцидозом в Красноярском крае. Сибирское медицинское обозрение. 2012; 3 (75): 27—30.
3. Чучалин А.Г. Пульмонология. Практическое руководство М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Еремина Н.В., Леньшина Н.Ю. Особенности течения хронического двустороннего гнойного синусита у двух сестер, позволившие диагностировать муковисцидоз. Российская оториноларингология. 2012; 3 (58): 40—4.
5. Ленарт Т.В., Моногарова Н.Е. Новости медицины и фармации. Аллергология, пульмонология и иммунология. (Тематический номер: Муковисцидоз у детей). 2008.
6. Неретина А.Ф., Ульянова Л.В., Дрыжаков А.И. Ошибки диагностики муковисцидоза у детей. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2003; (13): 139—40.
7. Горинова Ю.В., Симонова О.И. Современные возможности контроля синегнойной инфекции при муковисцидозе. Эффективная фармакотерапия. 2015; (3): 38—45.
8. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Васильева Ю.И. Трудности в диагностике муковисцидоза. Вопросы современной педиатрии. 2005; 1(4): 89—92.

REFERENCES

1. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Amelina E.L., Nikonova V.S., Voronkova A. Yu., Samoylenko V.A. et al. Survival trends of cystic fibrosis patients in Moscow and Moscow region in 1992—2001 and 2002—2011. Pul'monologiya. 2012; (3): 79—87. (in Russian)
2. Il'enkova N.A., Chikunov V.V. Clinical and genotypic characteristics of patients with cystic fibrosis in Krasnoyarsk region. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2012; 3 (75): 27—30. (in Russian)
3. Chuchalin A.G. Pulmonology. A practical guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (in Russian)
4. Eremina N.V., Len'shina N. Yu. The peculiarities of chronic ambilateralsuppurative sinusitis of 2 sisters, which help to diagnose cystic fibrosis. Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2012; 3(58): 40—4. (in Russian)
5. Lenart T.V., Monogarova N.E. Novosti meditsiny i farmatsii. Allergologiya, pul'monologiya i immunologiya. 2008: Tematicheskii nomer: Mukovitsidoz u detey. (in Russian)
6. Neretina A.F., Ul'yanova L.V., Dryzhakov A.I. Fault diagnosis of cystic fibrosis in children. Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya. 2003; (13): 139—40. (in Russian)
7. Gorinova Yu. V., Simonova O.I. Modern opportunities for controlling pseudomonas Infection under cystic fibrosis. Effektivnaya farmakoterapiya. 2015; (3): 38—45. (in Russian)
8. Kashirskaya N. Yu., Kapranov N.I., Vasil'eva Yu. I. Difficulties in diagnostics of cystic fibrosis. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2005; 1(4): 89—92. (in Russian)