

# Муковисцидоз: генетика, клиника, патогенез, диагностика, лечение, профилактика.

Методическое пособие.

Авторы:

В.Г. Вахарловский (СПбГПМА)

Т.Е. Гембицкая (НИИ Пульмонологии СПб ГМУ им. академика И.П.Павлова)

И.В. Двораковская (НИИ Пульмонологии СПб ГМУ им. академика И.П.Павлова)

В.С. Круглова (СПбГПМА)

А. Г. Черменский (НИИ Пульмонологии СПб ГМУ им. академика И.П.Павлова)

Н.Ю. Цыбакова (СПбГПМА)

Е.Н. Имянитов (СПбГПМА)

Содержание:

## ***Введение***

- 1. История***
- 2. Эпидемиология***
- 3. Этиология и патогенез***
- 4. Патологическая анатомия***
- 5. Клиническая картина***
  - 5.1. Кишечная форма***
  - 5.2. Легочная форма***
  - 5.3. Смешанная форма***
  - 5.4. Стертые формы***
- 6. Диагностика***
  - 6.1. Биохимические и электрофизиологические методы диагностики***
  - 6.2. Молекулярная диагностика***
  - 6.3. Дополнительные методы обследования***
  - 6.4. Пренатальная диагностика***
- 7. Неонатальный биохимический скрининг***
- 8. Лечение***
- 9. Диспансерное наблюдение.***
- 10. Прогноз***

## ***Заключение***

***Приложение 1.*** Антибиотики, применяемые у больных МВ при высеве из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*.

***Приложение 2.*** Антибиотики, применяемые у больных МВ при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*.

***Приложение 3.*** Характерная для МВ родословная больного Иванова А.А.

# Муковисцидоз.

**Синонимы:** кистозный фиброз

**Муковисцидоз** (ОМIM 219700) — МВ (mucus — слизь, viscidus — вязкий) — частое наследственное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane regulator - трансмембранный регулятор проводимости ионов Na и Cl), с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся системным поражением экзокринных желез и полиорганной манифестацией. Для МВ типичны тяжелое течение и плохой прогноз. Характерной чертой МВ является повышение вязкости секрета слизеобразующих желез. Поражение неслизеобразующих желез играет меньшую роль и выражается в значительном увеличении секреции ионами натрия и хлора.

## *История*

1905 г. - Т. Landsteiner впервые описал у 2 детей с мекониальной непроходимостью кистозные изменения поджелудочной железы и высказал мысль об их причинной взаимосвязи.

1938 г. - D. Andersen. Первая монография по МВ, где эта патология впервые выделена в самостоятельную нозологическую единицу под названием «кистозный фиброз поджелудочной железы».

1944 г. - S. Farber. Предложен термин «муковисцидоз».

1953 г. - Di Sant Agnese с сотрудниками открыли феномен повышенной концентрации электролитов в поте у больных МВ.

1959 г. - L.E. Gibson и R.E. Cooke предложили «потовый тест» для диагностики МВ.

1979 г. - в Новой Зеландии внедрен тест на иммунореактивный трипсин (ИРТ).

1981 г.- M.R. Knowles был предложен метод измерения разности назальных потенциалов (РНП).

1983 г.- D.J.H.Brock и соавторы показали достоверное снижение активности гаммаглутамилтранспептидазы, аминопептидазы и щелочной фосфатазы в амниотической жидкости плодов с МВ.

1988 г. - В.Н. Горбунова, В.С. Баранов. Первый случай пренатальной диагностики МВ в России (биохимический метод).

1989 г.- L.-Ch. Tsui, F. Collins, J. Riordan. Открытие гена *CFTR*.

1989 г.- В.Н. Горбунова, Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов. Внедрение молекулярно-генетического метода пренатальной диагностики МВ в России.

## **Эпидемиология МВ.**

Географические и этнические различия в частоте МВ и вариантах мутаций гена очень значительны. В Европе частота заболевания составляет в среднем 1:2000-1:3000 новорождённых (табл. 1), в России – 1:9000, при этом она значительно варьируется по регионам (табл. 2). Частота гетерозиготного носительства мутаций в гене CFTR достигает 1:20-1:50. В то же время, МВ редко встречается в восточных популяциях и у африканского населения (1:100000). Девочки и мальчики болеют с одинаковой частотой.

*Таблица 1. Встречаемость МВ по данным неонатального скрининга в Европе (В. Д. Толстова, Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов, 2008)*

<b>Страна</b>	<b>Встречаемость</b>
Западная Чехия	1:9100
Великобритания	1:2700 – 1:2850
Италия	1:2500 – 1:5200
Австрия	1:3500
Испания	1:4000 – 1:10 500
Франция	1:4700
Польша	1:5000

*Таблица 2. Встречаемость МВ по данным неонатального скрининга в РФ (В. Д. Толстова, Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов, 2008)*

<b>Регион</b>	<b>Встречаемость</b>
Москва, Московская область	1:9000–1:10 000
Санкт-Петербург	1:7578
Алтайский край	1:10 123

Воронеж	1:4700
Владивосток	1:6000
Тамбов	1:4890
Томск	1:2374

МВ традиционно рассматривался как детская патология. В последние годы, благодаря успехам в терапии, продолжительность жизни больных стала достигать 30 и более лет, что привело к увеличению представленности больных МВ в популяции.

### ***Этиология и патогенез.***

Ген *CFTR*, локализованный на длинном плече хромосомы 7, был идентифицирован в 1989 г. L.-Ch. Tsui, F. Collins, J. Riordan. Он имеет протяженность около 250 тыс. п. н. (пар нуклеотидов) и включает 27 экзонов. Установлено, что ген *CFTR* относится к «генам домашнего хозяйства» (housekeeping genes), функционирующим на всех стадиях жизненного цикла организма. Его гомологи обнаружены у различных животных (мыши, коровы, амфибии). Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка CFTR, который располагается на поверхности эпителиальных клеток и функционирует как цАМФ-зависимый хлорный канал. Ген *CFTR* также участвует в регуляции других ионных каналов и мембранного транспорта.

К настоящему времени идентифицировано более 1600 мутаций и 250 полиморфизмов в гене *CFTR*, их частоты широко варьируют в разных этнических группах. Наиболее распространенной мутацией у больных белой расы является F508del. Максимальная частота данной мутации (80-85%) наблюдается в Дании и Великобритании, минимальная (около 30%) - у жителей Ближнего Востока. У больных Европейской части России частота мутации F508del составляет 43% в Москве и Центральной России и 53% в Санкт-Петербурге и Северо-Западном регионе. Несколько мутаций являются частыми в определенных популяциях: W1282X у евреев-ашкенази, 2143delT в Германии, Y122X в Исландии.

В России наиболее часто встречаются следующие МВ мутации: F508del (52%), CFTRdele2,3(21kb) (6.3%), N1303K (2.4%), 2184insA (1.8%), 2143delT (2.0%), W1282X (2.7%), G542X (1.9%), 3849+10kbC-T (1.5%), R334W (0.7%), S1196X (0.5%). Влияние специфической *CFTR* мутации на тяжесть заболевания зависит от различных факторов,

например от типа мутации (аминокислотная замена или сдвиг рамки считывания) и воздействия мутации на структуру и функцию белка (табл. 3). В частности, случаи МВ, вызванные мутациями F508del, CFTRdele2,3(21kb), G542X, N1303K, W1282X, имеют более тяжелое течение, характеризуются развитием ряда осложнений и сопровождаются внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (табл. 4).

**Таблица 3.** Классы мутаций (Tsui, 1992, Welsh and Smith, 1993, Kerem, 1996)

Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV	Класс V
блок синтеза белка	нарушение процессинга белка	нарушение регуляции белка	снижение проводимости ионов хлора	снижение уровня нормальной РНК или белка
G542X	DelF508	G551D	R334W	3849+10kbC-T
W1282X	dI507	G1244E	R347P	A455E
R553X	S549I	S1255P	R117H	5T
621+1G-T	S549R			1811+1,6kbA-G
2143delT	N1303K			
1677delTA				

**Таблица 4.** Классификация мутаций по тяжести фенотипического проявления (Kerem, 1996)

тяжелые	лёгкие	варьирующие
DF508	R117H	G85E
G542X	3849+10kbC-T	R334W
G551D	R 374P	5T
R553X	T338I	
W128 2X	G551S	
N1303K		
1677delTA		
621+1G-A		
1717-1G-A		

Патогенез МВ связан с неспособностью дефектного белка адекватно выполнять роль хлорного канала в апикальной части мембраны клетки. Клетки начинают накапливать избыточное количество ионов хлора, в результате чего изменяется электрический потенциал. Вслед за ионами хлора в клетку устремляются ионы натрия. Последние выполняют роль насоса, что обуславливает усиленное всасывание воды из

околоклеточного пространства. В итоге происходит сгущение секрета экзокринных желез, затрудняется его эвакуация.

