

ГОУ ВПО Кировская Государственная Медицинская Академия
Кафедра детских болезней

Заведующий кафедрой: д.м.н.,
профессор Иллек Я.Ю.

Преподаватель: к.м.н., доцент
Мищенко И.Ю.

Наследственные хронические неспецифические заболевания лёгких

Подготовила студентка
педиатрического
факультета группы 636
Гагарина Н.М.

Киров 2013

Наследственные заболевания лёгких

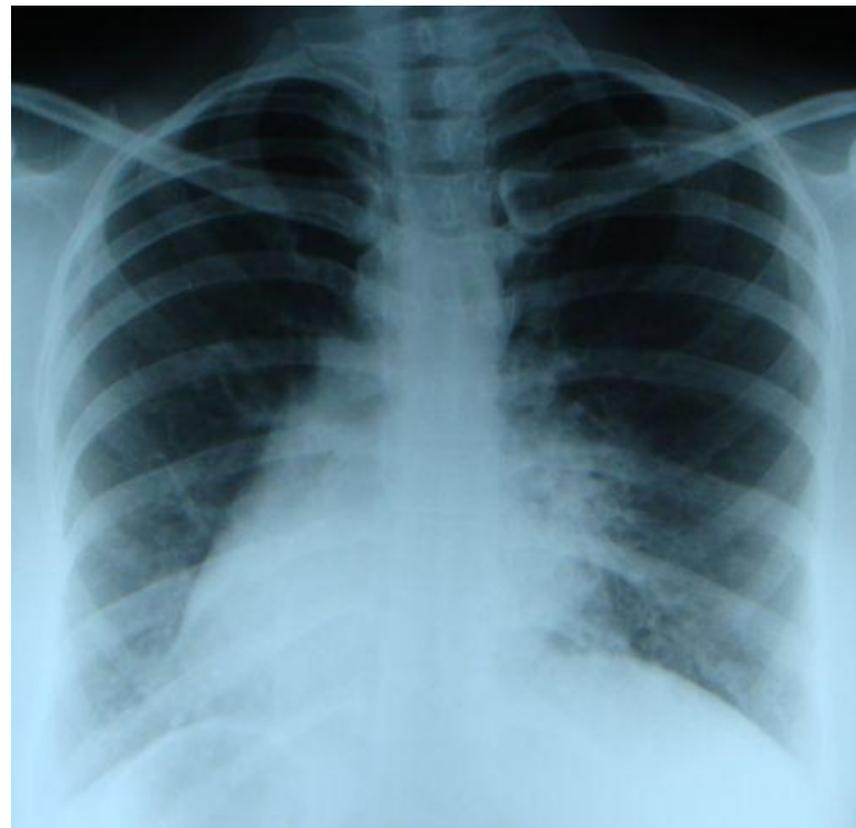
- Это генетически детерминированные заболевания легких, которые выявляют у 4-5% детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями дыхательной системы. Принято различать моногенно наследуемые болезни легких и поражения легких, которые сопровождают другие виды наследственной патологии (муковисцидоз, первичные иммунодефициты, наследственные болезни соединительной ткани и др.)

Основные формы моногенно наследуемых заболеваний

- Синдром цилиарной дискинезии (синдром Картагенера)
- Гемосидероз легких (синдром Цилена—Геллерстедта)
- Синдром Гудпасчера
(Идиопатический гемосидероз легких с гломерулонефритом)
- Альвеолярный микролитиаз
- Легочный альвеолярный протеиноз
- Первичная легочная гипертензия (синдром Аэрса)
- Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА)
- Легочная эмфизема семейная (недостаточность α 1-антитрипсина — α 1-АТ)
- Бронхиолоэктатическая эмфизема Лешке

Синдром цилиарной дискинезии (синдром Картагенера)

- Врожденный комбинированный порок, характеризующийся триадой признаков: обратное расположение легких, хронический бронхо-легочный процесс и патология придаточных пазух носа (гипоплазия или хронический синусит).



Этиология и патогенез

- Синдром обратного расположения легких практически всегда сочетается с правосторонним расположением сердца, иногда и обратным расположением органов брюшной полости (*situs viscerum inversus*). Обратное расположение внутренних органов часто сочетается с нарушением муко-цилиарного клиренса, обусловленного врожденным нарушением двигательной функции реснитчатого эпителия дыхательных путей. Отсутствием мукоцилиарного клиренса объясняется частое сочетание обратного расположения легких с ранним развитием хронического воспалительного гнойного процесса в бронхах и легких, высокой частотой хронического ринофарингита, синусита, отита.

