

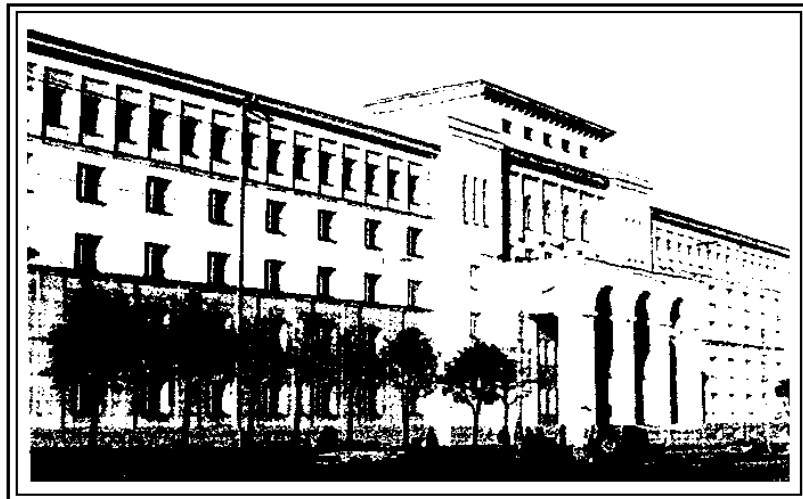
ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 19, №1*

2020



УДК 616.11.9+616-056.7+616-053.2

14.01.04 Внутренние болезни

**МУКОВИСЦИДОЗ: ОТ ДИАГНОСТИКИ ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ.  
РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ****© Пунин А.А., Бекезин В.В., Молотков А.О., Тряпышко А.А., Петрунина Н.Е.,  
Пунина А.А., Шувалов А.Д.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Разбор клинического случая пациентки N., 1995 г.р., с диагнозом «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелое течение», от постановки диагноза до трансплантации легких. Обмен опытом ведения пациентов с муковисцидозом между педиатрами, терапевтами, пульмонологами по вопросам ранней диагностики и преемственности.

**Методика.** Комплексное исследование и ретроспективный анализ материалов истории болезни, амбулаторной карты, результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентки с легочно-кишечной формой муковисцидоза.

**Результаты.** В демонстрируемом клиническом случае пациентка с детского возраста страдает смешанной формой муковисцидоза. В течение нескольких лет подтвердить предполагаемый диагноз не представлялось возможным: потовая проба, «золотой стандарт» диагностики, оставалась сомнительной. Однако, исходя из характерной клинической картины, необходимая базисная терапия была назначена. После внедрения молекулярно-генетических методов исследования, с помощью ДНК-диагностики, были обнаружены «тяжелые» мутации в гене CFTR и диагноз муковисцидоза был подтвержден. Несмотря на своевременно начатое лечение, заболевание прогрессировало, тяжесть состояния пациентки усугублялась, непрерывные пневмонии требовали частых госпитализаций, появилось кровохарканье, постоянная малопоточная кислородотерапия не компенсировала проявления дыхательной недостаточности, нарастала кахексия, в связи с чем в возрасте 24-х лет была выполнена двусторонняя трансплантация легких. В настоящее время состояние значительно улучшилось, устранены явления дыхательной недостаточности, прекратились инфекционные обострения, и пациентка вернулась к активной жизни.

**Заключение.** Таким образом, на примере сложного для диагностики и лечения клинического случая, завершившегося успешной трансплантацией легких и стабилизацией состояния пациентки, показана необходимость совместной преемственной работы педиатров, терапевтов, пульмонологов и хирургов-трансплантологов для помощи больным, страдающим муковисцидозом.

*Ключевые слова:* муковисцидоз, неонатальный скрининг, потовая проба, трансплантация легких

CYSTIC FIBROSIS: FROM DIAGNOSIS TO LUNG TRANSPLANTATION. CLINICAL CASE REPORT  
Punin A.A., Bekesin V.V., Molotkov A.O., Tryapysheko A.A., Petrunina N.E., Punina A.A.,  
Shuvalov A.D.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

*Abstract*

**Objective.** Analysis of the clinical case of patient N, born in 1995, with the diagnosis of cystic fibrosis, pulmonary-intestinal form, severe course, from diagnosis to lung transplantation. Exchange of experience in management of patients with cystic fibrosis between pediatricians, therapists, pulmonologists.

