

Муковисцидоз:
генетика, клиника,
патогенез, диагностика,
лечение, профилактика.



Муковисцидоз (МВ) -



☞ (mucus — слизь, viscidus — вязкий) — частое наследственное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane regulator - трансмембранный регулятор проводимости ионов Na и Cl), с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся системным поражением экзокринных желез и полиорганной манифестацией.

История



- ❧ 1905 г. - Т. Landsteiner впервые описал у 2 детей с мекониальной непроходимостью кистозные изменения поджелудочной железы и высказал мысль об их причинной взаимосвязи.
- ❧ 1938 г. - D. Andersen. Первая монография по МВ, где эта патология впервые выделена в самостоятельную нозологическую единицу под названием «кистозный фиброз поджелудочной железы».
- ❧ 1944 г. - S. Farber. Предложен термин «муковисцидоз».
- ❧ 1953 г. - Di Sant Agnese с сотрудниками открыли феномен повышенной концентрации электролитов в поте у больных МВ.
- ❧ 1959 г. - L.E. Gibson и R.E. Cooke предложили «потовый тест» для диагностики МВ.
- ❧ 1989 г.- L.-Ch. Tsui, F. Collins, J. Riordan. Открытие гена *CFTR*.

Эпидемиология МВ



Табл. 1

Страна	Встречаемость
Западная Чехия	1:9100
Великобритания	1:2700 – 1:2850
Италия	1:2500 – 1:5200
Австрия	1:3500
Испания	1:4000 – 1:10 500
Франция	1:4700
Польша	1:5000
Украина	1:9000

Этиология



- ❧ Ген *CFTR*, являющийся трансмембранным регулятором проводимости ионов Na и K, локализован на длинном плече хромосомы 7.
- ❧ Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка *CFTR*, который располагается на поверхности эпителиальных клеток и функционирует как цАМФ-зависимый хлорный канал.
- ❧ К настоящему времени идентифицировано более 1600 мутаций и 250 полиморфизмов в гене *CFTR*
- ❧ Влияние специфической *CFTR* мутации на тяжесть заболевания зависит от различных факторов, например, от типа мутации (аминокислотная замена или сдвиг рамки считывания) и воздействия мутации на структуру и функцию белка (табл. 2)

Табл. 2

Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV	Класс V
блок синтеза белка	нарушение процессинга белка	нарушение регуляции белка	снижение проводимости ионов хлора	снижение уровня нормальной РНК или белка
G542X	DelF508	G551D	R334W	3849+10kbC-T
W1282X	dI507	G1244E	R347P	A455E
R553X	S549I	S1255P	R117H	5T
621+1G-T	S549R			1811+1,6kbA-G
2143delT	N1303K			
1677delTA				

Тип наследования – аутосомно-рецессивный



Патогенез

Патогенез МВ связан с неспособностью дефектного белка адекватно выполнять роль хлорного канала в апикальной части мембраны клетки. Клетки начинают накапливать избыточное количество ионов хлора, в результате чего изменяется электрический потенциал. Вслед за ионами хлора в клетку устремляются ионы натрия. Последние выполняют роль насоса, что обуславливает усиленное всасывание воды из околоклеточного пространства. В итоге происходит сгущение секрета экзокринных желез, затрудняется его эвакуация.

Поражение желез слизистой оболочки респираторных путей приводит к полной обтурации мелких бронхиол (Рис. 1)

