

МУКОВИСЦИДОЗ – КАК МОДЕЛЬ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Ленарт Т.В.- Республиканский детский пульмонолог

Островский И.М. – доцент кафедры педиатрии №1

МУКОВИСЦИДОЗ

это наиболее распространенное
моногенное наследственное
летальное заболевание с
аутосомно-рецессивным типом
наследования - универсальная
экзокринопатия

Частота МВ

- ▶ Европеоиды - 1:2000 - 1:2500
новорожденных
- ▶ Негроиды - 1:17000
- ▶ Азиаты - 1:60000 – 1:90000

Частота гетерозиготного
носительства

1 : 20 - 1 : 25

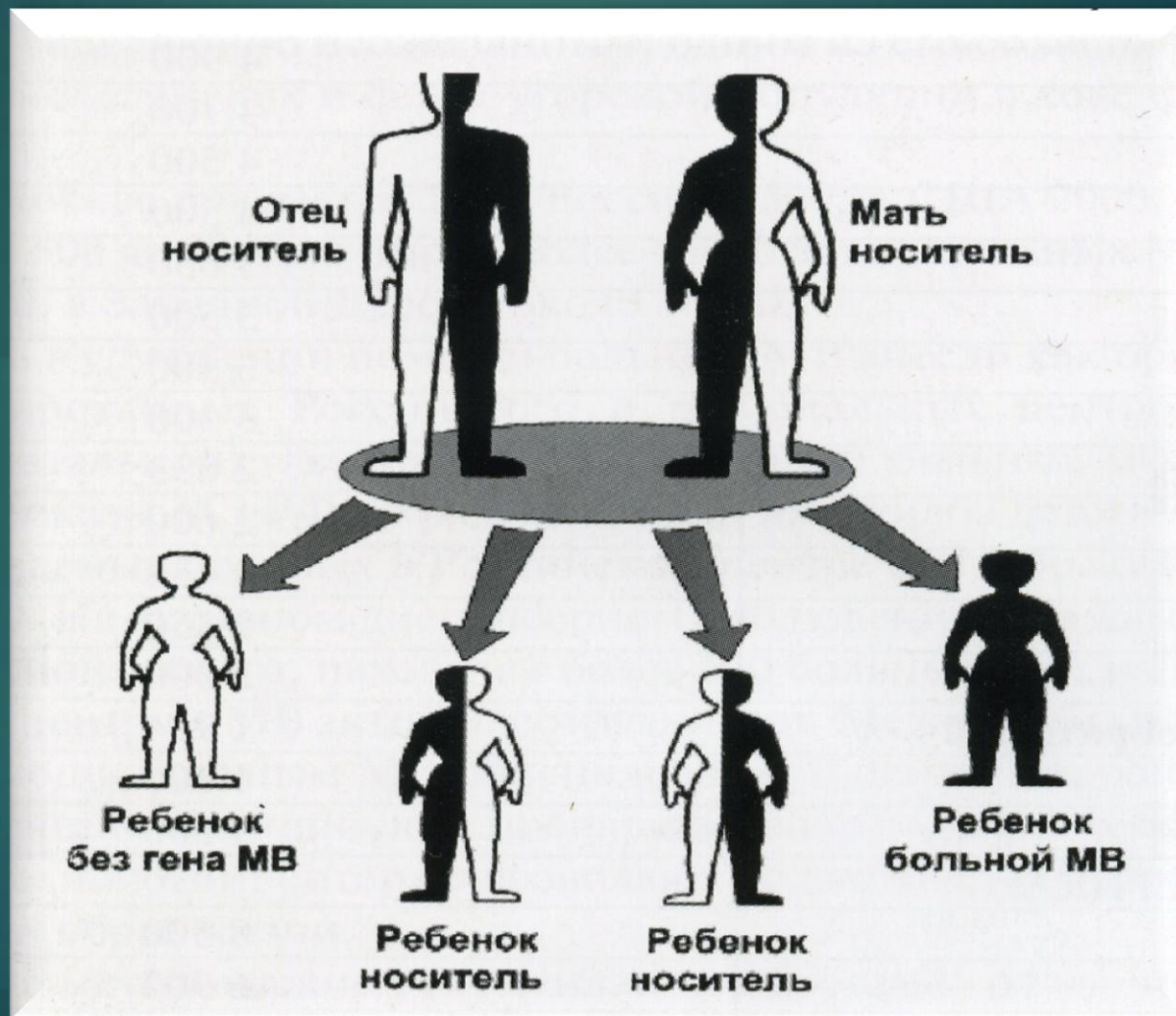
Частота МВ в разных странах (ВОЗ, 2014г.)