**Methods.** Comprehensive study and retrospective analysis of case history materials, outpatient card, the results of clinical, laboratory and instrumental methods of examination of patient N.

**Results.** In the demonstrated clinical case, the patient from childhood suffers from a mixed form of cystic fibrosis. For several years, it was not possible to confirm the proposed diagnosis: a sweat test, the “gold standard” of diagnosis, stayed borderline. However, based on the characteristic clinical picture, the necessary basic therapy was prescribed. After the appearance of molecular genetic methods, using DNA diagnostics, “severe” mutations in the CFTR gene were detected – the diagnosis was confirmed. Despite the well-timed and adequate treatment, the disease was progressing, the condition of the girl was

worsening. The question about lung transplantation was raised – the only way to save the lives of patients with cystic fibrosis. At the age of 24 years, due to severe decompensation of the respiratory system, the patient successfully underwent bilateral lung transplantation. Currently, the condition of the girl is regarded satisfactory.

**Conclusion.** Thus, the example of the clinical case that is difficult to diagnose and treat, resulting in successful lung transplantation and stabilization of the patient's condition, shows the need for joint successive work by pediatricians, therapists and transplant surgeons to help as many patients as possible with cystic fibrosis.

*Keywords:* cystic fibrosis, newborn screening, sweat test, lung transplantation

## Введение

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз – это ауtosомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желёз, а также жизненно важных органов и систем [3]. Несмотря на то, что заболевание было описано и принято отдельной нозологией еще в 1938 г., МВ остается серьезной проблемой современной пульмонологии и педиатрии, что связано с отсутствием патогенетической терапии, значительным снижением качества и продолжительности жизни таких больных. В РФ распространенность МВ в среднем составляет 1:10000 новорожденных [3]. В основе развития заболевания лежит мутация гена, который расположен в длинном плече 7 хромосомы и отвечает за синтез белка CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) – трансмембранного регулятора МВ. Носителями мутантного гена являются 4% населения РФ [1]. CFTR-белок функционирует как цАМФ-зависимый канал для ионов хлора в клеточных стенках. Мутации приводят к нарушению транспорта электролитов через мембраны эпителиальных клеток, что сопровождается секрецией густой слизи и закупоркой выводящих протоков различных желез. В зависимости от клинической формы заболевания необратимые изменения затрагивают органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу и мочеполовую систему.

Ранее МВ считался болезнью исключительно детского возраста, но, в связи с появлением многокомпонентной терапии, развитием трансплантологии и появлением неонатального скрининга [4], продолжительность жизни таких пациентов существенно возросла, и на данный момент число взрослых пациентов с таким диагнозом превалирует над числом пациентов детского возраста. Однако до сих пор единственным способом сохранения жизни пациентов с МВ является трансплантация донорских органов.

В демонстрируемом клиническом случае пациентка с детского возраста страдает смешанной формой МВ. На 24 году жизни, в связи с выраженной декомпенсацией органов дыхания, пациентке была успешно проведена двусторонняя трансплантация легких в условиях центральной вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Цель – разбор клинического случая пациентки N., 1995 г.р., с диагнозом «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелое течение», от постановки диагноза до трансплантации легких. Обмен опытом ведения пациентов с МВ между педиатрами, терапевтами, пульмонологами.

## Методика

Комплексное исследование и ретроспективный анализ материалов истории болезни, амбулаторной карты, результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентки N., 1995 г.р., с диагнозом «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелое течение».

## Результаты наблюдения и их обсуждение

Пациентка N. родилась в марте 1995 г. от первой беременности, протекавшей с токсикозом первой половины, угрозой невынашивания. Во втором триместре мать перенесла грипп. Ребенок родился с задержкой внутриутробного развития, масса тела при рождении – 2610 г, длина – 51 см. Первое обращение за медицинской помощью в Поликлинику №3 ОГБУЗ «Детская клиническая больница (ДКБ)» г. Смоленска было зафиксировано 27.11.1995 г., с жалобами на малопродуктивный кашель,

жирный стул, снижение аппетита и беспокойство ребенка. При осмотре было выявлено: снижение трофики ребенка, при аускультации – жесткое дыхание, разнокалиберные влажные хрипы. На основании этих данных был выставлен диагноз: «Острый бронхит, бронхопневмония?». Назначено лечение: ампициллин 150 мг 3 раза в день внутримышечно, супрастин 5 мг 3 раза в день, «Стоптуссин» 8 капель 3 раза в день.

