

МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- **Муковисцидоз** (кистофиброз поджелудочной железы)- генетически детерминированное заболевание экзокринной железы в сочетании с повреждением экстреторной функции слизистых и потовых желез, передаваемое по аутосомно-рецессивному типу наследования.

Распространенность

- Частота МВ в разных популяциях, нациях и этнических группах варьирует, составляя в среднем 1:2-2,5 тысячи новорожденных у представителей белой расы. У представителей негроидной расы частота МВ в среднем ниже и составляет 1:9-10 тысяч новорожденных, а у желтой расы данное заболевание встречается значительно реже.

Генетика заболевания.

- Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу, когда оба родителя являются носителями гена (гетерозиготы). Риск рождения больного ребенка составляет 25% при каждой новой беременности. Большое число носителей гена МВ (более 90%) фенотипически здоровых не знает о своем носительстве, пока у них не родится больной ребенок.

ЭТИОЛОГИЯ

С 1989 года известен ген муковисцидоза, структура и локализация его в 7-й хромосоме. Имеется более 900 модификаций гена.

Наиболее частой мутацией гена является delta F-508: в 508 положении белка синтезируемого геном муковисцидоза отсутствует одна аминокислота – фенилаланин. Эта генетическая поломка приводит к нарушению функции хлорных каналцев клеток, компонентом которых является белок муковисцидоза.

Мутация delta F-508: чаще наследуется по отцовской линии.

ПАТОГЕНЕЗ

В основе заболевания лежит нарушение реабсорбции натрия хлорида экскреторными каналами слизистых и потовых желез в сочетании с увеличением содержания сиаломуцинов в слизистом секрете, что приводит к резкому повышению вязкости секрета секретослизеобразующих желез, в том числе и бронхиального дерева.

При этом заболевании в той или иной степени вовлекается в патологический процесс весь организм, но в большей степени – *органы дыхания, пищеварительный аппарат, печень, поджелудочная железа, желчные пути, потовые железы и половые органы (особенно у лиц мужского пола)*. Ведущим же является поражение двух систем: *бронхолегочной и пищеварительной*, которые определяют исход заболевания.

*Основным и наиболее частым
клиническим признаком
муковисцидоза является поражение
легких, которое наблюдается у 95%
детей и в 90% случаев является
непосредственной причиной смерти*

Рабочая классификация муковисцидоза (С.В. Рачинский, Н.И. Капранов).

Форма болезни	Фаза и активность процесса	Характеристика бронхолегочных изменений			Осложнения	Оценка тяжести состояния по шкале Швахмана-Брасфильда	
		Клиническая	Эндоскопическая	Функциональная вентиляционная недостаточность			
				Тип			Степень
1. Смешанная (легочно-кишечная) 2. Легочная 3. Кишечная	1. <i>Ремиссия</i> 2. <i>Активность</i> : -малая; -средняя. 3. <i>Обострение</i> : -бронхит; -пневмония	1. <i>Бронхит</i> : -острый; -рецидивирующий; -хронический 2. <i>Пневмония</i> -повторная -рецидивирующая	<i>Эндо-бронхит</i> : катаральный -катарально-гнойный; -гнойный -ограниченный; -распространенный	Обструктивный Рестриктивный Комбинированный	I II III	Абсцессы; ателектазы; пневмопневмоторакс; легочное сердце; кровохарканье; кровотечение (легочное, желудочное); гайморит; отечный синдром; цирроз печени; эквиваленты меконияльного илеуса; выпадение прямой кишки; отставание в физическом развитии	Хорошая: 71 - 100 баллов Удовлетворительное: 56 - 70 баллов Средней тяжести: 41 - 55 баллов Тяжелое: менее 40 баллов

Клинические проявления муковисцидоза.

1. Неонатальный период

- метеоризм (вздутие живота)
- рвота с примесью желчи
- мекониальный илеус
- затяжная холестатическая желтуха (встречается у 50% новорожденных с мекониальным илеусом).

