

УДК 616.2

ОСЛОЖНЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА У ПАЦИЕНТОВ ВЗРОСЛОГО ВОЗРАСТА: ЕВРОПЕЙСКИЙ И ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Зинченко Ю.С.

*Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии***COMPLICATIONS OF CYSTIC FIBROSIS IN ADULTS: EUROPEAN AND DOMESTIC EXPERIENCE**

Zinchenko Ju.S.

*St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology***Аннотация**

Муковисцидоз является мультифакторальным заболеванием со множеством проявлений, отражающих поражение дыхательной, пищеварительной, эндокринной и мочеполовой систем. Учитывая частоту и разнообразие проявлений муковисцидоза у пациентов взрослого возраста, им следует шире проводить диагностические исследования, направленные на их выявление. Незнание или недостаточное внимание к особенностям течения заболевания у данных пациентов может привести к серьезным ошибкам в терапии больных и развитию тяжелых осложнений, в том числе требующих хирургического лечения. В обзоре представлены различия национальных регистров разных стран и мнение экспертов Европейского консенсуса по муковисцидозу в ведении пациентов с муковисцидозом.

Ключевые слова: муковисцидоз, осложнения, клинические рекомендации

Abstract

Cystic fibrosis is a multifactorial disease with variety manifestations that reflect defeat respiratory, digestive, endocrine and genitourinary systems. Given the frequency and diversity of CF symptoms in adult patients, they should more widely conduct diagnostic studies aimed at detecting them. Ignorance or insufficient attention to the peculiarities of the course of the disease in these patients can lead to serious errors in the therapy of patients and the development of severe complications, including those requiring surgical treatment. The review presents differences in national registers in different countries and the opinion of the European consensus experts of the cystic fibrosis in the management of patients with cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis, complications, clinical recommendations.

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз является одним из самых частых моногенных заболеваний, в большей степени поражающее европеоидов. В странах Европы и Северной Америки распространенность МВ составляет от 1:2000 до 1:4000 новорожденных. По данным Медико-генетического научного центра Российской академии медицинских наук и Минздравсоцразвития Российской Федерации (РФ) в нашей стране частота встречаемости ниже – 1:8000–1:10 000 новорожденных, что частично может быть объяснено влиянием

смешения славянской и финно-угорской популяций в ходе формирования русской народности [14; 43; 51].

С каждым годом в мире происходит увеличение количества пациентов взрослого возраста. По данным М. Hodson (2007), имеется 50%-я вероятность того, что пациенты, достигшие возраста 40 лет, доживут до 53 лет, и 35%-я вероятность достижения ими 60 лет [44]. По данным Е.К. Гинтер (2013), с 1991 по 2013 год продолжительность жизни пациентов с МВ увеличилась с 13 до 39 лет для региона Москвы и Подмосковья, а для России в целом – с 10 до 25 лет [13]. В 2014 году доля наблюдаемых в РФ

пациентов с МВ старше 18 лет составила 29,2%, тогда как в начале 1990-х годов она была не более 10%. Самому старшему пациенту с МВ в 2014 году было 64 года [21; 26]. Для примера, в Саратовской области за последние 20 лет произошло увеличение количества наблюдаемых больных МВ взрослого возраста: в 1996 году доля пациентов старше 15 лет составляла 10,0%, а к 2010 году увеличилась до 48,4% [18].

Увеличение продолжительности жизни пациентов стало возможным благодаря ряду факторов, таких как: введение неонатального скрининга (в РФ с 2007 года), введение многокомпонентной терапии (поддержание легочной функции, нутритивного статуса, борьба с осложнениями), с появлением новых лекарственных препаратов (главным образом ингаляционных антибиотиков, дорназы альфа, заместительной ферментной терапии поджелудочной железы, разработка, а в последние годы и применение средств генетической терапии), совершенствование методов кинезитерапии, открытие гена CFTR - Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза), проведение трансплантации легких и печени, эффективная борьба с осложнениями [15].

Введение неонатального скрининга (методом определения уровня иммунореактивного трипсина (ИРТ) в сыворотке крови новорожденных) позволило раньше, чем при установлении диагноза по выявлению симптомов назначать терапию, что в свою очередь привело к улучшению качества и увеличению продолжительности жизни пациентов с МВ, о чем свидетельствуют многочисленные наблюдения из различных регионов РФ [20; 6; 29; 22].

Новым стимулом для дальнейшего развития патогенетического направления в лечении МВ явилась разработка в 1992 году нового муколитического препарата дорназы альфа. Дорназа альфа (Пульмозим®, Roche, Швейцария) — препарат, созданный специально для муколитической терапии МВ, представляет собой генноинженерный муколитик, копию человеческого фермента дезоксирибонуклеазы, который фрагментирует длинные цепи дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), высвобождающиеся из разрушенных ядер нейтрофилов, и улучшает реологические свойства мокроты. Кроме муколитического, он также оказывает

противовоспалительное и антибактериальное действие за счет снижения концентрации интерлейкина-8, нейтрофильной эластазы, влияния на мукоидную синегнойную палочку, снижения уровня протеиназ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, то есть уменьшения деструктивного компонента легочной ткани при воспалении. Показано, что применение пульмозима длительно — даже в две недели оказывает положительный клинический эффект с улучшением показателей ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду), показателей проходимости периферических дыхательных путей, а также снижает смертность на 15% [5; 49]. Спустя некоторое время от начала его использования у детей, появились указания на успешное применение данного препарата у взрослых пациентов [30].

