



Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych
Ratownictwo medyczne
Praca dyplomowa



Praca pogładowa

Mukowiscydoza – przyczyny, objawy, leczenie i rokowanie

Mateusz Czepiel

Doktor nauk medycznych Grażyna Dębska

INFORMACJE O ARTYKULE:

Historia:

Data akceptacji Promotora:

Data recenzji:

Data publikacji:

Słowa kluczowe:

Mukowiscydoza

Objawy

Leczenie

Rokowanie

STRESZCZENIE:

Mukowiscydoza to najczęściej występująca choroba genetyczna na świecie. Choruje na nią średnio jedna na 2 500 osób, jednak najczęściej dotyka ona Europejczyków. W Polsce mukowiscydozę statystycznie stwierdza się u jednego na cztery tysiące urodzonych dzieci. Mukowiscydoza jest chorobą o podłożu genetycznym. Za jej występowanie odpowiedzialny jest nieprawidłowy gen CFTR dziedziczony po rodzicach. Schorzenie to najczęściej powoduje zmiany w: układzie oddechowym - nawracające zakażenia, które prowadzą do uszkodzenia płuc i niewydolności oddechowej, przewodzie pokarmowym - przewlekły stan zapalny trzustki, prowadzi do uszkodzenia tego narządu i jego niewydolności, a niekiedy także wtórnej cukrzycy. Mukowiscydoza jest chorobą wieloukładową wymagającą opieki zespołu multidyscyplinarnego w specjalistycznych ośrodkach. Odpowiednie systematyczne leczenie oraz szybki rozwój medycyny dają szansę na dłuższe i lepsze życie chorych na mukowiscydozę. Postęp, jaki dokonał się w zakresie genetyki i biologii komórki spowodował przełom w sposobie podejścia do leczenia mukowiscydozy.

1. Wstęp

Mukowiscydoza to najczęściej występująca choroba genetyczna na świecie. Choruje na nią średnio jedna na 2 500 osób, jednak najczęściej dotyka ona Europejczyków. W Polsce mukowiscydozę statystycznie stwierdza się u jednego na cztery tysiące urodzonych dzieci. Co jest odpowiedzialne za powstanie tej choroby? Jakie są jej objawy? Jak jest leczenie i rokowanie w tej chorobie?

2. Rozdział I – Mukowiscydoza

2.1. Mukowiscydoza wiadomości ogólne

Mukowiscydoza jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Za jej występowanie odpowiedzialny jest nieprawidłowy gen CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) dziedziczony w sposób autosomalny recesywny po rodzicach. Błędny gen

produkuje białko zaburzające transport chlorku sodu w komórkach i jelitach. Choroba powoduje nadmierne wydzielaniu gęstego śluzu o zmienionym chemicznie składzie od śluzu wydzielanego przez osobę zdrową. Nadmiar śluzu wynikający z zatrzymywania wody i chlorku sodu w komórkach organizmu prowadzi do zatorów gęstej, kleistej wydzieliny w układzie oddechowym i przewodzie pokarmowym co sprzyja namnażaniu się bakterii. Kwas dezoksyrybonukleinowy, który produkowany jest przez walczące z bakteriami ciała białe dodatkowo powoduje zagęszczanie śluzu.¹²³⁴⁵

¹J. J. Pietrzyk, *Vademecum pediatrii, Podręcznik dla lekarzy, pielęgniarek i studentów*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2011

²H. Dmeńska, *Przeszczepy płuc u chorych na mukowiscydozę*, „Postępy Nauk Medycznych” 9/2008, s. 601-605

³J. Walkowiak, A. Pogorzelski, *Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy*, „Standardy Medyczne” /Pediatria 9/2009, s. 352-378

⁴S. Cofta, D. Sands., *Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: wytyczne i najlepsze praktyki*, „Pediatria Polska” tom 91 suplement 1, wrzesień 2016, s. 54-58

2.2. Definicja

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate, *cystic fibrosis*, CF) – wrodzona choroba uwarunkowana genetycznie polegająca na zaburzeniu wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze. Schorzenie to najczęściej powoduje zmiany w: układzie oddechowym - nawracające zakażenia, które prowadzą do uszkodzenia płuc i niewydolności oddechowej, przewodzie pokarmowym - przewlekły stan zapalny trzustki, prowadzi do uszkodzenia tego narządu i jego niewydolności, a niekiedy także wtórnej cukrzycy. Mukowiscydoza jest chorobą monogenową, autosomalną recesywną, czyli ujawnia się jedynie u osób, u których oba allele genu są zmutowane.^{6,7,8}

2.3. Przyczyny

2.3.1 Molekularne przyczyny mukowiscydozy

Przyczyną choroby są mutacje genu zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 7. Produktem genu CFTR jest białko pełniące funkcję błonowego kanału chlorkowego CFTR. W zależności od typu nieprawidłowości molekularnych wyróżnia się 5 klas mutacji:

- klasa I to mutacje powodujące zaburzenia produkcji białka
- klasa II to mutacje z zaburzonym procesem dojrzewania białka komórkowego
- klasa III obejmuje mutacje prowadzące do zaburzenia regulacji kanału chlorkowego
- klasa IV zaliczane są mutacje powodujące dysfunkcję przewodnictwa kanału chlorkowego
- klasa V - mutacje redukujące biosyntezę normalnego białka.