Вследствие отсутствия трипсина меконий становится плотным, вязким, скапливается в илеоцекальной области и вызывает явления кишечной непроходимости (рвота с желчью, вздутие живота, отсутствия выделения мекония)

2. Грудной возраст

- **нарушение стула (чаще с рождения)**
- **медленная прибавка массы тела (чаще с рождения)**
- **хороший аппетит (“волчий”)**
- **повторные бронхиты и пневмонии**
- **шумное дыхание (из-за наличия мокроты)**
- **навязчивый кашель (иногда приступообразный)**
- **рвота после приступа кашля**
- **выпадение прямой кишки**
- **“соленый вкус” при поцелуе**
- **дегидратация и “тепловой удар” при жаркой погоде**

3. После года

- постоянный кашель с гнойной мокротой
- одышка (сначала только при физической нагрузке)
- эквивалент мекониального илеуса (периодические боли в животе, пальпация каловых масс по ходу кишечника, интестинальная обструкция)
- цирроз печени с синдромом портальной гипертензии
- полиурия, полидипсия, снижение массы тела из-за сахарного диабета (муковисцидозозависимого)
- хронические синуситы
- полипы носа
- отставание полового развития
- стерильность у мужчин
- легочное кровотечение
- пневмоторакс

Бронхолегочная форма

- Прогрессирует после отнятия от груди
- Частые ОРВИ, пневмонии
- Жалобы на частый кашель, затруднение отхождения мокроты, кашель приступообразный, коклющеподобный, малопродуктивный
- Одышка, цианоз, пальцы в виде «барабанных палочек»
- В результате спазма сосудов легких повышается давление в малом круге кровообращения и развивается хроническое «легочное сердце»
- Диффузный пневмофиброз (пневмосклероз), бронхоэктазы, выраженная ДН и легочно-сердечная недостаточность

Критерии обострения бронхолегочного процесса

- Усиление кашля.
- Увеличение количества мокроты и изменение ее по характеру (от светлой к темно-зеленой).
- Лихорадка более 38° более 4-х часов за сутки.
- Снижение веса на 1 кг и более (или на 5 % и более).
- Появление или усиление одышки.
- Снижение толерантности к физическим нагрузкам.
- Новые физикальные изменения в легких (как локальные, так и диффузные).
- Новые изменения на рентгенограмме легких.
- Снижение ОФВ1 на 10 % и более.
- Снижение SpO₂ (сатурации кислорода) на 10 % и более.

Рентгенологическая картина

- Эмфизема
- Расширение корней легких
- Деформация легочного рисунка в виде линейных или округлых кистозных изменений
- Инфильтрация

Бронхография

- Определяются обрывы заполнения бронхов
- Уменьшение числа разветвлений
- Могут быть выявлены цилиндрические или смешанные бронхоэктазы

Бронхоскопия

- Диффузный гнойный эндобронхит
- Высоковязкий слизисто-гнойный секрет

Спирография

- Нарушение ФВД по обструктивно-рестриктивному типу

Осложнения

- Пневмоторакс
- Пиопневмоторакс
- Легочное кровотечение
- Кандидоз

Диагностика.

- Начало заболевания в раннем возрасте
- Прогрессирующее течение болезни
- Хронический бронхолегочный процесс с раздражающим кашлем
- Снижение содержания или отсутствие ферментов поджелудочной железы в дуоденальном соке
- Содержание большого кол-ва нейтральных жиров в копрограмме
- Поражение придаточных пазух носа
- Повышенное содержание концентрации Na и Cl в поте, исследование назальных потенциалов
- Семейный анамнез
- Метод ДНК-зондовой диагностики

Потовый тест

- Стандартная методика (метод по Гибсону-Куку) предусматривает использование количественного ионофореза пилокарпина
- Тест считается положительным при уровне хлоридов выше 60 ммоль/л. Пограничными считаются значения от 40 до 60 ммоль/л. Отрицательный тест при значениях ниже 40 ммоль/л.
- Концентрация натрия и хлора в поте обычно примерно одинаковая. Поэтому различия в уровнях натрия и хлора, превышающие 10 ммоль/л, должны настораживать в отношении возможности технических погрешностей при проведении теста.

- Положительные результаты при проведении потового теста могут встречаться при ряде заболеваний (СПИД, недостаточность функции надпочечников, псевдогипоальдостеронизм, адреногенитальный синдром, синдромы Дауна и Кляйнфельтера, гликогеноз 2 типа, гипотиреоз и гипопаратиреоз, мукополисахаридозы, целиакия, хронический панкреатит, при кахексии различного генеза), что требует повторения пробы и проведения других тестов.

Исследование назальных потенциалов

- При МВ проницаемость апикальной мембраны эпителиальных клеток для ионов Cl^- — составляет $1/15$ от нормальной, в то время как проницаемость для ионов Na^+ увеличена почти в 4 раза. Метод представляет собой измерение разности электрических потенциалов между относительным электродом в контакте с предплечьем и измеряющим электродом на поверхности слизистой дна нижнего носового хода.
- В норме пределы разности потенциалов колеблются от -5 mV до -40 mV ; у больных МВ эти пределы составляют от -30 mV до -90 mV . Метод является достаточно информативным у детей старше 6-7 лет и у взрослых.

