

© ИЛЬЕНКОВА Н.А., ЧИКУНОВ В.В.

МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ



Н.А. Ильенкова, д.м.н., проф.; **В.В. Чикунов, к.м.н.**

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития», кафедра детских болезней с курсом ПО; Красноярское региональное отделение Российского центра муковисцидоза; ФГУЗ «Клиническая больница №51 ФМБА России, научный отдел

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития». 662990, Красноярский край, г. Железногорск, ул. Кирова, д.5, ФГУЗ «КБ №51 ФМБА России». E-mail: kb-51@med26.krasnoyarsk.ru

Резюме: Лекция для врачей педиатров, детских пульмонологов, педиатров. В лекции освещены история изучения муковисцидоза, вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, классификации, диагностики и лечения этого заболевания. Особое внимание уделено вопросам просеивающего скрининга новорожденных и детей с целью раннего выявления муковисцидоза.

Ключевые слова: педиатрия, медицинская генетика, муковисцидоз, лекция.

Муковисцидоз (МВ) - от латинского *mucoviscidosis*: *mucus* – слизь, *iscidus* – липкий (син.: кистофиброз, панкреофиброз) – тяжелое моногенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит поражение экзокринных желез и повышенная вязкость секретов, что приводит к поражению легких, поджелудочной железы и кишечника, реже печени и почек.

История заболевания. Уже в XVII веке жители британских островов обреченно констатировали: «Если родитель, поцеловавший своего грудного малыша, ощутил на губах сильный «солёный привкус» – ребенку долго не прожить» («Woe is the child who tastes salty from a kiss on the brow, for he is cursed, and soon must die» - Northern European folklore). В прошлом МВ передавался из поколения в поколение и убивал людей прежде, чем у них появлялось потомство. Медицинский генетик Ксавьер Эстивиль предположительно указал, что мутация *delF508* возникла приблизительно около 52.000 лет назад. После проведения очередных исследований было предположено, что мутация является защитным фактором к развитию диареи, которая часто являлась причиной смерти при холере. Первое исчерпывающее описание симптомов МВ и изменений, возникающих в органах при этом заболевании, сделала американский патологоанатом Дороти Андерсон в 1938 г. [2]. В 1953 г. Пауль ди Сант Агнесе с сотрудниками описал феномен повышенного содержания электролитов в потовой жидкости у больных МВ, что Гибсоном и Куком (1959) было положено в основу метода пилокарпинового электрофореза для сбора пота, который используется и в настоящее время для диагностики МВ. В августе 1989 г. ученые Лап-ши Цу и

Джек Риордан в сотрудничестве с доктором Францисом Коллинсом объявили об открытии гена CFTR, ответственного за МВ.

Эпидемиология МВ в различных популяциях варьирует. Так, среди представителей европеоидов распространенность МВ варьирует от 1:600 до 1:12000 новорожденных, среди афро-американцев - 1:15000. В Испании распространенность МВ составляет 1:7700, в азиатских странах - 1:31000. В США число больных МВ превышает 30000, в том числе: взрослых - около 50%, а в странах Западной Европы больных МВ насчитывается более 35000 человек. В России наблюдается более 6 млн. больных МВ, в СНГ – 10 млн., в США -12,5 млн., в мире – 275 млн.

Этиопатогенез. МВ развивается в результате мутации гена CFTR, расположенного на длинном плече хромосомы 7. Самой частой мутацией считается *delF508* – делеция трех нуклеотидов в 10 экзоне, кодирующая аминокислоту фенилаланин в 508 положении белка CFTR. В России частота мутации *delF508* составляет 53%. Второй по частоте встречаемости является «славянская мутация» CFTR~~2,3/21kb~~, которая встречается у 6,4% населения. Изменения в структуре ДНК приводит к нарушению функции трансмембранного регулятора МВ (МВТР). МВТР – белок, обеспечивающий транспорт иона хлора через апикальную часть мембраны эпителиальной клетки. Задержка анионов хлора в клетке, усиливается абсорбция катионов натрия и воды, «высушивая» слизь, продуцируемую экзокринными железами. Увеличение вязкости секрета приводит к закупориванию протоков экзокринных желез, накоплению секрета и образованию кист. Развивается картина системной дисфункции экзокринных желез. Поражаются органы, в эпителиальных клетках которых нарушена фун-

кция хлоридных каналов. К ним относятся: верхние и нижние дыхательные пути, потовыводящие протоки, выводные протоки слюнных желез, поджелудочной железы, желчевыводящие пути, кишечник, семявыносящие протоки. Из-за блокады хлоридных каналов не происходит реабсорбция ионов хлора и натрия в потовыводящих протоках, что приводит к значительному повышению концентрации этих ионов в 1 мл пота.

