

Муковисцидоза – старо заболяване, изискващо модерен мултидисциплинарен подход, част I

Д-р Гергана Петрова

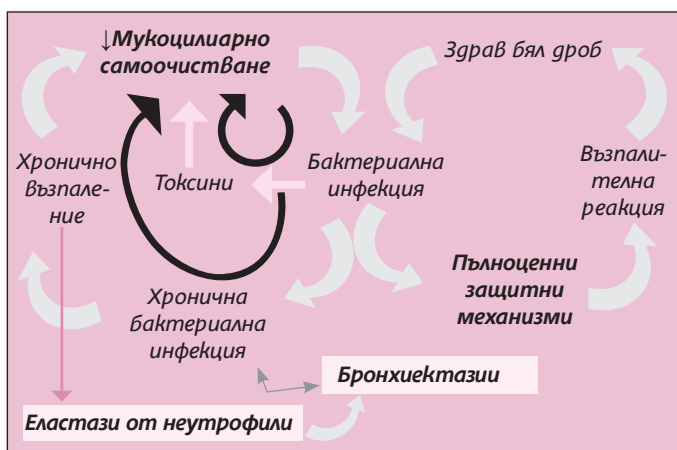
Детска клиника, УМБАЛ „Александровска“, София

„Woe to that child which when kissed on the forehead tastes salty. He is bewitched and soon must die“ - „Горко на това дете, което, целунато по челото, е солено. То е обречено и скоро ще умре“, тази пословица от средновековието в северно-европейския фолклор е едно от най-ранните описания на фаталното генетично заболяване, известно като муковисцидоза.¹ Първото клинично описание на муковисцидозата, като самостоятелна нозологична единица, е на Гуго Фанкони през 1936 г., а две години по-късно Дороти Андерсън дава и първото патологично описание на заболяването, отграничавайки го от цъолиакния поради прогресивното увреждане на белите дробове и фатален изход в ранна детска възраст.^{2,3} Андерсън, отбелязвайки микроскопските изменения в панкреаса при всички пациенти с това заболяване, дава и наименованието му: кистична фиброза на панкреаса. Днес, след разширяването на познанията за заболяването в англосаксонската литература, муковисцидозата се нарича кратко „кистична фиброза“, а поради игра на гуми сред пациентите муковисцидозата е популярна и като болестта на 65-те рози (от английското „sixty-five roses“, което звучи сходно с „cystic fibrosis“). За разлика от фаталитета, който е съпътствал заболяването преди векове, днес картината не е толкова мрачна, със значително удължената продължителност на живот на пациентите.

Все още дискутабилен въпрос е проблемът с началото на белодробната патология. Известно е, че измененията в панкреаса (които са патогномонични) се доказват и при новородени.³ Изследователите все още не са единодушни дали новороденото с муковисцидоза се ражда с нормален бял дроб. Кантан установява наличие на повишена бронхиална секреция преди навършване на едномесечна възраст, а 50% от пациентите имат респираторни симптоми до 3-месечна възраст.⁴ Патоморфологично се установява повишен обем на мукозните жлези, хиперплазия на gobletovите клетки, обструкция на каналчетата на субмукозните жлези, което е предпоставка за намалено мукоцилиарно почистване. Динуиди (2000) отбелязва, че 80% от болните с кистична фиброза до 3-годишна възраст вече имат бронхиектазии. Независимо от този факт, голяма част от пациентите с муковисцидоза могат да са без респираторни симптоми.⁵

Патофизиологичният механизъм на заболяването на белите дробове се обуславя от включването на няколко порочни кръга, които включват: нарушен мукоцилиарен клирънс, инфекциозни агенти, провокиращи хронично възпаление и поддържане на хронична инфекция. Схематично представяне на тези процеси (в сравнение с процесите при здравите хора) е показано на фиг. 1.