Еще одним важным этапом в формировании представления об этом заболевании является картирование в 1985 году гена МВ (на длинном плече 7 хромосомы), а также его идентификация в 1989 году и выявление наиболее частой мутации, приводящей к развитию данного заболевания — delF508 (делеция трех нуклеотидов в 10 экзоне, приводящая к потере остатка фенилаланина в 508 положении молекулы белка), также назван белковый продукт данного гена — CFTR. На сегодняшний день в зависимости от механизма, нарушающего функцию белка, мутации гена CFTR подразделяют на пять классов [40].

– Класс I (нарушение синтеза белка CFTR) — мутации, результатом которых является нарушение транскрипции мРНК (митохондриальной рибонуклеиновой кислоты). К этому классу относятся мутации с наиболее серьезными фенотипическими проявлениями, поскольку синтез функционально активного белка CFTR полностью нарушен.

– Класс II — нарушение созревания белка CFTR. Мутации приводят к неправильному сворачиванию молекулы белка и нарушению ее транспорта к апикальной мембране клетки. В результате происходит деградация CFTR-молекул в эндоплазматическом ретикулуме: молекула белка не достигает эпителиальной мембраны.

– Класс III — нарушение регуляции хлорного канала. Мутации этого класса приводят к синтезу белка CFTR, который транспортируется к клеточной мембране, но не

отвечает на стимуляцию цАМФ (циклического аденозинмонофосфата), что приводит к нарушению регуляции хлорного канала.

– Класс IV — нарушение проводимости хлорного канала. К этому классу в большей мере относятся миссенс-мутации, расположенные в мембраносвязанных доменах. Ген CFTR, содержащий эти мутации, кодирует протеин, который нормально транспортируется к клеточной мембране и правильно отвечает на стимуляцию, но генерирует пониженный хлорный поток. Мутации класса IV изменяют ионную проводимость хлорного канала и таким образом уменьшают время открытия каналов и ионный поток.

– Класс V — снижение количества функционального белка CFTR. К классу V относятся мутации, при которых продуцируется пониженное количество нормального транскрипта, или снижается уровень функционального белка, или понижен уровень транспорта молекул белка CFTR. Мутации этого класса нарушают механизм сплайсинга, и транскрипты образуются как в результате aberrантного, так и нормального сплайсинга.

– Класс VI - относительно новый класс мутаций был описан J.Zielenski. включает мутации, приводящие к синтезу белка CFTR со сниженной стабильностью в результате потери C-концевых 70–98 аминокислотных остатков. Пониженная биологическая стабильность укороченных мутантных молекул CFTR приводит к фенотипу МВ.

Исходя из этих данных видно, что МВ перешел из разряда фатальной детской патологии в хроническое заболевание взрослой группы пациентов. Летальность пациентов от этого заболевания в детском возрасте на данном этапе хоть и случается, но носит характер единичных случаев, и вопросы доживания, летальных осложнений и терминальных состояний сместились на взрослый период, что ставит новые вопросы перед врачами взрослых специальностей, определяя необходимость изучения возрастных аспектов данной патологии.

Особенности течения заболевания и ведения больных муковисцидозом взрослого возраста. Всех взрослых пациентов с муковисцидозом можно условно разделить на две группы: пациенты, дожившие до взрослого возраста, у которых заболевание развилось и было диагностировано в детские годы и больные с поздним развитием заболевания [25]. С современных позиций это связано с носительством мутантных генов. При этом, гомозиготы по мягким мутациям или компаунды — тяжелая и мягкая

мутация имеют больше шансов оказаться в данной группе. Случаи поздней диагностики обусловлены мягкой мутацией в гене CFTR, у данных пациентов МВ может быть выявлен случайно, годами протекая под разными «масками».

По данным Т.Е. Гембицкой и соавт. (2013), в 9,5 % случаев из 225 проанализированных пациентов отмечено позднее установление диагноза МВ. Отмечено, что чем позже происходит манифестация МВ, тем более благоприятным течением характеризуется заболевание, тем позднее наступает декомпенсация по бронхолегочной системе и поражение других органов. [19].

Обращает на себя внимание необходимость включения МВ в дифференциально-диагностический ряд при выявлении следующих состояний или симптомов среди групп риска по МВ, что может помочь установить диагноз пациентам взрослого возраста [15; 48].