Порочный круг муковисцидоза. Вследствие роста бактерий в густой слизи (мокроте), которая частично или полностью блокирует бронхи, развивается инфекция и воспаление. Для борьбы с инфекцией иммунная система посылает в легкие нейтрофилы. Со временем нейтрофилы гибнут. В результате их гибели высвобождаются ферменты, такие как эластаза, которые разрушают легкие. Также высвобождается и ДНК, которая делает слизь еще более густой. Такая вязкая слизь еще больше закупоривает бронхи, что, в свою очередь, приводит к хронической инфекции и воспалению. Этот процесс называют порочным кругом МВ: закупорка бронхов (обструкция) – инфекция – воспаление. Порочный круг начинается в мелких бронхах, расположенных глубоко в тканях легких, иногда без видимых симптомов болезни. Затем вовлекаются более крупные бронхи, у больных появляются отчетливые симптомы болезни.

Классификация. Согласно клиническим проявлениям выделяют легочную форму МВ (Е 84.0 – муковисцидоз с легочными проявлениями), кишечную (Е 84.1 – муковисцидоз с кишечными проявлениями), смешанную, атипичную форму (Е 84.8 – с другими проявлениями, Е 84.9 – неуточненный).

Клинические проявления.

Легочная форма МВ проявляется деформацией грудной клетки (бочкообразная, килевидная, воронкообразная); признаками хронической гипоксии тканей: изменение ногтевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол»; одышкой (чаще смешанного характера); постоянным сухим, навязчивым кашлем; мокрота вязкая, обычно слизисто-гнойная, вызывает сужение бронхов; перкуторный звук – коробочный; в легких прослушивается жесткое или ослабленное дыхание над поверхностью легких; хрипы сухие, влажные (в период обострения заболевания хрипы могут отсутствовать).

Кишечная форма МВ. Изменения со стороны ротовой полости проявляется увеличением слюнных желез (у 90% больных МВ), кандидозным стоматитом, кариозным разрушением зубов. Изменения со стороны пищевода и желудка – гастроэзофагальным рефлюксом. Со стороны кишечника – мекониевый илеус, ректальный пролапс, фиброзирующая колонопатия, учащение стула до 2-5 раз в сутки (обильный, жирный, серого цвета, с резким зловонным запахом). Со стороны печени и желчевыводящих путей – холестаза, холестатический неонатальный гепатит, гепатоспленомегалия, синдром портальной гипертензии, желчные камни.

Смешанная (легочно-кишечная) форма характеризуется сочетанием респираторных клинических

проявлений с кишечными.

Атипичная форма протекает с изолированным поражением отдельных экзокринных желез (например, печени), а также проявляется легкими стертыми формами.

Общие симптомы для всех форм МВ:

- отставание в физическом развитии,
- утомляемость или сниженная способность к обучению,
- дистрофические изменения кожи (сухая, шелушится, истончается, волосы ломкие, теряют блеск, приобретают сероватый оттенок, ногти легко ломаются, слоятся, на них появляются линейные утолщения в виде полосочек, беловатых пятен).

Критерии обострения бронхолегочного процесса при МВ (при сочетании 3 и более признаков):

- лихорадка выше 38 градусов более 4-х часов в сутки,
 - появление и усиление одышки,
 - усиление кашля,
 - увеличение количества мокроты и изменение ее по характеру (от светлой к темно-зеленой),
 - снижение веса на 1 кг и более (или на 5 % и более),
 - снижение толерантности к физическим нагрузкам,
 - новые физикальные изменения в легких (как локальные, так и диффузные),
 - новые изменения на рентгенограмме легких, снижение ОФВ 1 – на 10 % и более,
 - снижение сатурации кислорода на 10 % и более.
- Осложнения:** ателектаз, абсцесс, пневмоторакс, пиопневмоторакс, легочное сердце, кровохарканье, легочное и желудочное кровотечение, гайморит, отечный синдром, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки, отставание в физическом развитии.