Поражение желез слизистой оболочки респираторных путей приводит к полной обтурации мелких бронхиол. В стенках бронхиального дерева развивается хроническое воспаление различной выраженности, разрушается соединительнотканый каркас, формируются бронхиоло- и бронхоэктазы, нарастает гипоксемия, развивается легочная гипертензия и «легочное сердце» ( рис. 1). Продолжительность жизни больного МВ определяется, в первую очередь, состоянием бронхолегочной системы.



Рис. 1. Схема нарушения функции бронхолегочной системы у больных МВ (Н.И. Капранов и др.,2001).

Сгущение секрета поджелудочной железы плода часто приводит к обструкции ее протоков еще до рождения ребенка. В результате панкреатические ферменты, которые продолжают вырабатываться в обычном количестве, не достигают двенадцатиперстной кишки. Накопление активных ферментов приводит к аутолизису ткани поджелудочной железы. Уже на первом месяце жизни тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани — отсюда происходит альтернативное название муковисцидоза (кистозный фиброз поджелудочной железы). Неминуемым следствием разрушения поджелудочной железы становится нарушение процессов переваривания и всасывания питательных веществ в желудочно-кишечном тракте, прежде всего, жиров и

белков. При отсутствии соответствующего лечения эти процессы приводят к задержке физического развития ребенка. Некоторые мутации гена *CFTR* (классы IV и V) связаны с медленным развитием хронического панкреатита и наличием сравнительно сохранной функции поджелудочной железы в течение многих лет.

Примерно у 20% новорожденных, страдающих МВ, нарушения транспорта натрия, хлора и воды в тонкой кишке сопровождаются т.н. мекониальным илеусом - закупоркой дистальных отделов тонкой кишки густым и вязким меконием.

В редких случаях, в качестве клинического признака МВ выступает длительная неонатальная желтуха, связанная с "синдромом сгущения желчи". Фиброз печени развивается почти у всех больных, а в 5-10% наблюдений прогрессирует до тяжелого заболевания печени с билиарным циррозом и портальной гипертензией.

Секрет потовых желез у больных МВ характеризуется повышенными концентрациями натрия и хлора: содержание соли превышает нормальный показатель примерно в 5 раз. Такая аномалия функции потовых желез выявляется уже при рождении и сохраняется на протяжении всей жизни пациента. В условиях жаркого климата чрезмерная потеря соли через кожные покровы приводит к электролитным расстройствам, метаболическому алкалозу и подверженности тепловому удару.

### ***Патологическая анатомия.***

Бронхолегочная патология является наиболее тяжелым проявлением МВ. Патологические изменения в легких характеризуются признаками хронического бронхита с развитием бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза. Бронхоэктазы при МВ развиваются в верхних и нижних долях легкого с одинаковой частотой. У детей 1-го мес. жизни они, как правило, не обнаруживаются, в возрасте 1-6 мес. их наблюдают в 58% случаев, старше 6 мес. - в 100%. Отмечается закупорка просветов бронхов вязким, слизисто-гнойным содержимым. В бронхах выявляются изменения различной интенсивности - от катарального до диффузного бронхита и эндобронхита. Микроскопически бронхиальный эпителий местами слущен и сохранен лишь базальный слой клеток, местами наблюдаются гиперплазия бокаловидных клеток и очаги плоскоклеточной метаплазии. В подслизистом слое - склероз, клеточная инфильтрация нейтрофилами, лимфоцитами, плазматическими клетками, переходящая через все слои стенки бронха и перибронхиальную ткань. В эпителии бронхиальных желез отмечаются дистрофические изменения. В устьях расширенных слизистых бронхиальных желез -



гнойные пробки. В просветах бронхоэктазов - большое количество распадающихся лейкоцитов, фибрин, колонии кокков, клетки некротизированного бронхиального эпителия; стенка бронхоэктазов истончена, мышечный слой атрофичен. Мелкие бронхи могут быть стенозированы; наблюдаются бронхиолиты. В респираторных отделах - очаги пневмонии, в разной стадии развития, дистелектазы и ателектазы, участки пневмосклероза и эмфиземы. Могут развиваться абсцессы легкого. В 30% наблюдений высевается синегнойная палочка. В просветах альвеол можно видеть скопление пенистых клеток, эозинофильные массы и включения липидов. Развивается вторичный липопротеиноз, связанный с нарушением гомеостаза в сурфактантной системе легких. В зоне бронхоэктазов происходит истончение стенки бронхов с атрофией мышечного слоя. К 24 годам при аутопсийном исследовании пневмонию обнаруживают в 82% случаев.

Изменения сосудов малого круга кровообращения прогрессируют. Развитие гипертрофии мышечного слоя артериол наряду с фиброзом интимы приводит к необратимой легочной гипертензии.

Плевра утолщена, сосуды полнокровны, мезотелий местами гиперплазирован.

Поджелудочная железа: дольки деформированы, большое количество крупных кист со слоистыми эозинофильными массами в просветах. Кисты представляют собой расширенные междольковые, внутريدольковые протоки, ацинусы с уплощенным атрофичным эпителием. Между дольками и внутри них - мощное разрастание грубоволокнистой соединительной ткани инфильтрированной лимфогистиоцитарными элементами и нейтрофилами. Наряду с кистозным фиброзом наблюдается гиперплазия островкового аппарата. Паренхима железы атрофирована, эпителий ацинусов дистрофичен, нередко с некробиотическими изменениями. Выражено жировое перерождение ткани поджелудочной железы.

Печень: архитектура печени частично нарушена, дольки различных размеров, между ними то узкие, то широкие прослойки фиброзной ткани с ангиоматозом и лимфолейкоцитарной инфильтрацией. Желчные протоки расширены, эпителий атрофичен, а просветы заполнены эозинофильными массами, встречаются холестаза. Гепатоциты в состоянии атрофии; отмечается очаговая или диффузная белковая и жировая дистрофия клеток печени, фиброзная трансформация с последующей стадией морфологических изменений с исходом в цирроз.

Кишечник: эпителий умеренно уплощен, содержит большое количество бокаловидных клеток; в криптах - скопление слизи. Строма слизистой оболочки инфильтрирована лимфоидными клетками с примесью нейтрофилов.

При мекониальной непроходимости просвет слизистых желез кишечника расширен, заполнен эозинофильными массами секрета, местами имеет место отёк подслизистого слоя.

Сердце: миокардиодистрофия с интерстициальным склерозом, очаги миксоматоза миокарда. Мышечные волокна истончены, местами исчезновение поперечной исчерченности. Очаги интерстициального склероза преимущественно вокруг сосудов. Эндотелий сосудов умеренно набухший. Кроме того, может наблюдаться пристеночный и клапанный эндокардит.

Во всех случаях МВ отмечены явления кардиодистрофии разной степени выраженности. В 60 % случаев выявлены проявления легочного сердца.

### ***Клиническая картина.***

Существует несколько форм МВ: легочная (15-20%), кишечная (10%) и смешанная форма (легочно-кишечная) (70%) с одновременным поражением желудочно-кишечного тракта и органов дыхания. Описаны также стертые формы заболевания, выявляющиеся у взрослых.

В 10% случаев клинические проявления МВ (мекониальный илеус) можно обнаружить еще в периоде внутриутробного развития при ультразвуковом исследовании во 2-3 триместре беременности.

Первые симптомы заболевания обычно появляются в течение первого года жизни. У части больных МВ проявляется в первые дни жизни в виде кишечной непроходимости: отсутствие трипсина приводит к скоплению в петлях тонкого кишечника (чаще всего в илеоцекальной области) плотного, вязкого по консистенции мекония. Физиологическое выделение мекония отсутствует. Ко второму дню жизни ребенок становится беспокойным, живот вздут, отмечаются срыгивания и рвота с примесью желчи. Через 1-2 дня состояние ухудшается: кожные покровы сухие, бледные, тургор тканей снижен, беспокойство сменяется вялостью с адинамией, нарастают симптомы интоксикации и эксикоза. Осложнением кишечной непроходимости может быть перфорация кишечника с развитием перитонита.