страна	частота(1 случай на количество новорожденных)
Европа	
Финляндия	25 000
Турция	10 000
Швеция	7 300
Польша	6 000
Северная Ирландия	5 350
Россия	4 900
Дания	4 700
Эстония	4 500
Норвегия	4 500

Частота МВ в разных странах (ВОЗ, 2014г.)

страна	частота(1 случай на количество новорожденных)
Европа	
Нидерланды	3 650
Греция	3 500
Испания	3 500
Германия	3 300
Чешская республика	2 833
Великобритания	2 600
Италия	2 438
Франция	2 350
США	3 500

Особенности наследования МВ



Этиология

Наличие мутаций в обоих аллелях гена, локализованного на длинном плече хромосомы 7 (7q31)

Ген контролирует синтез трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (ТРБМ), который функционирует, как регулируемый циклическим аденозинмонофосфатом хлорный канал на апикальной поверхности эпителиальных клеток

Патогенез МВ

Нарушение транспорта ионов хлора через апикальную мембрану эпителиальных клеток

→

увеличение реабсорбции натрия клетками →

изменение электролитного состава →

обезвоживание секрета экзокринных желез

Классификация МВ

1. Муковисцидоз с панкреатической недостаточностью

К МВ с панкреатической недостаточностью относят все случаи МВ, которые в предыдущей классификации обозначались как кишечная и смешанная формы.



Панкреатическую недостаточность диагностируют по:

- наличию нейтрального жира в копрограмме,
- исследованию 72-часовой коллекции кала (экскреция жира в норме не превышает 4 г в сутки),
- уровню эластазы кала при иммуноферментном анализе (в норме не ниже 200 ед)

Патогенез экзокринной панкреатической недостаточности при наследственной патологии

Муковисцидоз



Сгущение секрета
Закупорка протоков
Кисты
Фиброз



**Недостаточность
экзокринной функции
поджелудочной железы**

Атипичный фенотип

- ▶ Хроническое заболевание дыхательной системы разной тяжести
- ▶ Нормальная экзокринная функция поджелудочной железы
- ▶ Нормальное (<40 мэкв/л) или близкое к норме содержание хлоридов пота
- ▶ Наличие лишь одного клинического проявления

Диагностика МВ

Диагноз МВ считается достоверным при наличии **двух** критериев (хотя бы по одной из позиций).

Критерии диагностики МВ:

- ▶ **1. Одно** или более характерные изменения фенотипа, **или** заболевание МВ братьев или сестер (семейный анамнез)
ПЛЮС
- ▶ **2.**Повышенная концентрация хлоридов пота, полученных при проведении пилокарпинового ионтофореза в двух или более анализах, **или** идентификация двух мутаций в ТРБМ-гене

Потова́я проба

“Золотой стандарт” в диагностике МВ.
Классический метод по Гибсону-Куку состоит в определении концентрации ионов хлора и натрия (или только хлора) в порции пота, полученного **исключительно** в стандартной процедуре ионофореза с пилокарпином.

Положительная потовая проба

> 60 мэкв/л

Отрицательная < 40 мэкв/л

Потова́я проба́

Ложно-отрицательной может быть проба у больных МВ с гипопроотеинемией и отеками, при приеме некоторых антибиотиков.