Диагностика. Морфологическая картина позволяет проследить стадийность развития МВ в разные сроки заболевания. Наиболее информативным морфологическим маркером является кистозный фиброз поджелудочной железы (изменение ее размеров и плотная консистенция).

Обязательные лабораторные исследования

- * клинический анализ крови – 1 раз в 10 дней;
- * биохимическое исследование крови (СРБ, сиаловые кислоты, серомукоид, АЛТ, АсАТ, сахар крови, протеинограмма, амилаза, билирубин);
- * газовый состав крови,
- * потовая проба,
- * микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты,
- * копрограмма,
- * исследование фекальной эластазы,
- * липидограмма кала,
- * генетический анализ (выявление патологических мутаций).

Дополнительные лабораторные исследования: выделение антигена грибов и серодиагностика.

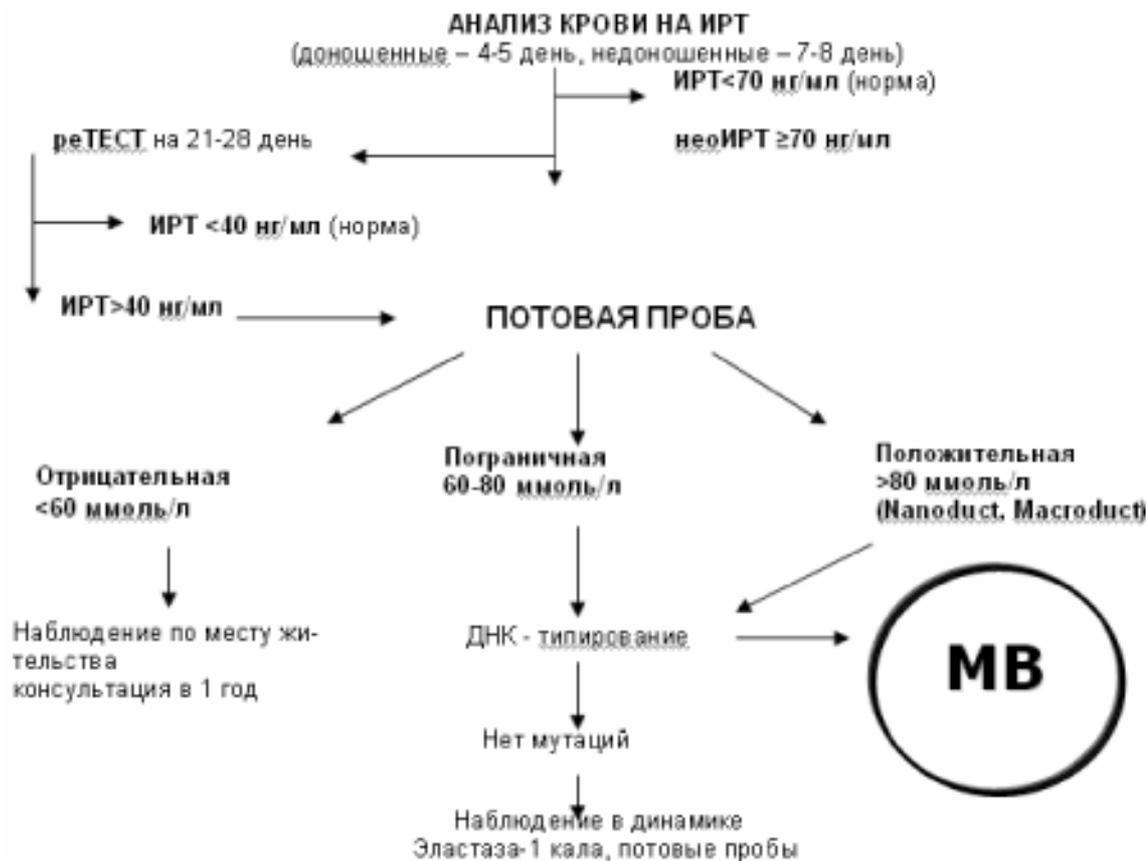


Рис. 1. Схема диагностики муковисцидоза.

Обязательные инструментальные исследования:

- * рентгенография грудной клетки в 2 проекциях,
- * УЗИ внутренних органов (печень, поджелудочная железа),
- * исследование функции внешнего дыхания (спирография, бодиплетизмография).