Рентгенологичното изследване на белия дроб не е основно за диагностиката, но е важен критерий за проследяване на пациентите. Най-ранните промени не са специфични, налице са минимални находки като: леко свръхраздуване (което първоначално е обратимо) и минимално бронхиално задебеляване на стените (от субмукозна инфилтрация с възпалителни клетки). Ателектази се откриват по-често при деца и са свързани с лоша прогноза на заболяването. Рядко се открива консолидирана пневмония или изливи. Хилусна лимфадения или увеличени белодробни артерии са честа находка. От свръхраздуването на белия дроб първоначално сърдечната сянка е малка, но в терминалните стадии се обективизира увеличаване на размерите на сърцето от тежко cor pulmonale. На фиг. 2 е представена рентгенография



Фиг. 1. Порочни кръгове в патофизиологията на муковисцидозата

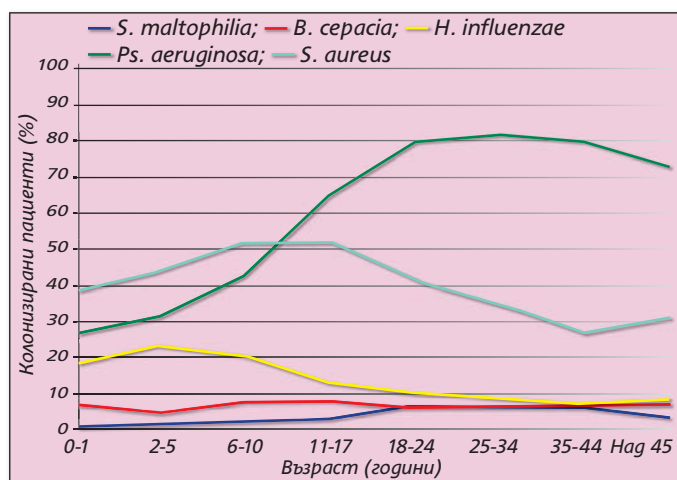
на пациент с муковисцидоза, на която се визуализират четирите кардинални находки за заболяването: свръхпросветляване, перибронхиално задебеляване, двустранни инфилтрати и бронхиектазии.

Лечението на респираторната симптоматика на тези пациенти е **комплексно** и включва няколко компонента: втечняване на секретите и подпомагане на отделянето им (с цел подобряване на мукоцилиарния клирънс), противовъзпалително - антибиотици с цел повлияване на хроничната инфекция (в някои случаи това лечение се прилага продължително). За втечняването и отделяне на секретите се използват муколитици, секретолитици, бронходилататори и физиотерапевтични процедури.

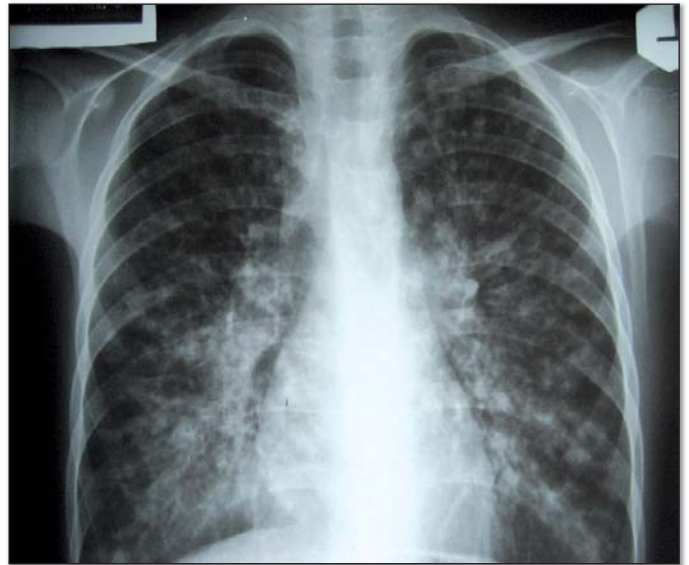
Към терапията на всички пациенти с муковисцидоза с ФВК >40%, след навършване на 5-годишна възраст се включва и *dnase-α* (ензим, улесняващ втечняването на мукозния секрет). Няма клинични данни за положителен ефект от това лечение при пациентите под 5 години и при пациентите с ФВК <40%. При пациенти с чести хемоптизи е удачно приложението на *dnase-α* да се преустанови поне в периода на активно кървене, а по показания може и перманентно да се спре.

