



РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА
Информационно-библиографический отдел



МУКОВИСЦИДОЗ: патогенез, диагностика и терапия

Библиографический обзор

Муковисцидоз (кистозный фиброз, МВ) – аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем. Распространенность МВ в России составляет 1:9000 новорожденных. Болезнь охватывает весь организм, но больше всего страдают дыхательная система и поджелудочная железа. Лечение заболевания долгое время ограничивалось снятием симптомов с использованием нутритивной поддержки, методов очистки дыхательных путей и антибиотиков для подавления инфекции дыхательных путей. В 2006 году МВ был добавлен в неонатальный скрининг, что позволило выявлять заболевание на ранней стадии развития. В марте 2024 года была запущена диагностическая программа расширенного генотипирования пациентов с МВ, которая направлена на определение точного генотипа пациента для подбора персонализированной терапии. Благодаря ранней диагностике и современным методам лечения, дети с МВ смогут вести полноценную жизнь, реализовывать свои мечты и желания.

Республиканская научная медицинская библиотека, в преддверии Международного дня борьбы с муковисцидозом (8 сентября) и в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения ДНР от 17.04.2024 № 697 «О взаимодействии с Фондом поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра», подготовила библиографический обзор литературы, освещающий проблемы муковисцидоза, в который вошли нормативно-методические документы, а также статьи из профессиональных медицинских журналов за 2020-2024 гг.

Заказать полнотекстовые документы, предложенные в обзоре, можно по электронной почте: med_library_don@mail.ru.

Донецк
2024

1. **Кистозный фиброз (муковисцидоз)** : клинические рекомендации // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2.

В клинических рекомендациях представлены: краткая информация по заболеванию (группы заболеваний); диагностика заболевания; лечение, включающее медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения; медицинская реабилитация, профилактика и диспансерное наблюдение; организация оказания медицинской помощи, а также критерии оценки качества медицинской помощи. В качестве приложений предложены справочные материалы способов применения и доз лекарственных препаратов, а также алгоритм действий врача, шкалы оценки, смеси для лечебного и дополнительного питания для пациентов с МВ.

2. **Стандарт медицинской помощи** детям при кистозном фиброзе (муковисцидозе) (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение) : Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06 августа 2021 г. N 835н // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов Консорциума «Кодекс». – URL : <https://docs.cntd.ru/document/608494977#6520IM>.

Стандартизирована медицинская помощь детям при кистозном фиброзе (муковисцидозе). Перечислены медицинские услуги по диагностике и лечению, установлен список препаратов с указанием средних суточных и курсовых доз, названы виды лечебного питания.

3. **О порядке организации обеспечения** лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта - Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации : Постановление Правительства Российской Федерации от 26 ноября 2018 г. № 1416 : текст с изменениями и дополнениями на 15 февраля 2023 года) // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов Консорциума «Кодекс». – URL : <https://docs.cntd.ru/document/551760667>.

Порядок определяет правила обеспечения лекарствами граждан с редкими заболеваниями и ведения федерального регистра пациентов. Потребность в лекарствах определяется с учетом стандартов медицинской помощи, клинических рекомендаций (протоколов лечения) и средней курсовой дозы препарата исходя из данных регионального сегмента федерального регистра и необходимости формирования запаса на 15 месяцев. Если пациент выезжает в другой регион максимум на 6 месяцев, то ему выдается запас лекарств на весь период поездки. При выезде на срок более 6 месяцев гражданин изначально получит лекарства на месяц, данные о нем будут перенесены в другой региональный сегмент для дальнейшего обеспечения. Для рассмотрения заявок регионов на лекарства Минздрав создал специальную комиссию. Министерство будет следить за движением и учетом препаратов.

4. **Таргетная терапия** кистозного фиброза (муковисцидоза) : методические рекомендации // Общероссийская общественная организация «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» : [сайт]. – URL : https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/target-method-recomend-2023.pdf.