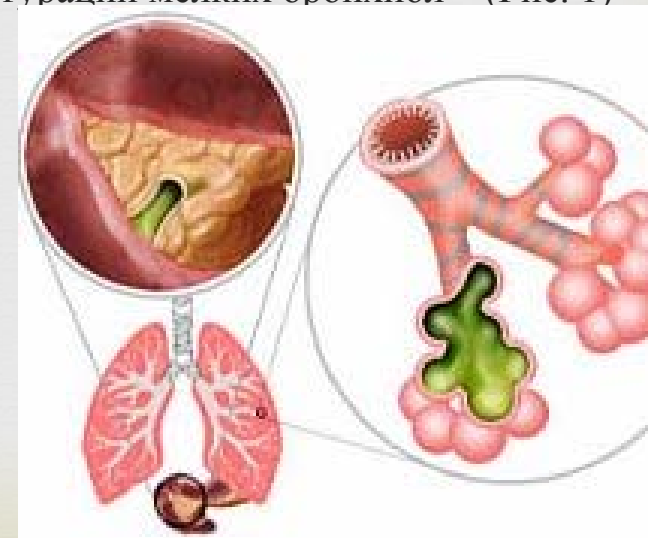
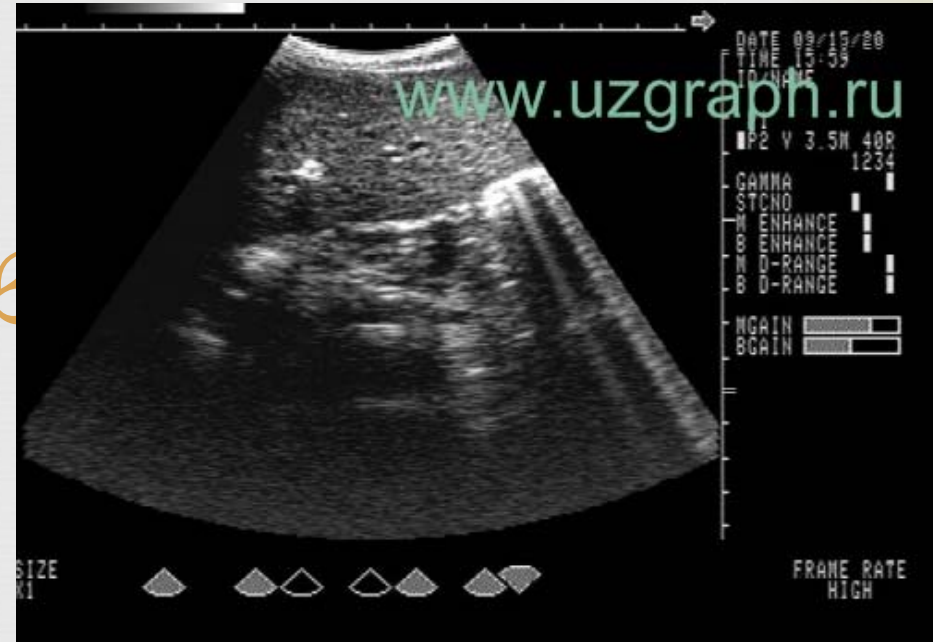
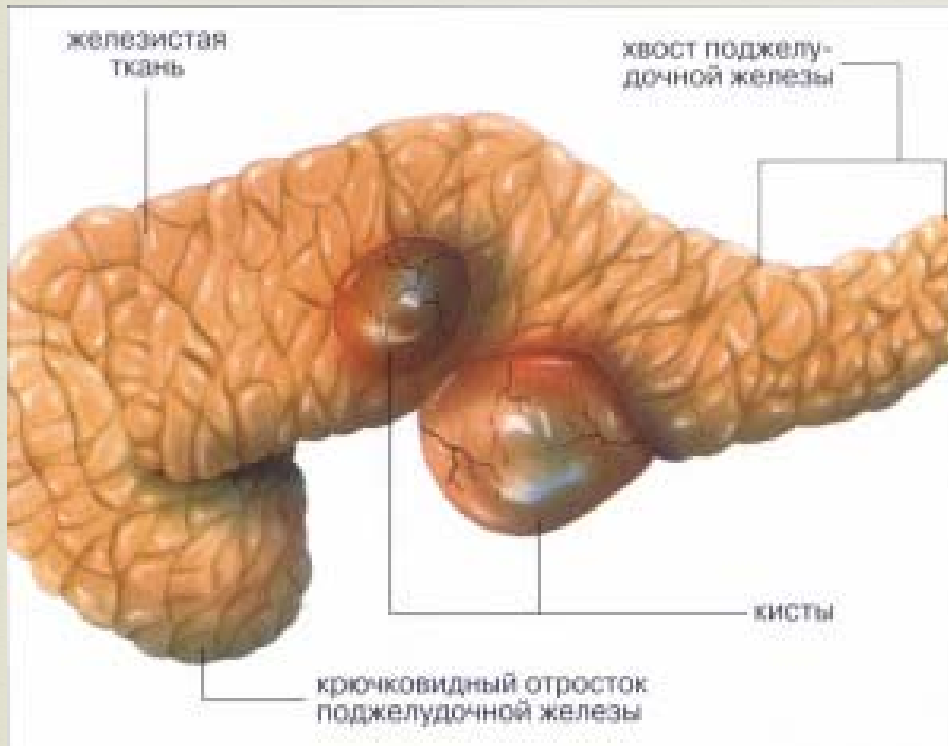


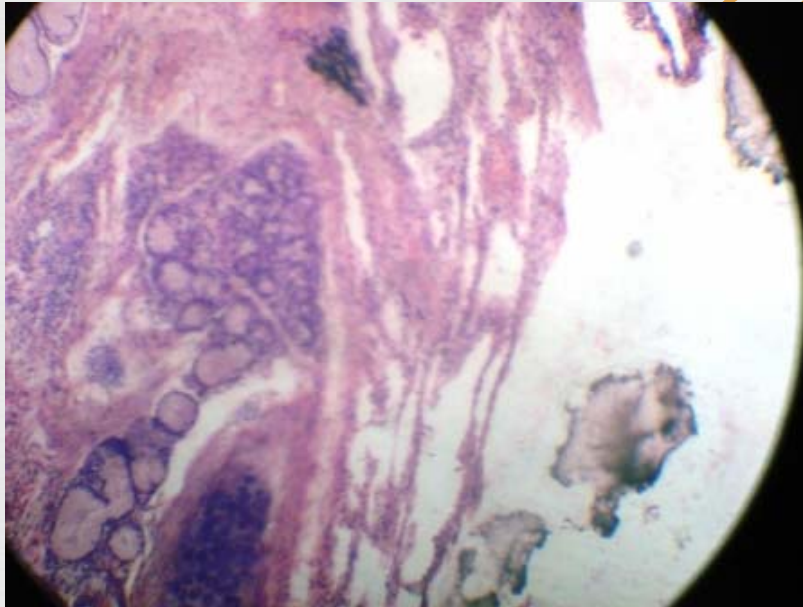
Рис. 1 Схема нарушения функции бронхолегочной системы у больных МВ



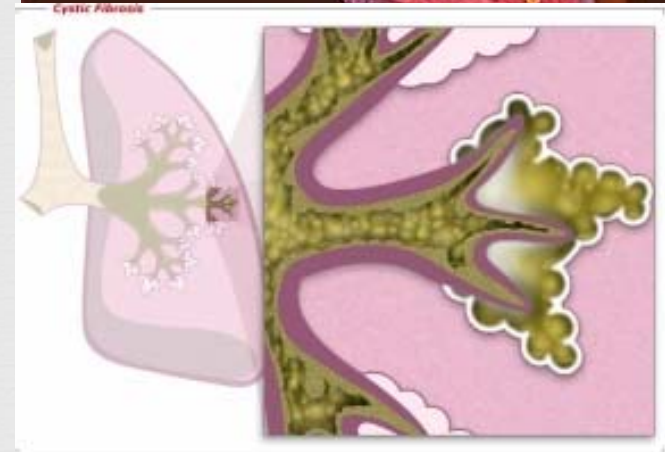
☞ Сгущение секрета поджелудочной железы плода часто приводит к обструкции ее протоков еще до рождения ребенка. В результате панкреатические ферменты, которые продолжают вырабатываться в обычном количестве, не достигают двенадцатиперстной кишки. Накопление активных ферментов приводит к аутолизису ткани поджелудочной железы. Уже на первом месяце жизни тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани — отсюда происходит альтернативное название муковисцидоза (кистозный фиброз поджелудочной железы).