Дополнительные инструментальные исследования: компьютерная томография грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ, бронхоскопия по показаниям.

Обязательные консультации специалистов:

- * оториноларинголог,
- * гастроэнтеролог,
- * эндокринолог,
- * генетик.

Дополнительные консультации специалистов – фтизиатр, кардиолог.

Показанием к проведению потового теста является подозрение на МВ. Противопоказания: дети в возрасте менее 48 часов, острое ухудшение состояния, обезвоженность, отечный синдром. Стимуляция потоотделения и сбор пота осуществляется путем электрофореза с пилокарпином (метод Гибсона-Кука), с помощью системы Macroduct, Nanoduct, Sanasol. Осложнения процедуры: у 1-10% больных отмечается гиперемия кожи в месте проведения ионофореза, возможна негативная реакция ребенка на исследование, поэтому до процедуры необходимо объяснить родителям цель исследования и

психологически подготовить ребенка к проведению потового теста. Результаты потового теста: метод Гибсона-Кука (хлориды пота) норма – до 40 ммоль/л, пограничные значения – 60-80 ммоль/л, положительный – выше 80 ммоль/л. Система Macroduct (Nanoduct) (проводимость хлоридов пота) норма – до 40 ммоль/л, пограничные значения – 60-80 ммоль/л, положительный результат – выше 80 ммоль/л. Нужно учитывать, что нормальные результаты потового теста не исключают диагноз муковисцидоза.

Генетическое тестирование проводится с целью выявления мутации гена CFTR.

Показания для госпитализации: неэффективность лечения в амбулаторно-поликлинических условиях, уточнение диагноза, нарастающая дыхательная недостаточность, отсутствие прибавки в массе тела. Продолжительность стационарного лечения: 28-30 дней.

Пример формулировки клинического диагноза: Муковисцидоз, аутосомно-рецессивный тип наследования, смешанная форма, тяжелое течение. Хронический обструктивный деформирующий бронхит, ДН 1 ст. Хроническая панкреатическая недостаточность. Хронический гастродуоденит, ассоциированный с *H. pylori*, с нормальной кислотообразующей функцией, ст. обострения. Ретардация физического развития. Хроническая колонизация синегнойной палочки и золотистого стафилококка. Генетический диагноз: компаунд-гетерозигота *delF508* и другой неизвестной мутации (*del F 508/-*).

Критерии эффективности лечения:

нормализация температуры,
продуктивный кашель,
уменьшение симптомов интоксикации,
улучшение самочувствия больного ребенка,
прибавка массы тела.

Неонатальный скрининг. Известно, что новорожденные дети, страдающие МВ, характеризуются высоким уровнем плазменного иммунореактивного трипсиногена (ИРТ). ИРТ синтезируется в поджелудочной железе, проникает в кровь. В норме его содержится 0-1%, однако у новорожденных с МВ это количество значительно больше. ИРТ возможно измерять уже на первой неделе жизни (неоИРТ). Существует ряд состояний, при которых можно получить ложноотрицательные или ложноположительные результаты неоИРТ. *Ложноотрицательные результаты ИРТ* могут определяться при ВУИ, почечной недостаточности, некоторых хромосомных заболеваниях, поражениях поджелудочной железы. *Ложноположительные результаты ИРТ* распространены среди афро-американцев, у новорожденных с низким количеством баллов по шкале Апгар при рождении, при позднем проведении ИРТ теста. В России используется схема определения ИРТ в 2-х сериях высушенных пятен крови с последующим определением уровня хлоридов пота и генетического типирования. При получении положительных результатов ребенок направляется к специалистам Краевого генетического центра и Регионального центра муковисцидоза для уточнения диагноза, постановки на учет, своевременного назначения адекватной терапии и организации активного программного наблюдения.

Обследование больных проводится по единому специально разработанному алгоритму.

Пренатальная диагностика. В связи с возможностью ДНК-типирования мутаций гена, ответственного за возникновение МВ, у каждого больного муковисцидозом и его родителей реальна генетическая диагностика заболевания, включая дородовую диагностику МВ у плода. Будущим родителям еще в период планирования беременности необходимо провести ДНК-диагностику и проконсультироваться у врача-генетика. При возникновении каждой беременности необходимо сразу же (не позднее 8 недель беременности) обращаться в центр дородовой диагностики. Оптимальный срок пренатальной диагностики при идентификации мутаций у больного ребенка - 9-11 недель гестационного периода, а в случае неизвестных мутаций - 17-18 недель беременности.