***Кишечная форма*** начинается в раннем детском возрасте, часто после перевода на искусственное вскармливание, из-за недостаточности панкреатических ферментов. В кишечнике преобладают гнилостные процессы, сопровождающиеся скоплением газов, что приводит к вздутию живота. Дефекации частые, отмечается полифекалия. Стул

зловонный, светлый, с большим количеством жира. После того, как больного начинают высаживать на горшок, нередко отмечается выпадение прямой кишки (у 10-20% больных). Часто наблюдаются жалобы на сухость во рту, что обусловлено высокой вязкостью слюны. Больные с трудом пережевывают сухую пищу, а во время еды употребляют большое количество жидкости. Аппетит в первые месяцы жизни сохранен или даже повышен, но из-за нарушения процессов пищеварения быстро развивается гипотрофия и гиповитаминоз. Со временем в патологический процесс вовлекается печень, что проявляется в виде жировой инфильтрации, холестатического гепатита и цирроза.

**Легочная форма** обусловлена гиперпродукцией вязкого секрета в бронхолегочной системе, это приводит к обструктивному синдрому, присоединению вторичной инфекции. Рецидивирующий хронический инфекционно-воспалительный процесс осложняется гнойно-обструктивным бронхитом, тяжелыми пневмониями со склонностью к абсцедированию. К вторичным изменениям относятся бронхоэктазы, эмфизема, пневмосклероз, «легочное сердце». В клинической картине обращает на себя внимание внешний вид больного: бледная кожа с землистым оттенком, акроцианоз, одышка в покое, бочкообразная форма грудной клетки, деформация концевых фаланг по типу «барабанных палочек» (рис. 2), ограничение двигательной активности, снижение аппетита и уменьшение массы тела.

В бронхиальном содержимом в основном выявляются синегнойная палочка, золотистый стафилококк и гемофильная палочка, нередко в ассоциации. Флора часто устойчива к антибиотикам. Дети умирают от тяжелой дыхательной и сердечной недостаточности.

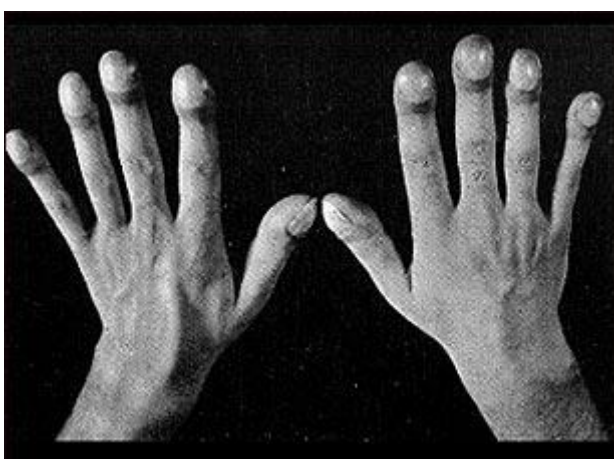


Рис. 2. Деформация концевых фаланг по типу «барабанных палочек», ногтей - по типу «часовых стекол».

**Смешанная форма** МВ является наиболее тяжелой и включает клинические симптомы как легочной, так и кишечной форм.

**Стертые формы** обусловлены особыми разновидностями мутаций в гене *CFTR*. Заболевание диагностируется, как правило, случайно, часто во взрослом возрасте, годами протекая под различными «масками» - синусит, рецидивирующий бронхит, хронические обструктивные болезни легких, цирроз печени, мужское бесплодие.

Отмечена зависимость тяжести течения заболевания от сроков появления первых симптомов - чем младше ребенок к моменту манифестации болезни, тем тяжелее течение и более неблагоприятен прогноз.

Почти у всех больных МВ мужчин (97%) развивается азооспермия, связанная с врожденным отсутствием, атрофией или обструкцией семенного канатика. Соответственно, большинство мужчин, больных МВ, страдают бесплодием. У большинства женщин, заболевание сопровождается снижением фертильности: повышенная вязкость отделяемого цервикального канала матки затрудняет миграцию сперматозоидов. Однако часть женщин, страдающих МВ, сохраняет детородную функцию. Мутации гена *CFTR* изредка обнаруживаются у мужчин, не имеющих каких-либо проявлений МВ. Единственным следствием этой мутации является аплазия семявыносящего протока. При этом частота обнаружения мутации в гене *CFTR* у пациентов с аплазией семявыносящего протока достигает 80% случаев. Мутация гена *CFTR* может приводить и к идиопатической непроходимости придатка яичка при нормальной функции семявыносящего протока. У 47% мужчин с идиопатической непроходимостью придатка яичка также выявляются различные мутации гена *CFTR*. Основные клинические проявления МВ представлены на рис 3.

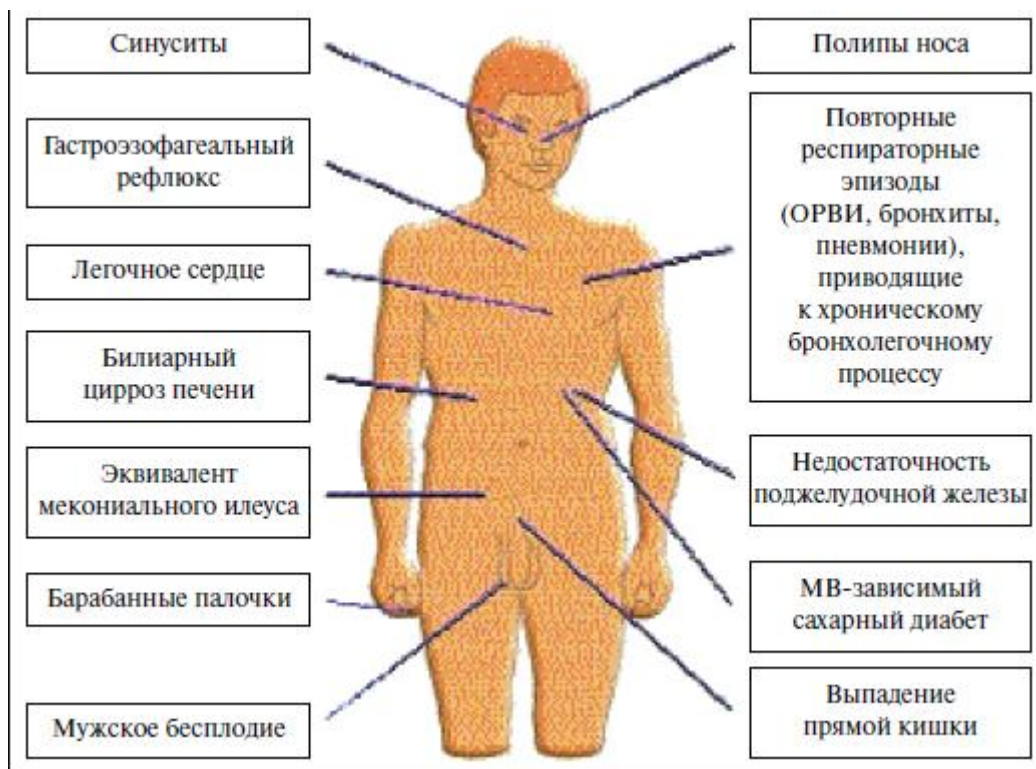


Рис. 3. Клинические проявления МВ. ( Н.И. Капранов и др, 2006).

Следует заметить, что все больные МВ умственно совершенно полноценны. Они особенно успешно занимаются делами, требующими покоя и сосредоточенности - изучают иностранные языки, много читают, рисуют, пишут стихи, занимаются музыкой, прекрасно разбираются в компьютерных технологиях. Ярким примером является знаменитый французский певец Gregory Lemarchal (1983- 2007) (рис. 4), не доживший до своего 24-летия всего 2 недели, но успевший завоевать множество престижных музыкальных премий и покоривший своим голосом огромное количество фанатов. В Европе существует целое сообщество "грегорьянцев" - поклонников певца, которых вдохновляет его творчество и философия жизни, они чтят его память, содействуют благотворительности. В июне 2007 года была официально зарегистрирована Ассоциация против МВ имени певца – «Association Gregory Lemarchal».