На 04.12.1995 г. жалобы сохраняются, общее состояние ребенка ухудшается, девочку госпитализируют в ОГБУЗ ДКБ №1 г. Смоленска, где впервые был заподозрен диагноз «Муковисцидоз». 11.12.1995 г. была проведена потовая проба с результатом 48,8 ммоль/л (проба сомнительная). Стимуляция потоотделения и сбор пота осуществлялся путем электрофореза с пилокарпином (метод Гибсона-Кука). Таким образом, диагноз МВ не подтвердился. Согласно литературным данным, пограничные результаты потового теста могут быть связаны с рядом причин: ошибкой медицинского персонала и неправильной подготовкой к пробе, носительством «мягких» мутаций при кистозном фиброзе, а также с индивидуальными особенностями организма [1]. Сомнительная потовая проба не исключает диагноза МВ, а служит предпосылкой для проведения дополнительных методов исследования (ДНК-диагностики) или повторных потовых тестов.

С июня 1996 г. (возраст пациентки N – 1 год 3 месяца) начались частые затяжные пневмонии, трудно поддающиеся лечению, с симптомами выраженной одышки, малопродуктивного кашля. Кроме того, была выявлена задержка физического развития и трофики ребенка. На основании данных амбулаторной карты ОГБУЗ ДКБ Поликлиника №3 ребенок был отнесен к группе часто болеющих детей (ЧБД). Так, за период 1995-1996 гг. (первый год жизни) девочка перенесла 9 острых респираторных заболеваний, которые в большинстве случаев осложнились присоединением вторичной инфекции и требовали соответствующей антибактериальной терапии.

Следующим этапом развития заболевания явилась госпитализация ребенка в ОГБУЗ ДКБ №1 в июне 1998 г. с явлениями правосторонней долевой пневмонии и диспепсическими расстройствами. Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования: рентгенография органов грудной клетки (ОГК) – деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, утолщение стенок бронхов верхней доли, интенсивное гомогенное затемнение в средней доле справа; посев мокроты – *Staphylococcus Aureus*  $5,6 \times 10^3$ ; функция внешнего дыхания (ФВД) – жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 33%, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) 44% (+2), индекс Тиффно 91 %; при эхокардиографии (эхоКГ) – признаки пролапса митрального клапана 1 степени, митральная регургитация 1 степени, диастолическая дисфункция левого желудочка по 1 типу, диастолическая дисфункция правого желудочка по 1 типу, значительная легочная гипертензия; копрограмма – стеаторея, снижение протеолитической активности кала; УЗИ органов брюшной полости и печени: УЗ-признаки диффузных изменений поджелудочной железы. На основании клинических симптомов и результатов инструментально-лабораторного исследования диагноз «Муковисцидоз» казался наиболее вероятным. В связи с чем был проведен повторно потовый тест с помощью анализатора MascoDuct: хлориды пота – 79 ммоль/л. Проба считается положительной при уровне ионов хлора более 80 ммоль/л [3], таким образом, диагноз «Муковисцидоз» вновь не был подтвержден.

Критериями постановки диагноза являются: положительная потовая проба и/или две мутации CFTR, вызывающие МВ, и неонатальная гипертрипсиногенемия или характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной флоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия (диагностические критерии МВ ECFS (European Cystic Fibrosis Society, 2013) [1].

Несмотря на отсутствие достоверно подтвержденного диагноза, пациентка N состояла на диспансерном учете по МВ и получала адекватную базисную терапию – ацетилцистеин 50 мг 3 раза в день, сальбутамол (по потребности), креон (500 ЕД/кг), урсофальк (15 мг/кг в 3 приема). На фоне проводимой терапии состояние девочки улучшилось, отмечалась прибавка массы тела.

За период 1999-2000 гг. пациентка перенесла 4 раза острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), 2 раза грипп, 3 раза острый бронхит. Снова поставлен вопрос о постановке диагноза. Потовая проба была выполнена в сентябре 1999 г., результат – 74 ммоль/л. Диагноз муковисцидоз не подтвержден.

Следующая проба хлоридов пота произведена 05.02.2001 г. после очередной госпитализации в отделение ДКБ №1 с диагнозом «Грипп». Результат потовой пробы – 69 ммоль/л. Диагноз вновь не подтверждается, однако пациентка продолжает принимать базисную терапию, с 2002 г. идет в школу.