У больных в возрасте до 3 месяцев диагностический уровень хлоридов пота более низкий и составляет

40 мэкв/л,

сомнительной считается проба уже при концентрации хлоридов

25-40 мэкв/л.

Потова́я проба

Описаны определенные виды мутаций в ТРБМ гене, которые сопровождаются нормальной или близкой к норме концентрацией хлоридов пота.



Потова́я проба

Таким образом,

положительная потовая проба в большинстве случаев при наличии хотя бы одного клинического проявления МВ подтверждает диагноз,

однако отрицательная потовая проба не означает отсутствия МВ у больного.

Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения МВ

в грудном возрасте

- ▶ Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы – кашель, одышка
- ▶ Рецидивирующая пневмония
- ▶ Отставание в физическом развитии
- ▶ Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул
- ▶ Хроническая диарея
- ▶ Выпадение прямой кишки

Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения МВ

В грудном возрасте

- ▶ Затяжная неонатальная желтуха
- ▶ Солёный вкус кожи
- ▶ Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде
- ▶ Хроническая гипоэлектролитемия
- ▶ Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями
- ▶ Гипопротеинемия/отеки

**Клинические проявления, требующие
дифференциальной диагностики
для исключения МВ**

у детей дошкольного возраста

- ▶ Стойкий кашель с или без гнойной мокроты
- ▶ Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка
- ▶ Отставание в весе и росте
- ▶ Выпадение прямой кишки
- ▶ Инвагинация
- ▶ Хроническая диарея

Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения МВ

у детей дошкольного возраста

- ▶ Симптом «барабанных палочек»
- ▶ Кристаллы соли на коже
- ▶ Гипотоническая дегидратация
- ▶ Гипоэлектролитемия и метаболический ацетоз
- ▶ Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени



Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения МВ

у детей школьного возраста

- ▶ Хронические респираторные симптомы неясной этиологии
- ▶ *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте
- ▶ Хронический синусит
- ▶ Назальный полипоз
- ▶ Бронхоэктазы
- ▶ Симптом «барабанных палочек»

Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения МВ

у детей школьного возраста

- ▶ Хроническая диарея
- ▶ Синдром дистальной интестинальной обструкции
- ▶ Панкреатит
- ▶ Выпадение прямой кишки
- ▶ Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами
- ▶ Гепатомегалия, заболевания печени неясной этиологии

Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения МВ

у подростков и взрослых

- ▶ Гнойные заболевания легких неясной этиологии
- ▶ Симптом «барабанных палочек»
- ▶ Панкреатит
- ▶ Синдром дистальной интестинальной обструкции
- ▶ Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами

Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения МВ

у подростков и взрослых

- ▶ Признаки цирроза печени с портальной гипертензией
- ▶ Отставание в росте
- ▶ Задержка полового развития
- ▶ Стерильность с азооспермией у лиц мужского пола
- ▶ Снижение фертильности у лиц женского пола

Характерные фенотипические проявления МВ - хронические бронхолегочные заболевания

- ▶ Хроническая колонизация или инфекция *Staphylococcus aureus*, нетипируемая *Haemophilus influenzae*, мукоидная и немуконидная формы *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cenocepacia*
- ▶ Хронический кашель и отделение мокроты
- ▶ Персистирующие рентгенологические изменения в легких (бронхоэктазы, ателектазы, инфильтрация, гиперинфляция)
- ▶ Обструкция дыхательных путей, проявляющаяся «свистом» и «эмфиземой»
- ▶ Полипы носа, патология гайморовых пазух, выявляемая рентгенологически или с помощью КТ
- ▶ Симптом «часовых стекол» и «барабанных палочек»

Характерные фенотипические проявления МВ

заболевания ЖКТ и нарушения питания

- ▶ **Кишечные:** мекониальный илеус, синдром дистальной интестинальной обструкции, выпадение прямой кишки
- ▶ Хроническая патология печени с клиническими или гистологическими признаками очагового билиарного или мультилобулярного цирроза
- ▶ Нарушения питания: дистрофия (белково-калорийная недостаточность), гипопротеинемия и отеки, вторичные нарушения из-за дефицита жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К)

Характерные фенотипические проявления МВ

синдром потери соли

- ▶ Острая солевая потеря с коллапсом, хроническим метаболическим алкалозом

урогенитальная патология

- ▶ У мужчин обструктивная азооспермия как следствие двухстороннего отсутствия семявыносящих каналов

Организация службы диспансерного наблюдения больных МВ.