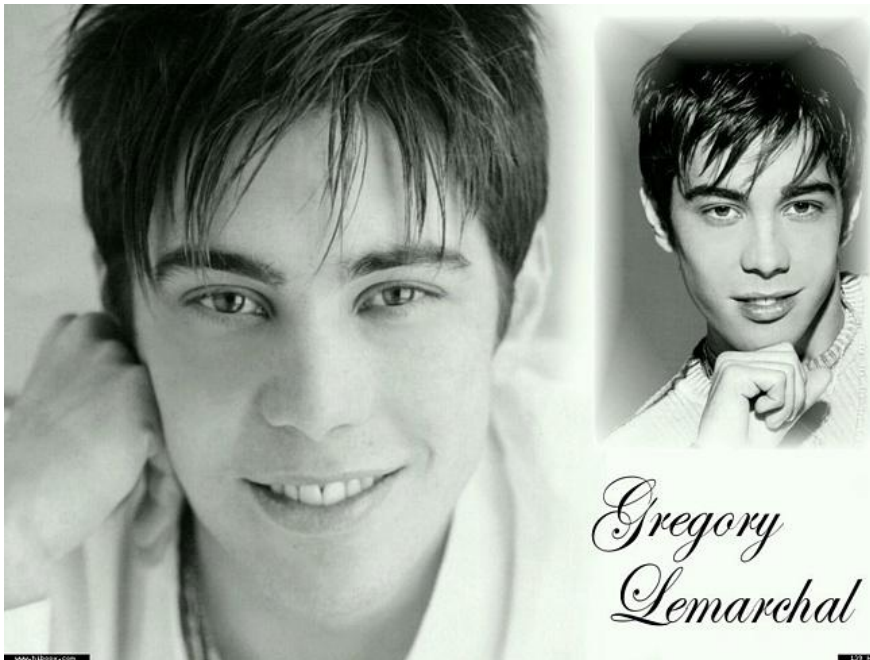


Рис. 4. Французский певец Gregory Lemarchal.

Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения МВ:

В грудном возрасте:

- Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка
- Рецидивирующая или хроническая пневмония
- Отставание в физическом развитии
- Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул
- Хроническая диарея
- Выпадение прямой кишки
- Затяжная неонатальная желтуха
- Соленый вкус кожи
- Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде
- Хроническая гипoeлектролитемия
- Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями
- Гипопротеинемия / отеки

У детей дошкольного возраста

- Стойкий кашель с или без гнойной мокроты
- Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка

- Отставание в весе и росте
- Выпадение прямой кишки
- Инвагинация
- Хроническая диарея
- Симптом "барабанных палочек"
- Кристаллы соли на коже
- Гипотоническая дегидратация
- Гипоэлектролитемия и метаболический алкалоз
- Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени

#### У детей школьного возраста

- Хронические респираторные симптомы неясной этиологии
- *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте
- Хронический синусит
- Назальный полипоз
- Бронхоэктазы
- Симптом "барабанных палочек"
- Хроническая диарея
- Синдром дистальной интестинальной обструкции
- Панкреатит
- Выпадение прямой кишки
- Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами
- Гепатомегалия
- Заболевания печени неясной этиологии

#### У подростков и взрослых

- Гнойное заболевание легких неясной этиологии
- Симптом "барабанных палочек"
- Панкреатит
- Синдром дистальной интестинальной обструкции
- Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами
- Признаки цирроза печени и портальной гипертензии
- Отставание в росте
- Задержка полового развития
- Стерильность с азооспермией у лиц мужского пола

- Снижение фертильности у лиц женского пола

### **Диагностика.**

#### **Опорно - диагностические признаки:**

- Семейный (генеалогический) анамнез
- Начало заболевания в раннем возрасте
- Прогрессирующее течение
- Характерное поражение бронхолегочной и пищеварительной системы
- Бесплодие или снижение фертильности

#### **Основные лабораторные методы диагностики МВ:**

##### **Тест на иммунореактивный трипсин (ИРТ)**

Проводится ТОЛЬКО новорожденным первого месяца жизни. Метод основан на определении уровня содержания в крови ребенка иммунореактивного трипсина (ИРТ) — фермента поджелудочной железы. В крови новорожденных, страдающих МВ, его содержание выше в 5-10 раз. Ложноположительные результаты ИРТ отмечаются при синдроме Эдвардса, МВПР, асфиксии в родах, глубокой недоношенности.

##### **«Потовый тест».**

Стандартная методика (метод по Гибсону-Куку) предусматривает использование ионофореза пилокарпина: с помощью слабого электрического тока препарат вводится в кожу и стимулирует потовые железы. Собранный пот взвешивается, затем определяют концентрацию ионов натрия и хлора. Для выполнения теста необходимо собрать минимум 100 мг пота. В настоящее время используют потовые анализаторы, например, «Макродакт», что упрощает метод. У здоровых детей концентрации натрия и хлора в секрете потовых желез не превышают 40 ммоль/л. В таблице 5 приведены состояния, которые влияют на уровень хлоридов пота.

**Таблица 5.** Состояния, при которых потовая проба может быть ложноположительной или ложноотрицательной

Ложноположительный потовый тест	Ложноотрицательный потовый тест
Адреногенитальный синдром	Безбелковые отеки
ВИЧ-инфекция	Лечение антибиотиками (Клоксациллин)
Гипогаммаглобулинемия	
Гипотиреоз	
Гликогеноз 2-го типа	



Дефицит глюкозо-6-фосфатазы	
Клайнфельтера синдром	
Мориака синдром	
Мукополисахаридоз	
Нефрогенный несахарный диабет	
Псевдогипоальдостеронизм	
Семейный гипопаратиреоз	
Фруктозидоз	
Целиакия	

### **Измерение трансэпителиальной разности назальных электрических потенциалов.**

Суть метода состоит в измерении разности потенциалов между электродами, один из которых располагается на поверхности слизистой оболочки носа, а второй на предплечье. В норме пределы разности потенциалов колеблются от -5 mV до -40 mV. Этот тест доступен только в условиях специализированных клинических центров.

### **ДНК-диагностика.**

Поскольку объектом исследования является непосредственно ДНК, то материалом для анализа могут быть любые клетки, из которых можно выделить ДНК, и диагностика может проводиться на любой стадии онтогенеза. Рутинно для исследования используют:

Образцы жидкой крови. Для проведения анализа достаточно 1 мл жидкой крови, взятой в пробирку с антикоагулянтом (ЭДТА или цитрат натрия). Использование гепарина недопустимо! При комнатной температуре кровь остается пригодной для проведения исследования в течение недели, при температуре – 20 С - несколько лет.

Сухие пятна крови на бумажном фильтре или марле. Забор крови производят на бумажный фильтр или марлевую салфетку (достаточно пятна диаметром 2 см), затем образцы высушивают при комнатной температуре. Хранение и транспортировку осуществляют в бумажных конвертах, что удобно для доставки материала из отдаленных районов. Такие образцы сухой крови остаются пригодными для проведения исследования несколько лет.

Гистологические образцы. Используют в ситуации, когда для проведения анализа требуется исследование умершего члена семьи.

В настоящее время существуют два основных подхода к диагностике моногенных болезней:

- 1). Прямая диагностика, основанная на непосредственной идентификации мутаций в определенном гене.

2). Косвенная (непрямая) диагностика, в основе которой лежит анализ наследования генетических маркеров, сцепленных с геном болезни. Недостатком метода является необходимость наличия в семье больного ребенка, анализ ДНК которого позволяет установить молекулярный маркер для мутантной хромосомы родителей.

Большинство подходов основано на полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющей в течение 2-3 часов получить несколько миллионов копий заданной последовательности. Для выявления наиболее типичных для популяции мутаций в гене *CFTR* разработаны специальные диагностикумы, позволяющие одновременно определять сразу несколько мажорных мутаций.

Важную роль в постановке диагноза МВ играют данные дополнительных лабораторных и инструментальных методов обследования. При МВ наблюдаются характерные изменения **рентгенологической картины легких** (эмфизема, расширение корней легких, деформация легочного рисунка в виде линейных или округлых кистозных изменений, инфильтрация). При **бронхографии** выявляют обрывы заполнения бронхов, уменьшение числа разветвлений, цилиндрические или смешанные бронхоэктазы; **бронхоскопии** - диффузный гнойный эндобронхит, высоковязкий слизисто-гнойный секрет; **спирографии** - нарушение ФВД по обструктивно-рестриктивному типу; в **копрограмме** - большое количество неперевариваемого жира. При **исследовании дуоденального содержимого** выявляется снижение содержания или отсутствие ферментов поджелудочной железы в дуоденальном соке. Для оценки экзокринной функции поджелудочной железы применяют тест на **панкреатическую эластазу 1 в кале (Е1)**. При МВ наблюдается значительное снижение содержания эластазы 1. Умеренное снижение концентрации Е1 наблюдается при наличии недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы, обусловленной хроническим панкреатитом, опухолью поджелудочной железы, холелитиазом или диабетом. Тест специфичен для человеческой панкреатической эластазы 1, поэтому нет необходимости прерывать лечение перед проведением исследования. Материал для определения Е1 может храниться в течение недели в холодильнике, что позволяет не ограничивать время доставки анализа в диагностическую лабораторию. Одного образца кала достаточно для постановки диагноза (нет необходимости собирать суточный кал).

## **Пренатальная диагностика МВ**

Известно, что для аутосомно-рецессивных заболеваний риск рождения больного ребенка составляет 25% при каждой беременности. Если в семье был случай рождения ребенка,

больного МВ, то еще до планирования следующей беременности необходимо проконсультироваться у врача-генетика.