Mutacje odpowiedzialne za wadliwą funkcję genu CFTR, a w konsekwencji za zaburzenia jonowe, prowadzą do nieprawidłowej funkcji i struktury gruczołów zewnątrzwydzielniczych oraz układów bezpośrednio z nimi związanych. Lepka, gęsta wydzielina gromadząca się w przewodach gruczołowych doprowadza do ich zacinania, zapalenia i destrukcji komórek narządowych, oraz do rozrostu tkanki łącznej. Zmiany te występują w układzie oddechowym, przewodzie pokarmowym, trzustce, wątrobie, narządach płciowych.

2.3.2 Dziedziczenie mukowiscydozy

Mukowiscydoza jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Choroba autosomalna recesywna jest to choroba, w której oboje rodzice są zdrowymi nosicielami zmutowanego genu, a choroba powstaje u dziecka, które dziedziczy oba zmutowane allele. Tak więc jeżeli dziecko ma mukowiscydozę oznacza to, że oboje rodzice są nosicielami co najmniej jednego zmutowanego genu.^{9 10 11 12}

2.4. Objawy

Objawy mukowiscydozy mogą pojawić się w różnym okresie życia człowieka. Zazwyczaj symptomy choroby możemy zaobserwować od urodzenia lub pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. Zdarza się jednak, że objawy mogą wystąpić w okresie dojrzewania lub nawet dopiero u osób dorosłych.

2.4.1. Objawy ze strony układu oddechowego

Objawami ze strony dróg oddechowych są: gęsty i lepki śluz, zalegający w oskrzelach (podłoże dla rozwoju bakterii), uciążliwy kaszel, niekiedy duszność (pierwsze objawy mogą wystąpić już w wieku niemowlęcym), nawracające zapalenia oskrzeli i płuc trudno poddające się typowemu leczeniu, prowadzące do rozstrzenia oskrzeli i zwłóknienia płuc, przewlekłe zapalenia zatok bocznych nosa z polipami (głównie u starszych dzieci i dorosłych), możliwe polipy nosa i krwiopłucia, przewlekłe zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* i/lub *Staphylococcus aureus*, nie można wykluczyć również obturacyjnych zapaleń oskrzeli.

2.4.2. Objawy ze strony przewodu pokarmowego

Z przewodu pokarmowego mukowiscydoza daje następujące objawy: gęsty i lepki śluz blokujący przewody trzustkowe, przez co przyjmowane pokarmy nie są odpowiednio trawione i wchłaniane - to prowadzi do zaburzeń odżywiania, obfite, nie uformowane, cuchnące, tłuszczowate stolce (najczęściej od wczesnego dzieciństwa), powiększenie objętości brzucha, niekiedy wypadanie odbytnicy,

⁵H. Mazurek, *O mukowiscydozie naukowo*;

<http://www.esculap.pl/mukowiscydoza>

⁶J. Walkowiak, A. Pogorzelski, *Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy*, „Standardy Medyczne” /Pediatria 9/2009, s. 352-378

⁷H. Mazurek, *Postępy w mukowiscydozie*; „Klinika Pediatryczna” 19/2011; s.243-249

⁸A.H. Thomson, A. Harris, *Mukowiscydoza*; Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2013

⁹H. Dmeńska, *Przeszczepy płuc u chorych na mukowiscydozę*, „Postępy Nauk Medycznych” 9/2008, s. 601-605

¹⁰S. Cofta, D. Sands., *Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: wytyczne i najlepsze praktyki*; „Pediatria Polska” tom 91 suplement 1, wrzesień 2016, s. 54-58

¹¹K. Zybert, *Rozpoznanie mukowiscydozy w toku badania przesiewowego*, „Mukowiscydoza” 39\2014, s. 4-7

¹²Ł. Woźniacki *Terapia genowa w mukowiscydozie*; „Mukowiscydoza” 45\2016; s. 3-8

niedrożność smółkowa jelit w okresie noworodkowym (często pierwszy objaw mukowiscydozy), możliwa kamica żółciowa, nawracające zapalenia trzustki (u 95% chorych obserwuje się jej niewydolność), skręt jelita w okresie płodowym, zacinanie przewodów ślinianek gęstą wydzieliną śluzową, oraz u 4 - 5% chorych występuje wtórna marskość żółciowa wątroby z powodu niedrożności kanalików żółciowych

2.4.3. Inne objawy

Z innych objawów mukowiscydozy należy wymienić opóźnienie rozwoju fizycznego, a konkretnie niedobór masy i wzrostu ciała, jak i również upośledzenie rozwoju mięśni, oraz ich nadmierna męczliwość¹³

