

Муковисцидоз



Определение

Муковисцидоз (лат. *mucus* -слизь + *viscidus* – «вязкий»; синоним: *кистозный фиброз*, кистозный фиброз поджелудочной железы) - наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением экзокринных желез и проявляющееся тяжелыми расстройствами функций органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и ряда других органов и систем.



[Dorothy Hansine Andersen](#)
(Photo at National Library
of Medicine)

Впервые заболевание было описано в 1938 году американским патологоанатомом Дороти Андерсон. Она также доказала его наследственную природу.

А в 1946 году американский педиатр Сидни Фарбер предложил термин «муковисцидоз».

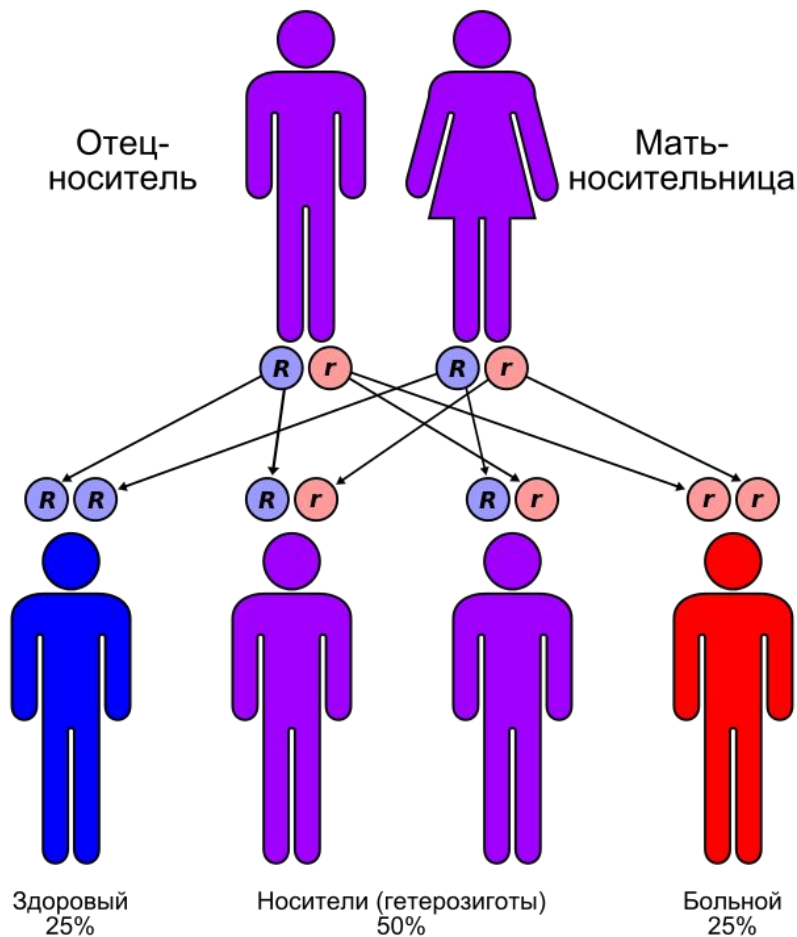
Эпидемиология

- В большинстве стран Европы и Северной Америки муковисцидозом болеют от 1:2000 до 1:4000 новорождённых.
- Распространённость муковисцидоза в Украине составляет 1:9000 новорождённых.
- Ежегодно регистрируется в США - 2000, во Франции, Англии, Германии - от 500 до 800, а во всём мире - более 45 000 детей, больных муковисцидозом.