Патологическая анатомия

Микропрепарат ткани легкого



Хронический бронхит с бронхоэктазами



Патологические изменения в легких характеризуются признаками хронического бронхита с развитием бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза.

☞ Поджелудочная железа: дольки деформированы, большое количество крупных кист со слоистыми эозинофильными массами в просветах. Кисты представляют собой расширенные междольковые, внутридольковые протоки, ацинусы с уплощенным атрофичным эпителием.



Микропрепарат ткани поджелудочной железы

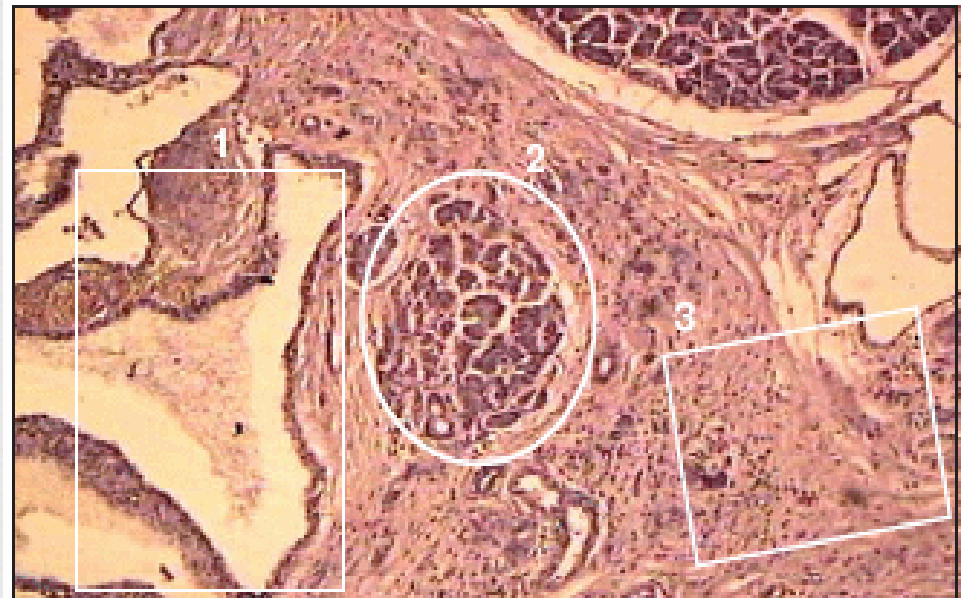
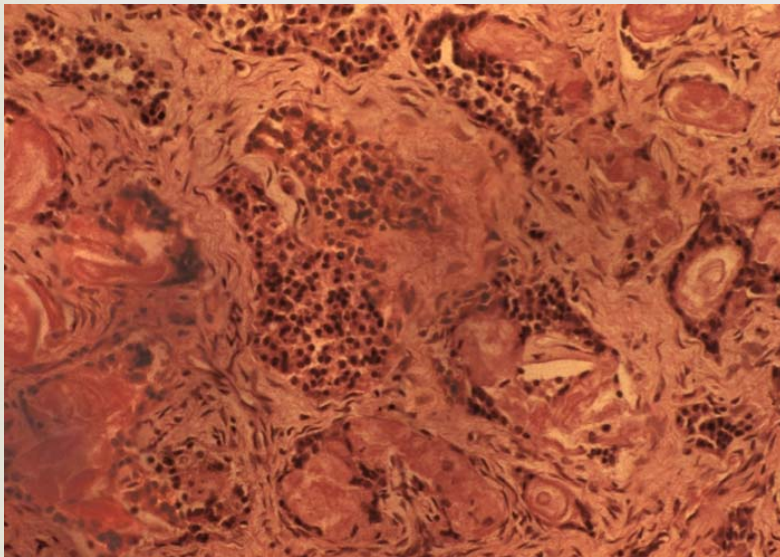


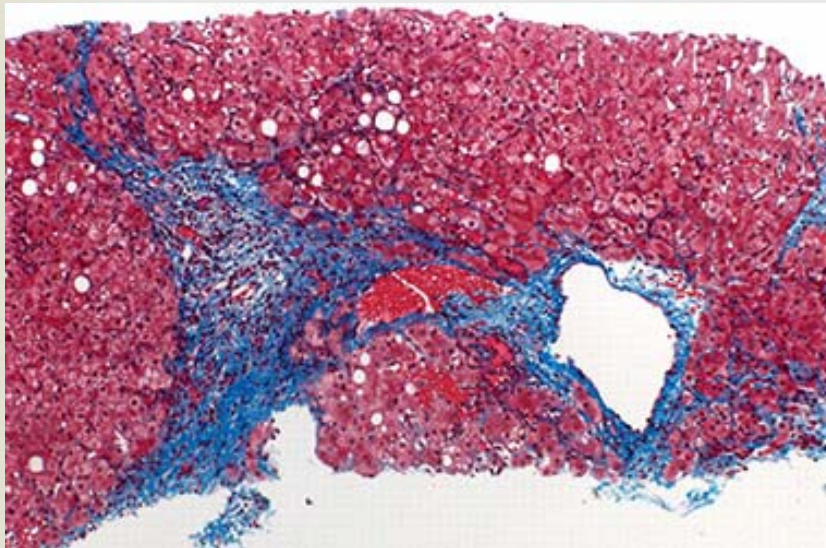
Рис. 3. Выраженный склероз (1), кисты (2). «Замурованные» участки поджелудочной железы (3). Окр. Г-Э x120