2.4.4. Objawy zaostrenia choroby oskrzelowo – płucnej

Objawami zaostrenia choroby oskrzelowo-płucnej są: nasilenie kaszlu, zwiększenie ilości odkrztuszonej wydzieliny lub zmiana jej wyglądu na bardziej ropny, świszczący oddech, nieproduktywny kaszel i duszność, stwierdzenie nowych zmian osłuchowych, zmiany radiologiczne lub nasilenie tych stwierdzonych wcześniej, wyhodowanie z płwociny nowej flory patogennej, zwłaszcza *Pseudomonas aeruginosa*, pogorszenie wskaźników spirometrycznych, nasilenie hipoksemii lub hiperkapnii, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, gorączka lub stany podgorączkowe, podwyższenie wskaźników stanu zapalnego.^{14 15}

2.5. Powikłania i późne następstwa mukowiscydozy

Prawie 95% mężczyzn z CF jest nieplodnych w wyniku azoospermii spowodowanej włóknieniem, atrofią lub całkowitym brakiem nasieniowodów, najądrza, pęcherzyków nasiennych. U kobiet zapłodnienie może być utrudnione z powodu zbyt gęstego śluzu w szyjce macicy, cukrzyca, zwykle dopiero u młodzieży, niewydolność serca prawokomorowa (10-25% pacjentów powyżej 25 r.ż.), zaburzenia rytmu serca, marskość wątroby występuje u 5% chorych na mukowiscydozę.¹⁶

3. Rozdział II – Diagnozowanie mukowiscydozy

¹³A.H. Thomson, A. Harris, *Mukowiscydoza*; Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2013

¹⁴J. J. Pietrzyk, *Vademecum pediatrii, Podręcznik dla lekarzy, pielęgniarów i studentów*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2011

¹⁵H. Dmeńska, *Przeszczepy płuc u chorych na mukowiscydozę*, „Postępy Nauk Medycznych” h 9/2008, s. 601-605

¹⁶H. Mazurek, *Postępy w mukowiscydozie*; „Klinika Pediatria” 19/2011; s.243-249

3.1. Kryteria rozpoznania mukowiscydozy

Podjęcie mukowiscydozy opiera się na podstawie stwierdzenia jednego lub więcej objawów klinicznych występujących w chorobie, lub obciążającego wywiadu rodzinnego (rodzeństwo chore na mukowiscydozę), oraz dodatniego wyniku badania przesiewowego noworodków w kierunku mukowiscydozy. Wstępne rozpoznanie należy potwierdzić jednym z badań wykrywających dysfunkcję genu CFTR: testem potowym wykazującym znamienne wysokie wartości chlorków w pocie ($Cl^- > 60$ mmol/l) w co najmniej dwóch odrębnie wykonanych badaniach wykryciem mutacji w genie CFTR w obu allelach wysokimi wartościami przynajmniej różnicy potencjałów.¹⁷

3.2. Wskazania do wykonania testu potowego

Test potowy (chlorkowy), badanie, w którym oznacza się stężenie jonów chlorkowych w próbce potu. Test chlorkowy powinien być wykonany u dzieci z dodatnim badaniem przesiewowym, z objawami sugerującymi mukowiscydozę, a także u starszych dzieci i dorosłych z objawami, które mogą sugerować mukowiscydozę. Badanie takie jest również wskazane u rodzeństwa osób z potwierdzoną mukowiscydozą. Za wynik dodatni uznaje się podwyższenie stężenia jonów chlorkowych w pocie >40 mmol/l u niemowląt i >60 mmol/l u dzieci starszych. Dopiero dwa dodatnie wyniki testu chlorkowego pozwalają na rozpoznanie mukowiscydozy. Poza klasycznym testem potowym do diagnostyki mukowiscydozy może posłużyć test konduktometryczny, w którym stężenie elektrolitów w pocie oceniane jest poprzez przewodnictwo elektryczne badanej próbki potu. Badania to jest proste do wykonania, wynik otrzymujemy po około 30 minutach. Wykonanie testu możliwe jest bez zaplecza laboratoryjnego i zdecydowanie mniejsza jest ilość potu potrzebna do przeprowadzenia badania niż w teście klasycznym. Ujemny wynik uważany jest za wystarczający do wykluczenia mukowiscydozy, wyniki dodatnie należy potwierdzić metodą klasyczną¹⁸¹⁹

3.3. Diagnostyka preimplantacyjna

Jest to wykrywanie obecności mutacji genu CFTR powodującej mukowiscydozę, które można wykonać na komórkach rozrodczych jeszcze przed procesem zapłodnienia. Ze względu na to, że choroba

¹⁷J. Walkowiak, A. Pogorzelski, *Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy*, „Standardy Medyczne” /Pediatria 9/2009, s. 352-378

