

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МУКОВИСЦИДОЗА

Профессор Н.И. Капранов

МГНЦ РАМН

Москва 2011

Основные этапы в изучении проблемы муковисцидоза

1848	Pfyffer	Первое описание МВ
1938	Andersen	Первая монография по МВ
1944-1946	Farber	Предложен термин «муковисцидоз»
1953	Di Sant Agnese	Открыт потовый тест
1959	Di Sant Agnese. Andersen	Первое описание взрослых с МВ
1982-1983	Knowles. Quinton. Mc Pherson	Описана непроницаемость для натрия и хлора
1989	Lap Chee Tsui. Collins Fr.	Открытие гена МВ
1993	Crystal R.	Начало генотерапии
1998	Baranov V. et al.	Начало генотерапии в РФ
2001	Клинические исследования новых этиопатогенетических средств	

Частота муковисцидоза в разных странах

Страна	Частота (1 случай на кол-во новорожденных)	Страна	Частота (1 случай на кол-во новорожденных)
Европа:		США	3 500
Финляндия	25 000	ЛАТИНСКАЯ АМЕРИКА:	
Турция	10 000	Мексика	8 500
Швеция	7 300	Бразилия	6 902
Польша	6 000	Чили	4 000
Северная Ирландия (Великобритания)	5 350	Куба	3 900
Россия	4 900	СРЕДНИЙ ВОСТОК:	
Дания	4 700	Объединенные Арабские Эмираты	15 876
Эстония	4 500	Бахрейн	5 800
Норвегия	4 500	АЗИЯ:	
Нидерланды	3 650	Индия	40 000 – 100 000
Греция	3 500	Япония	1000 000 – 350 000
Испания	3 500	АФРИКА:	
Германия	3 300	Южная Африка (африканское население)	7 056
Чешская республика	2 833	АВСТРАЛИЯ	2 500
Великобритания	2 600		
Италия	2 438		
Франция	2 350		
Швейцария	2 000		
Шотландия			

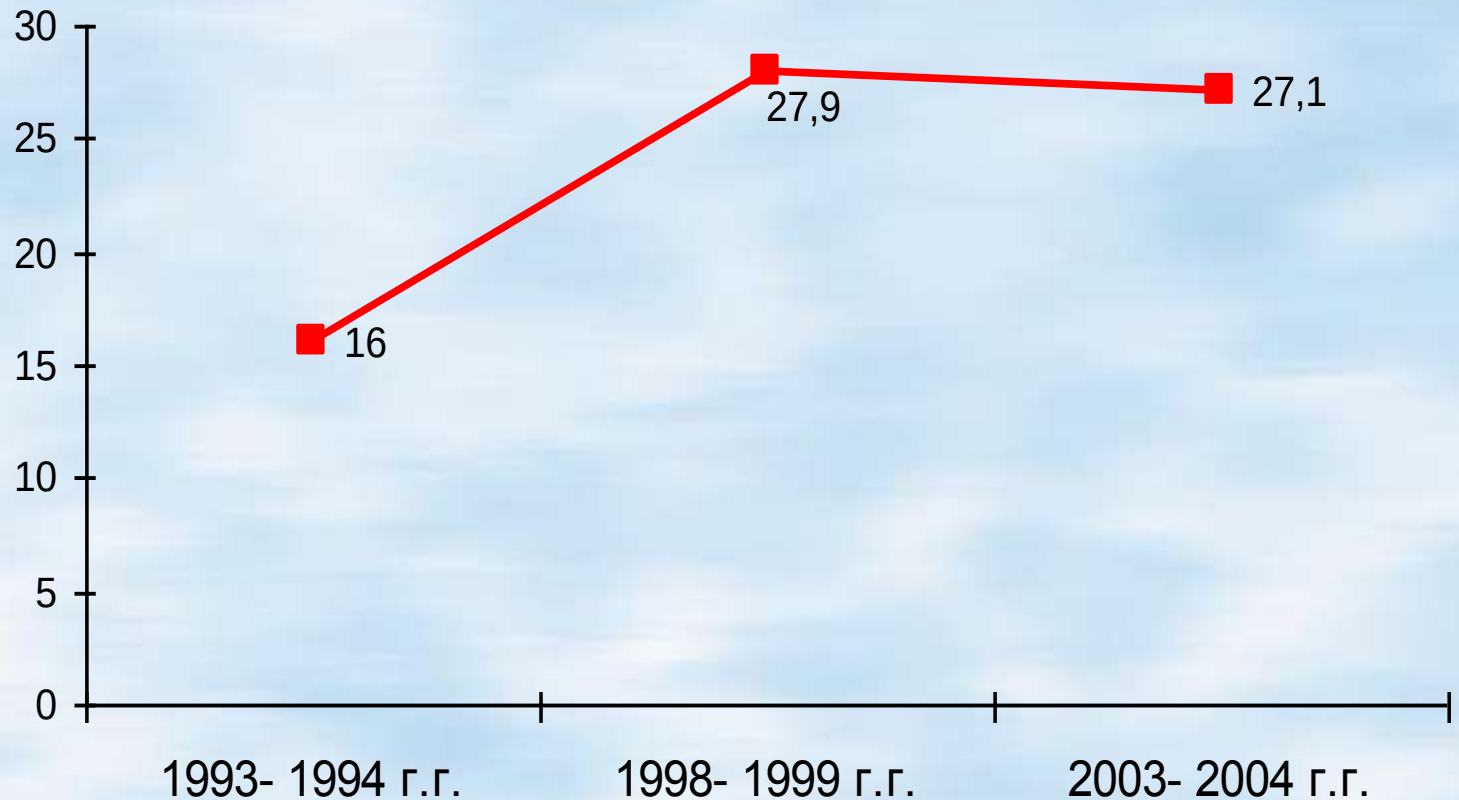
*** Report of a Joint Meeting. The Molecular Genetic Epidemiology of Cystic Fibrosis// WHO/HGN/CF/WG/04.02. P.15.**

Динамика средней ожидаемой продолжительности жизни больных муковисцидозом в США и России (Москва)



Продолжительность жизни больных муковисцидозом г.Москвы

Выживаемость,
годы



—■— Выживаемость, годы

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №185 от 22.03.2006 г.

О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания

- Аденогенитальный синдром
- Галактоземия
- Врожденный гипотиреоз
- **Муковисцидоз**
- Фенилкетонурия



Частота муковисцидоза в Российской Федерации (2007 – 2009 г г)

Количество новорожденных: 4 160 021

Установлен диагноз МВ: 416

Частота: 1 : 10 000

Частота МВ по данным неонатального скрининга в Европе (2007 г.)

Страна	Частота встречаемости на количество новорожденных
---------------	--

Западная Чехия	1:9100
-----------------------	---------------

Великобритания	1:2700 – 1:2850
-----------------------	------------------------

Италия	1:2500 – 1:5200
---------------	------------------------

Австрия	1:3500
----------------	---------------

Испания	1:4000 – 1:10500
----------------	-------------------------

Франция	1:4700
----------------	---------------

NBC – Sonthern K. et all, 2007

Нидерланды	1:5000
-------------------	---------------

CF Disease and Carrier Frequencies

Ethnic Group

CF Incidence

Carrier Risk

Caucasian

1:3,300

1:29

Hispanic

1:8000 - 9,000

1:46

Частота МВ по данным неонатального скрининга в России (2007 – 2009 г.)