Клиническая картина течения МВ является отражением полиорганного поражения и является ярким примером соответствия фенотипического и генотипического профиля пациента. Наиболее демонстративно это соответствие выражается в функционировании поджелудочной железы. У большинства пациентов с МВ отмечаются разной степени нарушения экзокринной функцией поджелудочной железы, но выделяют около 10-15% пациентов, у которых эта функция сохранна и даже, в ряде случаев не требует приема панкреатических ферментов. При этом отмечено, что у пациентов с ненарушенной функцией поджелудочной железы имеется по крайней мере одна мутация IV, V и VI классов (так называемые «мягкие» мутации). А при наличии двух мутаций I, II и III классов («тяжелые» мутации) в гомозиготном или компаундном состоянии всегда существует панкреатическая недостаточность. [54; 61]. Имеются указания о том, что на разнообразие клинической картины пациентов с МВ оказывает влияние ряд других генетических факторов, отличных от гена CFTR [56].

Все варианты клинического течения МВ, в том числе в зависимости от генетического профиля пациента нашли отражение в наиболее актуальной на сегодняшний день классификации, опубликованная в 2016 в материалах национального консенсуса по МВ [16]. Данная классификация отражает накопленный в нашей стране (Рабо-

чая классификация муковисцидоза. Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000) и международный опыт классификации МВ:

Ввиду общности патогенетических механизмов, проявления заболевания у детей и взрослых принципиально не отличаются, и популяция пациентов также представляет собой неоднородную группу, среди них имеются пациенты как с малосимптомным течением МВ, так и с ярко выраженными клиническими признаками заболевания. При этом, можно выделить некоторые особенности, характерные в большей степени для взрослых пациентов с МВ.

В клинической картине с возрастом преобладающее значение принимает патология бронхолегочной системы, с нарастанием явлений хронического гнойно-обструктивного бронхита с распространенными бронхоэктазами. Существенный вклад в ухудшение состояния дыхательной системы вносит тот факт, что у взрослых пациентов отмечается более частое по сравнению с детским возрастом инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa*, а также *V. Serratia* [15; 3].

Одним из значимых критериев выживаемости у взрослых больных МВ является нутритивный статус. Показано, что при снижении индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м² риск смерти увеличивается в 1,42 раза. При наблюдении взрослых пациентов с МВ необходимо помнить о возможности явления алиментарного маразма в виде дефицита жира и белковой недостаточности даже на фоне нормальных значений массовых параметров [17]. Измерение ИМТ и контроль за его динамикой необходим для адекватной оценки степени тяжести заболевания и определения прогноза МВ.

Как уже отмечалось, большинство вопросов с развитием тяжелых осложнений МВ и смертности пациентов передвинулось на взрослый возраст и является сферой ответственности службы помощи взрослым больным МВ. У специалистов взрослого центра МВ для работы с такими пациентами имеется больше ресурсов, знаний и возможности стационарного обеспечения и межсистемного взаимодействия. Также стоит обратить внимание и на разницу в финансировании взрослых и детских центров МВ, так как на взрослых пациентов требуется больше средств на лекарственное обеспечение и обследование. Это связано с тем, что часть препаратов рассчитыва-

ется на килограмм массы тела, к большинству традиционных антибактериальных препаратов развивается резистентность, растет количество осложнений у этих пациентов, что так же определяет необходимость своевременного перехода во взрослую сеть [28]. В связи с этим особое внимание должно быть обращено на момент перехода пациента из детской сети во взрослый центр МВ, а также на сотрудничество двух центров до начала перехода. Регулярные встречи бригад помощи и совместные протоколы сгладят процесс перехода для пациентов и минимизируют перемены в лечении. В РФ такой переход должен быть завершен к 18 годам, период с 16 до 18 лет является переходным. В практике Европейских стран переход детей с МВ в возрасте около 17–19 лет [52].

Одной из актуальных проблем, особенно при работе с пациентами подросткового и взрослого возраста является низкий уровень комплаенса, что характерно для всех хронических заболеваний в сравнении с острыми, а частые рецидивы дополнительно снижают уровень приверженности к лечению. Несмотря на усовершенствование системы лечения муковисцидоза, разработку новых эффективных лекарственных средств, соблюдение режима лечения остается одной из главных проблем для данных пациентов. По данным различных европейских исследований, проведенных на основании анализа электронных мониторингов, повторной выписки рецептов, соблюдение режима лечения находилось в интервале от 67% для пероральных антибиотиков до 31-53% для ингаляционных антибиотиков, 53-79% для муколитических средств и 41-72% для гипертонического солевого раствора [23]. Для преодоления данной проблемы европейскими специалистами (Alexandra L. Quinttner, Adrienne N. Alpern et al) наиболее эффективной признана пациент-центрированная интерактивная модель персонализированного и совместного лечения — соблюдения режима лечения. Итогом данной методики является совместно разработанное соглашение (поведенческий контракт), которое предусматривает схему лечения, устраивающую пациента, дает ему ощущение контроля и повышает приверженность лечебной программе [10]. Необходимо обеспечить непрерывное и последовательное лечение данных пациентов. Если состояние больного

стабильно, интервал между плановыми визитами не должен превышать 3 месяцев. Во время планового визита следует оценить правильность выполнения пациентом врачебных назначений, динамику его самочувствия, правильность проведения методик кинезитерапии, регулярно проводить обучение больного. Программа активного лечения взрослых больных должна быть направлена на уменьшение выраженности основных факторов риска летального исхода при МВ [11].