Множественные кисты

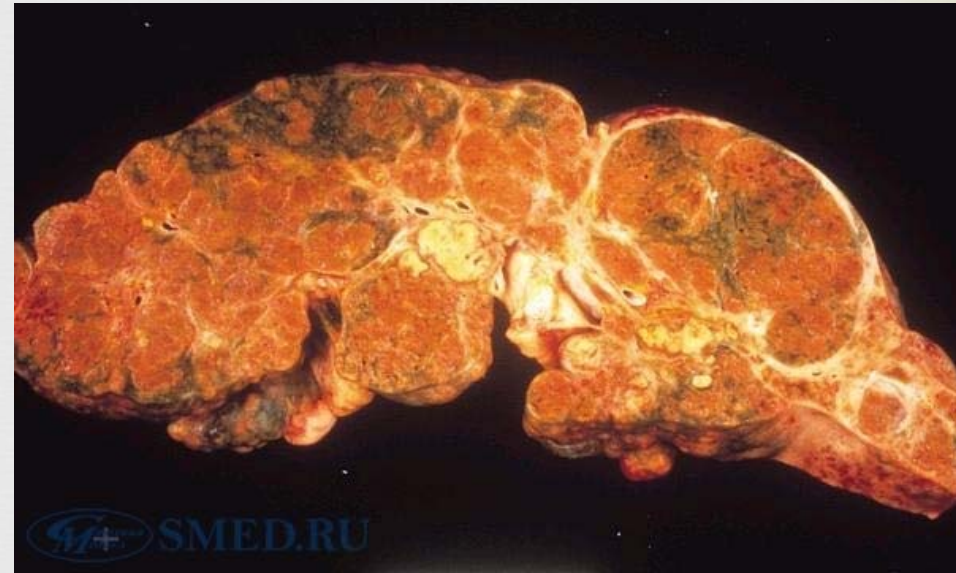
☞ Печень: архитектоника печени частично нарушена, долики различных размеров, между ними то узкие, то широкие прослойки фиброзной ткани с ангиоматозом и лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией. Желчные протоки расширены, эпителий атрофичен, а просветы заполнены эозинофильными массами, встречаются холестазаы.



Микропрепарат ткани печени

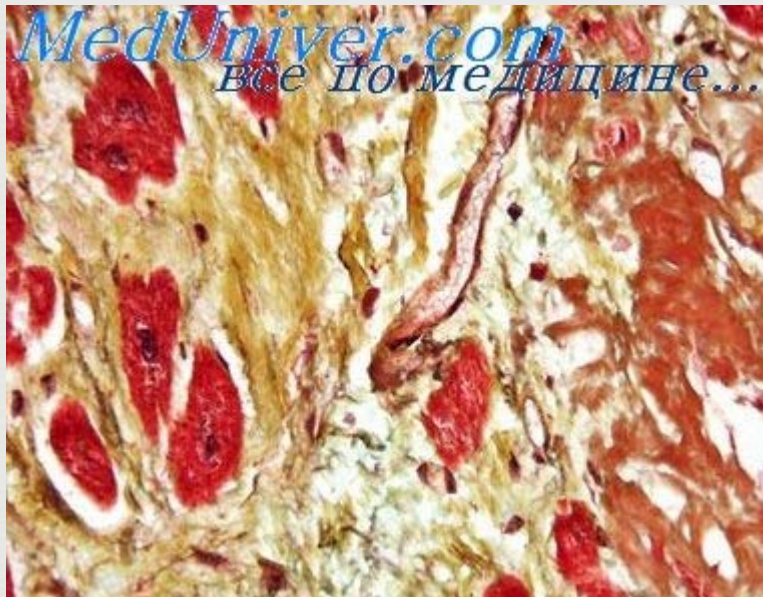


Макропрепарат. Печень

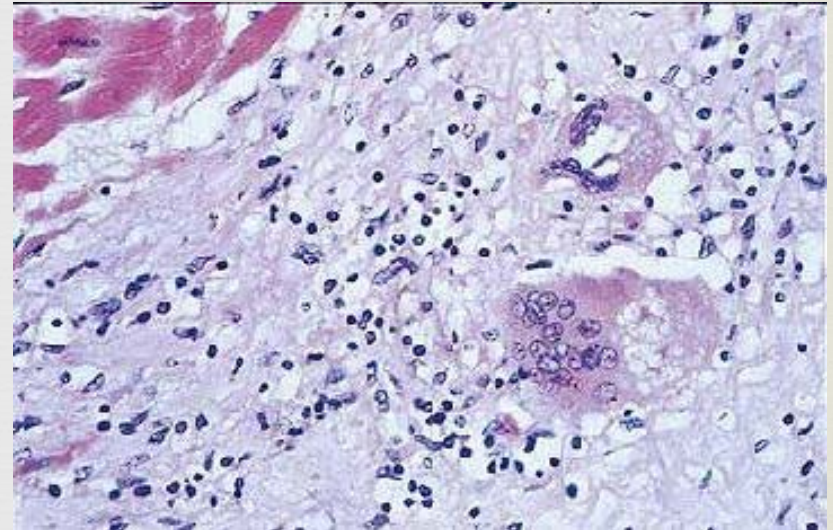


Фиброз печени

☞ Сердце: миокардиодистрофия с интерстициальным склерозом, очаги миксоматоза миокарда. Мышечные волокна истончены, местами исчезновение поперечной исчерченности. Очаги интерстициального склероза преимущественно вокруг сосудов. Эндотелий сосудов умеренно набухший. Кроме того, может наблюдаться пристеночный и клапанный эндокардит.



Микропрепарат ткани сердца.
Признаки миокардиодистрофии

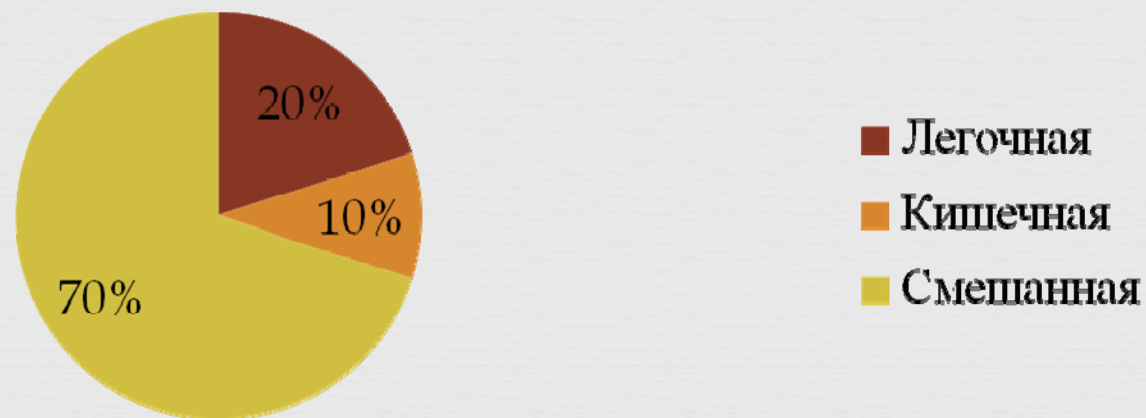


Интерстициальный склероз

Клинические формы



Частота встречаемости (%)