Исследование эластазы кала

- Поджелудочная железа помимо липазы, амилазы и протеазы экскретирует эластазу. Человеческая панкреатическая эластаза 1 (E1) не разрушается ферментами ЖКТ. Поэтому ее экскреция (концентрация в кале) отражает экзокринную функцию поджелудочной железы (ПЖ).
- Нормы содержания эластазы в кале (мкг E1/гр стула)
- Нормально: от 200 до более 500.
- Средняя степень экзокринной панкреатической недостаточности: 100-200.
- Тяжелая степень экзокринной панкреатической недостаточности: < 100.

Цели лечения

- Поддержание образа жизни пациента, максимально приближенного к жизни здоровых людей
- Эффективный контроль над респираторными инфекциями.
- Обеспечение адекватного питания и физического развития.

Обязательные составляющие лечения больных МВ

- Лечебная физкультура (кинезотерапия, физиотерапия).
- Ингаляционная терапия.
- Адекватная антибактериальная терапия по показаниям.
- Заместительная терапия ферментами поджелудочной железы.
- Витаминотерапия.
- Применение гепатотропных препаратов.
- Диетотерапия.
- Лечение осложнений МВ.

ПИТАНИЕ

- До 5-6 раз в сутки
- Калорийность пищи на 30% должна превышать энергетические потребности
- Энергетическая ценность пищи должна обеспечиваться за счет жиров, 15 % за счет белков и 45–50 % за счет углеводов

Ферментные препараты

- Применяются во время еды или непосредственно перед приемом пищи.
- Капсулы с микросферами или микроtabletками можно вскрывать, но сами микросферы и микроtabletки нельзя толочь, так как разрушается кислотоустойчивая оболочка.
- Необходимо: исключить перекусы, принимать ферменты вместе с пищей, не держать ферменты во рту и не разжевывать их, изменять количество ферментов в зависимости от объема и характера пищи.

Ферментотерапия

● Панкреалипаза

- до 1 года назначается по $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ капсулы на кормление
- от 1 –до 5 лет по 1-2 капсулы на прием пищи
- школьникам по 2-3 капсулы на обычный прием пищи

● Креон

- до года на каждые 120 мл молочной смеси или грудного молока рекомендуется принимать от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{3}$ капсулы (10000МЕ). Суточная доза не более 10000 МЕ на 1кг/сутки
- старше 1 года по 1-2 капсулы (10000 МЕ) на прием пищи. Не более 15-20 тыс. МЕ на кг/сутки

Для компенсации потери *солей*
добавляется поваренная соль с
пищей :

- до 1 г/сут детям грудного возраста
- 2-3 г/сут детям старшего возраста

Витаминотерапия

- Всем пациентам в течение всего года целесообразно применение поливитаминов в профилактических дозах.
- Считается целесообразным использование витаминных комплексов без микроэлементов
- Дополнительно необходимо введение жирорастворимых витаминов:
- А (до 2-х лет – 1000-2000 МЕ, после 2-х лет — 5000 МЕ),
- Е (до 1 года — 10 мг/кг; 1-4 года — 100 мг; 4-10 лет — 200 мг; старше 10 лет — 200-400 мг),
- Д (400 МЕ),
- К (до 1 года – 2-3 мг/неделю, при холестазае в любом возрасте – 10-20 мг/месяц).

Ингаляции

- Проводятся с целью улучшения дренажа мокроты и ее разжижения не менее 2–3 раз в день по 10–15 минут.
- Ингаляции обязательны даже при отсутствии постоянного кашля и признаков поражения легких!
- Во время ингаляции необходим контроль за дыханием
- Последовательность ингаляций: 1) бронхолитики; 2) муколитики; 3) кортикостероиды; 4) антибиотики.
- Для ингаляций используют 0,9 % раствор хлорида натрия, ацетилцистеин (флуимуцил), бета2 -агонисты, холинолитики, кортикостероиды и пульмозим.

- При легком течении МВ достаточно ингаляций 0,9 % раствора хлорида натрия.
- При наличии густой мокроты с трудным ее откашливанием используют муколитики.
- При бронхоспазме, упорстве бронхообструктивного синдрома и документированной гиперреактивности бронхов применяют бронхолитики и ингаляционные кортикостероиды.
- Одним из наиболее эффективных средств для проведения ингаляций является пульмозим (дорназа альфа). Это рекомбинантная человеческая ДНК-аза, которая обладает выраженным муколитическим и противовоспалительным эффектом.