МВ относится к неизлечимым заболеваниям, поэтому пациенты нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывной терапии в течение всей жизни

Новые технологии лечения МВ

▶ Противовоспалительная терапия:

1. Глюкокортикоиды

2. НПВП

3. Макролиды

4. Ингибиторы
протеаз



Новые технологии лечения МВ

▶ Генная терапия



Лечение больных МВ

КОМПЛЕКСНОЕ И ВКЛЮЧАЕТ:

- Лечебную физкультуру (физиотерапия, кинезитерапия)
- Муколитики и бронхолитики
- Антимикробную терапию
- Ферментотерапию препаратами поджелудочной железы
- Гепатотропные средства
- Витаминотерапию
- Лечение осложнений МВ
- Диетотерапию

Муковисцидоз - орфанное заболевание

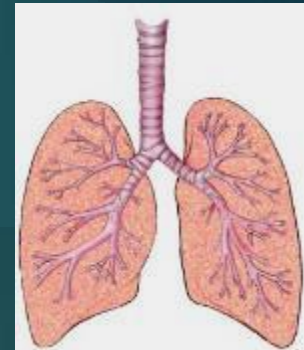
- ▶ Неонатальный скрининг – эпидемиология - 1:10296 новорожденных
- ▶ Расширение возможности ДНК диагностики
- ▶ Жизнеугрожающее заболевание с клиническим полиморфизмом
- ▶ Постоянно усовершенствуется терапия и растет продолжительность жизни
- ▶ Центры МВ – акцент на амбулаторное наблюдение в Европе
- ▶ Команда врачей
- ▶ Профилактика перекрестной инфекции
- ▶ Пациентские организации



Муковисцидоз - орфанное заболевание

Расширение возможности диагностики:

- ▶ ДНК диагностика (секвенирование).
- ▶ КТ диагностика объема поражения легких
- ▶ Микробиологическая диагностика вида и типа микробного возбудителя, его резистентность к антимикробной терапии
- ▶ Фармакогенетическое обследование
- ▶ Прогнозирование клинического течения заболевания (панкреатическая недостаточность)