Еще одним важным аспектом жизни взрослых пациентов с МВ, который также стоит иметь в виду специалистам, занимающимся данными больными, является вопрос сексуального и репродуктивного здоровья. При условии достаточно интенсивной терапии, снижения выживаемости на фоне беременности у пациенток с МВ не происходит и, следовательно, при определенных условиях, она возможна. Хотя женщины с МВ имеют анатомически нормальные репродуктивные пути и нормальную половую функцию, несколько участков женских половых путей поражено дефектным белком CFTR. Лишь малая часть женщин (около 20%) имеет сниженную детородную функцию или бесплодие. Мужские половые пути наиболее чувствительны к мутации CFTR и около 94% мужчин с МВ бесплодны в связи с аномальным строением мезонефрического участка половых путей. Возможно наступление беременности с применением вспомогательных репродуктивных технологий (микрохирургическая аспирация сперматозоидов из эпидидимиса или семенника и оплодотворение ооцита *in vitro*) [12]. Для определения риска рождения ребенка, больного муковисцидозом, необходимо провести генетическое исследование будущего отца ребенка, так как в случае выявления у него мутации муковисцидоза, риск рождения больного ребенка составит 50%. Основными факторами, определяющими неблагоприятный прогноз для исхода беременности у больной муковисцидозом, являются:

- снижение ОФВ1 <60% от должного;
- низкий нутритивный статус пациентки, прибавление беременной в массу тела менее 4,5 кг; Необходимо учитывать возрастающие энергетические затраты беременной женщины (дополнительно около 300 ккал в сутки) и переводить пациентку на высококалорийную диету с продолжением заместительной ферментной терапии;
- легочная гипертензия;

– наиболее значимым фактором, который влияет на показатели выживаемости у женщин, по мнению некоторых исследователей является инфицирование дыхательных путей *Burkholderia cerasia*. При наличии одного из этих факторов сохранение беременности опасно для жизни матери и развития плода [69].

Особенности физиологической адаптации к беременности, увеличивающие нагрузку на системы дыхания, кровообращения, требующие увеличения энергетических затрат организма матери, определяют необходимость значительного расширения программы лечения этой группы больных. Во время беременности необходимо в большей степени использовать препараты, вводимые ингаляционным путем. Лечение сферическими ферментами необходимо продолжить, увеличив дозу, соответственно возросшему калоражу пищи. Важным является продолжение кинезитерапии, однако физическая нагрузка не должна быть максимальной, так как на фоне понижения функционального объема легких и повышения потребления кислорода существует опасность развития кислородного голодания для плода. Роды следует вести через естественные родовые пути. При проведении кесарева сечения высок риск инфекционных осложнений, нарушения бронхиального дренажа и усиления бронхиальной обструкции. Необходимость ведения родов путем кесарева сечения возникает при наличии спонтанного пневмоторакса в анамнезе, дыхательной недостаточности со снижением сатурации ниже 92%, показателей функции внешнего дыхания менее 50% от должных величин [12].

Наблюдение взрослых пациентов с муковисцидозом требует особого подхода в виду ухудшения с возрастом показателей легочной функции, присоединения атипичных инфекций, развития межсистемных осложнений. У пациентов с возрастом появляются новые аспекты жизни (вопросы репродуктивной функции, эмоциональные и социальные особенности), которые требуют особого внимания и правильного подхода от специалистов взрослого центра муковисцидоза, что определяет важность своевременного перехода пациента из детской сети и необходимость понимания взрослыми специалистами специфики данного заболевания у взрослой группы пациентов.

Некоторые осложнения муковисцидоза у пациентов взрослого возраста. Несмотря на все достижения в лечении и наблюдении пациентов с МВ, с возрастом отмечается

увеличение частоты специфических для взрослого возраста осложнений, таких как пневмоторакс, МЗСД, остеопороз, присоединение грибковой флоры [4; 7].

Остеопороз (или «болезни кости при МВ» по определению согласительной комиссии по Европейскому консенсусу) – осложнение МВ, частота которого у взрослых пациентов увеличивается до 50-75% по сравнению с детской популяцией (20-50%). Может рассматриваться как неотъемлемое осложнение МВ, ассоциированное с взрослением пациентов [41]. К развитию данного осложнения, учитывая специфику пациентов с МВ, может приводить целый ряд факторов, таких как: повышение костной резорбции на фоне иммунологических нарушений, вызванных хроническим воспалительным процессом; недостаток витамина D, витамина К, кальция, не скорректированный дополнительным его приемом; недостаточный набор костной массы в детском и подростковом возрасте; низкие показатели индекса массы тела; в ряде случаев некоторая задержка полового созревания; получение кортикостероидной терапии; МЗСД; гиподинамия; посттрансплантационное развитие, в том числе на фоне иммуносупрессивной терапии; гипоксия и гиперкапния на фоне хронической дыхательной недостаточности [37; 31]. Спорным является влияние генетического профиля и роли мутаций в гене CFTR на развитие остеопороза [66]. Клиническая картина остеопороза при МВ сходна с классическими проявлениями данного заболевания и включает в себя переломы, развивающиеся при незначительной травме, неспецифические боли, с локализацией в области поясничного отдела позвоночника, уменьшающиеся в положении лежа.