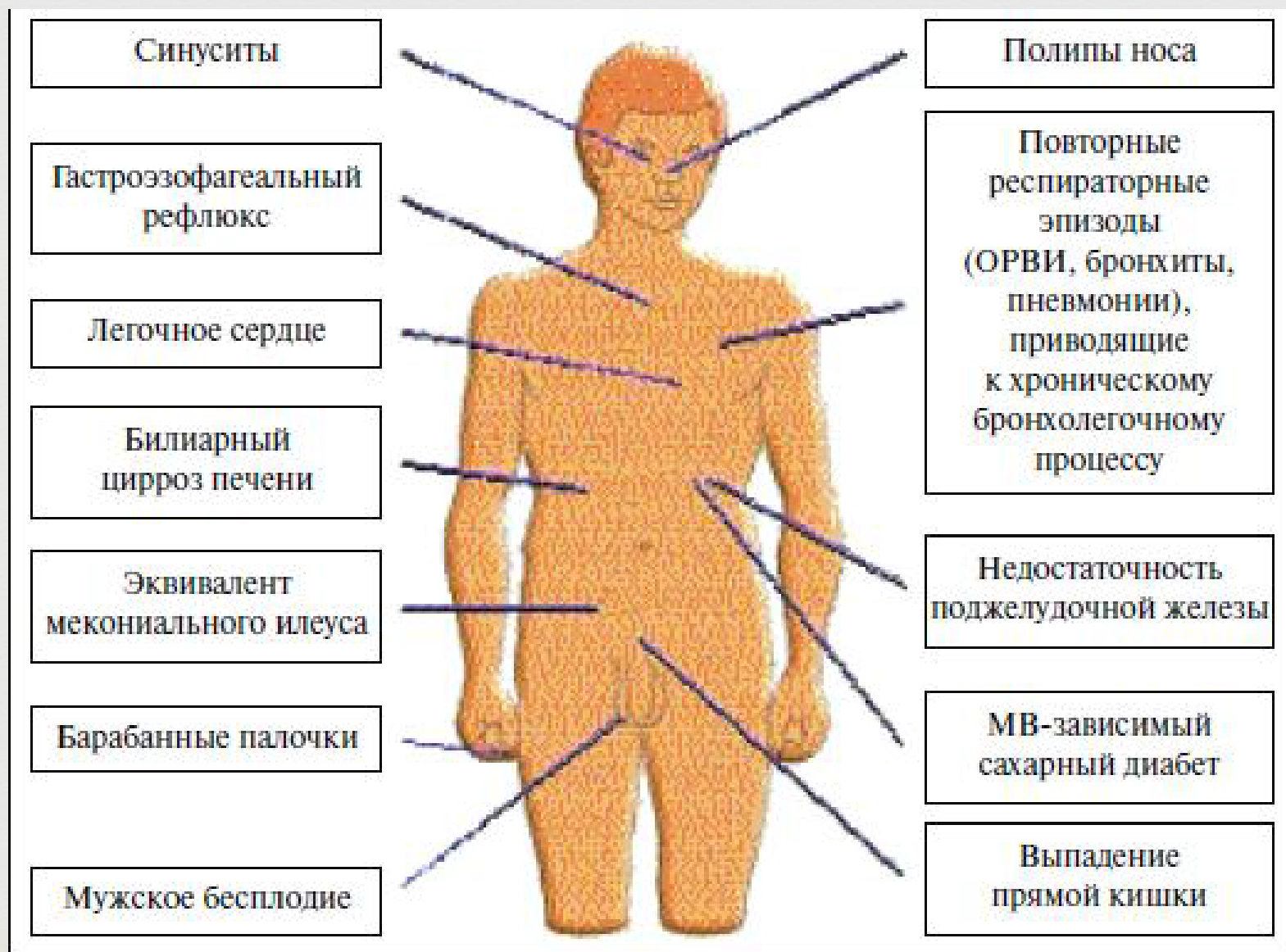
- Описаны также стертые формы заболевания, выявляющиеся у взрослых.

Манифестация МВ



- ❧ Первые симптомы заболевания обычно появляются в течение первого года жизни. У части больных МВ проявляется в первые дни жизни в виде кишечной непроходимости.
- ❧ Ко второму дню жизни ребенок становится беспокойным, живот вздут, отмечаются срыгивания и рвота с примесью желчи.
- ❧ Через 1-2 дня состояние ухудшается: кожные покровы сухие, бледные, тургор тканей снижен, беспокойство сменяется вялостью с адинамией, нарастают симптомы интоксикации и эксикоза. Осложнением кишечной непроходимости может быть перфорация кишечника с развитием перитонита