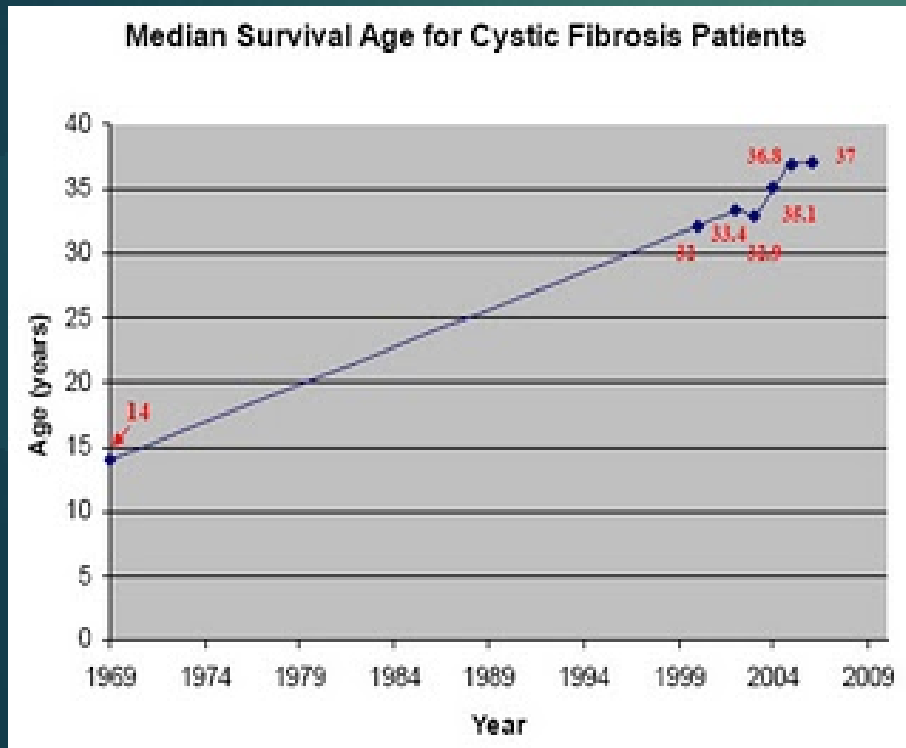
Муковисцидоз - орфанное заболевание

Терапия:

- ▶ Мутация – лекарственное средство – персонализация терапии
- ▶ Клеточная регенеративная терапия (легкие, печень, поджелудочная железа)
- ▶ Подбор дозы и вида антибактериальной терапии с учетом генетических особенностей пациента, влияющих на фармакологический ответ при постоянной или длительной терапии:
повышение эффективности терапии,
снижение частоты нежелательных побочных реакций

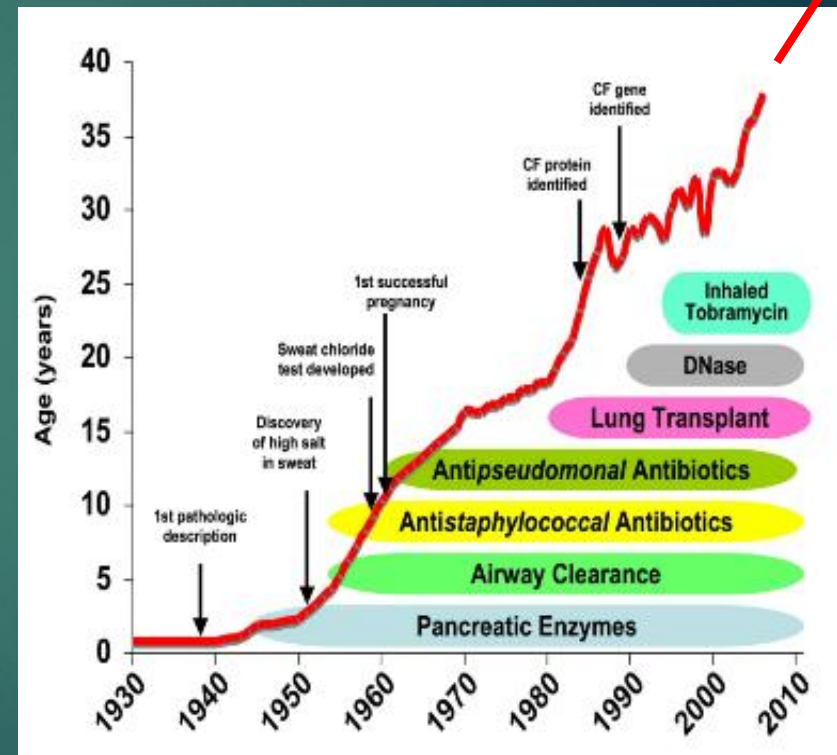
Выживаемость больных МВ растёт благодаря современным методам терапии

Медиана продолжительности жизни у больных МВ



Dr. Birgitta Strandvik, CF Center Director,
University Hospital, Göteborg, Sweden

Персонафицированная терапия, модуляторы?!