Регион	Частота встречаемости, 1 на
Западная Чехия	9100
Великобритания	2700–2850
Италия	2500–5200
Испания	4000–10 500
Франция	4700
Польша	5000

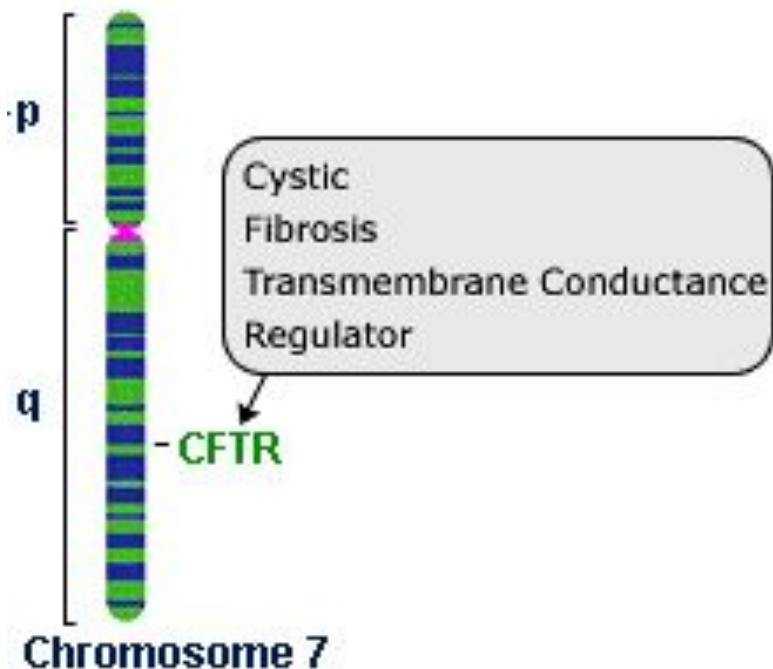
Таблица 1. Частота муковисцидоза по данным неонатального скрининга в Европе (2007 г.)

Аутосомно-рецессивный тип наследования

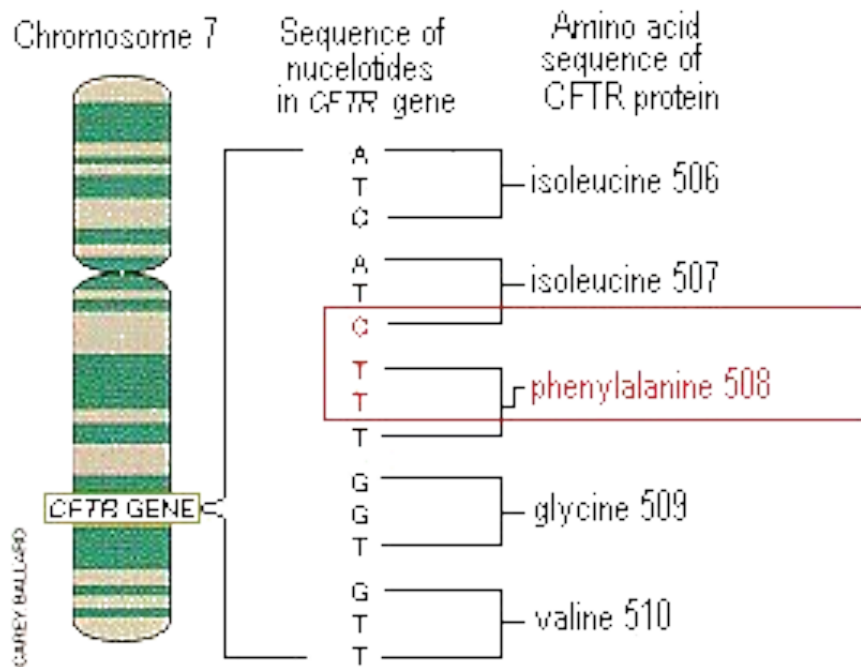


Если оба родителя гетерозиготные (являются носителями мутировавшего гена), то риск рождения больного муковисцидозом ребёнка составляет 25 %. Носители только одного дефектного гена (аллели) не болеют муковисцидозом. По данным исследований частота гетерозиготного носительства патологического гена равна 2—5 %.