Регион	Частота МВ
Центральный	1: 8 764
Поволжье	1: 10 265
Урал	1: 10 561
Сибирь	1: 9 122
Дальний Восток	1: 8 507
Южный	1 : 12 972
Северо-Запад	1: 11 148

Система "Nanoduct"

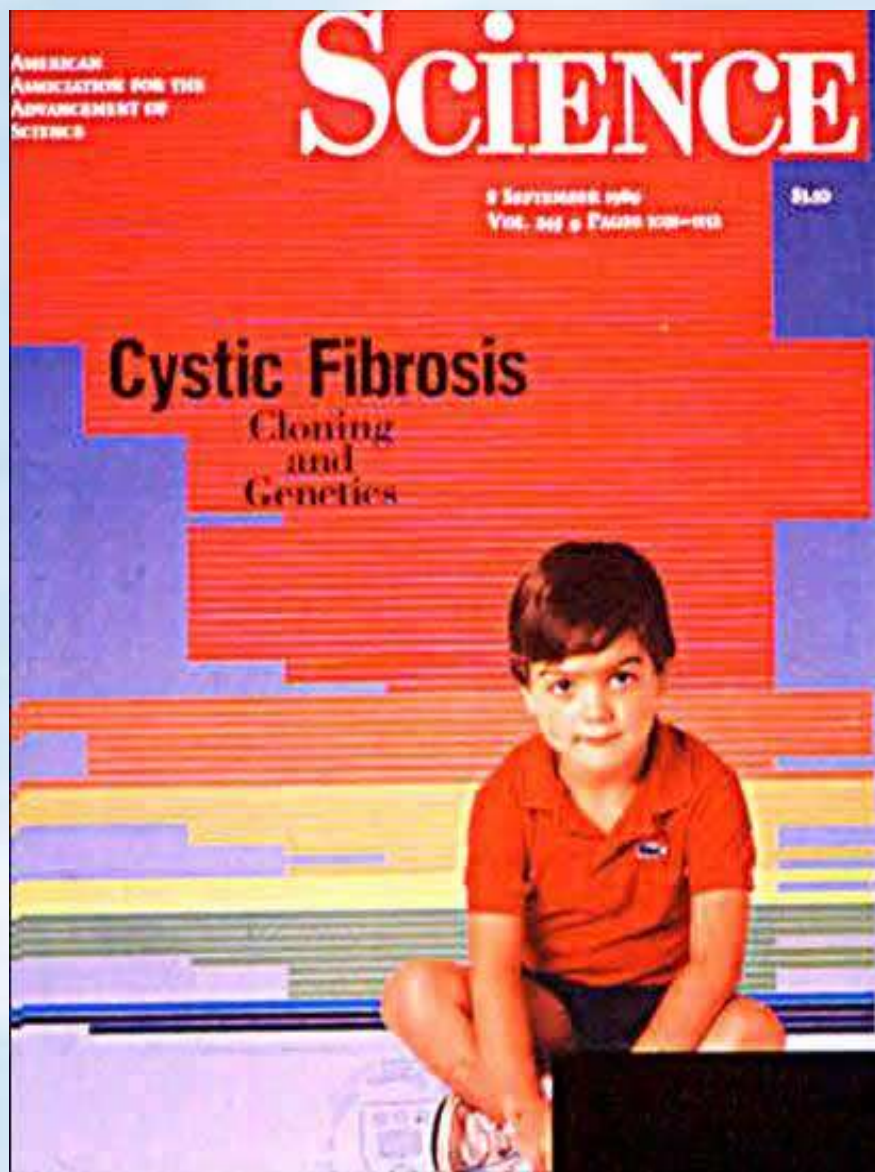


Площадь пов-ти
электрода – **2,5 см²**

Кол-во пота –
3-6 мкл

Время – **15 минут**

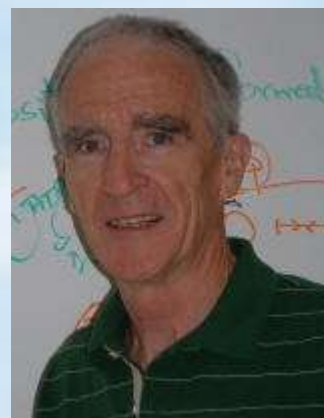
Открытие гена МВ – 1989 год



Профессор Batseva
Kerem



Профессор Lap
Chee Tsui

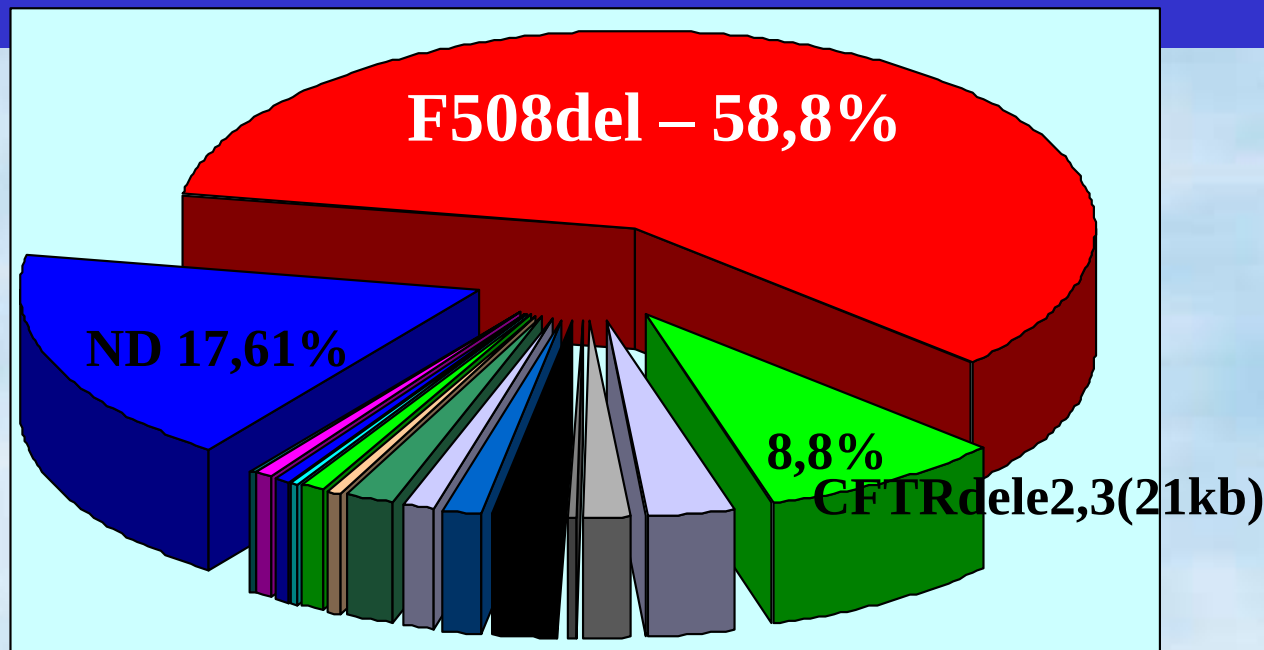


Профессор Jack Riordan



Профессор
Francis Collins

Относительные частоты мутаций в гене CFTR у больных муковисцидозом Москвы и Московской области