Еще одним осложнением МВ, частота которого у пациентов старше 18 лет выше, чем у детей и подростков, является пневмоторакс. Данное состояние развивается при наличии эмфизематозного вздутия легких из-за разрыва субплевральных булл. Вероятность его развития обусловлена не только возрастом пациента, но и состоянием бронхолегочной системы, контроля ее лечения. Чаще всего пневмоторакс возникает у пациентов со следующими анамнестическими данными: более выраженными обструктивными нарушениями (около 75% пациентов с развившимся пневмотораксом имели ОФВ1 менее 40% от должного), наличием хронической синегнойной

инфекции, хронического инфицирования *Burkholderia cepacia*, высеваем из мокроты пациента *Aspergillus spp.* или развитием АБЛА, получением энтерального питания, предшествующим массивным кровохарканьем [65]. Структурное ухудшение и изменение динамики воздушного потока в легких больных МВ рассматриваются в качестве основных предрасполагающих факторов, но кроме того использование препаратов в ингаляционной форме и неинвазивной вентиляции с положительным давлением также может увеличить риск пневмоторакса. Эпизод пневмоторакса является неблагоприятным прогностическим фактором, увеличивает риск летального исхода в течение 24-30 месяцев после его развития, существенно ухудшает функциональные показатели, рецидив возможен в 50-70 % случаев [64]. В 2003, а затем и в 2010 годах British Thoracic Society опубликовало руководство по ведению пациентов МВ с пневмотораксом и не отделяла лечебную тактику от подобных пациентов без МВ. Было предложено применение хирургического вмешательства (плеврэктоми) даже после первого эпизода у пациентов с большим объемом воздуха в плевральной полости и при рецидиве данного осложнения. Для пациентов с небольшим объемом пневмоторакса, с бессимптомным течением возможна выжидательная тактика или дренирование плевральной полости [42]. При этом специалисты, проводящие легочную трансплантацию у пациентов с МВ отмечают проведение химического плевродеза и плеврэктоми в анамнезе, как неблагоприятные факторы для возможности будущей трансплантации, говоря о необходимости более щадящего подхода с использованием дренирования плевральной полости с медленным расправлением легкого и об индивидуальном подходе к каждому случаю [59].

Муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (МЗСД) является поздним осложнением МВ, развивающимся вследствие нарушения структуры островков Лангерганса поджелудочной железы, возникающего за счет фиброза и жирового перерождения железы, вследствие чего присоединяется ее эндокринная недостаточность. Частота сахарного диабета при МВ колеблется от 2,5 до 32 %, при этом отмечается увеличение встречаемости с возрастом пациентов [45; 58]. Первыми проявлениями МЗСД у пациента может быть появление полидипсии,

полиурии и потери веса. Возможен дебют сахарного диабета при обострении основного заболевания, на фоне кортикостероидной терапии, при высокоуглеводной нутритивной поддержке, беременности [47]. Для пациентов с МЗСД не очень характерны микроциркуляторные осложнения, но течение сахарного диабета и уровень глюкозы коррелируют с ухудшением показателей легочной функции и продолжительностью жизни пациентов [14]. В терапии пациентов с МЗСД можно отметить несколько основных принципов: неприемлемость диетических рекомендаций [69]; достижение целевых уровней гликемии за счет подбора доз инсулина; применение сахароснижающих препаратов не рекомендовано [38].

Одним из специфических для МВ осложнений, с большей частотой встречающихся у пациентов старше 18 лет является аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) – обусловленное гиперчувствительностью к *Aspergillus* spp. заболевание легких, которое осложняет течение фоновой патологии и способствует прогрессированию дыхательной недостаточности [33]. По данным национального регистра Российской Федерации в 2014г. частота АБЛА составила 1,4%, в том числе у взрослых пациентов 2,3% [21]. Пациенты с муковисцидозом подвержены высокому риску развития поражений, вызванных грибами рода *Aspergillus* в связи с нарушением мукоцилиарного клиренса и длительным нахождением ингалированных спор *Aspergillus* spp. в дыхательных путях пациента, а также с тем, что густая слизь дыхательных путей пациентов с МВ является идеальной средой для размножения грибковых клеток [53; 35]. Классическая картина АБЛА (появление инфильтратов в легких, бронхоэктазов, формирование фиброзных изменений, боли в грудной клетке, бронхообструктивный синдром, лихорадка, кровохарканье, продуктивный кашель с темными слизистыми пробками в мокроте, свистящие хрипы в легких при аускультации) совпадают с проявлениями обострения бронхолегочного процесса при муковисцидозе, что может затруднить диагностику данного осложнения у пациентов с МВ [32; 39]. Лечение пациентов с АБЛА и МВ также представляет определенную сложность и отличается от подхода к терапии АБЛА без МВ. Глюкокортикостероиды (ГКС), являющиеся важнейшим элементом в лечении АБЛА, могут быть опасны у больных МВ из-за риска обострения инфекционного процесса и усиления роста грибковой флоры. Решение, по мнению