В методических рекомендациях представлены: этиология и патогенез МВ; стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ; методы подбора патогенетической терапии; патогенетическая терапия препаратом ивакафтор+лумакафтор; незарегистрированные в РФ таргетные препараты в патогенетической терапии МВ: ивакафтор, тезакафтор / ивакафтор+ивакафтор, элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор+ивакафтор; критерии эффективности (неэффективности) и прекращения таргетной терапии; мониторинг тревоги и депрессии на фоне таргетной терапии. В качестве приложений предложены: распределение генетических вариантов по классам и фармакологическое моделирование ионного транспорта;

критерии оценки эффективности и безопасности таргетной терапии; список патогенных вариантов гена CFTR, чувствительных к таргетным препаратам; опросник по состоянию здоровья-9 (PHQ-9), шкала уровня тревожности GAD-7; образец оформления консилиума для назначения/продолжения таргетной терапии (на примере элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор+ивакафтор); образец оформления протокола врачебной комиссии медицинской организации для назначения/продолжения терапии препаратом ивакафтор+лумакафтор.

5. Муковисцидоз. Диагностика и лечение : учебно-методическое пособие / Е. И. Кондратьева, Е. Л. Амелина, В. Д. Шерман [и др.] ; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Институт высшего и дополнительного профессионального образования. – Москва : Триумф, 2023. – 94 с.

Пособие содержит теоретический минимум и описание современных методов диагностики МВ. Особое внимание уделено лечению заболевания: антибактериальной терапии; терапии поражения печени; хронического риносинусита; консервативной терапии легочного кровотечения и кровохарканья; терапии CFTR-модуляторами; кинезитерапии, а также диетотерапии и витаминотерапии при МВ.

6. Мекониевый перитонит у новорожденного с муковисцидозом и отрицательным результатом неонатального скрининга на иммунореактивный трипсин: клинический случай / Н. Р. Пименова, Е. И. Каширская, Д. Ф. Сергиенко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 28-33.

Представлено описание течения мекониевого илеуса, осложнившегося развитием перитонита, у ребенка с МВ и отрицательным результатом скрининга на иммунореактивный трипсин (ИРТ). При проведении планового ультразвукового исследования на 33 недели беременности у внутриутробного ребенка выявлены признаки обструкции толстой кишки и мекониевого перитонита. По экстренным показаниям в 1 сутки после рождения проведено оперативное лечение перитонита. На 8 сутки жизни у ребенка появились признаки внутрипеченочного холестаза с прямой гипербилирубинемией и признаками геморрагического синдрома (кровоточивость из мест инъекций). На 10 сутки жизни ребенка получен отрицательный результат анализа крови на ИРТ. На 21 и 23 сутки жизни выполнены потовые пробы, по результатам которых выявлены высокие показатели хлоридов потовой жидкости. Установлен диагноз МВ, к терапии добавлена дорназа альфа. Подчеркнуто, что дети с мекониевым илеусом нуждаются в проведении потовых проб независимо от результатов неонатального скрининга.

7. Семейный случай муковисцидоза / Д. А. Шарафутдинова, Р. Ф. Гатиятуллин, Д. С. Валеева [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2024. – № 91. – С. 113-122.

Представлено описание семейного случая МВ двух пациенток, наблюдающихся с рождения и являющихся родными сестрами (пациентка А. – 4 года 10 месяцев, пациентка Б. – 1 год 11 месяцев). У наблюдаемых пациенток выявлены наиболее распространенная мутация в гене трансмембранного регулятора МВ - DelF508, определяющая делецию трех нуклеотидов в 508-м положении, отвечающих за кодирование аминокислоты фенилаланина. Особенностью представленных клинических случаев является тот факт, что в одной семье с интервалом в 3 года рождаются девочки с тяжелым заболеванием, в отношении которого была проведена ранняя диагностика, позволившая замедлить прогрессирование патологии. В данном семейном клиническом случае отражена и социальная проблема – мама детей лишена родительских прав и двое детей из семьи находятся в одной приемной семье, а самый младший ребенок находится в доме ребенка.

8. Клинический случай: муковисцидоз с исходом в цирроз печени / Г. М. Хайбуллина, М. З. Ажахметова, Р. Ж. Сейсебаева [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – № 4. – С. 53-56.