По оценке ВОЗ, в мире ежегодно рождается 45-50 тыс. больных МВ, а число гетерозиготных носителей гена насчитывает многие десятки миллионов. По данным скрининга, проведенного в северо-западном регионе России, каждый 62-й житель является носителем мажорной мутации delF508. Возникает закономерный вопрос: что представляет собой данная патология - самостоятельные нозологические формы или «мягкие» проявления МВ с нормальными хлоридами потовой жидкости? Единой точки зрения по этому вопросу не существует. Ряд авторов считают,

что патология дыхательной и пищеварительной систем у облигатных гетерозигот - это «мягкие» формы МВ, а мозаичность клинической картины объясняют различной экспрессией мутантного гена. Существует и другая точка зрения, что носители редких аутосомно-рецессивных мутаций могут быть предрасположены к проявлениям родственных мультифакториальных заболеваний.

Лечение. Диетотерапия: существующее высказывание Гиппократ «Пусть пища будет для них лекарством, а лекарство пищей» актуально для пациентов с МВ по следующим причинам: необходимость ежедневного приема препаратов переводит их в ранг продуктов с определенными пищевыми и вкусовыми качествами, правильно и рационально организованное питание может стать одним из лекарств при МВ. Цель питания при МВ: предотвращение потери веса и истощения у ребенка с МВ, удовлетворение потребности в макро- и микронутриентах, жидкости. При МВ также требуется увеличить калорийность питания в среднем на 100 % от возрастных потребностей и белка до 4-5г/кг/сутки.

Факторы, способствующие нарушению питания у больных с МВ: гастроинтестинальные факторы - мальабсорбция, тошнота, рвота; психосоциальные факторы - ограниченный доступ к еде, финансовые проблемы, ограничение доступа по приготовлению и хранению пищи; депрессивное состояние может быть причиной уменьшения приема пищи.

Определение потребностей в калориях у ребенка с МВ проводится следующим образом: необходимо оценить качество питания; провести подробную беседу с мамой или опекуном что, как и в каких количествах ест ребенок; кто и как это готовит, какие термические методы обработки продуктов применяются; собрать анамнез за последние 24 часа или 3-е суток, обращая внимание на - время, которое тратится на принятие пищи, аппетит, тошнота, рвота, аллергия, боли в животе, утомляемость; оценить показатели увеличения веса и роста, отставания в развитии; проводить ежемесячно измерение роста, веса, подсчет МРИ; увеличить частоту приемов пищи (5-6 раз в день - 2 завтрака, обед, полдник, ужин, прием пищи перед сном), увеличить потребление белковой пищи (творог, мясо, сливки, мороженое); применять высококалорийные «перекусы» - бутерброды, печенье с маслом, шоколад и др.); употреблять высококалорийные энергетические напитки (скандишейк, нутризон, нутридринк); соль употреблять по вкусу ребенка, иметь постоянно на столе солонку; в жаркую погоду, при повышении температуры тела пить минеральную воду; не рекомендуется - пища, богатая грубой клетчаткой и волокнами (бобовые, каши из цельного зерна, отруби, косточки, сухофрукты).

Лечебная физкультура (кинезитерапия, физиотерапия) проводится 1-2 раза в день, при обострении частота занятий увеличивается до 4-6 раз в сутки. Важно использование постурального дренажа, перкуссии и вибрации грудной клетки (клопфмассаж), стимуляция кашлевого рефлекса, рекомендуется занятие спортом: плавание, бег, езда на вело-

сипеде, лыжи, верховая езда, волейбол, гольф, туризм, теннис).

Лекарственная терапия:

- * антибактериальная терапия (проводится с учетом результатов, полученных при бактериологическом исследовании мокроты и кала);
- * муколитическая терапия (дорназа альфа);
- * противовоспалительные средства с бронхолитическим эффектом (фенспирид);
- * фармакотерапия недостаточности поджелудочной железы (микросферические капсулы панкреатин);
- * витаминотерапия (жирорастворимые витамины – А, D, Е, К);
- * лечение поражений печени (адеметионин 10-12 мг/кг/сут, препараты УДХК 10-15 мг/кг/сут).