¹⁸Ł. Woźniacki *Terapia genowa w mukowiscydozie*; „Mukowiscydoza” 45/2016; s. 3-8

¹⁹J. J. Pietrzyk, *Vademecum pediatrii, Podręcznik dla lekarzy, pielęgniarów i studentów*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2011

dziedziczona jest autosomalnie recesywnie, tego typu badanie zaleca się wykonać już po zapłodnieniu. Badanie preimplantacyjne można wykonać także na zarodkach przed podaniem ich do macicy przyszłej matki przy zapłodnieniu in vitro. W diagnostyce preimplantacyjnej wykorzystuje się techniki biologii molekularnej, jakimi są technika PCR oraz test FISH. Diagnostyka preimplantacyjna dostępna jest aktualnie tylko w specjalistycznych ośrodkach.²⁰

3.4. Przeznabłonkowa różnica potencjałów

Badaniem przydatnym w diagnostyce mukowiscydozy jest pomiar przeznabłonkowej różnicy potencjałów. Pomiar ten dokonywany jest w śluzówce nosa i koreluje z transportem Na⁺ przez błony komórkowe. U chorych z mukowiscydozą charakterystyczne są zaburzenia transportu jonów w układzie oddechowym, które powodują większą różnicę potencjałów niż u zdrowych ludzi. Infekcje wirusowe, wcześniejsze zabiegi chirurgiczne w obrębie nosa, współistnienie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i polipów nosa mogą wpłynąć na wynik badania. rzetelny wynik uzyskać możemy poprzez precyzyjne umieszczenie urządzenia pomiarowego, a także współpracy badanego pacjenta, co praktycznie uniemożliwia przeprowadzenie testu u małych dzieci. Badania przeznabłonkowej różnicy potencjałów są szczególnie przydatne u chorych prezentujących nietypowy obraz kliniczny, lub u chorych z granicznymi wartościami testów potowych. Podobne pomiary elektrofizjologiczne można przeprowadzać w śluzówce odbytnicy.²¹

3.5. Badanie molekularne

Sklonowanie i poznanie struktury genu CFTR, którego uszkodzenie może powodować mukowiscydozę, umożliwiło włączenie do diagnostyki tej choroby badań molekularnych. Pomimo oczekiwań, badanie genetyczne nie stało się uniwersalnym narzędziem wykluczającym chorobę. Wprawdzie stwierdzenie u badanego dwóch zmutowanych alleli genu CFTR jest potwierdzeniem rozpoznania, z uwagi na stale rosnącą liczbę znanych mutacji genu CFTR niemożliwe jest wykluczenie rozpoznania na podstawie ujemnego wyniku badania genetycznego. [R]Istnieje możliwość diagnostyki prenatalnej mukowiscydozy. Metodą stosowaną powszechnie jest analiza DNA, którego źródłem w pierwszym trymestrze ciąży są komórki trofoblastu, a po 15

tygodniu ciąży komórki płodowe uzyskane drogą amniopunkcji.²²

3.6. Badanie przesiewowe

Wszystkie noworodki, które urodziły się w Polsce są obowiązkowo badane w kierunku mukowiscydozy. Badania przesiewowe wprawdzie nie gwarantują 100 % wykrywalności choroby, stanowią jednak zasadniczy element w jej diagnozowaniu. W większości przypadków pozwalają na wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia, co z kolei ma wpływ na długość życia chorych. Testy przesiewowe w kierunku mukowiscydozy polegają na oznaczeniu immunoreaktywnej trypsyny (IRT) we krwi. Normy IRT zależą od wieku pacjenta oraz laboratorium i kształtują się od 100 do 450 ng/ml. Wzrost IRT u noworodków z mukowiscydozą 5 - 10 krotnie przekracza normę. Wysokie wartości utrzymują się w 1 roku życia. Upośledzenie czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki powoduje stopniowe obniżanie ITR aż do wartości zerowych.²³

4. Rozdział III – Leczenie mukowiscydozy

Dostępne jest jedynie leczenie objawowe. Terapia mukowiscydozy polega na walce z postępującą chorobą oskrzelowo-płucną. Ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ona: terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, leczenie powikłań, leczenie żywieniowe. Ze względu na wielonarządowy charakter mukowiscydoza wymaga leczenia przez specjalistów wielu dziedzin medycyny, zarówno lekarzy, jak i fizjoterapeutów, dietetyków, a także psychologów.