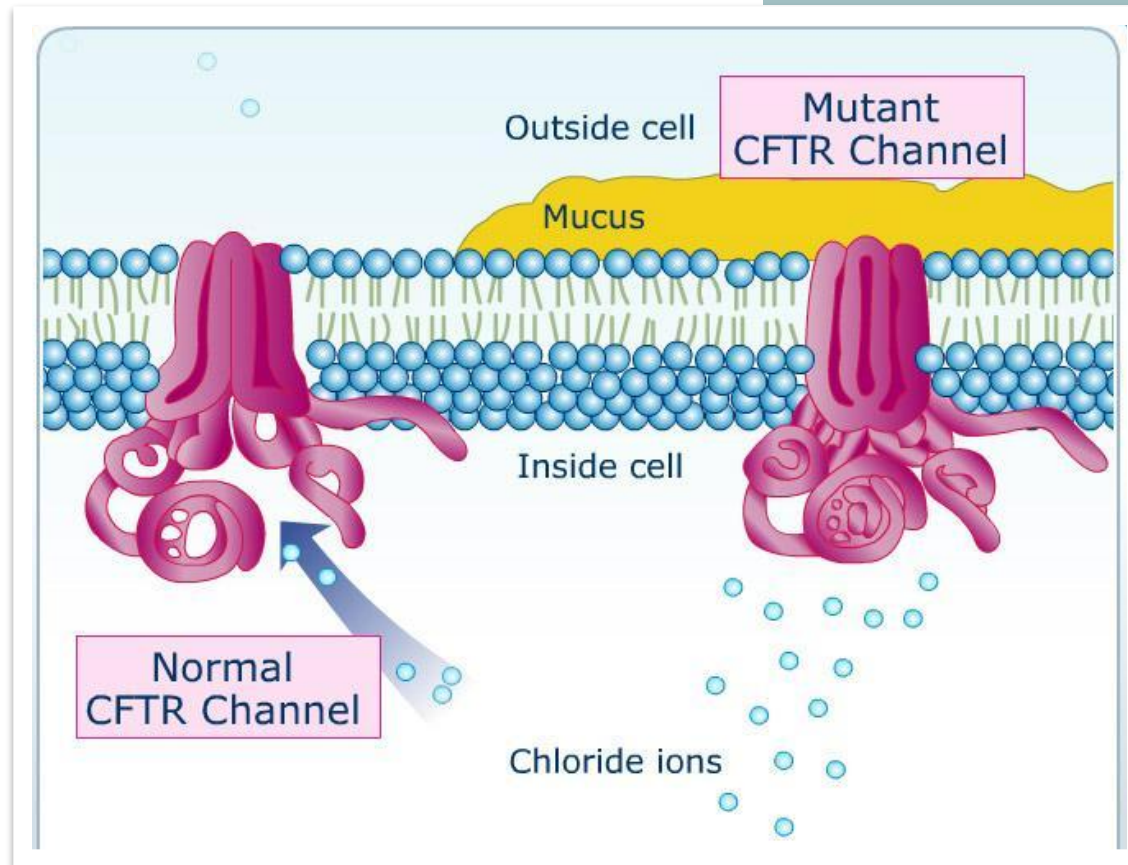
Этиология и патогенез



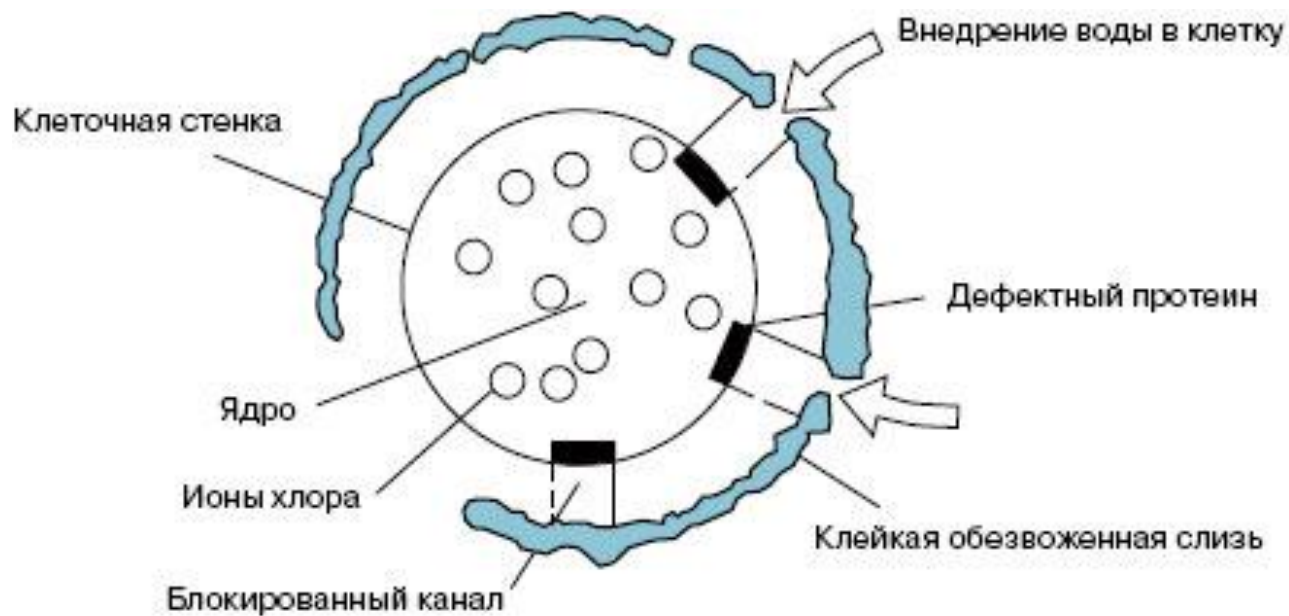
В основе заболевания лежит мутация в гене CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, или русское обозначение МВТР — трансмембранный регулятор муковисцидоза), который локализован в середине длинного плеча 7-й хромосомы (7q31)