■ F508del - 58,8%

■ W1282X - 2,8%

■ 3821delT - 0,31%

■ 2184insA - 1,25%

■ G542X - 1,57%

■ R334W - 0,62%

■ L(CTA)ins138 - 0,61%

■ 3944delTT - 0,31%

■ CFTRdele2,3(21kb) - 8,8%

■ N1303K - 1,9%

■ 2143delT - 2,2%

■ 3849+10kb-T - 1,25%

■ 1677delTA - 0,62%

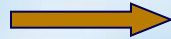
■ 394delTT - 0,31%

■ 604insA - 0,62%

■ неидент. - 17,61%

The CF gene: CFTR

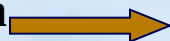
CFTR (7q)



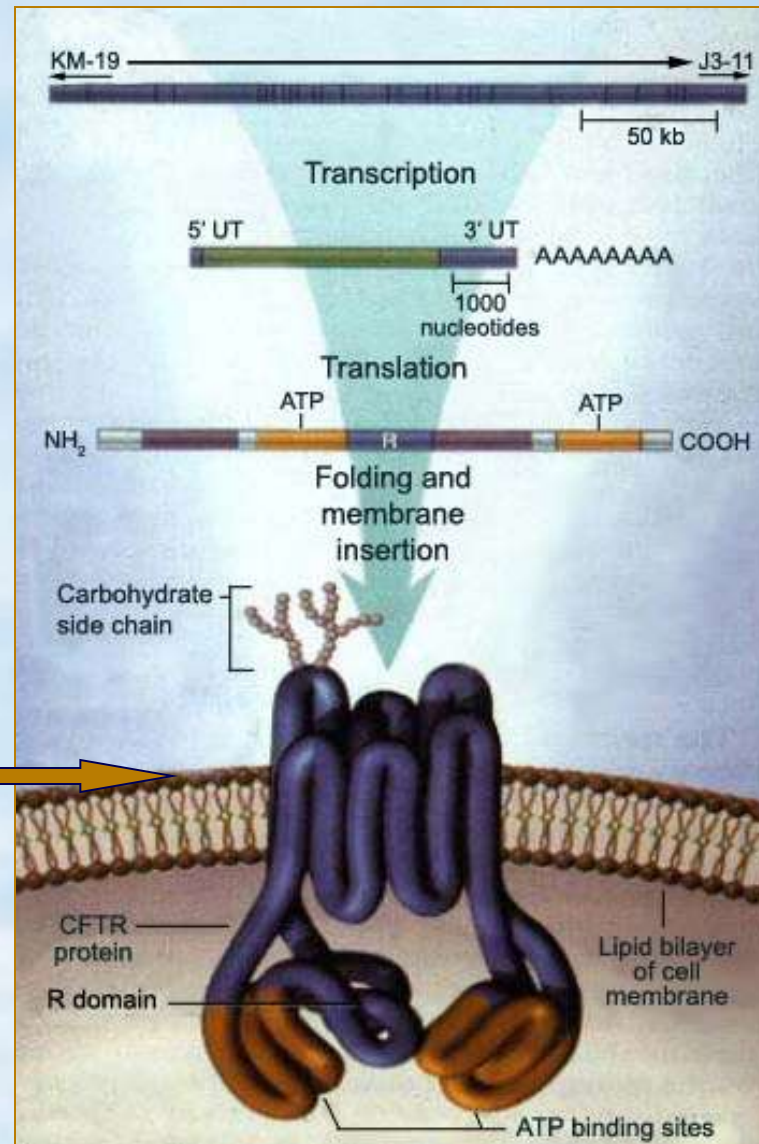
mRNA



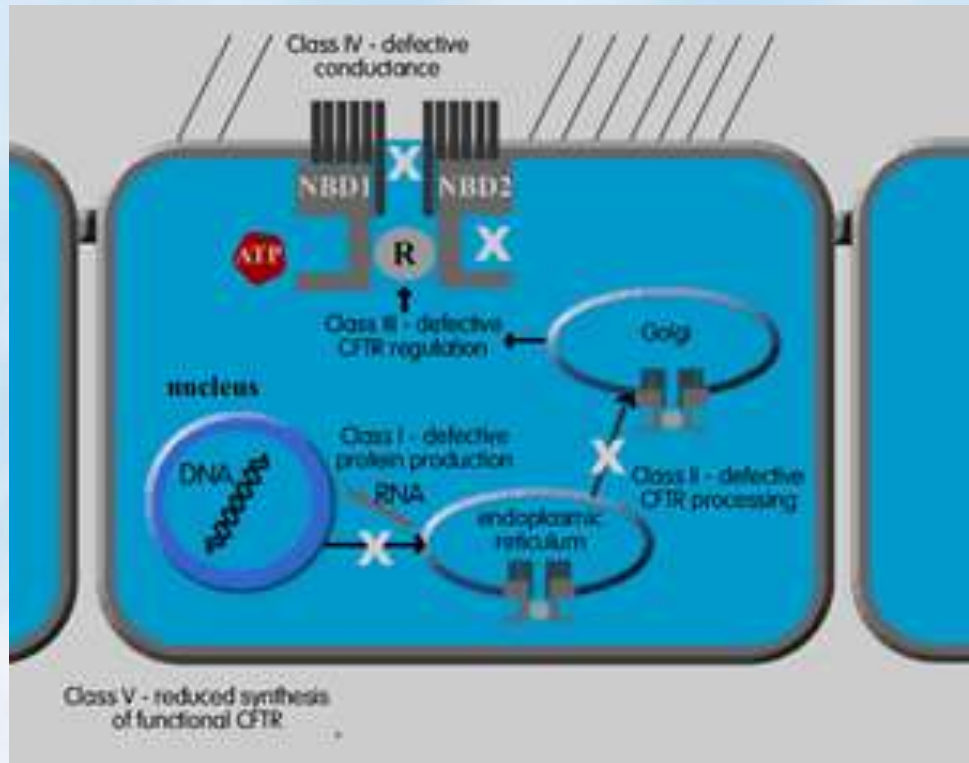
CFTR Protein



CFTR Protein in
Cell Membrane



Types of mutations in CFTR



Class I

Defective protein production

Class II

Defects in processing

- $\Delta F508$

Class III

CFTR reaches cell surface but regulation is defective (channel not activated)

Class IV

CFTR in membrane with defective conduction

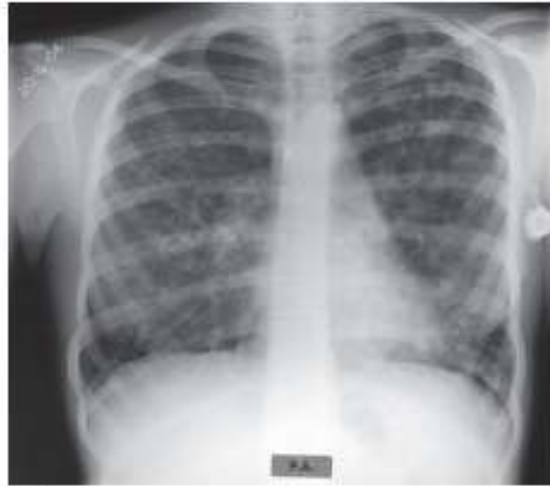
Class V

Decreased synthesis of CFTR

<http://www.cysticfibrosismedicine.com/htmldocs/CFText/genetics.htm>



(a)



(b)



(c)

Cystic fibrosis

- a) (a) The outlook for cystic fibrosis patients has improved over the years but they still need frequent hospital admissions, physiotherapy and constant medications.
- b) Chest X-ray of lungs of cystic fibrosis patient.
- c) Erect abdominal film of newborn with meconium ileus showing multiple fluid levels.