Adapted From 2005 Annual Data Report to the
Center Directors.
Cystic Fibrosis Patient Registry, Bethesda, MD

Пульмозим

— высокоэффективный муколитик
нового поколения



Показания:

Улучшение функции дыхания у
больных с муковисцидозом с
показателем ЖЕЛ не менее 40% от
нормы.

Только раннее начало терапии
дорназой альфа сразу после
установления диагноза обеспечивает
максимальные преимущества для
пациента.

1 раз в день в одно и то же
время, постоянно
2,5 мг в 2,5 мл раствора
Компрессорный ингалятор
Дети младше 5 лет - через
маску
Длительность ингаляции 10-
15 минут



Группы препаратов для небулайзера

Дифференцированный выбор распылителя для различных медикаментов*

БРОНХОДИЛАТОРЫ

(например, распылители ПАРИ ЛЦ спринт, распылитель ПАРИ ЛЦ спринт Юниор)

Муколитические препараты

(например распылители ПАРИ ЛЦ спринт, распылитель ПАРИ ЛЦ спринт Юниор)

Глюкокортикостероиды локального действия

(например распылители ПАРИ ЛЦ спринт Стар, ПАРИ ЛЦ Спринт Стар Бэби)

Антибактериальные препараты для локального применения

(например распылители ПАРИ ЛЦ спринт Стар, ПАРИ ЛЦ Спринт Стар Бэби)

Солевые растворы

(например, распылители ПАРИ ЛЦ спринт, распылитель ПАРИ ЛЦ спринт Юниор)



**-Цвета названия групп медикаментов соответствуют цвету вставки распылителя
Желтая вставка предназначена для детей до 7-8 лет*

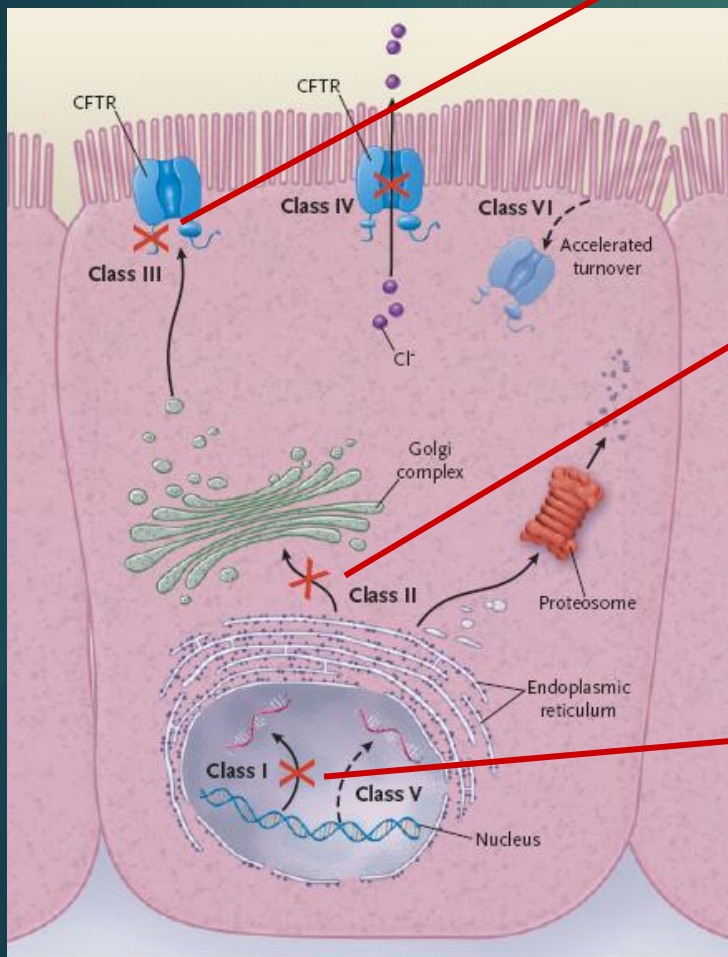
Терапия, направленная на восстановление функции белка CFTR