Описано более тысячи разновидностей мутаций данного гена, чаще всего встречается отсутствие трех нуклеотидов в экзоне 10, что приводит к делеции **фенилаланина** в позиции **508** ТРБМ. Тип мутации в определенной степени влияет на характер и тяжесть течения заболевания.



В результате мутации гена нарушается структура и функция специфического белка (трансмембранного регулятора МВ), локализующегося в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки поджелудочной железы, желёз кишечника, бронхолегочной системы, мочевого тракта, и регулирующего транспорт ионов хлора между этими клетками и межклеточной жидкостью.



Источник: Фонд по изучению муковисцидоза

Нормальный канал, через который ионы хлора покидают клетку, заблокирован, вследствие чего в нее поступают вода и натрий. В результате вырабатывается сухая, клейкая слизь. Эта вязкая слизь оказывает особенно поражающее воздействие на легкие и желудочно-кишечный тракт, нарушая процессы дыхания и пищеварения.

Клиническая картина

A Organs affected by cystic fibrosis

Sinuses:

sinusitis (infection)

Lungs: thick, sticky mucus buildup, bacterial infection, and widened airways

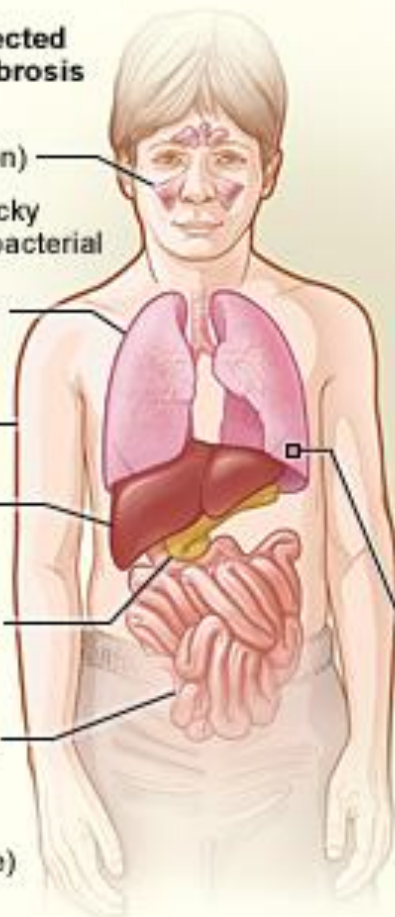
Skin: sweat glands produce salty sweat.