Photos (a) and (b) courtesy of Dr Tim David, Royal Manchester Children's Hospital.

Диагностика муковисцидоза

- Один из характерных клинических симптомов

или

- Случай МВ в семье

или

- Положительный неонатальный скрининг по иммунореактивному трипсину

И

- Повышенная концентрация хлоридов пота (>60 ммоль/л)

или

- Две идентифицированные мутации

или

- Значение разности назальных потенциалов в пределах от -40 до -90 мV



Paul di Sant'Agnese

Electrolyte concentrations in control and CF sweat

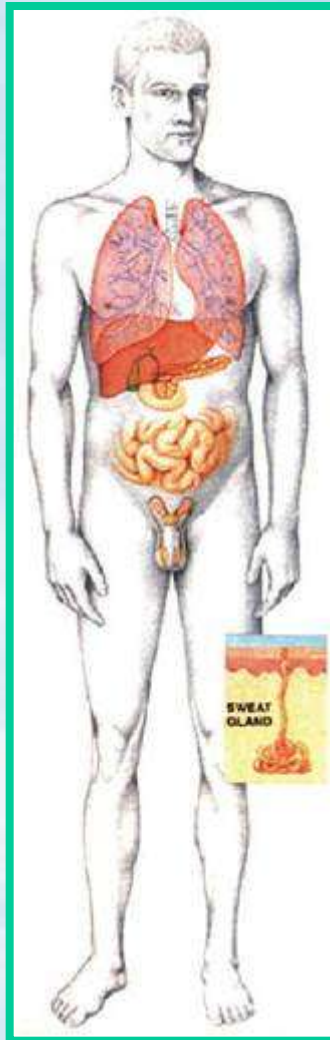
	Electrolyte Concentration, mmol/l			
	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺
Control	16	23	8	0.65
CF patients	99	101	15	0.83

Measurements are averages from more than 500 cystic fibrosis (CF) and 1000 control subjects and should not be taken as fixed or absolute. Data from di Sant'Agnese and Powell

Новая классификация муковисцидоза – МКБ – 11 (ВОЗ, 2008)

- **классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (PI)**
- **классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (PS)**
- **атипичный муковисцидоз**
- **изолированная обструктивная азооспермия***
- **хронический панкреатит***
- **аллергический бронхолегочный аспергиллез (ABPA)***
- **диссеминированные бронхоэктазы***
- **диффузный панбронхиолит***
- **склерозирующий холангит***
- **неонатальная гипертрипсиногенемия**

** по крайней мере одна из мутаций идентифицирована*



VAS DEFERENS

97%

LUNG

90%

PANCREAS

EXOCRINE

80%

ENDOCRINE

40%

SWEAT GLAND

80%

LIVER

40%

CIRRHOSIS

3%

- Поражение бронхолегочной системы является ведущей причиной смертности у больных МВ
- Структурные изменения в легких начинаются очень рано
- Ранняя диагностика и оценка респираторной дисфункции позволяет своевременно начать лечение
- Дальнейшие исследования направлены на наиболее выгодное применение инструментальных методов диагностики для ранней диагностики и оценки степени поражения легких в практике

CF Infections---*Pseudomonas aeruginosa*

80% CF patients eventually infected with pseudomonas

Association between acquiring pseudomonas and clinical status deterioration

Form biofilms

Relatively large genome

Pseudomonae collected from sputa of CF patients have been noted to have larger genomes than lab strains

Gibson, RL, Burns, JL, and Ramsey, BW.
AJRCCM 168 (918-951); 2003.

Эффективные комбинации антисинегнойных антибиотиков

Цефалоспорины + аминогликозиды

Антисинегнойные пенициллины + аминогликозиды

Карбапенемы + аминогликозиды

Фторхинолоны + аминогликозиды

Цефалоспорины + фторхинолоны

Антисинегнойные пенициллины + фторхинолоны

Карбапенемы + фторхинолоны

Цефалоспорины + карбапенемы

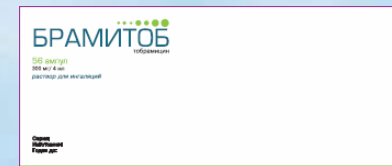
Ингаляционные антибиотики для лечения и профилактики инфекции *P. aeruginosa* при МВ



ТОБИ®



КОЛИСТИН



БРАМИТОБ

Производитель

Новартис

Грюненталь

Къези

Присутствие на
рынке

Зарегистрирован
в мае 2008

С 2007 г.

Зарегистрирован в
мае 2008

Антисинегнойные препараты для ингаляций

- Тобрамицин:

Брамитоб 300 мг/4,0 мл ампулы

ТОБИ 300 мг/5,0 мл ампулы

- Колистиметат натрия:

Колистин 1 млн ЕД/ флакон

Преимущества антибактериальных препаратов для ингаляций

Высокая эффективность

Контроль синегнойной инфекции

Улучшение функции легких

Сокращение количества госпитализаций

Безопасность

Минимальное количество побочных действий

Положительное влияние на качество жизни пациентов

Возможность терапии в домашних условиях

Повышение социальной активности пациентов

Важные аспекты ингаляционной терапии при лечении муковисцидоза!

Продолжительность ингаляции

Возможность многократной обработки (дезинфекция, стерилизация)

Оптимальная депозиция медикаментов в разных отделах дыхательных путей: возможность варьировать дисперсность аэрозоля

Возможность комбинирования ингаляционной и физиотерапии

Низкие потери медикамента в окружающую среду

Простота и удобство использования

Режимы анализируемой антисинегнойной терапии

Стадия инфекции	Количество пациентов	Режим терапии
Первичный высев	3	ТОБИ (раствор тобрамицина для ингаляций 300 мг/5 мл N 56, Novartis) 28 дней по 300мг 2 раза в день + ципрофлоксацин 30 мг/кг/сут per os 21 день
	6	Колистин 1-2 млн Ед 2 раза в день 21 день + ципрофлоксацин 30 мг/кг/сут per os 21 день
Хроническая синегнойная инфекция	11	Тоби (раствор тобрамицина для ингаляций 300 мг/5 мл N 56, Novartis) 6 курсов: 28 дней приема – 28 дней перерыв
	8	Брамитоб (раствор тобрамицина для ингаляций 300 мг/4 мл № 56, Chiesi) 6 курсов: 28 дней приема – 28 дней перерыв
	3	Колистин (колистимитат натрия, Грюненталь) 1- 2 млн Ед 2 раза в день постоянно

Терапия **Тоби** позволила добиться чистого высева у **91 %** пациентов, улучшения функции легких (ОФВ1 + 9 %, ФЖЕЛ + 10 %) и показателей нутритивного статуса при высокой безопасности