Клинические проявления МВ



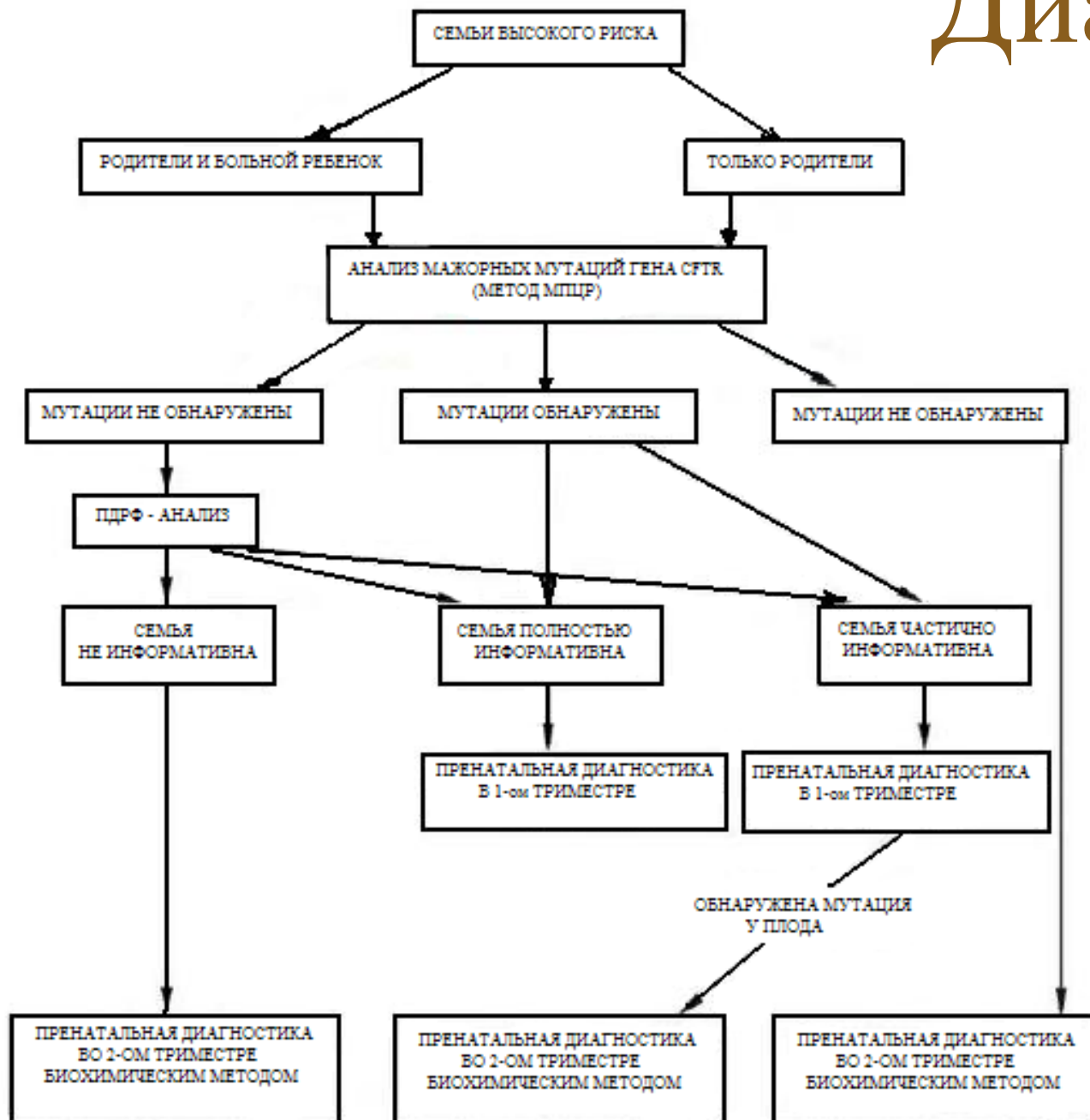
Деформация концевых фаланг по типу «барабанных палочек», ногтей – по типу «часовых стекол».



Внешний вид больных МВ (легочная форма)

бледная кожа с землистым оттенком, акроцианоз, одышка в покое, бочкообразная форма грудной клетки, деформация концевых фаланг по типу «барабанных палочек», ограничение двигательной активности, снижение аппетита и уменьшение массы тела.