ряда авторов, заключается в использовании ГКС при выявлении высокого уровня IgE, выраженном бронхообструктивном синдроме, а также в применении пульс-терапии ГКС и использовании препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой [1; 34]. Роль антимикотических средств в лечении АБЛА не до конца определена, у пациентов с МВ препаратом выбора является вариконазол, благодаря своим водорастворимым свойствам, хорошей переносимости и его положительному влиянию на динамику бронхообструктивного синдрома [36; 70]. При этом, часто встречающаяся у пациентов колонизация дыхательных путей грибами рода *Aspergillus* с данным рядом ученых не коррелирует с развитием АБЛА или других проявлений аспергиллеза, и лечение при высева *Aspergillus* из мокроты пациентов не рекомендовано [62].

Высокой частотой встречаемости во взрослой популяции характеризуется такое осложнение МВ, как синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО) (эквивалент мекониевого илеуса). Он встречается у 2% детей младше 5 лет, у 27% больных в возрасте старше 30 лет, 7-15% больных всех возрастов [55]. СДИО определяют как: сочетание боли в животе, пальпируемой увеличенной слепой кишки, частичной или полной обтурации вязким кишечным содержимым илеоцекального отдела кишечника [46]. При нетяжелом состоянии хороший эффект могут оказать лактулоза и/или N-ацетилцистеин, назначаемые через рот 2-3 раза в день. Тяжелая обструкция с развитием полного варианта СДИО является показанием к госпитализации, тщательному наблюдению за электролитным и водным балансом, проведению высокоосмолярных клизм. В России для подобных клизм используется 20% раствор N-ацетилцистеина, зарубежными авторами рекомендовано использование полиэтиленгликоля. Полное очищение кишечника от фекальных масс может потребовать нескольких дней; хирургическое вмешательство следует предпринимать только в случаях необратимой обструкции. [57; 15; 14].

Развитие осложнений являются неотъемлемой составляющей взросления пациентов с муковисцидозом. Учитывая полиорганный характер поражений при данном заболевании, междисциплинарный подход в работе с данными пациентами необходим, особенно при развитии осложнений. Часть из них являются потенциально угрожающими жизни пациента и требуют принятия экстренных мер, в том числе хирургического

вмешательства, что объясняет необходимость понимания природы данных состояний, клинических проявлений, методов профилактики и лечения.

Таким образом, существующие подходы к диагностике осложнений муковисцидоза у взрослых пациентов основаны на стандартах Европейского общества муковисцидоза и на собственном опыте работы детских центров муковисцидоза. Незначительные различия в отечественном и европейских подходах в диспансерном наблюдении пациентов и выявлении осложнений

включаются в различной доступности высокотехнологических методов обследования для всех центров муковисцидоза.

Сложности выявления осложнений у взрослых пациентов с муковисцидозом обусловлены спецификой течения заболевания, затрудняющей проведения дифференциальной диагностики между проявлениями и осложнениями заболевания и в ряде случаев с недостатком знаний о возможности развития подобных осложнений и диагностической тактике, что отражено в приведенных клинических примерах.