Хроническая синегнойная инфекция: N=11, средний возраст 10 лет

Параметр	До лечения	После лечения	Комментарии
Высев синегнойной палочки	У всех пациентов, Титр от 10*3 до 10*7	Высев остался у 1 пациента в том же титре	91 % пациентов чистый высев после 6 курсов лечения ТОБИ
Чувствительность синегнойной палочки к тобрамицину	1 пациент с нечувствительной синегнойной палочкой	Высеваются чувствительная синегнойная палочка	
ОФВ1	77 %	86 %	+ 9 %
ФЖЕЛ	79 %	89 %	+ 10 %
Вес	29 кг	32 кг	+ 3 кг
Рост	134 см	138 см	+ 4 см
Побочные действия		Осиплость голоса у 1 пациента не потребовавшая отмены препарата	9 % - осиплость голоса

ТОБИ Подхалер

порошок тобрамицина для ингаляций

- Технология пульмосфер
- Пассивный порошковый ингалятор:

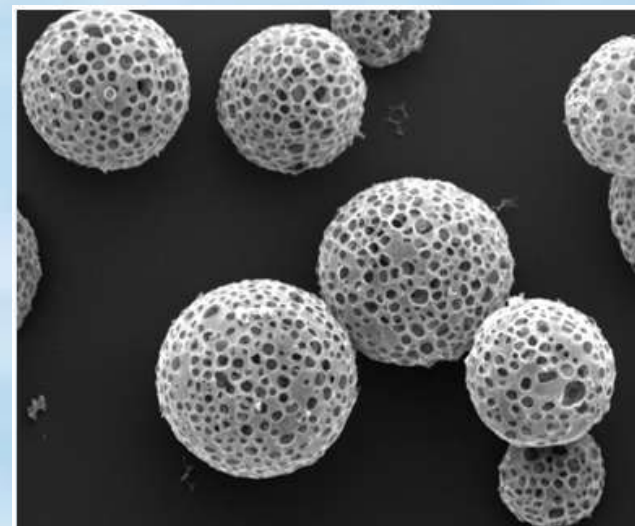
❖ Эффективная и быстрая доставка
– длительность ингаляции 2–6

МИН.

❖ Пассивный порошковый ингалятор – не требует электричества

❖ Хранение при комнатной температуре

❖ Не требует дезинфекции
– ингалятор одноразовый (7 дней использования)



Улучшение качества жизни пациентов
Повышение эффективности АБ терапии

Burkholderia cepacia Complex

Genomovar	Prevalence in CF (%)	Binomial Designation
-----------	----------------------	----------------------

I		
---	--	--

I		<i>B cepacia</i>
---	--	------------------

II		
----	--	--

II	38	
----	----	--

II	38	<i>B multivorans</i>
----	----	----------------------

III		
-----	--	--

III	50	
-----	----	--

III	50	<i>B cenocepacia</i>
-----	----	----------------------

IV		
----	--	--

IV		<i>B stabilis</i>
----	--	-------------------

Vermis K, et al. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2004.

LiPuma JJ, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001.

Biddick R, et al. *FEMS Microbiol Lett*. 2003.

Treatment Guidelines for **INPATIENT** *B cepacia* Infection **OUTPATIENT**

Meropenem (IV)

AND CHOOSE 1:

Minocycline (IV or oral)

Amikacin (IV)

Ceftazidime (IV)

Chloramphenicol (IV)

CHOOSE 1:

Trimethoprim

Doxycycline

Minocycline

ПАЦИЕНТЫ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ ВНУТРИВЕННЫМ КАТЕТЕРОМ



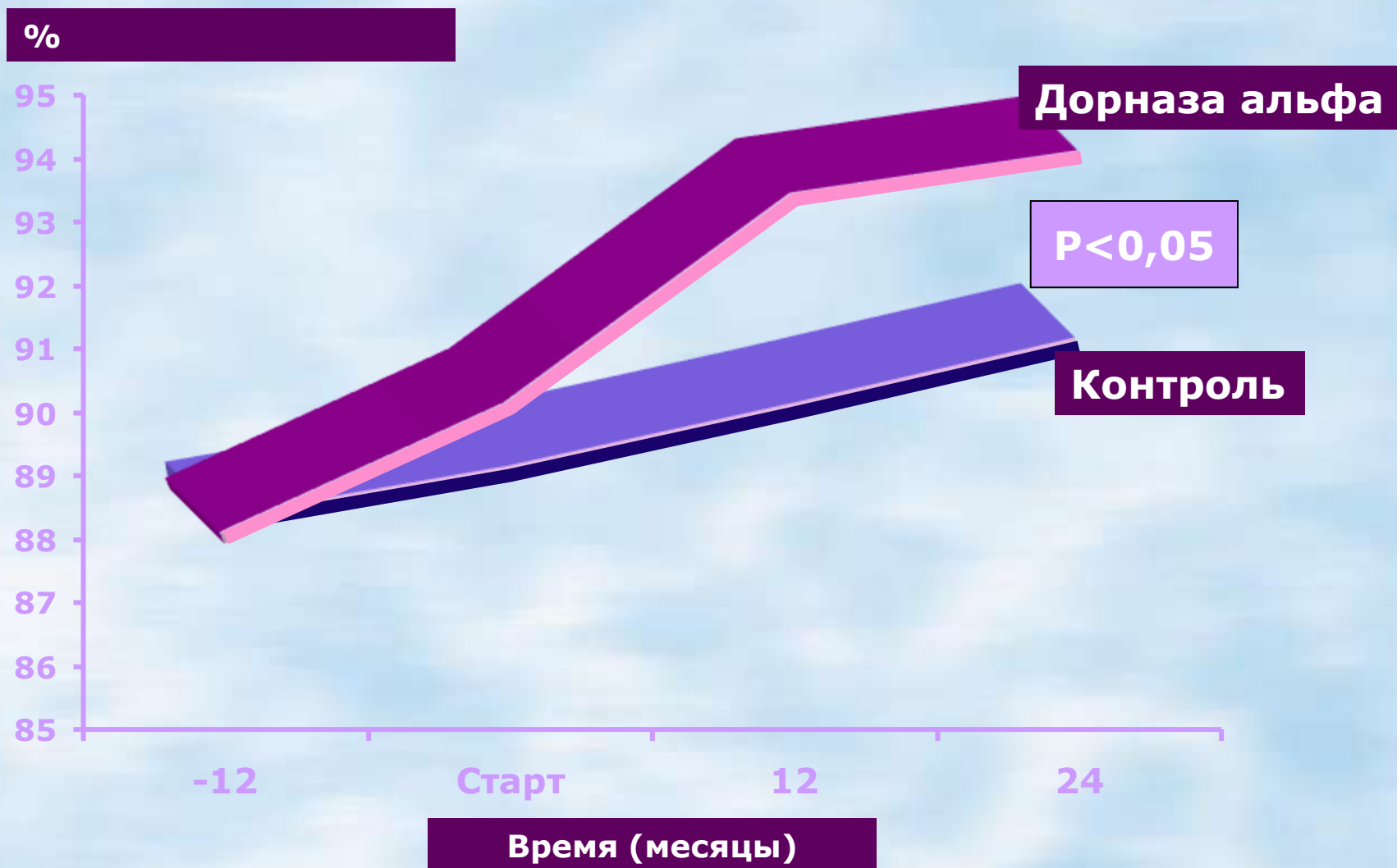
Преимущества внутривенной антибактериальной терапии на дому