Представлен клинический случай МВ мальчика 11 лет с исходом в цирроз печени. Жалобы на частый малопродуктивный кашель с отхождением вязкой, периодически серозно-гноющей мокроты, одышку, затрудненное дыхание, постоянную заложенность носа, геморрагические высыпания на ногах, увеличение размеров живота, общую слабость. Отмечено, что ранняя неонатальная скрининг-диагностика, приверженность ферментотерапии, оптимизированное лечение продлевают жизнь пациентов с МВ. Подчеркнуто, что правильный выбор препарата и режима заместительной ферментотерапии, позволяет добиться значительного улучшения состояния больного, существенно уменьшает риск осложнений самого заболевания и побочных эффектов от проводимой терапии.

9. Морфологические изменения в печени при муковисцидозе у детей / Н. И. Прокопчик, Т. А. Кудло, В. Н. Кононов [и др.] // Гепатология и гастроэнтерология. – 2024. – Т. 8, № 1. – С. 42-48.

Изучены причины смерти, морфологические изменения в печени при МВ и описан случай МВ с быстро прогрессирующим циррозом печени у ребенка 6 лет. Приведенный случай демонстрирует, что подозрение на МВ возникло у врачей только в 3-летнем возрасте ребенка, хотя уже с рождения имелись клиника кишечного синдрома, дефицит массы тела, многократно регистрировались воспалительные поражения легких. В связи с запоздалой диагностикой и несвоевременным началом соответствующей терапии уже к 6-летнему возрасту у ребенка развилась полиорганная манифестация МВ в виде выраженных хронических морфологических изменений в легких, поджелудочной железе, желудке, кишечнике, печени и коже. Подтверждено, что характер поражения печени при МВ зависит от особенностей дефектов гена CFTR, возраста пациента, воздействия экзогенных факторов, включая ятрогенные.

10. Полиморфизм клинических проявлений муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета / Е. И. Кондратьева, Р. А. Атанесян, Е. А. Васильева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 201-205.

Приводятся клинические случаи муковисцидоз-ассоциированного диабета (МЗСД) у детей, особенности его манифестации, течения и лечения. Установлено, что чаще всего дебют МЗСД приходится на пубертатный период. Во всех случаях была назначена инсулинотерапия, что с точки зрения терапевтической перспективы представляется адекватным, учитывая его анаболический и антикатаболический эффекты на мышечную массу. Приведенные примеры подтверждают необходимость контроля уровня глюкозы крови у подростков с МВ при каждом обострении бронхолегочного процесса, назначении глюкокортикостероидов и при гипералиментарном питании. Подчеркнуто, что в случаях эффективного контроля основного патологического процесса у детей и подростков с МВ можно добиться компенсации углеводных нарушений и отмены прандиального инсулина, либо отмены инсулинотерапии в целом.

11. Максимычева, Т. Ю. Биоимпедансный анализ состава тела у пациентов с муковисцидозом / Т. Ю. Максимычева, Е. И. Кондратьева // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 36-42.

Дана оценка показателя состава тела у детей с МВ до старта таргетной терапии. Обследованы 103 пациента в возрасте от 5 до 17 лет. Средний возраст детей составил 12 ± 5 лет. Анализировались: антропометрические показатели, нутритивный статус, биоимпедансный анализ, функция внешнего дыхания. Отмечено, что пациенты с МВ могут иметь повышенный риск развития саркопении (избыточное накопление жировой ткани в ущерб костно-мышечной при нормальном индексе массы тела). Подчеркнуто, что измерение состава тела, включая данные о соотношении мышечной и тощей массы тела, недостаточности белкового компонента питания в рационе и общем энергетическом метаболизме поможет улучшить состояние нутритивного статуса детей, уменьшить риск развития респираторных и метаболических осложнений у пациентов.

12. **Жекайте, Е. К.** Снижение минеральной плотности у детей с муковисцидозом: динамика показателей за 15 лет / Е. К. Жекайте, Т. Ю. Максимычева // Архив педиатрии и детской хирургии. – 2023. – Т. 1, № 1. – С. 31-40.

Дана оценка частоты снижения минеральной плотности кости у детей с МВ в динамике за период наблюдения с 2006 по 2021 год. Сравнение клинических показателей выявило значительное отличие тяжести течения заболевания, потребности в внутривенной антибактериальной терапии и терапии системными глюкокортикостероидами, микробном пейзаже верхних дыхательных путей пациентов. Отмечено, что применение более высоких профилактических доз витамина D, при регулярном контроле уровня 25(OH)D в сыворотке крови позволили в 1,5 раза увеличить процент детей с нормальной минеральной плотностью костей среди пациентов с МВ. Тем не менее, доля пациентов с остеопенией составляет 25%, что превышает показатели здоровых детей.