Вакцинация детей с МВ проводится вне обострения на фоне необходимой больному длительной бактериальной или иной терапии (кроме иммуносупрессивной), показана вакцинация против гриппа (ваксигрипп, инфлювак) и пневмококковой инфекции (пневмо-23, превенар). После перенесенной ОРВИ вакцинацию можно проводить через 2-3 недели после нормализации температуры. В поствакцинальном периоде пациенты должны быть ограждены от интеркуррентных заболеваний. Прививки желателно проводить летом, когда вакцинальный процесс переносится легче и меньше вероятность простудного заболевания.

Прогноз. В Великобритании, США, Австралии новорожденным с МВ гарантируется 40 лет жизни, в других развитых странах - в среднем 31, в России - 16 лет. Средняя продолжительность жизни этих больных в развитых странах равнялась в 1969 году 14 годам, в 1990 - 28 лет, в 1996 году - 31 год, в 2000 - 32 года, в РФ она была в 1997 году 16 лет, а в 2008 году - 35 лет. Низкие цифры продолжительности жизни и доли взрослых больных в России объясняется более поздним созданием специализированных центров, неадекватным лекарственным обеспечением, отсутствием системы организации и экономическим обес-

печением легочной трансплантации больным МВ. Причиной смерти большинства больных является дыхательная недостаточность, реже печеночная недостаточность и прочие осложнения. Утяжеляют прогноз: присоединение синегнойной инфекции, низкие показатели веса и функции внешнего дыхания (ЖЕЛ ниже 40% и ОФВ 1 ниже 25 % от нормы).

Список литературы

1. Anderson, M.P. Demonstration that CFTR is chloride channel by alteration of its anion selectivity / M.P. Anderson, R.J. Gregory, S. Thompson // Science. - 2001. - Vol. 253. - P. 202-205.
2. Andersen, D.H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease/ D.H. Andersen // Am.J.Dis.Child. - 1938. - Vol. 56. - P. 344-399.
3. Anguiano, A. Congenital absence of the vas deference: a primary genital form of cystic fibrosis / A. Anguiano, R.D. Oates, J.A. Amon // J.Am.Med.Assoc. - 2008. - Vol. 267. - P. 1794-1797.
4. Atlas, A.B. Pancreatitis in young children with cystic fibrosis / A.B. Atlas, S.R. Orenstein, D.M. Orenstein // J. Pediatr. - 2007. - Vol. 120. - P. 756-759.
5. Canny, G.J. Pregnancy and cystic fibrosis/ G.J. Canny, M. Corey, R.A. Livingstone // Obstet. Gynecol. - 2007. - Vol. 77. - P. 850-853.
6. Carry, R. Implications of CFTR functions on the understanding of the relationship between genotype/ phenotype / R. Carry, M.D. Cutting // Pediatr. Pulmonol. - 2008. - Vol. 12. - P. 119-
7. Collins, F. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications/ F. Collins // Science. - 2008. - V.256. - P.774-779.
8. Current recommendations for breastfeeding in Cystic Fibrosis Centers/ E. Luder, M. Kattan, G. Tanzer-Torres et al. // Am. J. Dis. Child. - 2007 - Vol.144. - P.1153-1156.
9. Dodge, J.A. Cystic fibrosis / J.A. Dodge, D.J.H. Brock, J.H. Widdicombe // Curr. topics. - 2006. - 370 p.
10. Height and weight in cystic fibrosis: a cross section study/ S. Morison, J.A. Dodge, T.J. Cole et al. // Arch. Dis. Child. - 2007. - Vol. 77. - P.497-500.
11. Kerem, B. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis / B. Kerem, E. Kerem // Eur. J. Hum. Genet. - 2006. - Vol.4. - P.65-73.
12. Riordan, J.M. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA / J.M. Riordan, J.M. Rominens, B. Kerem // Science. - 1989. - Vol. 245. - P. 1066-1073.

Статья поступила в редакцию 01.09.2009г.

УЗИ-диагностика гинекологических заболеваний на цифровом сканере VOLUSION 730 PRO с регистрацией видеосъемки, цветных фотоснимков.

понедельник, среда, пятница

с 8.00 до 16.00

тел. 2-63-42

Дуплексное УЗИ-сканирование артерий и вен верхних и нижних конечностей, артерий почек, магистральных сосудов головы на шее.

Стационар (ул.Павлова, 8)

Ежедневно с 8.00 до 16.00

т. 5-09-64, 5-27-59