Liver: blocked biliary ducts

Pancreas: blocked pancreatic ducts

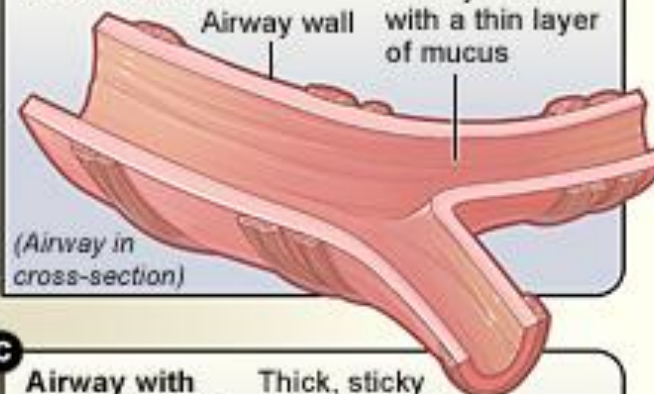
Intestines: cannot fully absorb nutrients

Reproductive organs: (male and female) complications



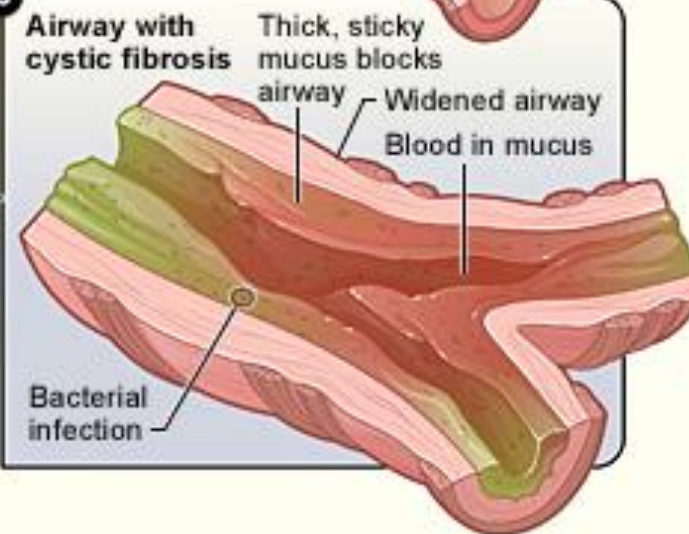
B

Normal airway



C

Airway with cystic fibrosis



Клинические формы муковисцидоза

- I. Преимущественно легочная форма (респираторная, бронхолегочная; 15-20%);
- II. Преимущественно кишечная форма (5%);
- III. Смешанная форма с одновременным поражением желудочно-кишечного тракта и органов дыхания (78-80%);
- IV. Мекониевая непроходимость кишечника;
- V. Атипичные и стертые формы (отечно-анемическая, цирротическая и др.).

Дыхательная система



Скопление густого слизистого секрета в бронхах.



Нарушение водно-электролитного баланса в эпителиальных клетках бронхолегочной системы