- Психологические
- Клинические
 1. Снижение риска перекрестного и супер-инфицирования
 2. Хорошие результаты лечения
 3. Лучшая прибавка в весе по сравнению со стационарным
 4. Хорошие результаты в уходе за катетером
- Экономические

Муколитическая терапия

- **Амброксола гидрохлорид**
- **N-ацетилцистеин**
- **Физиологический и гипертонический растворы**
- **Рекомбинантная человеческая ДНаза - Дорназа альфа (Пульмозим)**

Динамика МРИ (%) в группе детей с МВ младше 5 лет получающих Дорназу альфа и находящихся на стандартной муколитической терапии



**Переносимость Дорназы альфа:
данные из Эпидемиологического Регистра больных
Муковисцидозом (ERCF)**

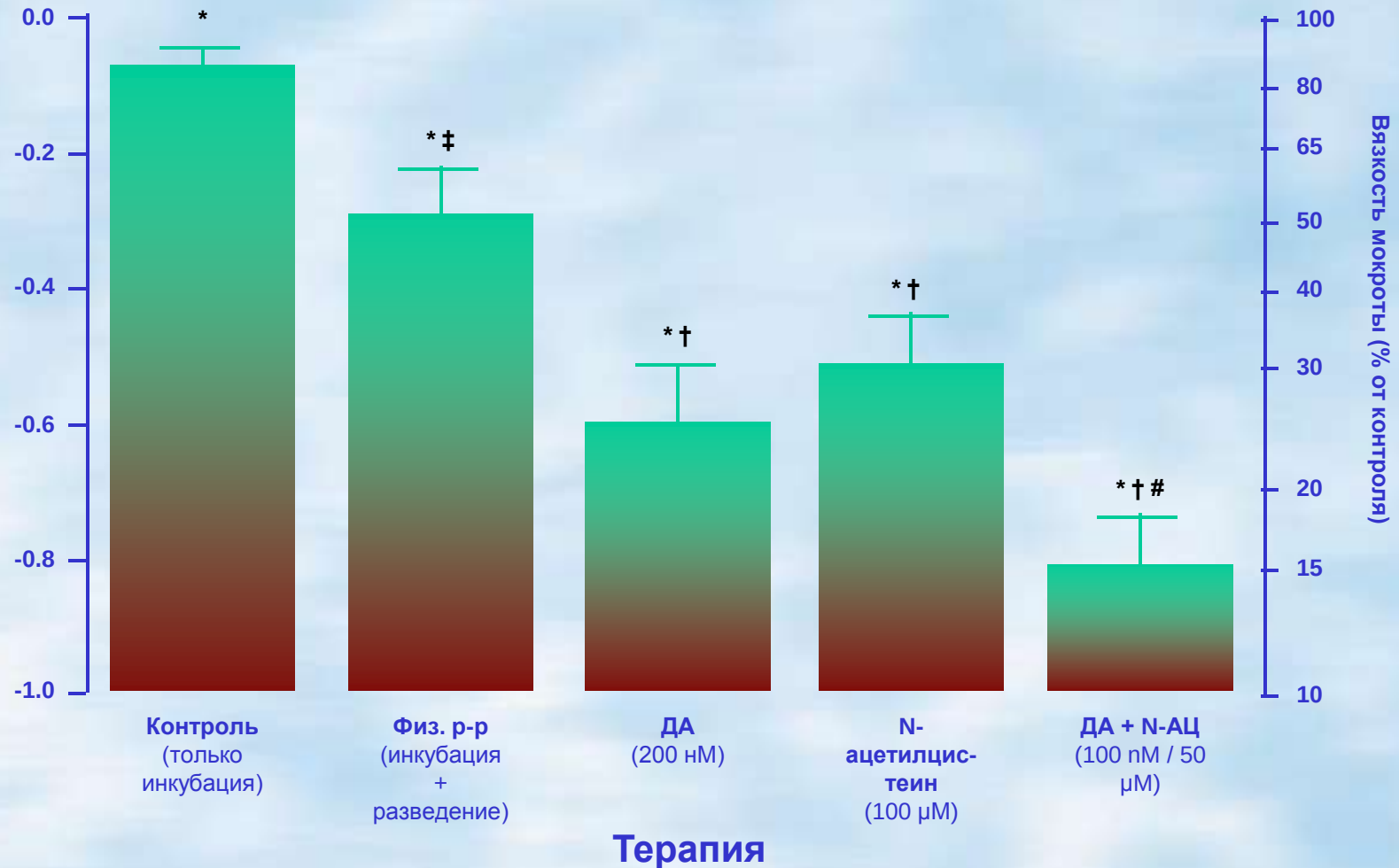
***S.G. McKenzie, S. Chowdhury, B. Strandvik, M.E. Hodson
Pediatric Pulmonology 42:928–937 (2007)***

- База данных *ERCF database* состояла из 15 979 пациентов, наблюдаемых между 1994 и 2000 годами**
- 3 486 из 14 362 больных, вошедших в исследование, были младше 5 лет на момент начала терапии**
- Переносимость Дорназы альфа была не хуже, чем у более взрослых пациентов (около 30% больных в обеих группах имели те или иные побочные реакции)**

НЕМУКОЛИТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДОРНАЗЫ АЛЬФА

- 1. Снижение нейтрофильной эластазы, снижение ИЛ-8 в мокроте (собственные данные, 2004г).**
- 2. Снижение процента нейтрофилов, уровня нейтрофильной эластазы, ИЛ-8 в ЖБАЛ (F.Ratjen et al , 2004)**
- 3. Влияние на биофильм *Pseudomonas aeruginosa* muc (Whitchurch et al, 2002)**

Улучшение вязкоэластических свойств мокроты Дорназой-альфа (ДА) и N-ацетилцистеином (N-АЦ)



Достоверное отличие от

*до лечения; ‡ контроль; † физ.раствор; # N-АЦ

Лечебные положения тела



Кобра



Банан



Жираф

Занятия на мяче



Newer Therapies

PEP valve

Flutter

In-Exsufflator

HFCWO (Vest)

Intrapulmonary percussive ventilation (IPV)

Cornet

PercussiveTech HF





«Vest TM» – система воздушного клиренса



Hill-Rom.