По данным амбулаторных карт за период 2001 – 2003 гг. девочка 3 раза перенесла ОРВИ, 2 раза лежала в стационаре с диагнозом: «Хронический бронхит, обострение», 1 раз болела гриппом и 1 раз гайморитом.

В 2003 г. после очередного сомнительного результата потовой пробы пациентку N направляют в Санкт-Петербург для проведения ДНК-диагностики МВ (возраст – 8 лет). Обнаружены две мутации в гене CFTR (F508del/2143delT), которые относятся к мутациям I и II класса (так называемые «тяжелые» мутации) [2]. На основании данных молекулярно-генетического исследования выставлен диагноз: «Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение». Была продолжена базисная терапия, назначено адекватное лечение при обострении заболевания – 7% р-р NaCl с гиалуроновой кислотой, антибактериальная терапия: сульперазон 2,0 в/в 2 раза в день + азитромицин 500 мг в/в 1 раз в день, увлажненный кислород, дорназа альфа (Пульмозим) через небулайзер, Креон, амброксол, дезинтоксикационная терапия. Пациентке рекомендовано ежемесячное наблюдение у врача-педиатра и пульмонолога.

Несмотря на проводимую терапию, пациентка ежегодно госпитализировалась в детский стационар с обострением дыхательных нарушений. Вопреки тяжелому течению заболевания, девочка продолжала обучение в школе, поступила в ВУЗ.

С 2014 г. – сахарный диабет 1 тип (целевой уровень HbA1c <6,5 %), обусловленный атрофией железистой ткани поджелудочной железы при МВ и развитием внутрисекреторной недостаточности. С этого периода пациентка находится на инсулинотерапии.

Значительное ухудшение состояния развивается в феврале 2015 г. (возраст – 19 лет). Пациентка N поступила в пульмонологическое отделение ОГБУЗ «Городская клиническая больница (ГКБ) №1» с жалобами на боль в грудной клетке при дыхании, кашель с трудноотделяемой мокротой, общую слабость, повышение температуры тела до 37,5<sup>0</sup>С. При осмотре терапевта приемного отделения: ЧДД 24/мин, АД 100/70 мм рт. ст., ЧСС 110 в минуту, сатурация O<sub>2</sub> 88%. Назначено: рентгенография ОГК, общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ. Результаты дополнительных методов обследования: общий анализ мочи – без изменений, общий анализ крови – выраженный лейкоцитоз (15,5×10<sup>9</sup>) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы – 14%), СОЭ – 52 мм/ч, ЭКГ – синусовая тахикардия. На рентгенограмме ОГК – двусторонняя полисегментарная пневмония. Заключение спиральной компьютерной томографии (СКТ) ОГК: Буллезно-кистозные просветления на верхушках легких. КТ-признаки муковисцидоза. Внутригрудная лимфаденопатия. На основании данных анамнеза, осмотра, лабораторных и инструментальных методов диагностики поставлен диагноз: «Двусторонняя полисегментарная пневмония у пациентки со смешанной формой муковисцидоза. Хроническое носительство *Pseudomonas aeruginosa*. Осложнения: ДН 2 степени. Сахарный диабет 1 тип».

Назначено лечение: антибактериальная терапия (сульперазон 2,0 в/в 2 раза в сутки + азитромицин 500 мг в/в 1 раз в сутки), увлажненный кислород, пульмозим через небулайзер, креон, амброксол, инсулин, дезинтоксикационная терапия. Однако на следующий день, несмотря на лечение, состояние пациентки ухудшается: одышка и кашель усиливаются, выраженная бледность кожных покровов, температура тела 38,0<sup>0</sup>С, ЧДД 29 /мин, ЧСС 124/мин, сатурация O<sub>2</sub> 83%. Пациентка переводится в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР). Во время пребывания в ОАР из мокроты выделена *Klebsiella pneumoniae*. С учетом чувствительности возбудителя проведена замена антибиотикотерапии на цефтазидим 6,0 в/в + амикацин 1,0 в/в. На фоне измененной терапии отмечается положительная динамика. После четырех суток пребывания в ОАР пациентка переводится в палату. На 9-е сутки состояние вновь ухудшается. Отмечается повышение температуры до 38,7<sup>0</sup>С, ЧДД 28/мин, ЧСС 121 в минуту, кашель с вязкой мокротой. После очередной замены антибактериальной терапии на меропенем 500 мг – в/в кап 3 раза в день + левофлоксацин 500 мг в/в кап в течение 2-х суток состояние улучшилось: уменьшились одышка и кашель, нормализовались температура тела и сатурация кислорода. На 22-е сутки пребывания выписана из стационара.