Изменения вязкоэластических свойств бронхиального секрета



Продукция слизи



Инфекция

Обструкция



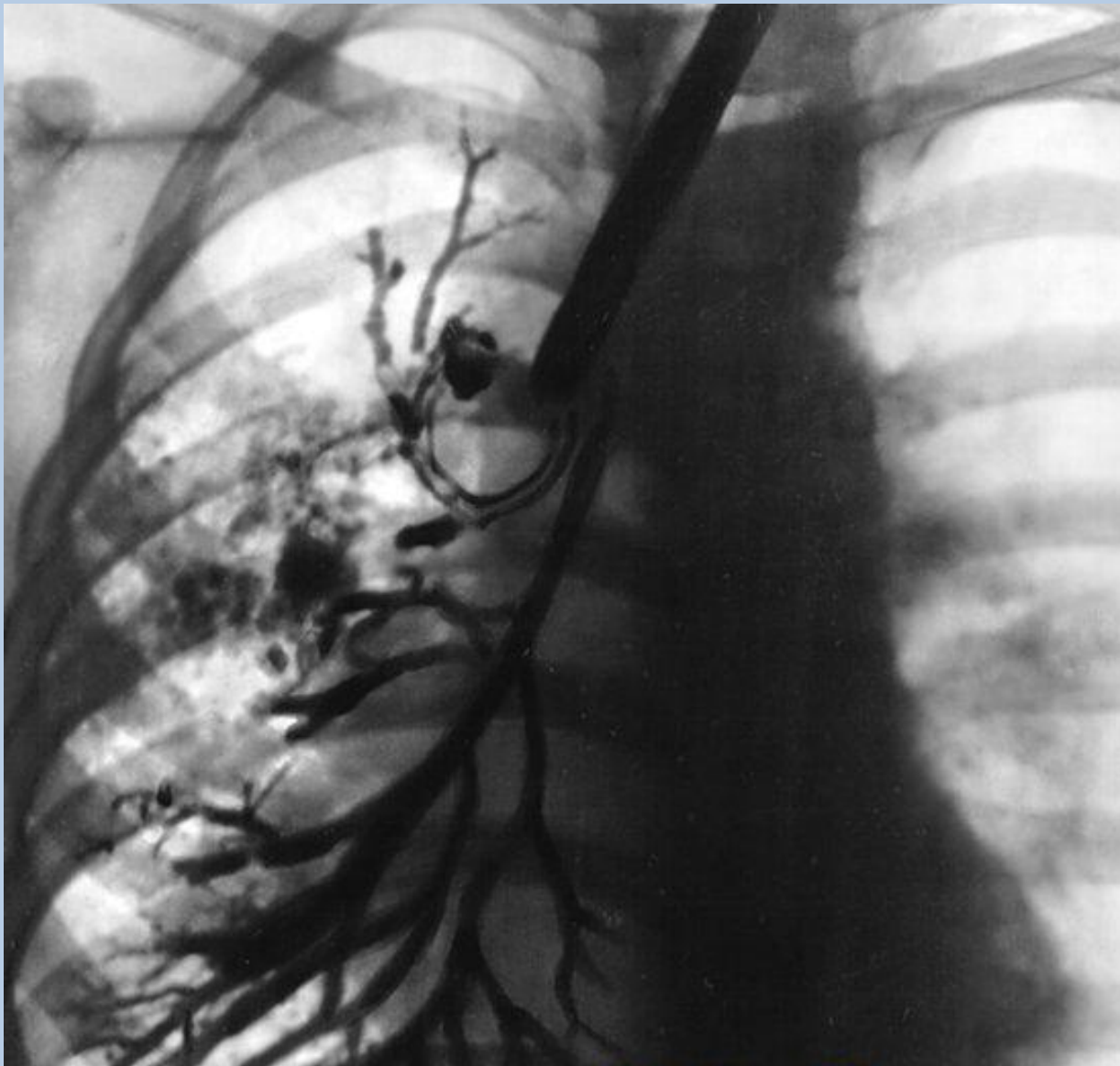
Деструкция тканевых структур бронхолегочного аппарата

СИМПТОМЫ

- Малопродуктивный кашель (по характеру напоминающий кашель при коклюше) с выделением вязкой слизисто-гноной мокроты;
- Акроцианоз, общий цианоз, одышка в покое или при физической нагрузке;
- При длительном течении заболевания в патологический процесс вовлекается носоглотка: синусит, аденоидные вегетации, полипы носа, хронический тонзиллит;
- Признаки эмфиземы легких (грудная клетка бочкообразной формы, клиновидная деформация грудины, коробочный перкуторный звук т.д.)
- Ателектазы легкого (притупление перкуторного звука над местом локализации спавшегося легкого);
- Затяжные и тяжелые формы течения пневмонии с предрасположенностью к абсцедированию (патогенный золотистый стафилококк, гемофильная и синегнойная палочка)
- Признаки хронического бронхита с развитием бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза;
- Развитие различных осложнений: пневмоторакс, пиопневмоторакс, легочное кровотечение, «легочное сердце», сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность.