- ✓ **Генная терапия:** цель - восстановить функцию CFTR путём введения нормальной копии гена CFTR в клетки дыхательных путей реципиента посредством векторов
- ✓ **Корректоры CFTR:** цель – увеличить доставку и количество белка CFTR к поверхности клетки
- ✓ **Потенциаторы CFTR:** цель – увеличить активность ионного канала CFTR, расположенного на поверхности клетки

Терапия, направленная на другие патофизиологические механизмы заболевания

- ✓ **Воздействие на ионный транспорт:** цель - минуя CFTR канал воздействовать на эпителиальный натриевый канал для коррекции жидкостных и ионных нарушений
- ✓ **Осмотические средства:** цель – улучшить гидратацию поверхности дыхательных путей путём изменения осмотического градиента

CFTR - модуляторы



Rowe SM et al., *New Engl J Med* 2005

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; Калидеко (VX-770)**.

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**.

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

«Потенциатор» - Kalydeco™ (ранее VX-770): Vertex Pharmaceuticals



- ✓ Первый препарат, получивший одобрение FDA (**январь 2012**). Показан больным муковисцидозом, старше 6 лет, имеющим мутацию G551D
- ✓ **18 марта 2015** года компания Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Nasdaq : VRTX) объявила о получении одобрения от FDA по применению препарата Калидеко (Ivacaftor) для лечения детей, больных муковисцидозом, в возрасте от 2 до 5 лет, имеющих одну из 10 мутаций: **G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R или R117H.**
- ✓ Разработана специальная форма Калидеко для детей в виде гранул (50мг и 75мг), которые могут смешиваться с мягкой пищей или жидкостями



является трансмембранным регулятором кистозного фиброза, применяется для лечения кистозного фиброза (*CF - cystic fibrosis*) пациентов в возрасте от 2 лет и старше, которые имеют один из следующих мутаций в гене CFTR: **G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, или S549R**

используется для лечения CF пациентов в возрасте от 2 лет и старше, имеющих мутацию R117H в их CF-гене

«Корректор» - VX-809 в сочетании с Kalydeco™ А

- ✓ Испытание Фазы 2 – 2009-2012. На 26-й ежегодной Североамериканской конференции по муковисцидозу в Орландо были представлены подробные данные, подтверждающие положительное влияние комбинации VX-809 и Kalydeco на функцию легких. Найдена наиболее эффективная доза препарата VX890, 600 мг, при которой достигнуто максимальное улучшение показателя ОФВ1
- ✓ С 2013-2015 проведена 3 фаза исследования для больных (1108 человек старше 12 лет) с генотипами F508del//F508del и F508del/ любая другая в течение 24 недель. Пациенты получали лумакафтор (V809) по 600 мг 1 раз в день или 400 мг два раза в день в комбинации с ивакафтором (V770) по 250 мг 2 раза в день. Результат: снижение обострений на 30-39%, улучшение функции легких.
- ✓ **Одобен FDA в июле 2015 года**