Правилното изпълнение на дихателна гимнастика и ефективният бронхиален дренаж са неизменна част от комплексната терапия при пациентите с муковисцидоза. Този процес изисква търпение, тъй като „консумира“ голям период от ежедневието.⁶ Това е и причината всички водещи физиотерапевти да препоръчват включването на дихателна гимнастика още при поставяне на диагнозата, за постигане на по-добър комплайънс и по-малка резистентност към физиотерапията през периодите на растеж на пациентите.

Хроничната колонизация с *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и в по-късна възраст *Pseudomonas aeruginosa* е неизменна част от прогресията на заболяването. Преобладаващият колонизиращ патоген на пациентите с муковисцидоза до 10-годишна възраст е *S. aureus*, а след 10 години – *P. aeruginosa* (който се изолира при 80% от пациенти-



Фиг. 1. Процент колонизирани с различни патогени пациенти с муковисцидоза според възрастта им



Фиг. 2. Рентгенография на гръден кош при муковисцидоза

те след 18-годишна възраст). Третият най-често откриван микроорганизъм при по-младите пациенти е *H. influenzae*. По-малка част от пациентите, са инфектирани с *B. cepacia complex* и *S. maltophilia*. (фиг. 1). **Патогномонични** за муковисцидоза микроорганизми се считат *P. aeruginosa* и грам-негативни бактерии (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pickettii*, *Burkholderia gladioli*) с мукоиден фенотип, който определя и тяхната полуреизистентност.^{7,8}

За антибиотичната терапия се поддържат две стратегии. При „северно-американската“ стратегия **антибиотиците** (приложени перорално или паренетерално) се прилагат **само по показания** – екзацербация, а същевременно пациентите провеждат системни курсове с инхалаторни антибиотици. Инхалаторните антибиотици не могат да се прилагат при пациенти под 6-годишна възраст, ето защо тази схема е неприложима за малката възрастова група. Втората - „Европейска“ стратегия, залага на **агресивна антибиотична терапия на всеки 2-3 месеца**, независимо от състоянието на пациента. Антибиотичните курсове са от 14 дни до 6 седмици, в максимално допустими дози за съответните препарати. Негативният ефект на хроничната колонизация с *P. aeruginosa* върху продължителността на живота е установен още през 1992 година (табл. 2).⁹ Ето защо агресивното поведение при първоначално изолиране на този микроорганизъм с цел ерадикация е заложено в световните протоколи за лечение на пациентите с муковисцидоза. В терапевтичната схема се залага на комбинация от инхалаторни антибиотици (тобрамицин, амикацин, колестин) и ципрофлоксацин, карбеницилин и цефалоспоринови от 4 генерация.

Изолирането на „по-редките“ *B. cepacia* и *S. maltophilia* е предизвикателство и за микробиолога, и за терапевта. Точната идентификация е изключително важна, поради някои генетични особености на тези два микроорганизма, които ги правят изключително резистентни към повечето от стан-

гартните анти-псевдомонадни антибиотици. В тези случаи е подходяща комбинирана антибиотична програма според антибиограмата. Според съвременните изследвания за *B. ceracia*, удачни антибиотици за тази комбинирана програма са Meropenem, Chloramphenicol, Co-trimoxazole и тетрациклини.¹⁰

Опциите за поведение при идентифициране на *S. maltophilia* са ограничени от нарастващата през годините резистентност на патогена към Co-trimoxazole и относителната токсичност на Colistin™ – двата медикамента на избор за комбинираното лечение за този микроорганизъм. Вместо с co-trimoxazole, colistin може да се комбинира и с rifampin.¹¹