С апреля 2015 г. почти ежемесячно наблюдается развитие пневмотораксов с обеих сторон (более 10), требующих дренирование грудной клетки. С апреля 2017 г. – неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) в связи с гиперкапнией (рСО<sub>2</sub> до 87,8 мм рт. ст.). Поднимается вопрос о трансплантации легких. Пациентка N была направлена на консультацию в федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России). Из всех жизненных показаний к трансплантации легких (ОФВ<sub>1</sub> < 30% от должного, быстрое снижение ОФВ<sub>1</sub> несмотря на лечение, мальнутриция, женский пол, сахарный диабет, частые обострения с госпитализацией в ПИТ, увеличение потребности в антибактериальной терапии, повторные массивные легочные кровотечения, рецидивирующие пневмотораксы,

длительная кислородотерапия, хроническая гиперкапния) у пациентки отсутствовали только массивные легочные кровотечения. Проведение трансплантации легких было одобрено, но в связи с выраженным снижением нутритивного статуса (ИМТ 14,6 кг/ м<sup>2</sup>) операция была отложена до набора необходимой массы тела, а также подбора подходящих донорских органов. Пациентке было назначено: НИВЛ 10-16 часов в сутки, коррекции массы тела и белково-энергетического дефицита – установка гастростомы (пункционная гастростомия под гастроскопическим контролем). Пациентка 10 месяцев находилась на данной терапии в ожидании операции.

06.03.2018 г. была выполнена двусторонняя трансплантация легких в условиях центральной вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Ранний послеоперационный период прошел без особенностей. Пациентка была выписана на 21 сутки после операции. В настоящее время состояние пациентки стабильное, пациентка вернулась к активной жизни, и продолжает обучение по специальности.

## Заключение

Таким образом, на примере сложного для диагностики и лечения клинического случая пациентки с муковисцидозом, завершившегося успешной трансплантацией легких и стабилизацией состояния девочки, показана необходимость совместной преемственной работы педиатров, терапевтов, хирургов-трансплантологов для помощи как можно большему числу пациентов, страдающих кистозным фиброзом.

## Литература (references)

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. – Москва, 2016. – С. 15-17. [Kondrat'eva E.I., Kashirskaja N.Ju., Kapranov N.I. *Mukoviscidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapija*. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy. – Moscow, 2016. – P. 15-17. (in Russian)]
2. Орлов А.В., Симонова О.И., Рославцева Е.А., и др. Муковисцидоз (клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация). – СПб: СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. – С. 9-10. [Orlov A.V., Simonova O.I., Roslavceva E.A., i dr. *Mukoviscidoz (klinicheskaja kartina, diagnostika, lechenie, rehabilitacija, dispanserizacija)*. Cystic fibrosis (clinical picture, diagnosis, treatment, rehabilitation, medical examination. – St. Petersburg: WNSMU named after I.I. Mechnikova, 2014. – P. 9-10. (in Russian)]
3. Союз педиатров России. Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей. Клинические рекомендации. – 2016. – С. 6-10. [Sojuz pediatrov Rossii. *Kistozyj fibroz (mukoviscidoz) u detej. Klinicheskie rekomendacii*. Cystic fibrosis in children. Clinical recommendations. – 2016. – P. 6-10. (in Russian)]
4. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., и др. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ // Медицинская генетика. – 2013. – С. 24-29. [Sherman V.D., Kapranov N.I., Kashirskaja N.Ju., i dr. *Medicinskaja genetika*. Medical Genetics. – 2013. – P. 24-29. (in Russian)]

## Информация об авторах

Пунин Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: 001e316@mail.ru

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: smolenskbvv@yandex.ru

Молотков Артем Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: artem-new@mail.ru

Тряпшишко Андрей Андреевич – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: dron9412@yandex.ru

Петрунина Наталья Евгеньевна – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: natali-enott@yandex.ru

Пунина Анна Александровна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: apunina@mail.ru

Шувалов Александр Дмитриевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Email: sanev2000@mail.ru