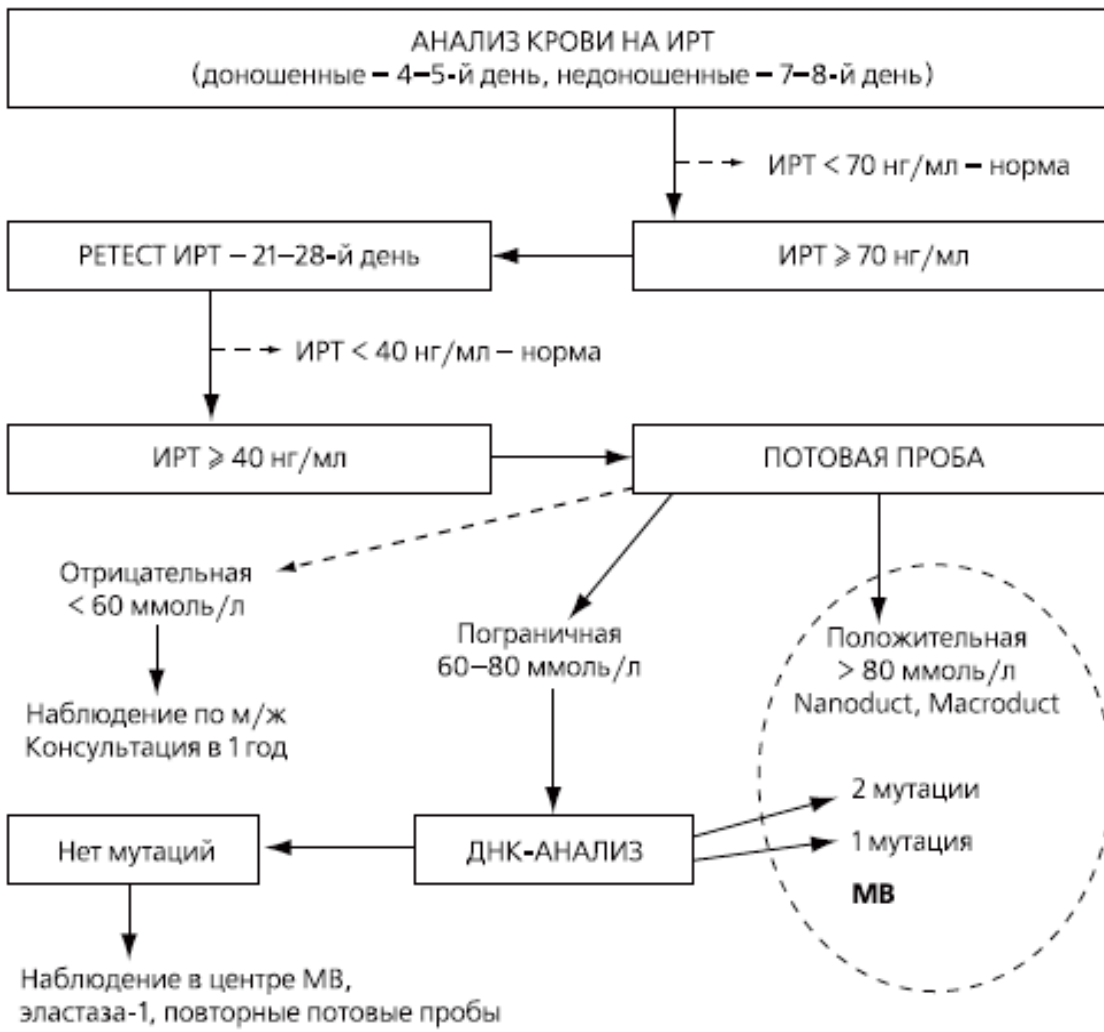
Диагностика МВ



Пренатальная диагностика

☞ Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическим методом. Образцы ДНК плода для анализа выделяют, как правило, из биоптата ворсин хориона (на сроке 9-14 нед.). В случае невозможности проведения диагностики на этом сроке (позднее обращение семьи и.т.д.), возможно выделение ДНК плода из амниотической жидкости (на сроке 16-21 нед.) или крови плода, полученной путем кордоцентеза (после 21 нед.). Однако, с точки зрения безопасности прерывания беременности, оптимально проводить анализ на самом раннем сроке (9-10 нед.).

Неонатальный биохимический скрининг



Алгоритм неонатального скрининга на МВ
* ИРТ – иммунореактивный трипсин



«Потовый тест».



☞ Стандартная методика (метод по Гибсону-Куку) предусматривает использование ионофореза пилокарпина: с помощью слабого электрического тока препарат вводится в кожу и стимулирует потовые железы. Собранный пот взвешивается, затем определяют концентрацию ионов натрия и хлора. Для выполнения теста необходимо собрать минимум 100 мг пота. В настоящее время используют потовые анализаторы, например, «Макродакт», что упрощает метод. У здоровых детей концентрации натрия и хлора в секрете потовых желез не превышают 40 ммоль/л.

ДНК-диагностика.



- ❧ Большинство подходов основано на полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющей в течение 2-3 часов получить несколько миллионов копий заданной последовательности. Для выявления наиболее типичных для популяции мутаций в гене *CFTR* разработаны специальные диагностикумы, позволяющие одновременно определять сразу несколько мажорных мутаций.
- ❧ Для исследования используют образцы жидкой крови, сухие пятна крови на бумажном фильтре или марле, гистологические образцы.

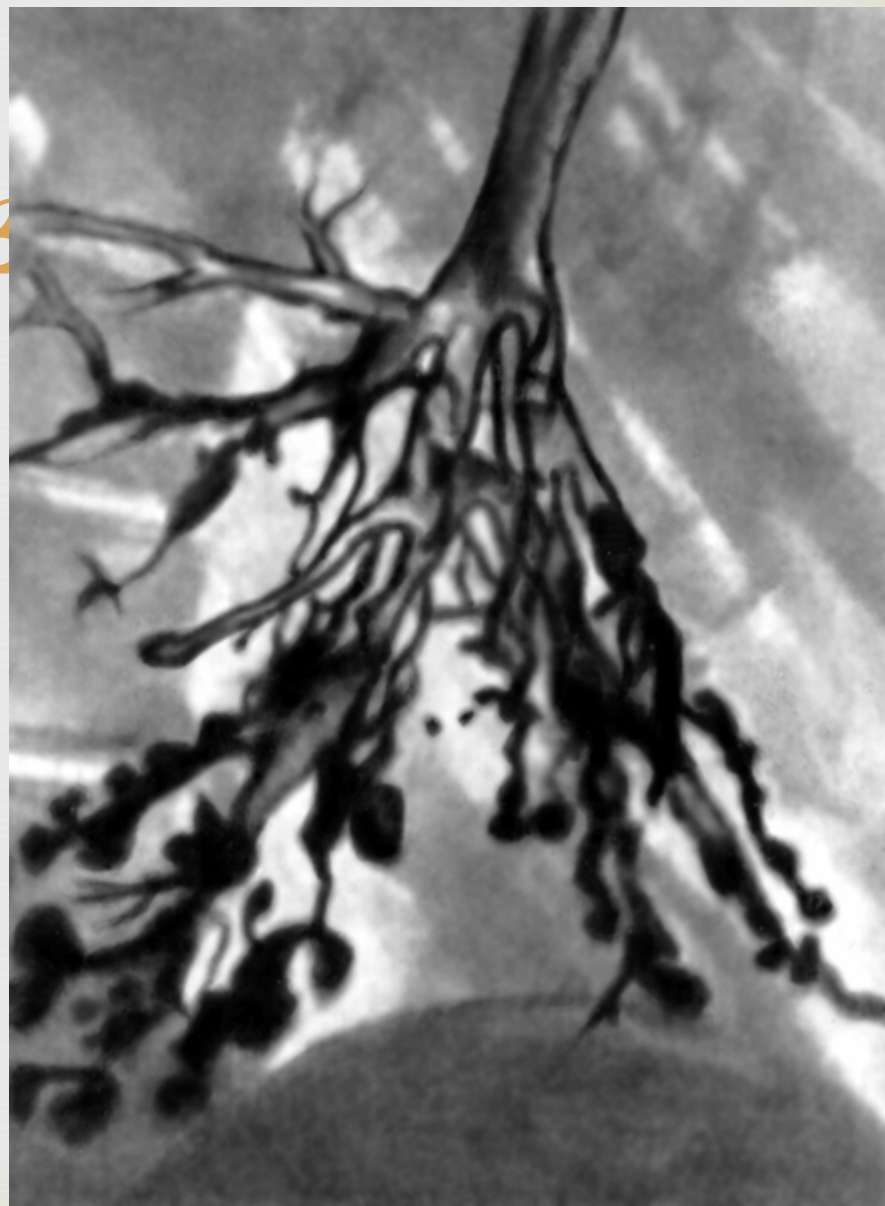
Рентгенологическое исследование легких

☞ Признаки МВ:
эмфизема, расширение
корней легких,
деформация легочного
рисунка в виде
линейных или
округлых кистозных
изменений,
инфильтрация