13. **Изменения внешнего дыхания** у больных муковисцидозом при различных инфекционных патогенах и структурных повреждениях легких / С. Г. Быстрова, О.И. Симонова, О. В. Кустова [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 14-21.

Определены изменения внешнего дыхания у больных МВ при различных инфекционных патогенах и структурных повреждениях легких. Установлены значимые корреляции между показателями функциональных респираторных тестов и структурными изменениями легких больных МВ. Показана тенденция к ухудшению функциональных показателей и структурных изменений легких с возрастом на фоне инфицирования нижних дыхательных путей патогенами, из которых более значимое негативное влияние оказывали мукоидные виды *Pseudomonas aeruginosa* и *Achromobacter* spp. Установлено, что больным МВ для комплексной оценки изменений внешнего дыхания необходимо проведение спирометрии, бодиплетизмографии и компьютерной томографии органов грудной клетки, а также важен анализ состава микробиоты нижних дыхательных путей в связи с непрерывным влиянием ее патогенов на структуру и функциональные свойства легких.

14. **Ингаляции маннитола** для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность / О. И. Симонова, Ю. В. Горинова, О. В. Высоколова [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 16. – С. 56-63.

Описаны механизмы развития мукостаза и поражения легких при МВ. Рассматриваются виды муколитической терапии, значение ингаляционной терапии. Обсуждается принцип действия, преимущество и эффективность мукоактивного препарата на основе молекулы маннитола по результатам многоцентровых рандомизированных клинических исследований, в том числе проведенных у детей с МВ. Описан случай применения данного препарата у подростка. Отмечено, что маннитол эффективен у детей с МВ старше 6 лет, его применение характеризуется хорошей комплаентностью и общей приверженностью к терапии ввиду удобства использования: отсутствия необходимости в дополнительных технических средствах для проведения ингаляции в виде растворов вне дома и экономии общего свободного времени. Важное замечание, отмеченное авторами, заключается в том, что ВIDA-тест следует проводить в состоянии полной клинико-лабораторной ремиссии для получения объективных результатов.

15. **Эффективность и безопасность** тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение / Е. И. Кондратьева, Н. Д. Одинаева, Е. В. Паснова [и др.] // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 2. – С. 218-224.

Изучена эффективность и безопасность терапии CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у детей с МВ. В течение 12 месяцев пациенты в возрасте от 6 до 18 лет, получали тройную терапию. Абсолютное большинство составили пациенты в возрасте старше 12 лет. Среди получавших таргетную терапию выявлены гетерозиготные носители варианта F508del, гомозиготные носители F508del и носители генотипа с комплексным аллелем F508del;L467F/F508del По результатам проведенного исследования показаны существенные статистически значимые изменения важнейших показателей здоровья пациентов 6-18 лет, таких

как нутритивный статус (масса тела, рост, индекс массы тела), функции внешнего дыхания, а также показателя функции CFTR хлорного канала – потовой пробы. Установлено, что серьезных нежелательных явлений у пациентов не отмечено.

16. Кондратьева, Е. И. Гипертонический раствор в терапии больных муковисцидозом в Российской Федерации / Е. И. Кондратьева, В. Д. Шерман, В. В. Шадрина // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 156-165.

Рассмотрен опыт применения гипертонического раствора (ГР) для ингаляций при терапии МВ в Российской Федерации. Отмечено, что применение средства медицинского назначения 7% ГР с 1% раствором гиалуроната натрия Ингасалин («Гротекс» ООО, Россия) значительно дешевле средства Гианеб («Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия), что, несомненно, будет способствовать его более широкому применению. Подчеркнуто, что дозировка одинакова для всех возрастных групп пациентов для обоих видов средств медицинского назначения. Удобством является возможность применения Ингасалина в двух концентрациях раствора NaCl – 3% и 7%. В раннем детском возрасте терапия, как правило, стартует с 3% раствора и повышается до 7% последовательно. Кроме того, 3% ГР назначается пациентам при непереносимости 7% раствора.