Список литературы

1. Аллергический бронхолегочный аспергиллез у больных муковисцидозом в северо-западном регионе: клинические случаи и обзор литературы / Козлова Я.И. [и др.]// Проблемы медицинской микологии. -2015. -7(4). – с.25-28.
2. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике (методические рекомендации)/ И.А. Скрипникова [и др.]// Остеопороз и остеопатии. -2010. -2. - с.23-34.
3. Выживаемость больных муковисцидозом в течение 5 и 10 лет с момента инфицированности респираторного тракта различной грамотрицательной флорой/ С.А. Красовский [и др.]// Сб. трудов XXV Нац. конгр. по болезням органов дыхания, Москва, 13–16 октября 2015 г., под ред. акад. А.Г. Чучалина. М.: Ди-зайнПресс. - 2015. -С. 127.
4. Генетические маркеры нарушений углеводного обмена у взрослых больных муковисцидозом и влияние данных нарушений на течение муковисцидоза/ В.А. Самойленко [и др.]// Вестник современной клинической медицины. -2014. -7(3). -с.24-31.
5. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность терапии у детей с муковисцидозом/ О.И. Симонова [и др.]// Вопросы современной педиатрии. -2012. - №11(2). -с.1-7.
6. Значение неонатального скрининга в ранней диагностике муковисцидоза/ В.Д. Шерман [и др.]//Сборник тезисов XII Национальный конгресса с международным участием «Актуальные проблемы муковисцидоза». -2015 -с.91-92.
7. Интенсивная терапия при муковисцидозе у взрослых / С.Н. Авдеев// Пульмонология. - 2001. -3. с.87–99.
8. Клинические рекомендации «Алгоритмы медицинской помощи больным сахарным диабетом» 7-й вып./ под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. -2015. -с.112.
9. Клинические рекомендации по лечению спонтанного пневмоторакса /К.Г. Жестков [и др.]. - СПб., 2014.
10. Медицинские вопросы и проблемы подростков, больных муковисцидозом/ под ред. Carlo Castellani. -СПб, 2015. -160 с.
11. Муковисцидоз взрослых — особенности ведения / Е.Л. Амелина [и др.]// Пульмонология. -2006. -прилож. -с. 30-39.
12. Муковисцидоз и беременность /Е.Л. Амелина [и др.]// Гинекология. -2009. -3. -с. 40-43.
13. Муковисцидоз как модель успешной борьбы с наследственными болезнями в России / Е.К. Гинтер [и др.]// Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее: сб. тез. XI Нац. конгр., Москва, 24–25 мая 2013 г. Медико-генетический науч. центр Рос. АМН;. М. -2013. -С. 4–5
14. Муковисцидоз. / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. -М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». -2014. - 672 с.
15. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации/ Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская. - М.: Медико-генетический научный центр РАМН. -2011. -92 с.
16. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / координаторы: Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов. -М. -2016. - с.13.
17. Недостаточность питания у взрослых, больных муковисцидозом / Л.С. Орешко [и др.]// Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее: сб. тез. XI Нац. конгр., Москва, 24–25 мая 2013 г. / Медико-генетический науч. центр Рос. АМН; ред. Е.К. Гинтер. М. -2013. - с. 64–65.
18. Организация профилактики муковисцидоза и помощи больным муковисцидозом в Саратовской области /Е.А. Сироткин [и др.]// Материалы X национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». - 2011 г. -76 с.
19. Особенности фенотипа больных при поздней манифестации муковисцидоза/ Т.Е. Гембицкая [и др.]// Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее: сб. тез. XI Нац. конгр., Москва, 24–25 мая 2013 г. / Медико-генетический науч. центр Рос. АМН.М. -2013. -с.13–14.

20. Проблемы организации и совершенствования медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом в России на современном этапе / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская [и др.]// Материалы X национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». -2010. - с.4-9;
21. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации за 2014 год/ под ред. Капранова Н.И., Чучалина А.Г. -М.: «МЕДПРАКТИКА-М», 2015. -64 с.
22. Результаты неонатального скрининга на муковисцидоз в Пермском крае/ Н.Б. Мерзлова [и др.]// Сборник тезисов XII Национальный конгресса с международным участием «Актуальные проблемы муковисцидоза». – 2015. - с.57
23. Совпадающее с болезнью поведение взрослых с муковисцидозом / В.М. Ялтонский [и др.]// Национальный психологический журнал. -2014. -3(15): с. 56-61.
24. Современная диагностика, терапия и социальная адаптация больных муковисцидозом в Российской Федерации/ Н. И. Капранов [и др.]// Педиатрия. – 2014. – 4. – с. 6-11.
25. Современное состояние проблемы муковисцидоза, перспективы лечения/ Т.Е., Гембицкая, Л.А. Желенина [и др.]// Новые Санкт-Петербург. врач. Ведомости. -2000. -№3. -с. 54-58.
26. Тактика ведения взрослых больных муковисцидозом/ С.А Красовский, Е.Л. Амелина [и др.]// Клиницист. -2006. - № 1. - с.33-37.
27. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом)/ А.А. Баранов [и др.], 2015.
28. Финансовое обеспечение работы специализированного центра помощи больным муковисцидозом в Самарской области/ О.О. Галахова [и др.]// Материалы X национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». -2011. -с.99-100.
29. Эффективность неонатального скрининга на муковисцидоз в Краснодарском крае/ Т.А.Голыхина [и др.]// Сборник тезисов XII Национальный конгресса с международным участием «Актуальные проблемы муковисцидоза». -2015 -с.37.
30. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period/ P.L. Shah [et al.]// Respiration. - 2001.-№68.- pp.160–4.
31. A roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis /A.P. Gore [et al.]// J Osteoporos. -2010.
32. Allergic bronchopulmonary aspergillosis /Agarwal R. [et al.]// Chest. -2009. -135. -pp.805-826.
33. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and related allergic syndromes / Hogan C., Denning D.W. [et al.]// Semin. Respir. Crit. Care Med. - 2011. - 32. -pp.682-692.
34. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis - state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference/ D.A Stevens [et al.]// Clin Infect Dis. -2003. -37(3). - pp.225-64.
35. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patient with cystic fibrosis – a case report / M.D. Ionescu [et al.]// Maedica (Buchar). -2014. -9. - pp.387–390.
36. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma /P.A. Wark [et al.]//Cochrane Database Syst Rev., 2004.
37. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies/ J. Jacquot [et al.]// Osteoporos Int. -2016. -27(4). -pp.401-12.
38. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis–Related Diabetes/ A. Moran [et al.]// Diabetes Care. -2010. -33(12). -2697-2708.
39. Clinical manifestations and natural history of allergic bronchopulmonary aspergillosis/ A. Chakrabarti [et al.] // Springer. -2010 -pp.707-724.
40. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice / C. Castellani, H. Cuppens [et al.]// J Cyst Fibr. -2008. -№8.- pp.179–196.
41. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis/ Aris RM [et al.]// J. Clin. Endocrinol. Metab. -2005. -90(3). -p.188-96.
42. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax/ P.A. Flume [et al.]// Am J Respir Crit Care Med. -2010. -182. -pp.298–306.
43. Cystic fibrosis. The metabolic and molecular bases of inherited disease / M.J. Welsh [et al.] // 8th ed. New York: McGraw-Hill. - 2001. - pp. 21–88.
44. Cystic fibrosis/ M. Hodson, D. Geddes. -Bush A London: Hodder Arnold, 2007. - p. 503.
45. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: etiology, evaluation, and management/ D. Fischman [et al.]// Endocr. Pract. – 2008. –14 (9). – pp.1169-1179.
46. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS/ R.H. Houwen [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. -2010. - 50(38)–p.42.
47. Diagnosis and management of cystic fibrosis-related diabetes in adults/ G. Richards [et al.]// Nurs Stand. – 2009. –23(29). – pp.35-39.
48. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis/ Wallis C. [et al.]// Disorders of the Respiratory Tract in Children. -7th ed. Saunders Elsevier. – 2006.
49. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis/ K. Paul [et al.]// Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2004. -№169. - 712–25.
50. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines /I. Sermet-Gaudelus [et al.]// J Cyst Fibr. -2011. -10(2). -p.16-23.
51. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines/ R. Smyth [et al.]//Cyst Fibrosis. -2014. -13. -pp.23–S42.
52. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre/