Бронхография

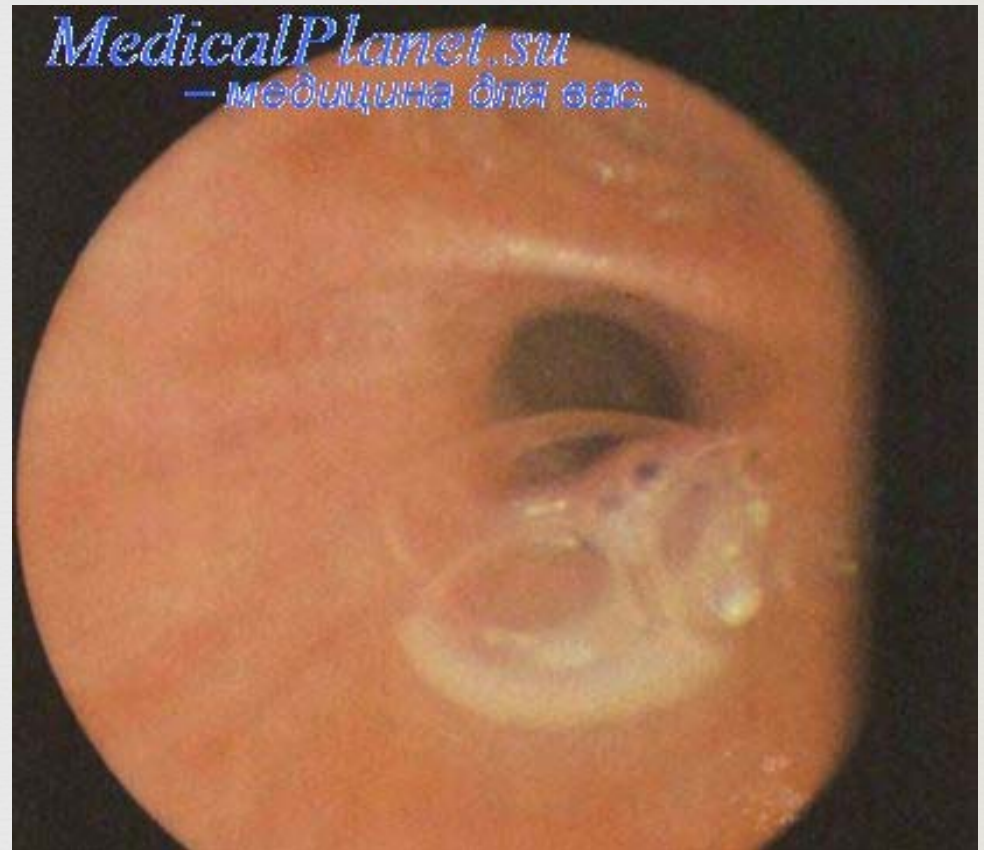
Признаки МВ: обрывы
заполнения бронхов,
уменьшение числа
разветвлений,
цилиндрические или
смешанные
бронхоэктазы



Бронхоскопия



☞ Признаки
МВ: диффузный
гнойный
эндобронхит,
высоковязкий
слизисто-
гнойный секрет





- ❧ **Копрограмма** - большое количество неперевариваемого жира.
- ❧ При исследовании дуоденального содержимого выявляется снижение содержания или отсутствие ферментов поджелудочной железы в дуоденальном соке.
- ❧ Для оценки экзокринной функции поджелудочной железы применяют тест на **панкреатическую эластазу 1 в кале (Е1)**. При МВ наблюдается значительное снижение содержания эластазы 1.

Лечение



Цели терапии больного МВ:

- ❧ Поддержание образа жизни пациента, максимально приближенного к жизни здоровых детей
- ❧ Контроль над респираторными инфекциями
- ❧ Обеспечение адекватного питания



Обязательные составляющие лечения больных МВ:

- ☞ Ферментотерапия препаратами поджелудочной железы
- ☞ Муколитическая терапия
- ☞ Лечебная физкультура (физиотерапия, кинезитерапия)
- ☞ Антимикробная терапия
- ☞ Противовоспалительная терапия
- ☞ Диетотерапия
- ☞ Витаминотерапия
- ☞ Лечение осложнений МВ



Диспансерное наблюдение



☞ Пациентов с МВ необходимо наблюдать в специализированных центрах, сеть которых создаётся в нашей стране. Больных с периодичностью ~~1 раз в 3 мес.~~ подвергают детальному обследованию, включающему антропометрию, определение функции внешнего дыхания, общие клинические анализы крови и мочи, копрограмму, анализ мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. По результатам обследования корректируют лечебно-реабилитационный режим. Не реже 1 раза в год необходимо проводить рентгенографию грудной клетки, определение костного возраста, биохимический и иммунологический анализы крови, ЭхоКГ и УЗИ органов брюшной полости. В последние годы больных активно наблюдают и лечат в дневных стационарах и назначают антибактериальную терапию на дому.



Прогноз



Прогноз при МВ остается неблагоприятным и определяется тяжестью бронхолегочных изменений. Рано манифестировавший МВ протекает тяжелее, особенно у детей, перенесших мекониальный илеус. Значительно ухудшается прогноз при хронической колонизации бронхиального дерева синегнойной палочкой. В то же время, успехи диагностики и терапии МВ привели к значительному увеличению выживаемости больных. Так, если в 50-е гг. XX века около 80% больных умирали в возрасте до 10 лет, то в настоящее время средняя продолжительность жизни больных МВ составляет 29 лет и более.