При выявлении мутаций у обоих родителей и в гомозиготном состоянии у больного ребенка семья является полностью информативной. В этом случае, пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическим методом. Образцы ДНК плода для анализа выделяют, как правило, из биоптата ворсин хориона (на сроке 9-14 нед.). В случае невозможности проведения диагностики на этом сроке (позднее обращение семьи и т.д.), возможно выделение ДНК плода из амниотической жидкости (на сроке 16-21 нед.) или крови плода, полученной путем кордоцентеза (после 21 нед.). Однако, с точки зрения безопасности прерывания беременности, оптимально проводить анализ на самом раннем сроке (9-10 нед.).

При выявлении мутации только у одного из родителей также рекомендуется пренатальная молекулярно-генетическая диагностика. Если у плода обнаруживается та же мутация, возникает необходимость дифференциальной диагностики между гетерозиготным бессимптомным носительством и гомозиготной инактивацией гена *CFTR*. Для этого проводится биохимическое исследование активности гамма-глутамилтранспептидазы, аминопептидазы и кишечной формы щелочной фосфотазы в амниотической жидкости (17-18 неделя беременности). Если у плода присутствует МВ, то активность перечисленных кишечных ферментов снижена, поскольку слизистые пробки препятствуют выделению содержимого кишечника плода в амниотическую жидкость.

Если в семье, где больной МВ ребенок уже умер, а мутации гена *CFTR* выявить не удается, семья считается неинформативной для пренатальной молекулярно-генетической диагностики. В таких семьях обследование плода выполняется биохимическими методами. Схема пренатальной диагностики МВ представлена на рисунке 5.

Отметим, что первая пренатальная диагностика МВ России была проведена в лаборатории пренатальной диагностики Института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН. Эта лаборатория до настоящего времени является ведущей в стране по разработке молекулярно – генетической и биохимической диагностики МВ.

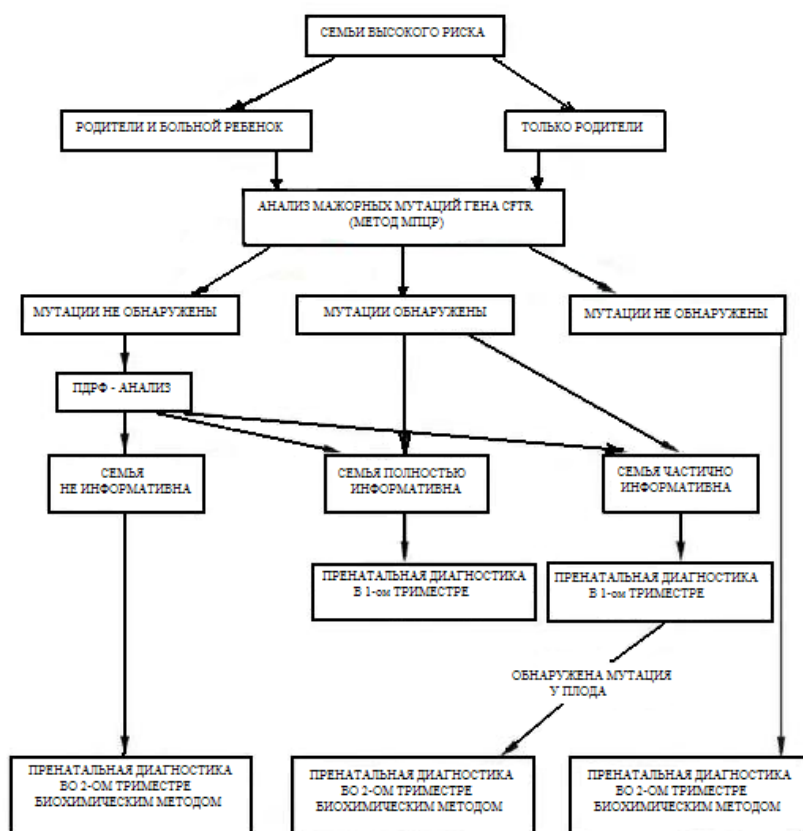


Рис. 5. Схема пренатальной диагностики МВ (Т.Э Иващенко, В.С. Баранов, 2002).

### Неонатальный биохимический скрининг.

В соответствии с международными рекомендациями в России на протяжении 15 лет проводится неонатальный скрининг на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. В рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» (приказ Минздравсоцразвития России от 22.03.2006 г. №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания») с 2006 года в неонатальный скрининг включены адреногенитальный синдром, галактоземия и МВ.

Неонатальный скрининг обеспечивает раннее выявление наследственных заболеваний и их своевременное лечение, способствует раннему генетическому консультированию семьи, что может повлиять на репродуктивное поведение родственников больного ребенка. Следует отметить, что в некоторых странах (Италия, Франция, Англия) скрининг на МВ проводится уже 20 лет и дает значительные результаты по сокращению количества больных МВ.

Алгоритм скрининга включает четыре этапа. В родильном доме у каждого новорожденного на 4-5 день жизни берется капля крови из пятки на специальный тест-бланк, который направляется в генетический центр для определения уровня содержания в крови ребенка иммунореактивного трипсина. В случае обнаружения в крови повышенной

концентрации ИРТ, родители с новорожденным ребенком приглашаются в МГЦ для повторного исследования крови. При сохранении высоких значений ИРТ выполняют потовый тест, если он оказывается положительным или пограничным, назначается ДНК-диагностика. Следует отметить, что отсутствие мутаций не исключает диагноз МВ, т.к. у больного может быть редкая мутация, которую невозможно идентифицировать в условиях данной лаборатории. При отрицательном результате потовой пробы (менее 40 ммоль/л при классическом методе Гибсона–Кука и/или 60 ммоль/л при работе с потовыми анализаторами) ребенок в течение первого года жизни наблюдается по месту жительства с диагнозом “неонатальная гипертрипсиногенемия” для исключения случаев гиподиагностики (рис. 6).

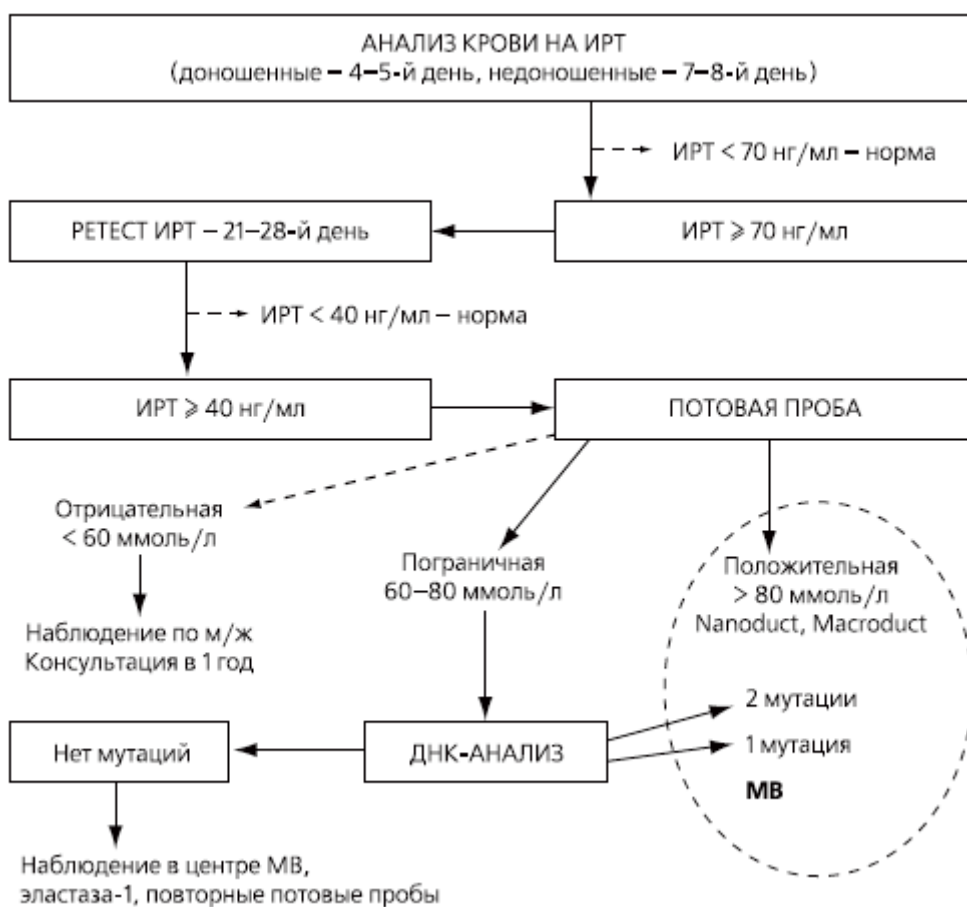


Рис. 6. Алгоритм неонатального скрининга на МВ (Н.И. Капранов и др.,2008).