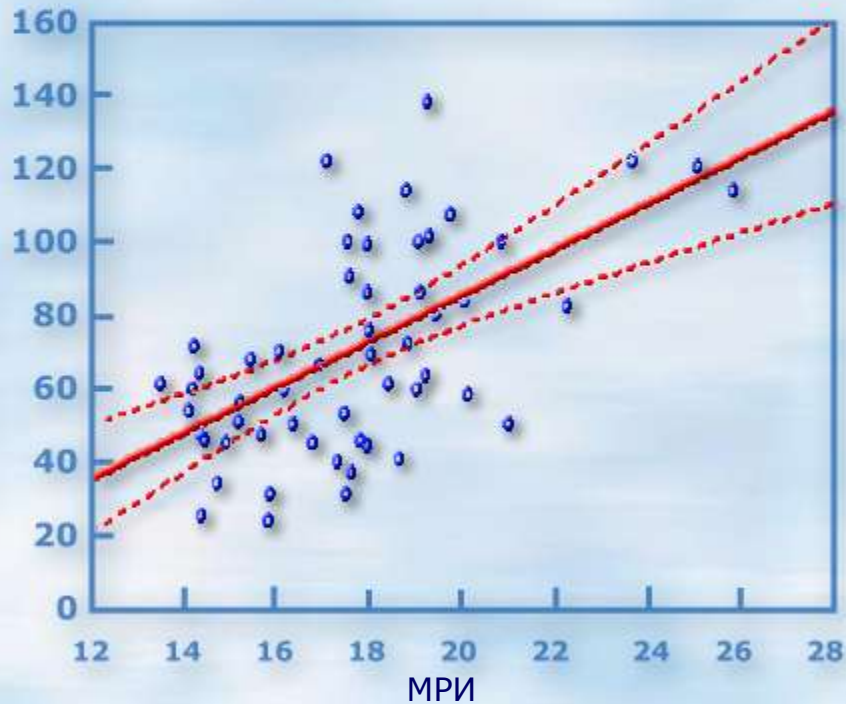


Корреляционная связь респираторной функции легких и нутритивного статуса

$$\text{ФЖЕЛ} = -39,72 + 6,2743 * \text{МРИ}$$

Корреляция: $r = 0,58590$

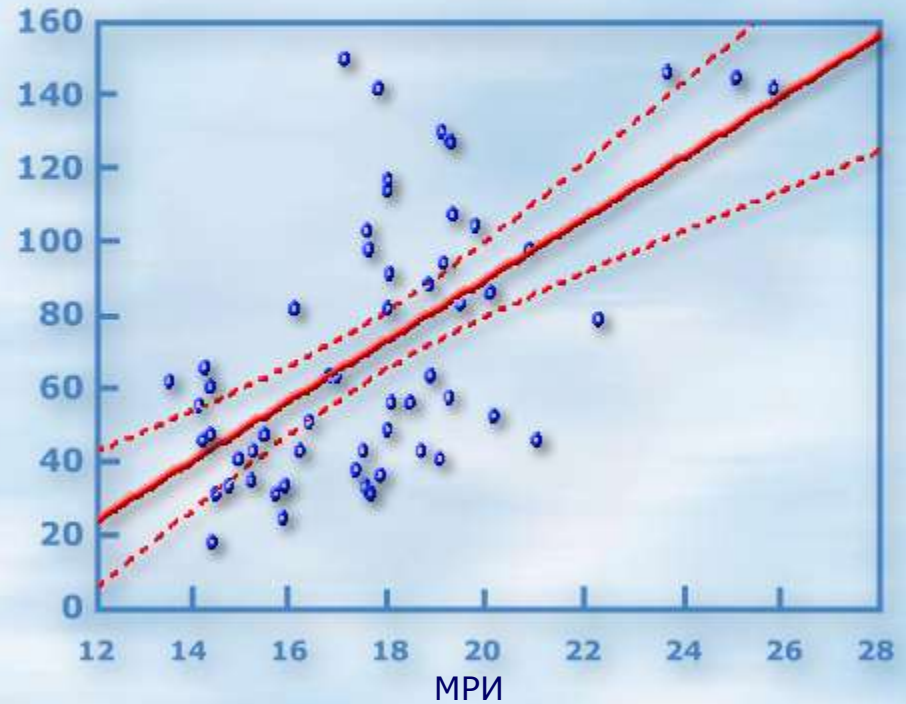
ФЖЕЛ



$$\text{ОФВ1} = -56,13 + 6,2047 * \text{МРИ}$$

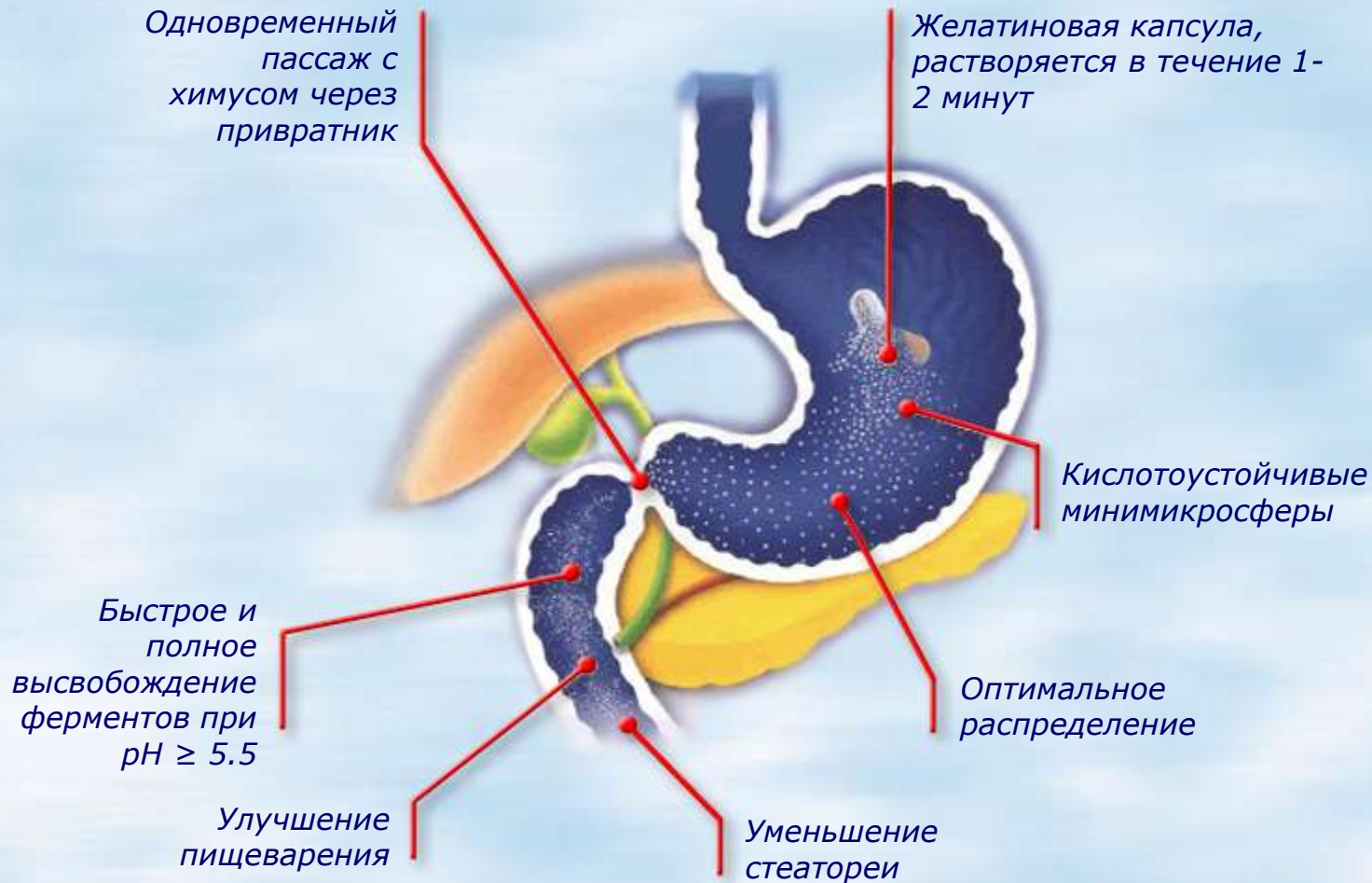
Корреляция: $r = 0,60414$

ОФВ1



КРЕОН (минимикросферы)

Смешивание микросфер с химусом



Благодаря большому количеству минимикросфер в капсуле Креона обеспечивается прекрасное смешивание ферментов с химусом



КРЕОН® 10 000

**Содержит 150 мг
панкреатина,
что соответствует
8 000 М.Ед. амилазы,
10 000 М.Ед. липазы и
600 М.Ед. протеаз**



КРЕОН® 25 000

**Содержит 300 мг
панкреатина,
что соответствует
18 000 М.Ед. амилазы,
25 000 М.Ед. липазы и
1000 М.Ед. протеаз**

КРЕОН® 40 000!!!