В световната литература се дискутира и ефектът от фракционираното приложение на azytromycin. Данни за ползата от неговото 3-месечно приложение са докладвани от Уалтър (2002), който постига значително подобрене в показателите за качество на живот, редукция на броя на хоспитализациите и намаляване на спада на белодробните показатели от ФИД при пациентите, които лекува.¹² Това противоречи на изследването на Джафе (1998), който не постига убедително подобрене в показателите след приложение на азитромицин повече от 3 месеца.¹³ Саймън и колеktiv през 2002 комбинират конвенционални анти-псевдомонадни препарати с azytromycin, изтъквайки неговата потенциална противовъзпалителна роля при хронично инфектирани пациенти с полирезистентни щамове на *P. aeruginosa*, *B. ceracia*, *S. maltophilia* и *A. xylosoxidans*.¹⁴ Всички автори заключават, че azytromycin се толерира добре от пациентите с муковисцидоза. Приложението на макролидите самостоятелно или в комбинация е препоръчително, но става по преценка на лекуващия екип.

С прогресиране на заболяването се наблюдават усложнения и състояния, изискващи спешна намеса. Според данните на различни автори ателектаза се установява при 5 до 50% от болните с муковисцидоза, пневмоторакс - в 5-8% при пациентите в детска възраст и до 16-19% при възрастните. Все по-чест и

сериозен проблем при тези пациенти е и алергичната бронхопулмонална аспергилоза (АБПА, при 1-23% от пациентите), която се подозира при еозинофилия и силно повишаване на серумните IgE нива >1000 ng/mL. Инфекциите с нетуберкулозни микобактерии са редки, но не трябва да се подценяват.

Белодробни кръвоизливи са наблюдавани при около 10% от пациентите наг 18 години.

Хипотетично погледнато, cor pulmonale се развива при 100% от пациентите с хронична дихателна недостатъчност.

Поведението при наличие на хемоптиза може да е изчаквателно (при оскъдна симптоматика) като се спират медикаментите „провокатори“ (муколицици, нестероидни противовъзпалителни, хипертоничен разтвор). Провеждат се инхалации с вазоконстриктори, прилагат се кръвосъсирващи агенти, при необходимост – хемотрансфузия. Задължително се повишава дозата на венозните антибиотици, по показания се извършва и бронхоскопия. При неуспех от консервативното лечение се пристъпва към ангиография и емболизация на а. bronchialis или лобарна резекция (крайна мярка при неовладяеми състояния).¹⁵

Поведението при пневмоторакс се определя от симптоматиката и размера на поражението. При асимптоматичен, ограничен пневмоторакс, открит случайно, пациентът се поставя под активно 24-часово лекарско наблюдение. Ако не се появят клинични симптоми и измененията не прогресират рентгенологично, може да се предприеме изчаквателно поведение с редовно проследяване. При всички други случаи се пристъпва към дренаж, евентуално хирургическа намеса (видео-асистирана торакоскопия (VATS), плевродеза, локално склерозиращи агенти, плеврална абразия).¹⁶ На фиг. 3 е представена рентгенография на гръден кош на пациент с муковисцидоза, на която се обективизира наличие на пневмоторакс, налагащ незабавна намеса.

С прогресията на заболяването се достига до намаление на стойностите за форсирания експира-