4.1. Farmakoterapia

4.1.1. suplementacja niedoboru enzymów trzustkowych i witamin

W przebiegu rozwijającej się niedomogi zewnątrzwydzielniczej trzustki dochodzi do zaburzenia wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A, D, E i K. Najczęściej dochodzi do objawów skazy krwotocznej w wyniku niedoboru witaminy K. Należy uzupełniać niedobory witamin zgodnie ze schematem:

²⁰ A.H. Thomson, A. Harris, *Mukowiscydoza*; Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2013

²¹ J. J. Pietrzyk, *Vademecum pediatrii, Podręcznik dla lekarzy, pielęgniarek i studentów*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2011

²² A.R. Smyth, C. Scott, *Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: wytyczne i najlepsze praktyki*; „Pediatria Polska” tom 91 suplement 1, wrzesień 2016, s. 30-53

²³ D. Sands, *Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu mukowiscydozy*, „Postępy Nauk Medycznych” 9/2008, s. 597-600

Witamina A	2000 j.m.<6 tygodnia życia 4000 j.m.- 6 tydzień do 6 miesiąca życia 8000 j.m. >6 miesiąca życia
Witamina D	200 j.m. <6 tygodnia życia 400 j.m. - 6 tydzień do 6 miesiąca życia 800 j.m. >6 miesiąca życia
Witamina E	50 mg – niemowlęta 100 dzieci od 1 do 10 roku życia 200-400 mg dzieci >10 roku życia
Witamina K	5 mg/ tydzień lub więcej

W leczeniu zaburzeń trawienia, które występują w mukowiscydozie niezbędna jest właściwa substytucja enzymów trzustkowych. Leczenia wymagają ci pacjenci, u których wydalanie tłuszczów w zbiórce kału wynosi więcej niż 5 g/ dobę, stwierdza się spadek stężenia elastazy w kale, oraz zaburzenie przyrostu masy ciała i wzrostu. Dawka ustalana jest indywidualnie w zależności od nasilenia objawów klinicznych uwzględniając: ustępowanie wzdęć lub bólów brzucha, zmniejszenie się liczby stolców, normalizację stolców, prawidłowy przyrost masy ciała. Nie przekracza się dawki dobowej 10000 FIP lipazy/ kg masy ciała lub 2500 FIP lipazy/ kg masy ciała na posiłek.²⁵

4.1.2. Antybiotykoterapia

W mukowiscydozie dochodzi do bakteryjnego zakażenia dróg oddechowych, najczęściej gronkowcem złocistym, pałeczką ropy błękitnej.. Zakażenia te mogą wystąpić w bardzo wczesnym okresie życia dziecka wpływając niekorzystnie na przebieg choroby.

Wskazania do stosowania antybiotyków w mukowiscydozie:

- leczenie nowych zakażeń
- leczenie zaostrzenia przewlekłych zmian zapalnych

Stwierdzenie zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej jest wskazaniem do przeprowadzenia co najmniej 14-dniowej, dożylniej kuracji antybiotykami, ewentualnie leczenia doustnego, opartego o lekowrażliwość flory bakteryjnej. Ze względu na zwiększoną eliminację leków z organizmu chorych na mukowiscydozę oraz na słabą penetrację do wydzieliny oskrzelowej, dawki antybiotyków powinny być większe niż zalecane u innych chorych. W leczeniu

przewlekłej choroby oskrzelowo - płucnej w mukowiscydozie wykorzystywane są głównie pozaantybiotykowe, immunomodulacyjne właściwości niektórych akrolitów.

4.1.3. Antybiotykoterapia wziewna

W przypadku stwierdzenia przewlekłego zakażenia dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa* wskazane jest przewlekłe leczenie wziewne antybiotykiem, zgodnie z aktualną lekowrażliwością. Leki najczęściej stosowane to kolistyna, gentamycyna, tobramycyna. Czas stosowania terapii wziewnej wynosi od 1 do 3 miesięcy, kuracje powtarza się kilka razy w roku. Wziewne preparaty tobramycyny stosuje się co drugi miesiąc, co najmniej przez 1 rok.^{26,27}

4.1.4. Leki przeciwzapalne

Wskazania do przewlekłego, wieloletniego leczenia przeciwzapalnego powinien ustalać wyłącznie ośrodek referencyjny kontrolujący efekty terapii i jej skutki uboczne. W leczeniu stosowane są: -glikokortykosteroidy - ogólnie i wziewnie, -niesterydowe leki przeciwzapalne (wziewne - nedokromil sodu, systemowe – ibuprofen), -makrolidy.^{28, 29}

4.2. Leczenie inhalacyjne

Aerozoloterapia ma na celu bezpośrednie dostarczenie leku do zmienionych chorobowo dróg oddechowych. Do grup leków najczęściej stosowanych w aerozoloterapii należą: mukolityki, leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwzapalne i antybiotyki. Poza inhalatorami proszkowymi (DPI) i inhalatorami ciśnieniowymi z dozownikiem (MDI) stosuje się również nebulizatory, choć nebulizacje są bardziej czasochłonne niż inhalacje z pomocą DPI i MDI.^{30, 31}

4.3. Fizykoterapia

Celem fizjoterapii jest systematyczne usuwanie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych. Cel ten jest realizowany za pomocą różnych technik drenażowych, dobieranych

²⁶ D. Sands, *Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu mukowiscydozy*, „Postępy Nauk Medycznych” 9/2008, s. 597-600