### **Лечение.**

Лечение больных МВ предпочтительно проводить в специализированных центрах. Терапия МВ не ограничивается рамками медикаментозного лечения: больным МВ требуется комплексная медицинская помощь при активном участии не только врачей, но и медицинских сестер, диетологов, кинезитерапевтов, психологов и социальных работников. Следует также активно вовлекать в процесс лечения обоих родителей пациента и обучать их необходимым навыкам помощи больному ребенку.

Цели терапии больного МВ:

- Поддержание образа жизни пациента, максимально приближенного к жизни здоровых детей
- Контроль над респираторными инфекциями
- Обеспечение адекватного питания

Обязательные составляющие лечения больных МВ:

- Ферментотерапия препаратами поджелудочной железы
- Муколитическая терапия
- Лечебная физкультура (физиотерапия, кинезитерапия)
- Антимикробная терапия
- Противовоспалительная терапия
- Диетотерапия
- Витаминотерапия
- Лечение осложнений МВ

Терапия недостаточности поджелудочной железы.

Синдром мальабсорбции у больных МВ успешно лечится панкреатическими ферментами. Микрогранулы или микротаблетки с различным содержанием панкреатических ферментов (в дозировке обычно указывается активность в ЕД по липазе), покрытые рН-чувствительной оболочкой и помещенные в желатиновые капсулы (Креон 10000, Креон 25000), являются единственно эффективными современными средствами для лечения МВ. рН-чувствительная оболочка микротаблеток и микрогранул растворяется только в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, не разрушаясь в кислой среде желудка.

Панкреатические ферменты применяются во время еды - либо вся доза непосредственно перед приемом пищи, либо в 2 приема перед едой и между первым и вторым блюдом. Капсулы, содержащие мелкие покрытые оболочкой микротаблетки и микросферы, можно вскрывать и принимать их содержимое одновременно с небольшим количеством пищи, или принимать целиком.

Подбор доз панкреатических ферментов больным МВ осуществляется индивидуально. О достаточности дозы можно судить по клиническим (нормализация частоты и характера стула) и лабораторным показателям (исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация концентрации триглицеридов в липидограмме стула) (таб. 6).

**Таблица 6.** Рекомендации по подбору доз (ЕД по липазе) микросферических панкреатических ферментов для больных МВ

Дети грудного возраста: около 4 000 ЕД на 100-150 мл. молока	Дети старше 1 года: 2000-6000 ЕД /кг/сутки 500-1000 ЕД /кг/на основной прием пищи 250-500 ЕД /кг/ на дополнительный прием пищи
Дозы выше 3.000 ЕД /кг/в прием пищи говорят о необходимости дополнительного обследования желудочно-кишечного тракта у больного МВ.	
Дозы выше 6.000 ЕД /кг/в прием пищи или 18.000-20.000 ЕД /кг/в сутки угрожаемы по развитию крайне редкого, но грозного осложнения – стриктуры толстого кишечника.	

Важно помнить, что недостаточность поджелудочной железы при МВ никогда не поддается полной коррекции: всегда сохраняется тот или иной уровень стеатореи, превышающий нормативный показатель, поэтому не имеет смысла постоянно повышать дозу ферментов до очень высокой. Дозы выше 6.000 ЕД /кг/в еду или 18.000-20.000 ЕД /кг/в сутки угрожаемы по развитию крайне редкого, но грозного осложнения – стриктуры толстой кишки.

#### Муколитическая терапия.

Применение муколитических препаратов направлено на разжижение бронхиального секрета и поддержание эффективного очищения бронхиального дерева от вязкой мокроты при МВ.

Используются тиолы, способные своими сульфгидрильными группами разрывать прочные дисульфидные связи патологически вязкого геля мокроты. В качестве примера можно привести N-ацетилцистеин, который используется ингаляционно, внутрь и внутривенно; он выпускается в виде гранул, таблеток, порошков, растворов, применяется из расчета 30мг\кг\сут в 2-3 приема. Следует отметить, что N-ацетилцистеин обладает не только активным муколитическим эффектом, но и имеет значительное антиоксидантное действие.

Для стимуляции выработки легочного сурфактанта рекомендуется амброксолгидрохлорид (используется внутрь 1-2мг\кг\сутки в 2-3 приема и внутривенно 3-5мг\кг\сутки, выпускается в виде сиропа, таблеток, растворов для ингаляций)

Самым эффективным муколитиком для лечения МВ является рекомбинантная человеческая ДНК-аза (Дорназа альфа, Пульмозим). ДНК-аза гидролизует ДНК ядер распадающихся нейтрофилов - субстрата во многом определяющего патологическую вязкость мокроты. Применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки, выпускается в виде раствора для ингаляций 2,5 мг в 2,5 мл, хранится в холодильнике при  $t^0 - 0 +4^0$ . У

маленьких детей (в возрасте до 5 лет) ДНК-аза эффективна при условии правильной техники ингаляционной терапии через маску.

Также для разжижения мокроты и улучшения ее транспорта используют ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия (7%).

Следует помнить, что больным МВ противопоказаны средства, подавляющие кашель, в частности, препараты с добавлением кодеина. Все способы разжижения мокроты необходимо сочетать с удалением ее из дыхательных путей, используя методы кинезитерапии.

#### Кинезитерапия.

Учитывая обструкцию бронхов скоплением густой и вязкой мокроты, целесообразно наряду с муколитиками применять кинезитерапию. Основной её целью является очищение бронхиального дерева от патологического секрета, блокирующего бронхи и предрасполагающего к инфекционному поражению легких. В современной практике используются следующие методики кинезитерапии: постуральный дренаж, перкуссия и вибрация грудной клетки (клопфмассаж), активный цикл дыхания и аутогенный дренаж. Также разработаны дыхательные упражнения с помощью флаттера и ПЕП-маски. Обучение различным методам кинезитерапии должно проводиться компетентным специалистом, владеющим этими методиками и способным оценить индивидуальный статус больного, функцию легких и уровень работоспособности, так как разного рода ошибки снижают ожидаемый эффект и могут оказать отрицательное влияние на состояние больного.

#### Физические упражнения.

Больным МВ может быть рекомендован широкий спектр видов спорта (табл.7).

**Таблица 7.** Виды спорта, рекомендуемые и запрещенные, для больных МВ

Разрешено	Запрещено
Бадминтон	Баскетбол
Бег	Бокс
Большой и малый теннис	Дзюдо
Верховая езда	Коньки
Волейбол	Мотоспорт
Гольф	Прыжки в воду
Езда на велосипеде	Регби
Йога, ушу	Тяжелая атлетика



Лыжи	Футбол
Плавание	Хоккей
Туризм	

#### Антибиотикотерапия.

Спектр бактериальных патогенов при МВ ограничен. В классическом варианте в раннем возрасте развиваются стафилококковые поражения, а также инфекции, обусловленные *H. influenzae* и *P. aeruginosa*. В последнее время возросла роль *V. serasia* и *S. maltophilia*. Применяемые в настоящее время различные схемы пероральной, ингаляционной и внутривенной антибиотикотерапии (АТ) могут предупредить или задержать развитие хронической инфекции нижних дыхательных путей. При развившейся легочной инфекции применение адекватных режимов АТ позволяет замедлить темп прогрессирования легочных расстройств.

В тактике антибактериальной терапии МВ наметилась отчетливая тенденция к более раннему назначению антибиотиков, более длительному их применению, а также использованию в профилактических целях. Выбор препарата определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больного МВ и результатами лабораторных тестов на антибиотико-чувствительность.

#### Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus*.

*Staphylococcus aureus* является ведущим микробным агентом, высеваемым из бронхиального секрета больных МВ с первых лет жизни. При лечении обострения бронхолегочного процесса при МВ, вызванного *S. aureus*, частота циклов АТ может варьировать от 1-2 в год до очень частых повторных курсов. Чаще применяются противостафилококковые пероральные антибиотики. При тяжелом обострении бронхолегочного процесса используются парентеральные цефалоспорины.

#### Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета *Haemophilus influenzae*.

Длительность курса АТ обычно составляет 14 дней. Применяется, согласно антибиотикограмме, один из перечисленных ниже антибиотиков: амоксициллин, цефаклор, цефиксим, кларитромицин, азитромицин, ко-тримоксазол. Реже, при сохранении признаков обострения бронхолегочного процесса и повторном высеве *H. influenzae*, рекомендуется проведение курса АТ внутривенно (цефтриаксон и др. цефалоспориновые антибиотики 2-го поколения).