- S. Conway [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. - 2014. - №13. -p.7-26.
53. Fungi in the cystic fibrosis lung: Bystanders or pathogens /S.H. Chotirmall [et al.]// Int J Biochem Cell Biol. -2014. – 52. -pp.161–173.
54. Genotype and phenotype in cystic fibrosis/ Zielenski J. [et al.]// Respiration. – 2000. – V. 67(2). – p. 117-133.
55. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients/ Colombo C. [et al.]// J Cyst Fibros. – 2011. -10(2). -pp.24–8.
56. Interactions between secondhand smoke and genes that affect cystic fibrosis lung disease // J. Collaco. [et al.]// JAMA. -2008. -Vol. 299(4). -pp. 417-424.
57. Intestinal Obstruction Syndromes in Cystic Fibrosis: Meconium Ileus, Distal Intestinal Obstruction Syndrome, and Constipation //H.P. van der Doef [et al.]// Current Gastroenterology Reports. -2011. -13(3). -265-270.
58. Living with cystic fibrosis-related diabetes or type 1 diabetes mellitus: a comparative study exploring health-related quality of life and patients' reported experiences of hypoglycaemia/ S. Tierney [et al.] // Chronic Illn. – 2008. –4 (4). – pp.278-288.
59. Lung transplantation in cystic fibrosis/ R.L. Rosenblatt [et al.]// Respir Care . -2009. -54. - pp.777-86.
60. Management of cystic fibrosis-related diabetes. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working. Group Cystic Fibrosis Trust/ K. Mohan [et al.]// Pediatr Pulmonol. -2004. 43. -p. 642-7.
61. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas / N. Ahmed., M. Corey [et al.]// Gut. – 2003. – V. 52. – p.1152-1164.
62. Multi-Country Estimate of Different Manifestations of Aspergillosis in Cystic Fibrosis /A. Joanne [et al.]// PLOS ONE. -2014 -9 (6). -pp.1-11.
63. Patients with cystic fibrosis and normoglycemia exhibit diabetic glucose tolerance during pulmonary exacerbation / N. M. Nezer [et al.]// J. Cystic Fibrosis. – 2010. – 9. – pp.199–204.
64. Pneumothorax in cystic fibrosis / I.P. Kioumis [et al.]//J Thorac Dis. -2014. -6(4). -pp.480-487.
65. Pneumothorax in cystic fibrosis/ Flume P.A., [et al.]//Chest. -2005. -128. -pp.720–8.
66. Reduced bone density in cystic fibrosis: $\Delta F508$ mutation is an independent risk factor/ S.J. King [et al.]// Eur Respir J. -2005. -25(1). -pp.54-61.
67. Standards of care for patients with cystic fibrosis: European consensus /E. Kerem [et al.]// Journal Cystic Fibrosis. -2005. -4. -7-26;
68. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis/ C.H. Goss, G.D.Rubinfeld [et al.]// Chest. -2003. -124(4). -pp. 1460–8.
69. Traditional medicine in management of type 2 diabetes mellitus/ S.I. Rizvi. [et al.]// J. Diabetes Res. – 2013. - Jul 24. -p.189
70. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization/ L. Chishimba [et al.]// Asthma. -2012. -49. -pp.423-33.

Поступила в редакцию 12.06.2017

Сведения об авторе:

Зинченко Ю.С. - ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, E-Mail: starshinova_777@mail.ru.