²⁷ H. Mazurek, *Mukowiscydoza*, Medical Tribune Polska, Warszawa 2012

²⁸ H. Mazurek, *O mukowiscydozie naukowo*;

<http://www.esculap.pl/mukowiscydoza>

²⁹ H. Mazurek, *Postępy w mukowiscydozie*; „Klinika Pediatryczna” 19/2011; s.243-249

³⁰ M. Gliniecka, J. Górecka, *Mieszanie roztworów do inhalacji*;

„Mukowiscydoza” 39/2014; s. 8-10

³¹ J. J. Pietrzyk, *Vademecum pediatrii, Podręcznik dla lekarzy, pielęgniarek i studentów*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2011

²⁴ M. Zychma, *Mukowiscydoza- zasady leczenia farmakologicznego i żywieniowego*, <http://www.forumpediatryczne.pl/>

²⁵ S. Cofta, D. Sands., *Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: wytyczne i najlepsze praktyki*; „Pediatria Polska” tom 91 suplement 1, wrzesień 2016, s. 54-58

indywidualnie dla każdego chorego. Przy doborze odpowiedniej techniki należy uwzględnić:

- wiek chorego,
- stan zaawansowania choroby,
- występowanie nadreaktywności oskrzeli,
- stopień motywacji,
- preferencje pacjenta odnośnie odpowiedniej techniki.

U niemowląt i dzieci niewspółpracujących zaleca się oklepywanie, uciskanie, wstrząsanie, wspomaganie wydechów i prowokowanie kaszlu w pozycjach drenażowych.

U dzieci powyżej 3. rż. wskazane jest wprowadzanie, w miarę możliwości jak najwcześniej, metod fizjoterapii polegających na czynnej współpracy chorego w czasie drenażu. Do metod tych zaliczamy: - technikę natężonego wydechu, technikę aktywnego cyklu oddechowego, drenaż autogeniczny, Flutter® i maskę PEEP.

Czas stosowanego drenażu oskrzeli i liczba sesji drenażowych w ciągu dnia są zależne od ilości wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych (zwykle wynosi około 15–20 minut i jest wykonywany 2–3 razy dziennie). W zaawansowanych stanach choroby czas drenażu można zwiększyć do 30–40 minut. Główne zasady długofalowego programu fizjoterapeutycznego powinny obejmować: -przyzwyczajanie do systematyczności wykonywania zabiegów fizjoterapeutycznych, -jak najwcześniejsze wprowadzanie czynnych form fizjoterapii, -dążenie do usamodzielnienia się pacjenta (nauka autodrenażu).

Integralną częścią fizjoterapii jest systematyczny trening fizyczny (ćwiczenia ogólnorozwojowe) dostosowany do wydolności wysiłkowej chorego.^{32 33}

34 35

4.4. Leczenie żywieniowe

W chorobie przewlekłej, jaką jest mukowiscydoza, postępowanie żywieniowe jest integralną częścią leczenia, równie ważną jak farmakoterapia i fizjoterapia. Prawidłowe postępowanie żywieniowe ma na celu zapewnienie optymalnego rozwoju fizycznego, dobry stan odżywienia pozytywnie wpływa na poprawę funkcji płuc, a tym samym na poprawę jakości i długości życia. U każdego pacjenta choroba może mieć inny przebieg

i wymagać odmiennej terapii żywieniowej. Podstawą żywienia w mukowiscydozie jest indywidualne podejście do każdego pacjenta. Ogólne zalecenia mają zastosowanie u chorego, ale tylko dzięki zindywidualizowanemu podejściu jesteśmy w stanie zapewnić prawidłowe postępowanie żywieniowe. Żywienie w mukowiscydozie możemy podzielić na etapy: prewencji niedożywienia i interwencji w niedożywieniu. Prewencja jest niezwykle ważna, szczególnie u niemowląt, u których wychwycono chorobę w badaniu przesiewowym. Wczesne wykrycie choroby pozwala na szybką diagnostykę i tym samym włączenie odpowiedniego leczenia żywieniowego. W każdym wieku należy zapobiegać niedożywieniu poprzez zastosowanie odpowiednich zaleceń dietetycznych. Istotne jest, aby na każdym etapie rozwoju dziecka dopasować zalecenia dietetyczne w zależności od indywidualnego stanu odżywienia. Odpowiedni wybór diety oraz wykształcenie prawidłowych nawyków żywieniowych będą miały pozytywny wpływ na stan zdrowia począwszy od niemowlęcia aż do młodego dorosłego.³⁶