FDA JULY 2015

Lumacaftor & Ivacaftor
CAS No: 936727-05-8 & CAS No: 873054-44-5

APPROVED

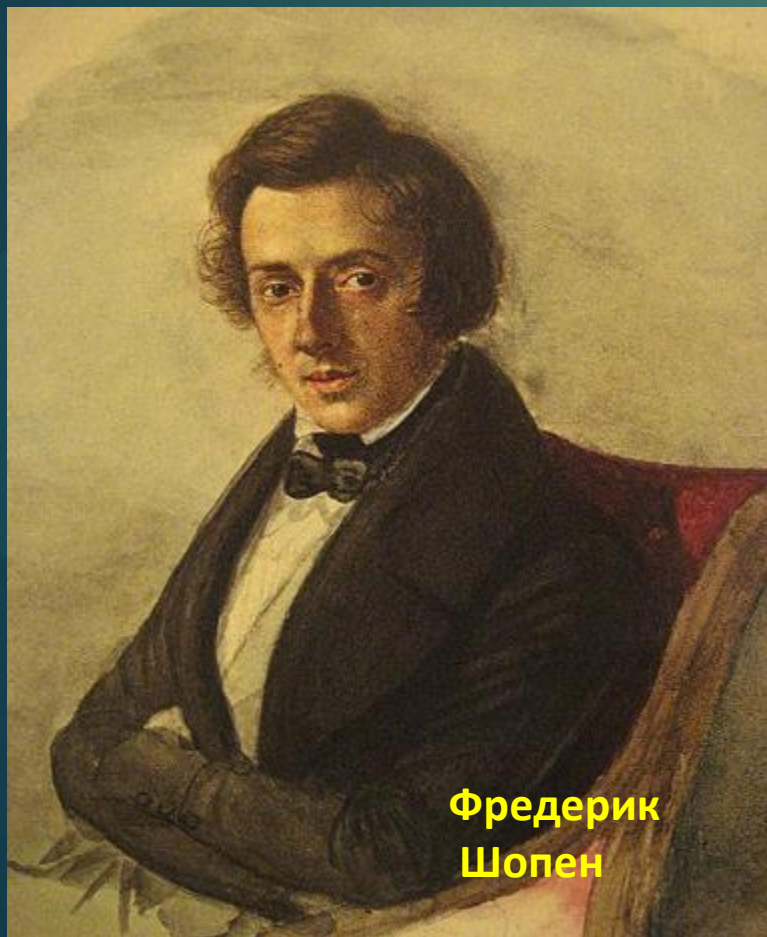
**Cystic Fibrosis Therapy
Combination Lumacaftor and
Ivacaftor Approved**

LGM PHARMA

The image shows a graphic of a red pill with the word 'APPROVED' written on it in white, tilted at an angle. Surrounding the pill are chemical structures for Lumacaftor and Ivacaftor. Lumacaftor is a benzimidazole derivative, and Ivacaftor is a pyridine derivative with a quaternary carbon atom bonded to three methyl groups and a nitrogen atom.

«Никогда не сдавайтесь. Никогда, никогда, никогда, никогда - и ни в чем, в великом или малом, большом или незначительном - из этого правила нет исключения...»

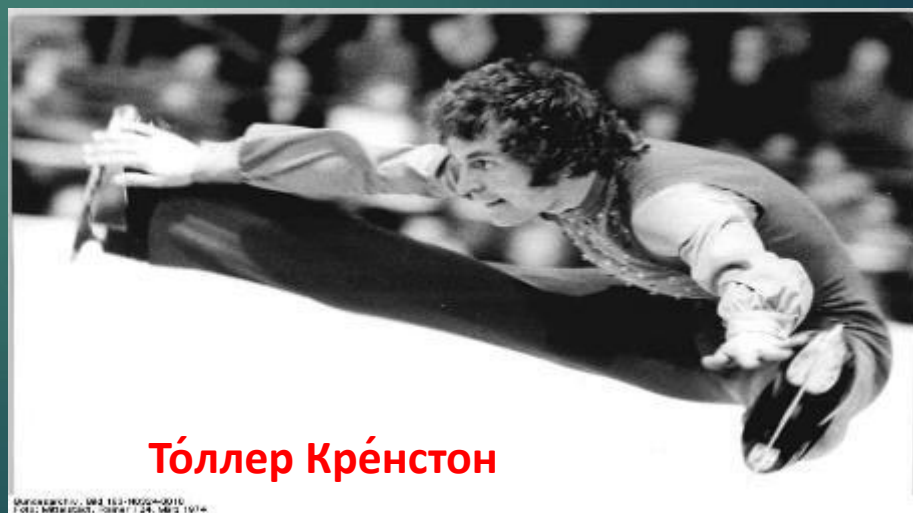
Уинстон Черчилль



**Фредерик
Шопен**



**Грегори
Лёмаршаль**



Толлер Крэнстон



Спасибо за внимание!