Антибактериальная терапия при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*.

Антибиотикотерапия МВ при высеве из бронхиального секрета *P. aeruginosa* проводится:

- при обострении бронхолегочного процесса
- в профилактических целях, у больных без признаков обострения бронхолегочного процесса
- при первых высевах из мокроты *P. aeruginosa* с целью предупреждения развития хронической синегнойной инфекции
- больным с хронической синегнойной инфекцией с целью предупреждения прогрессирования бронхолегочного процесса.

Большинство антибиотиков, применяемых для лечения синегнойной инфекции, вводятся парентерально, обычно внутривенно. При внутривенной АТ больных с хронической синегнойной инфекцией следует руководствоваться следующими правилами:

- Терапия обычно проводится 2 антимикробными лекарственными средствами в расчете на лучший клинический эффект в результате их синергичного действия и для уменьшения риска развития антибиотикорезистентности
- Рекомендуется пользоваться внутривенными периферическими или центральными катетерами
- Аминогликозиды применяются в комбинации с цефалоспоридами 3-4 поколений. Комбинации выбираются на основании результатов антибиотикограммы и под контролем клинического ответа на лечение.
- Комбинация 2-х  $\beta$ -лактамовых антибиотиков (пиперациллин, цефтазидим, цефепим, меропенем и др.) не рекомендуется.

Применение высоких доз антибиотиков связано с трудностью достижения их терапевтических концентраций в мокроте, особенностями фармакокинетики антибиотиков при МВ, а также в связи со способностью мукоидных форм *P. aeruginosa* образовывать пленку алгината, защищающую их от действия антибиотиков.

Длительность лечения составляет 14 дней и более. Критерием прекращения антибиотикотерапии является возврат основных клинических симптомов обострения бронхолегочного процесса (веса больного, показателей функции внешнего дыхания, характера и количества отделяемой мокроты и т.д.) к исходному для данного больного уровню

В настоящее время широко разрабатывается направление ингаляционной антибактериальной терапии синегнойной инфекции. Ингаляционная АТ позволяет создать в мокроте концентрацию антибиотиков значительно выше, чем при парентеральном введении, при этом системные побочные эффекты крайне редки, вследствие низкой абсорбции препарата. В 2008 г. в России зарегистрированы 2 формы ингаляционного тобрамицина (Брамитоб и Тоби) и колиместат натрия - а/б из группы полимиксинов (Колистин). Однако на различных стадиях внедрения находятся еще около 10 ингаляционных антибиотиков. К настоящему времени показано, что длительное применение ингаляционной АТ высокоэффективно для профилактики обострений бронхолегочной синегнойной инфекции, прогрессирования поражения легких, и зачастую ведет к эрадикации *P. aeruginosa* из мокроты больных.

#### Ингаляционная терапия (небулайзерная терапия)

Мелкая дисперсия лекарственного средства обеспечивает его глубокое проникновение в дыхательные пути. Ингаляционное применение муколитиков позволяет оказать максимальное лечебное действие на слизистую оболочку дыхательных путей и улучшить реологические свойства вязкой мокроты. Аэрозоли антибиотиков применяются в дополнении к системно проводимой антибиотикотерапии при МВ для достижения более высокой концентрации ЛС в бронхиальном секрете.

Рекомендации по проведению ингаляционной терапии в комплексе с кинезитерапией:

- Перед ингаляцией необходимо очистить верхние дыхательные пути (тщательно высморкаться), при необходимости закапать в каждую ноздрю по 1 капле сосудосуживающего препарата.
- За 5 минут до ингаляции следует проингалировать бронхолитик (сальбутамол, беродуал)
- При проведении ингаляции больному следует принять правильное положение: сесть прямо, расправить грудную клетку, плечи и лопатки опущены вниз.
- Ингаляция муколитика (Пульмозим, N-ацетилцистеин, физиологический раствор и др).
- Длительность ингаляции одного ЛС не должна превышать 8-10 мин.
- Кинезитерапия: дыхательная гимнастика, дренаж, ЛФК
- Ингаляция антибиотика и через спейсер топического кортикостероида.

#### Диетотерапия.

Диета больных МВ по составу должна быть максимально приближенной к нормальному питанию, богатой белками, без ограничений в количестве жиров.

Количество калорий в рационе больного МВ должно составлять 120-150% от каллоража, рекомендуемого здоровым детям того же возраста, 35-45% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 15% - белком и 45-50% - углеводами. Этот подход основан на возможности компенсации стеатореи и восстановлении адекватной ассимиляции жира, путем применения высокоэффективных современных панкреатических ферментов. При их применении в большинстве случаев удается компенсировать стеаторею и улучшить нутритивный статус больных без применения специализированных лечебных пищевых добавок.

К пище ежедневно должны добавляться витамины: жирорастворимые витамины (А, Д, Е и К). У больных МВ, не принимающих витамины, обычно развиваются признаки авитаминоза. Суточная доза жирорастворимых витаминов для больных МВ должна превышать стандартную рекомендуемую дозу для здоровых в 2 и более раз.

#### Терапия поражения печени.

В настоящее время нет эффективного лечения, которое могло бы предотвратить прогрессирование поражения печени у больных МВ. В последнее десятилетие внимание ученых привлекает урсодеоксихолевая кислота (УДХК), которая с успехом используется для лечения холестерин-позитивных желчных камней. В настоящее время определена необходимость назначения УДХК в дозе не менее 15-30 мг/кг/сут больным МВ при начальных клинико-лабораторных признаках поражения печени.

#### Противовоспалительная терапия.

Современная концепция поражения легких при МВ свидетельствует о роли чрезмерного иммунного ответа организма в повреждении легочной ткани. Наряду с АТ у больных МВ целесообразно использование лекарственных средств, способных корректировать чрезмерный иммунный ответ организма. Основными являются глюкокортикоиды местного и системного действия, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и макролиды. Единое мнение о схеме противовоспалительной терапии при МВ еще не сформировано.

Макролиды (в частности полусинтетические 14-членные (кларитромицин, рокситромицин) и 15-членные (азитромицин) производные эритромицина А) в современных исследованиях рассматриваются как потенциальные иммуномодуляторы. Их противовоспалительное и иммуномодулирующее действия связывают со способностью влиять на хемотаксис нейтрофилов, воздействовать на выработку провоспалительных цитокинов, увеличивать эндогенную продукцию глюкокортикоидов, антиоксидантными

свойствами. Макролиды тормозят образование альгината биопленок, путем ингибирования гуанозин-D-манноза-дегидрогеназы - одного из ферментов, необходимого для синтеза альгината. Предполагают, что макролиды, наряду с препятствием адгезии *P.aeruginosa*, подавляют образование биопленки синегнойной палочкой, облегчая фагоцитирование бактерий нейтрофилами и повышая чувствительность микроорганизмов к бактерицидному действию сыворотки. Длительный прием малых доз макролидов замедляет прогрессирование хронического бронхолегочного процесса у больных МВ. Анализ маркеров воспаления (снижение уровня ФНО- $\alpha$  в мокроте, повышение чувствительности лимфоцитов к антипролиферативному действию дексаметазона) свидетельствует об их противовоспалительном действии. Полученные результаты позволяют рекомендовать длительное применение малых доз макролидов больным МВ, особенно с хронической колонизацией синегнойной палочкой и низкими показателями функции внешнего дыхания.

### ***Диспансерное наблюдение.***

Пациентов с МВ необходимо наблюдать в специализированных центрах, сеть которых создается в нашей стране. Больных с периодичностью 1 раз в 3 мес. подвергают детальному обследованию, включающему антропометрию, определение функции внешнего дыхания, общие клинические анализы крови и мочи, копрограмму, анализ мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. По результатам обследования корректируют лечебно-реабилитационный режим. Не реже 1 раза в год необходимо проводить рентгенографию грудной клетки, определение костного возраста, биохимический и иммунологический анализы крови, ЭхоКГ и УЗИ органов брюшной полости. В последние годы больных активно наблюдают и лечат в дневных стационарах и назначают антибактериальную терапию на дому.

### ***Прогноз***

Прогноз при МВ остаётся неблагоприятным и определяется тяжестью бронхолегочных изменений. Рано манифестировавший МВ протекает тяжелее, особенно у детей, перенёсших мекониевый илеус. Значительно ухудшается прогноз при хронической колонизации бронхиального дерева синегнойной палочкой. В то же время, успехи диагностики и терапии МВ привели к значительному увеличению выживаемости больных. Так, если в 50-е гг. XX века около 80% больных умирали в возрасте до 10 лет, то в

настоящее время средняя продолжительность жизни больных МВ составляет 29 лет и более (табл. 8.).