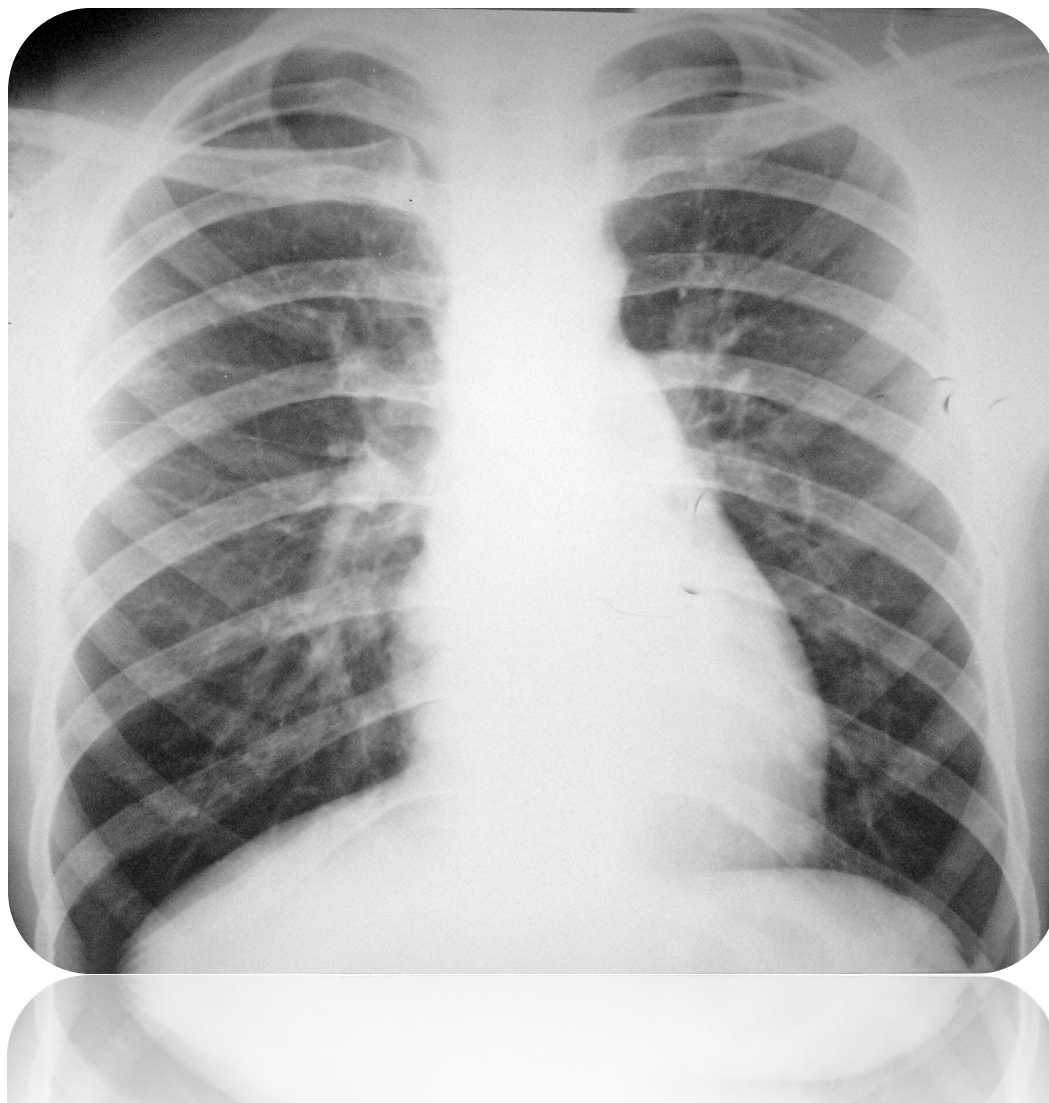
Нередко имеется деформация пальцев рук (барабанные палочки) и ногтей (часовые стекла), как следствие тяжелой хронической гипоксии.





Бронхограмма больного смешанной формой муковисцидоза:
деформированные бронхи, рассеянные цилиндрические и
мешотчатые бронхоэктазы

Постоянный рентгенологический признак муковисцидоза – усиление легочного рисунка за счет утолщения стенок бронхов – как в периоде обострения, так и в ремиссии.