17. Состояние фактического питания детей, страдающих муковисцидозом / Т. Ю. Максимычева, Е. И. Кондратьева, Т. Н. Сорвачева [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, № 1. – С. 28-36.

Дана оценка состояние питания детей и подростков, страдающих МВ, для разработки алгоритма индивидуальных подходов к коррекции пищевого статуса. Установлено, что только дети первых 3 лет жизни имели оптимальный по энергетической ценности рацион для данного заболевания. В возрасте старше 3 лет дефицит потребления энергии увеличивался, достигая 32% от индивидуальной нормы потребности в подростковом возрасте (10-18 лет). В структуре питания выявлен дисбаланс основных пищевых веществ в сторону преобладания липидного компонента (более 40% от энергетической ценности) и повышенного поступления насыщенных жирных кислот при сниженной доле белка и углеводов. Отмечался недостаток потребления с пищевым рационом ряда витаминов (С, В₁, В₂, А, Е, D) и минеральных веществ (железа, калия).

18. Энтеральные смеси для нутритивной поддержки больных с муковисцидозом / Т. Ю. Максимычева, И. С. Крысанов, Д. В. Куркин [и др.] // Архив педиатрии и детской хирургии. – 2024. – Т. 2, № 1. – С. 208-215.

Освещены причины развития нутритивного дефицита, изменение подходов к диетотерапии на фоне использования таргетных препаратов, продукты энтерального питания, рекомендованные для пациентов с МВ и показания к их назначению. Отмечено, что большой спектр специализированного лечебного питания в виде готовых (напитки, йогурты, кремообразные продукты) или сухих смесей для повышения энергетической и биологической ценности фактического рациона – оптимальный вариант для коррекции нутритивных потребностей пациентов с МВ. Они имеют доказанную клиническую эффективность и безопасность, хорошо усваиваются и переносятся, удобны и просты в применении для пациентов. Имеющийся ассортимент обеспечивает персонализированный подход к каждому пациенту с учетом общего состояния, возраста, имеющихся осложнений, ассоциированных заболеваний.

19. Результаты коррекции недостаточности питания у детей с муковисцидозом с использованием гиперкалорийной смеси для энтерального питания в течение одного месяца: когортное исследование / Т. Ю. Максимычева, Е. И. Кондратьева, В. Д. Шерман [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20, № 6S. – С. 581-588.

Изучена эффективность коррекции недостаточности калорийности рациона питания у детей с МВ с использованием лечебного гиперкалорийного продукта для энтерального питания. Установлено, что включение в рацион питания детей данной смеси в объеме от 200 до 400 мл в течение 1 месяца значительно увеличивает показатели линейного роста и положительно влияет на общие показатели физического развития. Продукт не оказывает отрицательного влияния на

углеводный и жировой обмен и поэтому может безопасно применяться у детей с МВ, имеющих риск развития ассоциированных с муковисцидозом осложнений – сахарного диабета и цирроза печени.

20. Пинегина, Ю. С. Опыт использования специализированного питания у детей с муковисцидозом / Ю. С. Пинегина // Лечащий врач. – 2020. – № 6. – С. 58-61.

Рассмотрен опыт применения специализированного высококалорийного продукта питания НУТРИНИДринк (NutriniDrink) на физическое развитие и качество жизни детей, больных МВ. Материалом для исследования послужили показатели физического развития, данные истории развития и заболевания детей (частота эпизодов обострения бронхолегочного процесса за период проведения исследования, потребность в экстренных госпитализациях в стационар) и культурального исследования микрофлоры дыхательных путей у 20 детей в возрасте от 3 до 6 лет. Уровень физического развития оценивался по индексу массы тела в начале и в конце курса нутритивной терапии. Установлено, что дети, получавшие дополнительное питание в составе ежедневного рациона в течение 6 месяцев, имели лучшие показатели физического развития, что выразилось в больших значениях индекса массы тела. Кроме того, среди пациентов, не получавших регулярной нутритивной поддержки, отмечено увеличение частоты колонизации респираторного тракта *Pseudomonas aeruginosa*.

Составитель:

Доценко Е. Г.

Ответственный за выпуск:

Ладвинская А. А.