4.5. Przeszczepy płuc u chorych na mukowiscydozę

Schyłkowa postać choroby płuc jest najczęstszą przyczyną chorobowości i umieralności pacjentów z mukowiscydozą. Nowe podejście do leczenia wpłynęło na wydłużenie czasu przeżycia tych chorych, pomimo to u większości pacjentów postępująca choroba oskrzelowo-płucna, wywołana przewlekłym zakażeniem i zapaleniem, może prowadzić do rozwoju niewydolności oddechowej i śmierci. Przeszczep płuc jest uznanym sposobem leczenia zarówno dorosłych jak i dzieci z krańcowo zaawansowanymi zmianami w układzie oddechowym. Wpływa korzystnie na współczynnik przeżycia i może poprawić jakość życia chorych na mukowiscydozę. Na świecie pierwszy zakończony powodzeniem przeszczep serca i płuc u chorego na mukowiscydozę wykonano w 1985 r. W Polsce pierwszy przeszczep płuc został wykonany w kwietniu 2011r. Transplantacja płuc wykonywana jest jedynie u pacjentów w najcięższym stadium choroby, gdy wszystkie inne formy leczenia zawodzą i ryzyko śmierci grozi im w ciągu 2 lat. Przeszczep płuc u pacjentów w tym stadium choroby nie tylko ratuje życie ale także poprawia jego jakość. U pacjentów z mukowiscydozą przeszczepienie płuc daje dobre rezultaty. Ciągły rozwój technik i stałe ulepszanie sposobów badań kontrolnych prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia i lepszych rezultatów

³²A.H. Thomson, A. Harris, *Mukowiscydoza*; Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2013

³³H. Mazurek, *O mukowiscydozie naukowo*; <http://www.esculap.pl/mukowiscydoza>

³⁴H. Mazurek, *Postępy w mukowiscydozie*; „Klinika Pediatria” 19/2011; s.243-249

³⁵J. Walkowiak, A. Pogorzelski, *Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy* „Standardy Medyczne” /Pediatria 9/2009, s. 352-378

³⁶A.R. Smyth, C. Scott, *Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: wytyczne i najlepsze praktyki*; „Pediatria Polska” tom 91 suplement 1, wrzesień 2016, s. 30-53

zdrowotnych.

Transplantacja jednakże nie jest w stanie całkowicie wyeliminować problemów. Mukowiscydoza nadal pozostaje w organizmie chorego co powoduje dalsze wyniszczanie organizmu. Pacjent po przeszczepieniu musi przyjmować leki immunosupresyjne, zapobiegające odrzuceniu przeszczepu, co niesie za sobą szereg komplikacji i skutków ubocznych.^{37 38 39 40}

41

4.6. Terapia genowa

Terapia genowa komórek somatycznych w mukowiscydozie opiera się na wprowadzeniu normalnej kopii genu CFTR do komórek nabłonkowych dróg oddechowych. Somatyczna terapia genowa polega na wprowadzeniu do komórki prawidłowego, ulegającego ekspresji genu CFTR. Ważny jest dobór nośnika dla przenoszenia prawidłowej kopii genu CFTR. W związku z wymianą nabłonka wyścielającego drogi oddechowe przy podawaniu do płuc konieczne jest regularne powtarzanie terapii somatycznej. W prowadzonych aktualnie badaniach klinicznych I i II fazy jako nośniki wykorzystywane są rekombinowane adenowirusy, rekombinowane AAV2 oraz liposomy. Trudno przewidzieć, kiedy somatyczna genoterapia stanie się powszechnie stosowaną metodą leczenia mukowiscydozy. Termin jej wprowadzenia jest raczej odległy, zwłaszcza u dzieci z mukowiscydozą, u których można będzie prowadzić tego typu leczenie dopiero gdy metoda będzie pewna i bezpieczna. Terapia genowa komórek somatycznych i farmakologiczna korekcja zaburzeń jonowych to nowe podejście terapeutyczne.⁴²

5. Podsumowanie

Mukowiscydoza jest chorobą wieloukładową wymagającą opieki zespołu multidyscyplinarnego w specjalistycznych ośrodkach. Najistotniejszym czynnikiem determinującym jakość i długość życia jest wydolność układu oddechowego. Jak dotąd mukowiscydoza jest chorobą nieuleczalną, ale wczesna diagnoza, badania kontrolne, odpowiednie systematyczne leczenie oraz szybki rozwój medycyny dają szansę na dłuższe i lepsze życie chorych na

mukowiscydozę. Postęp, jaki dokonał się w zakresie genetyki i biologii komórki spowodował przełom w sposobie podejścia do leczenia mukowiscydozy. Nowym trendem postępowania w leczeniu tej choroby jest leczenie ukierunkowane na defekty, leżące u podłoża zmian chorobowych. Kierunek ten utrzymywał się będzie, aż do wynalezienia skutecznego i swobodnego leczenia, najprawdopodobniej zindywidualizowanego, w zależności od defektu molekularnego pacjenta. Oby jak najszybciej możliwe było wprowadzenie skutecznego leczenia przyczynowego u niemowlęcia chorego na mukowiscydozę, u którego nie wystąpiły objawy choroby a zdiagnozowane zostało ono podczas powszechnych badań przesiewowych noworodków.