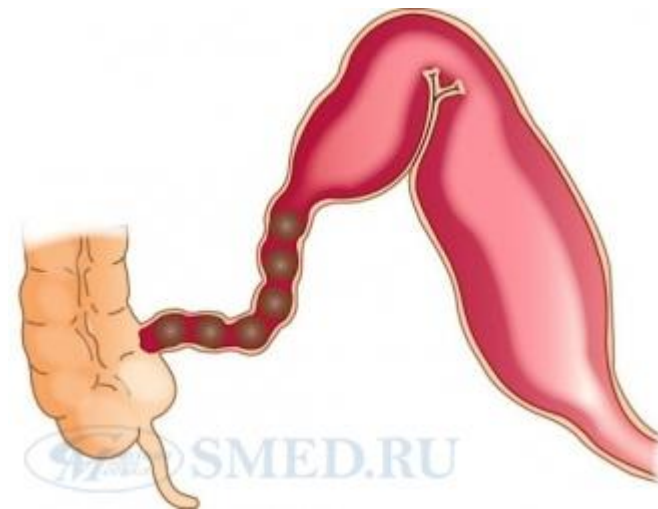
Желудочно-кишечный тракт

Клиническая симптоматика кишечной формы обусловлена секреторной недостаточностью желудочно-кишечного тракта:

- Кожа землистого оттенка, тургор снижен, слизистая оболочка рта сухая, тонус мышц понижен;
- Гипотрофия и полигиповитаминоз несмотря на сохраненный или даже повышенный аппетит;
- Диспептический синдром с типичным стулом (полифекалия, стеаторея, креаторея);
- Гипопротеинемия;
- Гепатомегалия, обусловлена холестаазом;
- Выпадение прямой кишки;
- Латентно протекающий сахарный диабет;
- Проявлением муковисцидоза является так же мекониальный илеус или мекониальная непроходимость у новорожденных.

Меконеальный илеус

- Обструкция тонкого кишечника вязким меконием;
- Локализуется в подвздошной кишке;
- В 90% случаев ассоциирован с муковисцидозом;
- В 10-30% случаев имеется семейный анамнез муковисцидоза;
- Первые симптомы появляются на 1-2 сутках жизни (рвота желчью, вздутый живот, отсутствие стула);
- Диагностика с помощью обзорной рентгенограммы органов брюшной полости, ирригографии.





Диагностика

- Иммунореактивный трипсин в сухом пятне крови – скрининг (При положительном результате тест повторяют на 21–28 день жизни. При повторном положительном результате назначают потовый тест);
- Потовый тест: трехкратное определение Cl^- в потовой жидкости
- Анализ ДНК



Результат (ммоль/л)	Норма	Пограничный	Положительный
Классический метод (по Гибсону–Куку)	<40 (30)	40–60 (30–60)	>60 Но не выше 150 ммоль/л
Определение проводимости (Макродакт, Нанодакт)	<60	60–80	>80 Но не выше 170 ммоль/л

- Rg легких – мигрирующие ателектазы, эмфизема, пневмосклероз
- Бронхография – бронхоэктазы
- Бронхоскопия – бронхоэктазы, густая вязкая мокрота, эндобронхит
- ФВД – обструктивные/смешанные изменения
- Микробиологическое исследование мокроты – золотистый стафилококк, синегнойная и гемофильная палочки
- БАК – гипопротеинемия
- Копрограмма – нейтральный жир

Лечение

- ✓ Диета: увеличение содержания белков, уменьшение содержания жиров, коррекция по углеводам, достаточное количество фруктов и овощей
- ✓ Муколитики (пульмозим, АЦЦ), постуральный дренаж, массаж, техника дыхания, бронхоскопические санации, кислородотерапия
- ✓ Курсовая антибиотикотерапия: пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, аминогликозиды и комбинации а/б
- ✓ Ферментные препараты: креон, мезим, панзинорм
- ✓ Витаминотерапия
- ✓ При тяжелом течении пневмонии – ГКС в течение 1,5-2 мес

Прогноз

Неблагоприятный: средняя продолжительность жизни 22-29 лет (48 лет в США).

Список литературы

1. Наказ від 19.03.2007 № 128 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія";
2. Муковисцидоз у дітей и взрослых. Сборник по материалам X национального конгресса «Муковисцидоз у дітей и взрослых», 1-2 июня 2011, г. Ярославль;
3. Гинтер Е.К. Медицинская генетика: Учебник. М.: Медицина.-2003;
4. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб.: Интермедика; 2002.