Методика проведения ингаляционной терапии при муковисцидозе.

- Перед проведением ингаляции очистить верхние дыхательные пути (тщательно высморкаться)
- При необходимости закапать в каждую ноздрю по 1 капле сосудосуживающего средства и т.д.).
- За 5 минут до ингаляции принять препарат, профилактирующий бронхоспазм (беротек, вентолин и др.)
- Очень важно правильное положение больного перед проведением процедуры: сесть прямо, расправить грудную клетку, плечи и лопатки опустить вниз.
- Продолжительность ингаляции одного препарата - не более 8-10 минут

Кинезитерапия (физиотерапия) при муковисцидозе

- дренажные положения тела,
- различную респираторную технику,
- аутогенный дренаж,
- форсированную технику выдоха,
- дыхательные упражнения с помощью вспомогательной дыхательной аппаратуры (техника дыхания с преодолением положительного давления на выдохе),
- клопфмассаж,
- субмаксимальные физические нагрузки и спорт.

«Точки» клопфмассажа (вибромассажа).

№№	Отделы легких	Положение тела
1 и 2	Для верхне-передних долей легких	Положение сидя или стоя с опорой спины, голова прямо
3 и 4	Для верхне-задних долей легких	Положение сидя или стоя с опорой груди
5	Для правой средней доли	В разогнутом положении на валике на левом боку, правая рука поднята вверх за голову, ноги вниз
6	Для средних отделов слева	В разогнутом положении на валике на правом боку, левая рука поднята вверх за голову, ноги вниз
7 и 8	Для правой и левой нижних долей	Положение лежа на животе, либо на валике, либо на дренажной доске, голова резко опущена вниз, ножной конец приподнят вверх

Таблица 7

Виды спорта разрешенные и запрещенные у больных муковисцидозом.

Разрешено	Запрещено *
Плавание	Коньки
Бег	Тяжелая атлетика
Езда на велосипеде	Футбол
Лыжи	Хоккей
Бадмингтон	Бокс
Большой и малый теннис	Прыжки в воду
Верховая езда	Регби
Йога	Дзюдо
Ушу	Баскетбол
Волейбол	Мотоспорт
Гольф	
Туризм	

Муколитики и мукорегуляторы

- **Ацетилцистеин (флуимуцил)** является стандартно назначаемым пациентам с МВ муколитиком. Он необходим не только для снижения вязкости слизи в бронхиальном дереве, но и для разжижения секретов кишечника. Обычная доза препарата составляет 20–30 мг/кг/сутки.
- **При плохой переносимости ацетилцистеина**, наличии гастрита возможно применение карбоцистеинов (флуифорт, мукодин, мукопронт, флудитек, флувик) в дозе 50–60 мг/кг/сутки.
- **Амброксол** (амбробене, амброгексал, амбросан, лазолван, мукогель, халиксол) у ряда пациентов может являться единственно эффективным мукоактивным препаратом. Применяется в дозе 3–6 мг/кг/сутки внутрь или 7,5–15 мг на одну ингаляцию.
- Пациенты применяют их либо постоянно, заменяя один препарат на другой ежемесячно, либо курсами по **2–4 недели** с такими же перерывами.

Противопоказано применять
средства, подавляющие
кашель!

Общие принципы антибактериальной терапии

- Обязательное бактериологическое исследование секрета нижних дыхательных путей до начала антибактериальной терапии.
- Максимальные суточные дозы антибиотиков при курсе не менее 14 дней
- Использование антибиотиков, к которым редко встречается резистентность, или сочетанное применение 2–3 антибиотиков. В качестве монотерапии при хронической синегнойной инфекции рекомендуется лишь меропенем.

- При синегнойной инфекции первым антибиотиком могут являться цефтазидим, имипенем, меропенем, мезлоциллин, пиперациллин, азтреонам; вторым (и третьим) — аминогликозиды, фторхинолоны.
- При высеве золотистого стафилококка назначаются эффективные *in vitro* пенициллины, аминогликозиды, фторхинолоны, ванкомицин.
- При высеве *Pseudomonas* серасиа возможно назначение цефтазидима, карбопенемов, фторхинолонов, триметоприма/сульфаметоксазола (обычно назначается сочетание двух антибиотиков).

Генотерапия муковисцидоза

- Согласно современным представлениям, генную терапию (ГТ) понимают как введение нуклеиновых кислот в клетку с целью воздействия на медицинский статус организма и/или лечения болезни.