6. Bibliografia

1. Aurora P., Gyi K., Carby M., *Transplantation. In: Hudson M, Geddes D, Bush A. Cystic Fibrosis*, 3rd ed. London: Edward Arnold, Hachette Livre UK company; 2007, s. 291-307.
2. Cofta S. Sands D., *Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: wytyczne i najlepsze praktyki*; „Pediatria Polska” tom 91 suplement 1, wrzesień 2016, s. 54-58
3. Dmeńska H., *Przeszczepy płuc u chorych na mukowiscydozę*, „Postępy Nauk Medycznych” 9/2008, s. 601-605
4. Gliniecka M., Górecka J., *Mieszanie roztworów do inhalacji*; „Mukowiscydoza” 39/2014; s. 8-10
5. Grodzki T., *Dylematy transplantologii*. „Pneumonologia i Alergologia Polska” 2007/75, s. 251-255
6. Jastrzębski D., *Transplantacja płuc – wskazania i przeciwwskazania*. Pneumonologia 3/2006, s. 6-7
7. Mazurek H., *Mukowiscydoza*, Medical Tribune Polska, Warszawa 2012
8. Mazurek H., *O mukowiscydozie naukowo*; <http://www.esculap.pl/mukowiscydoza>
9. Mazurek H., *Postępy w mukowiscydozie*; „Klinika Pediatryczna” 19/2011; s.243-249
10. Pietrzyk J. J., *Vademecum pediatrii, Podręcznik dla lekarzy, pielęgniarek i studentów*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2011.
11. Sands D., *Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu mukowiscydozy*, „Postępy Nauk Medycznych” 9/2008, s. 597-600
12. Smyth Alan R., Scott C., *Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: wytyczne i najlepsze praktyki*; „Pediatria Polska” tom 91 suplement 1, wrzesień 2016, s. 30-53
13. Spahr JE, et al.: *Lung transplantation for cystic fibrosis: Current concepts and one center's experience.*, J Cyst Fibros. 6/2007, s. 334-350.
14. Thomson A.H., Harris A., *Mukowiscydoza*; Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2013
15. Walicka – Szerzyko K., Milczewska J., Sands D., *Kwalifikacja chorych na mukowiscydozę do transplantacji płuc – doświadczenia własne*. „Pediatria Polska” 89/2014; s. 92-99
16. Walkowiak J., Pogorzelski A., *Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy*, „Standardy Medyczne”/Pediatria 9/2009, s. 352-378
17. Woźniacki Ł. *Terapia genowa w mukowiscydozie*; „Mukowiscydoza” 45\2016; s. 3-8
18. Zybert K., *Rozpoznanie mukowiscydozy w toku badania przesiewowego*, „Mukowiscydoza” 39\2014, s. 4-7
19. Zychma M., *Mukowiscydoza- zasady leczenia farmakologicznego i żywieniowego*, <http://www.forumpediatryczne.pl/>

³⁷ K. Walicka – Szerzyko, J. Milczewska, D. Sands, *Kwalifikacja chorych na mukowiscydozę do transplantacji płuc – doświadczenia własne*. „Pediatria Polska” 89/2014; s. 92-99

³⁸ T. Grodzki, *Dylematy transplantologii*. „Pneumonologia i Alergologia Polska” 2007/75, s. 251-255

³⁹ D. Jastrzębski, *Transplantacja płuc – wskazania i przeciwwskazania*. „Pneumonologia” 3/2006, s. 6-7

⁴⁰ P. Aurora, K. Gyi, M. Carby, *Transplantation. In: Hudson M, Geddes D, Bush A. Cystic Fibrosis*, 3rd ed. London: Edward Arnold, Hachette Livre UK company; 2007, p. 291-307.

⁴¹ JE Spahr, et al.: *Lung transplantation for cystic fibrosis: Current concepts and one center's experience.*, J Cyst Fibros. 6/2007, s. 334-350.

⁴² D. Sands, *Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu mukowiscydozy*, „Postępy Nauk Medycznych” 9/2008, s. 597-600

Cystic fibrosis - causes, symptoms, treatment and prognosis

ABSTRACT:

Cystic fibrosis is the most common genetic disorder in the world. On average 1 in 2500 people suffer from this disease but it's more common in Europeans. In Poland, cystic fibrosis is found in 1 in 4000 newborns. It is a genetically based condition. The gene responsible for this condition is damaged gene CFTR and it's inherited from the parents. It causes changes in: respiratory system - recurring inflammation which damages lungs and causes respiratory failure, digestive system - chronic inflammation of the pancreas, which causes damage and failure of this organ and can lead to diabetes. Cystic fibrosis affects more than one body system and requires a multidisciplinary medical team in specialized medical facilities. Adequate, systematic treatment and rapid progress in medicine gives a chance for longer and better life for those affected by cystic fibrosis. Constant progress in the field of genetics and cell biology has caused a significant breakthrough in approach to treatment of cystic fibrosis.