**Таблица 8.** Выживаемость больных МВ (А.Г.Черменский, Т.Е.Гембицкая, Л.А.Жаленина и др.,2006).

Страна	Медиана выживаемости, годы	Процент больных (>15 лет)
Нидерланды	27	42
Швеция	>25	>43
Италия	>25	>40
Дания	>40	47
Великобритания	29	41
Россия	25	28

## **Заключение**

К настоящему времени описано более 5000 моногенных заболеваний. Самым распространенным из них является МВ. Его частота в среднем равна 1 : 2500 среди новорожденных детей. Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Частота гетерозиготного носительства в популяции - 20-50, т.е. высокая. Поэтому проблема МВ носит социальный характер. Недаром, учитывая большую вероятность рождения ребенка с МВ, в России, как и в других странах Европы, проводится неонатальный скрининг среди новорожденных по выявлению детей с данной патологией.

Раннее выявление (уже на 1-м месяце жизни) больных МВ детей способствует началу их лечения с первых недель жизни. Это, безусловно, в большинстве случаев отражается на благоприятном прогнозе и течения заболевания (в пособии довольно детально изложены схемы лечения больных МВ), и качестве жизни больных.

Ранняя диагностика наследственного заболевания, в данном случае, является эффективной профилактикой повторного рождения больного ребенка, что достигается профессиональным медико-генетическим консультированием.

Благодаря разработанным вопросам молекулярно-генетических особенностей МВ, в России налажена диагностика гомо- (больных) и гетерозиготного носительства мутантного гена МВ. В рекомендациях изложены принципы пре- и постнатальной диагностики МВ, о чем должен быть информирован каждый педиатр. В работе представлена современная классификация МВ, клинические различия течения этой патологии у детей и взрослых, как женского, так и мужского пола. Поэтому данные рекомендации могут быть полезны не только детским врачам и пульмонологам, а также терапевтам и андрологам.

В конечном итоге, любая полезная медицинская информация, независимо от частоты обсуждаемого синдрома, полезна для пациента. Задача врача – как можно раньше, как можно профессиональнее и эффективнее оказать помощь больному.

Надеемся, что эти рекомендации помогут нашему читателю правильно ответить, при необходимости, на поставленные вопросы, касающиеся муковисцидоза.

## Приложение 1.

Антибиотики, применяемые у больных МВ при высеве из бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*.

ЛС	Доза в сутки для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
<b>Профилактически или при нетяжелом обострении бронхолегочного процесса</b>				
Азитромицин	>6мес-10мг\кг в день 15-25кг-200мг 26-35кг-300мг 36-45кг-400мг	500мг 1 раз в течение 3 дней	внутри	1 раз 3-5 дней
Амоксициллин	50-100 мг\кг в сутки	1г 4 раза	Внутри	3-4
Кларитромицин	<8кг-7,5мг 2раза 1-2г-62,5мг 2 раза 3-6лет-125мг 2раза 7-9лет-187,5мг 2раза >10лет-250мг 2 раза	500мг 2 раза	внутри	2
Клиндамицин	20-30 мг\кг в сутки	600мг 4 раза	Внутри	3-4
Котримоксазол	6н.-5мес 120мг 2 раза 6мес-5лет-240мг 2раза 6-12лет-480мг 2раза при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	960мг 2 раза	Внутри	2
Оксациллин	100 мг\кг в сутки	2 г х 3-4 раза	внутри	4
Рифампицин	10-20	0,6-1,2г в день в 2-4 приема	внутри	1-2
Флуклоксациллин	50-100 мг\кг в сутки	1г х 4раза	Внутри	3-4
Фузидат натрия	40-60 мг\кг в сутки	0,75г х 3 раза	внутри	3
Цефаклор	До 1 года 125мг 3 раза 1-7лет 250мг 3 раза >7лет 500мг 3 раза	500мг 3 раза	внутри	3раза
Цефиксим	6мес-1год 75мг 1-4года-100мг 5-10лет-200мг 11-12лет-300мг	400мг в день	внутри	1-2раза
Эритромицин	30-50 мг\кг в сутки	1г х 2раза	внутри	2-4
<b>При тяжелом обострении бронхолегочного процесса</b>				
Флуклоксациллин	100 мг\кг в сутки	1-2г х 4раза	В\венно	3-4
Цефтриаксон	50-80мг\кг в сутки	4г в день	В\мышечно В\венно	1-2
<b>Цефалоспориновые антибиотики 1-2 поколения для внутримышечного и внутривенного введения в максимальных возрастных дозах</b>				
Ванкомицин	40 мг\кг в сутки в 4 введения	1г в день	В\венно	2-4



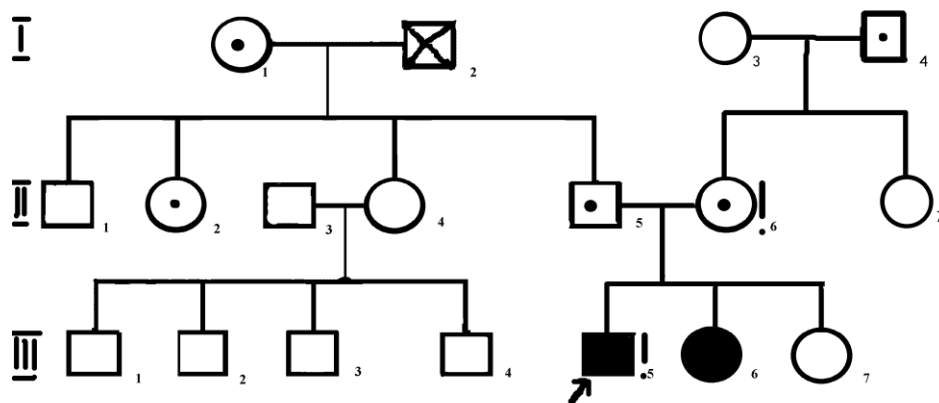
### Приложение 2.

Антибиотики, применяемые у больных МВ при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*.

ЛС	Доза в сутки для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Число приемов в день
Азлосиллин	300 мг\кг в день	15 г\день	В\в	3-4
Амикацин	30-35 мг\кг в день	350-450мг 2 раза в день	В\в	1
	Концентрация в сыворотке крови через 1час после введения не более 30мкг\мл			
Гентамицин/Тобр амицин	8-12 мг\кг в день	10мг\кг	В\в	1
	Концентрация в сыворотке крови через 1час после введения 3-4 дозы не более 10-12мкг\мл			
Коломицин	50тыс ЕД\кг в день	2млн ЕД x 3р	В\в	3
Меропенем	60-120 мг\кг в день	3-6 г\сут	В\в	3
Пиперациллин	200-300 мг\кг в день	12-16г\день	В\в	3
Пиперациллин\Та зобактам	90 мг\кг в день	2,25-4,5 3р в день		
Тикарциллин	200-400 мг\кг в день	12-16г\день	В\в	4
Тикарциллин\Кла вулановая кислота				
Цефепим	150 мг\кг в день	6 г в день	В\в	3
Цефтазидим	150-300 мг\кг в день	6 –9 г в день	В\в	2
Ципрофлоксацин	15-40 мг\кг в день	1,5-2г в день	внутри	2
	10мг\кг в день	400мг 2 раза в день	В\в	2

### Приложение 3.

Характерная для МВ родословная больного Иванова А.А.



**Рис. 8.** Родословная больного Иванова А.А., 18лет, МВ.

Обозначения символов: ○ □ - женский и мужской пол  
● - гетерозиготный носитель  
! – лично обследован  
➔ - пробанд  
X – умер  
○—□ - супружеская пара

### *Список рекомендуемой литературы:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник.-М.: ГЭОТАР-МЕД.,2001.
2. Вахарловский В.Г.,Романенко О.П.,Горбунова В.Н.Генетика в практике педиатра: руководство для врачей-СПб.: "Феникс",2009.
3. Гинтер Е.К. Медицинская генетика: Учебник. М.: Медицина.- 2003.
4. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. СПб.: "Специальная литература", 1997.
- 5.Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб.: Интермедика; 2002.
- 6.Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы): Метод. рекомендации. М.: Медпрактика; 2001.
7. Козлова С.И.,Демикова Н.С.,Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование.- М. 1996.
8. Новиков П.В. Врожденные и наследственные заболевания. М.: Издательский дом "Династия", 2007.
9. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. - Под ред. акад. РАМН Э.К.Айламазяна, чл.-корр. РАМН В.С. Баранова.- М.: МЕДпресс-информ,2006.
10. Романенко О.П.,Ключева С.К. Врожденные пороки развития: Учеб. пособие. Изд.СП.МАПО. 2004.
11. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