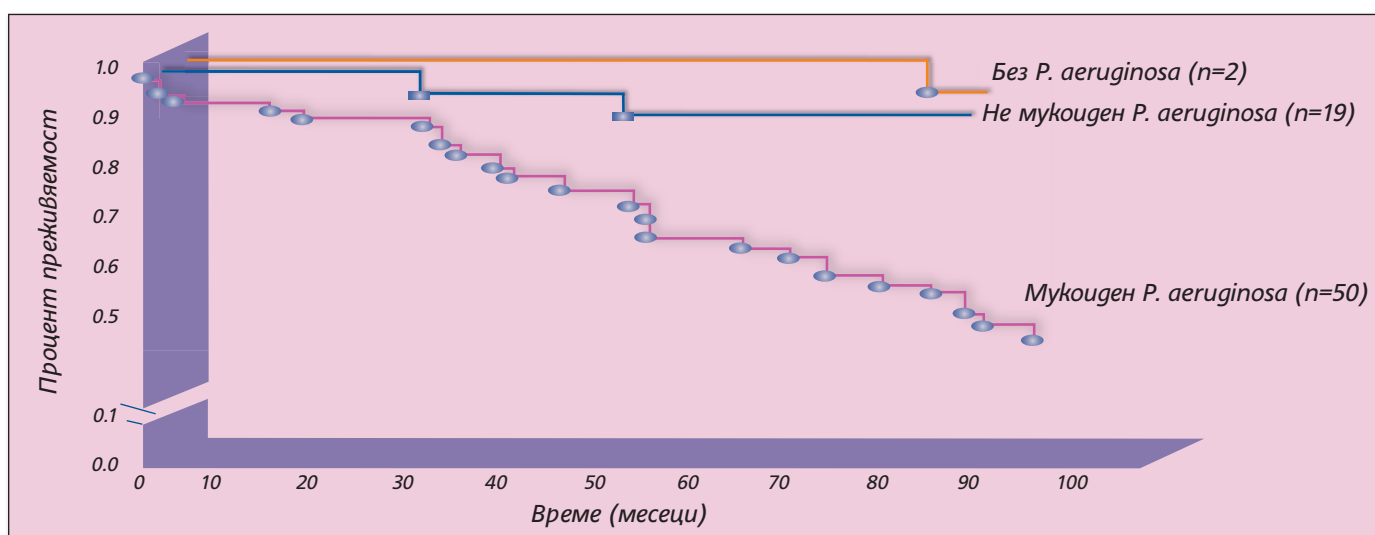


Табл. 2. Процент преживяемост на пациенти с муковисцидоза в зависимост от инфекциозния щам на *P. aeruginosa*

торен обем за една секунда (FEV1) под 30% от предвидените и трайно задържане на $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ и $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$. Тези стойности класифицират пациентите в т. нар. „крайна фаза на белодробно засягане“. След установяване на тези показатели 50% от пациентите умират до 2 години. Лоши прогностични фактори, скъсяващи този период, са: пациенти от женски пол с диабет, наличие на АБПА или нетуберкулозни микобактерии, чести хемоптизи.¹⁷ Пациентите, достигнали тази фаза, са кандидати за белодробна трансплантация.

В световен мащаб 66% от белодробните трансплантации на пациенти на възраст 11-18 години, а при възрастните - 32% от билатералните и под 1% от унилатералните трансплантации на бял гроб, са на пациенти с муковисцидоза. Пациентите от женски пол са с по-лоша прогноза от тези от мъжки пол. В някои трансплантационни центрове е постигната 5-годишна преживяемост >60%. Билатералните трансплантации са предпочитан метод за деца и млади хора, като вариантите са с един или два живи донора. При първия случай донорният бял гроб (най-често ляв) се разделя на двата си лоба, които се имплантират поотделно – едния вляво, а другия вдясно. При втората процедура се взема долния лоб на левия бял гроб (най-често от двамата родители) и се имплантират вляво и вдясно. Основните усложнения са свързани предимно със страничните ефекти на имunosупресорите и опасност от развитието на облитериращ бронхиолит.¹⁸

Индикациите за трансплантация са:

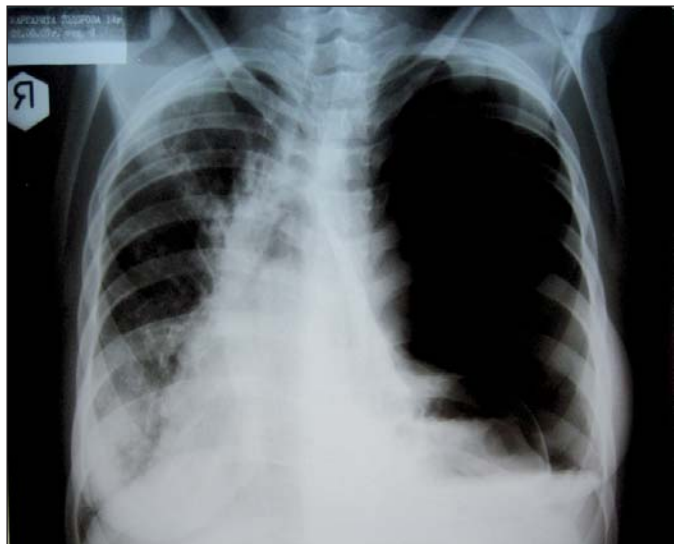
1. FEV1 <30%
2. Бързо прогресивно редуциране на FEV1 >30%
3. Бърза еволюция – кахексия, масивна хемоптиза, зачестяване на хоспитализациите
4. $\text{pCO}_2 > 6.7 \text{ kPa}$, $\text{pO}_2 > 7.3 \text{ kPa}$

Абсолютните контраиндикации включват:

1. Тежка дисфункция на друг орган (черен гроб, бъбрек)
2. HIV, активен вирусен хепатит
3. Полрезистентен MRSA
4. *B. ceracia getovar III* (висок пост-трансплантационен леталитет)
5. Активна злоупотреба с цигари, алкохол и наркотици
6. Тежко психиатрично засягане
7. Малигнен процес

Белодробната трансплантация не е дефинитивно лечение за пациентите с муковисцидоза. Тя е средство за удължаване на живота на пациентите с „крайна фаза на белодробно засягане“, но в развитите страни (като например Великобритания) поне 50% от пациентите, които са в „списъка на чакащите“ за трансплантация, не успяват да я дочакат.¹⁹

Осигуряването на качествено обслужване, водещо не само до добавяне на години към живота на пациентите, но осигуряващо и живот „с качество“



Фиг. 3. Пневмоторакс при пациентка с муковисцидоза

през тези години, е изключително важно за страдащите от муковисцидоза, поради искрицата надежда, с която се очаква появата на абсолютното лекарство за заболяването – генното лечение.

Литература

1. Welsh, M. & Smith, A. (1995). Cystic fibrosis. *Scientific American*. 273. 52-58.
2. Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer pankreasfibromatose und bronchiektasien. *Wein Med Wchnschr*. 1936. 86:753
3. Andersen DH, Cystic fibrosis of the pancreas and its relationship to celiac disease; a clinical and pathological study. *Am J Dis Child*. 1938. 56:344.
4. Cantin A. Cystic fibrosis lung inflammation: early, sustained, and severe. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Apr; 151(4):939-41
5. Dinwiddie R, Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000; 67(1):3-8
6. МУКОВИСЦИДОЗАЯ. Стугенукин – Муковисцидоз, Справочник nequamp, 1994, Москва, стр. 296-298
7. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis (seminar). *Lancet* 2003. 361:681-89
8. Стратева Т, Pseudomonas aeruginosa - феномен на бактериална резистентност. *Съвременна медицина*; 2. LVI, кн.2:25-40
9. Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoid Pseudomonas aeruginosa is a marker of poor survival in cystic fibrosis *Pediatric Pulmonology*. 1992;12:158-161
10. McCloskey M, McCaughern J, Redmond AOB, Elborn JS. Clinical outcome after acquisition of Burkholderia cepacia in patients with Cystic Fibrosis. *Irish Journal of Medical Science* 2001; 170: 28-31
11. Giamarellos-Bourboulis, E. J., L. Karnesis, and H. Giamarellou. 2002. Synergy of colistin with rifampin and trimethoprim/sulfamethoxazole on multidrug-resistant Stenotrophomonas maltophilia. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 44:259-263
12. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002; 57: 212-216.
13. Jaffe A, Francis J, Rosenthal M, Bush A. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1998; 351: 420.
14. Saiman L, Chen Y, San Gabriel P, Knirsch C. Synergistic activities of macrolide antibiotics against Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, Alcaligenes xylosoxidans isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1105-1107.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.