Сравнение массо-ростовых индексов больных муковисцидозом детей из г.Москвы и г.Саутгемптона (Великобритания) на фоне приема препарата Креон



Новые формы Креона

Креон 5	6000 единиц липазы	19000 единиц протеазы	30000 единиц амилазы
Креон 10	12000 единиц липазы	38000 единиц протеазы	60000 единиц амилазы
Креон 20	24000 единиц липазы	76000 единиц протеазы	120000 единиц амилазы

**Мультицентровое, открыто проектируемое
сравнительное исследование эффективности,
безопасности и переносимости
микрогранулированного панкреатина Микразим
10000 ЕД (ОАО «СТИ-МЕД-СОРБ», Россия) у
больных с муковисцидозом с панкреатической
недостаточностью**

Исполнители: проф. Капранов Н.И., проф. Каширская Н.Ю.

Москва	-15	Всего:
Саранск	-5	42 больных МВ
Оренбург	-5	Возраст:
Казань	-5	от 6 месяцев до
Саратов	-4	26 лет
Волгоград	-5	Продолжительность
Астрахань	-3	терапии - 3 месяца

ВЫВОДЫ

- Полученные результаты исследования свидетельствуют, что препарат Микразим 10000 обладает высокой частотой 26% (11/42) серьезных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, потребовавших его отмены, и **не может быть рекомендован к широкому применению у больных муковисцидозом.**

У всех больных, не закончивших исследования, отмечались абдоминальные боли различной интенсивности, учащение и разжижение стула 9/11 (80%), нарастание метеоризма 8/11 (72%). На фоне вышеперечисленных симптомов у одного пациента появилась рвота, у двух других - видимая стеаторея, с произвольным подтеканием жира из ануса у одного из них. Аллергическая сыпь, которая исчезла после отмены Микразима и дачи антигистаминных препаратов, появилась только у одного пациента.

Эрмиталь – клинические исследования в России

Центры муковисцидоза – участники:

- Москва – Российский и Московский
- Москва – центр МВ для взрослых (Академик Чучалин А.Г.)
- Ярославль – региональный центр для детей
- Санкт – Петербург (Ленинградская область) – проф. Гембицкая Т.Е.

Эрмиталь – клинические исследования в России

В исследовании принимают участие 50 больных с диагнозом – муковисцидоз, смешанная форма

- 26 детей в возрасте от 5 лет и старше
- 24 взрослых пациента

Больные принимали препарат Эрмиталь:

Дети – преимущественно 10 000 и 25 000 ЕД

Взрослые – преимущественно 25 000 и 36 000 ЕД

ВИДЫ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В РФ

Креон 10000, 25 000, 40 000

Эрмиталь 10000, 25000, 36000

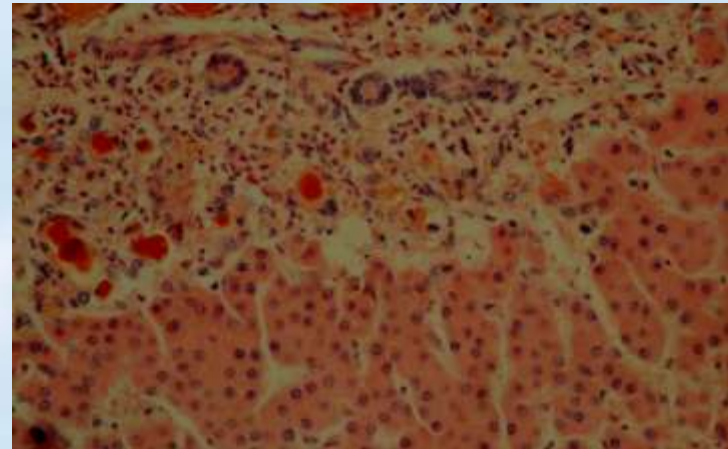
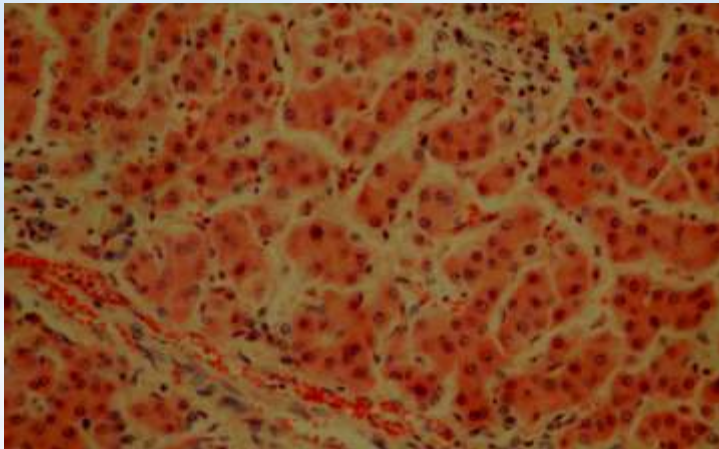
Панцитрат 10000, 25 000

Микразим 10000, 25 000



Широко не назначать больным муковисцидозом

Морфологическая картина поражения печени у больной муковисцидозом, 13 лет, с циррозом ни (аут



Признаки билиарного цирроза с отеком, воспалительной инфильтрацией, пролиферацией желчных протоков (по данным аутопсии)

**ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ
ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ,
БОЛЬНЫХ
МУКОВИСЦИДОЗОМ,
НА ЕССЕНТУКСКОМ
КУРОРТЕ**



МУКОВИСЦИДОЗ.

Стандарт медицинской помощи

Утвержден

**I Приказом Министерства здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
от 14 ноября 2007 г. № 703
(амбулаторная помощь **взрослым и детям**)**

**II Приказом Министерства здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
от 13 декабря 2006 г. № 841
(стационар – **только дети**)**

**(... использовать стандарт медицинской помощи больным кистозным
фиброзом при оказании дорогостоящей (высокотехнологичной)
медицинской помощи)**

Научные достижения за последние 5 лет



- 6 докторских диссертаций

- 17 кандидатских диссертаций

Новые терапевтические средства, направленные на восстановление ионного транспорта при МВ

1. Корректоры – лекарственные средства, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса). - **4-фенилбутират/генистин; аналог силденафила-КМ11060; куркумин; VX-809.**

2. Потенциаторы – мишенью данных препаратов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III-IV классов). - **Генистин; VX-770.**

3. Вещества, способствующие «прочитыванию» стоп-кодонов в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка, используются при лечении пациентов, имеющих нонсенс-мутации (мутации I класса). – **аталурен (PTC124).**





www.mucoviscidos.ru

www.mucoviscidos.ru