Клиническая картина

- Частые респираторные заболевания, рецидивирующие бронхиты, пневмонии с первых месяцев жизни.
- Раннее формирование хронического бронхита и (или) пневмонии с быстрым развитием бронхоэктазов, гнойного эндобронхита и симптомов бронхоэктатической болезни (отставание в физическом развитии, симптомы интоксикации, кашель с выделением гнойной мокроты, частые обострения, деформации концевых фаланг пальцев в виде барабанных палочек, ногтей в виде часовых стекол).
- Перкуторно и аускультативно определяется правостороннее расположение сердца. В легких, преимущественно в нижних отделах, в основном справа, выслушиваются разнокалиберные влажные и сухие хрипы.
- Периоды обострения сопровождаются повышением температуры тела, ухудшением общего состояния, нарастанием симптомов интоксикации, увеличением и распространенностью физикальных изменений в легких.
- Носовое дыхание затруднено, появляются гнойные выделения из носа. Нередко наблюдаются рецидивирующий или хронический гнойный синусит, отит, полипоз слизистой оболочки носа и верхнечелюстных (гайморовых) пазух.

Диагноз

- Ставится на основании клинических и рентгенологических данных, выявляющих обратное расположение легких, сочетающееся с правосторонним расположением сердца, иногда с обратным расположением органов брюшной полости, наличие симптомов хронического бронхолегочного процесса, гнойного синусита, отита с тяжелым течением и частыми обострениями. При бронхоскопии и бронхографии выявляется трехдолевое строение легкого справа и двухдолевое слева.

Диагностика

- Для диагностики нарушения функции реснитчатого эпителия необходимо электронно-микроскопическое исследование мазка слизи, биоптата из трахеи, бронхов (при бронхоскопии) или биоптата слизистой оболочки носа.
- Микроскопическое исследование соскоба со слизистой оболочки носа (выше передней носовой раковины) может служить лишь предварительным скринирующим методом.
- Дополнительным клиническим подтверждением наличия синдрома неподвижных ресничек у взрослых мужчин может служить бесплодие.

Лечение

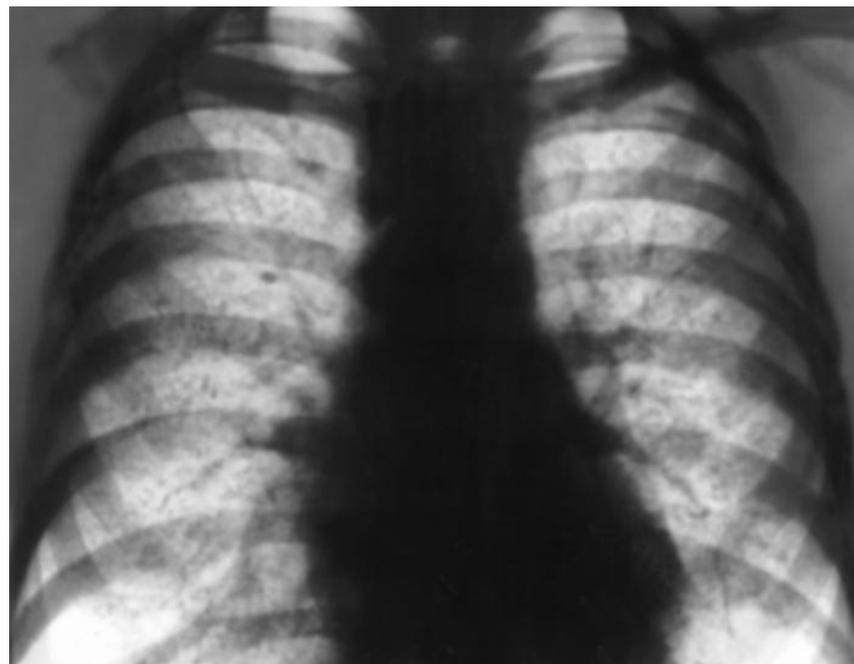
- Основным методом лечения является консервативная терапия, направленная на ликвидацию или уменьшение активности воспалительного процесса в бронхах и легких, улучшение дренажной и вентиляционной функций.
- Антибактериальную терапию проводят с учетом чувствительности микрофлоры, выделяемой из мокроты или бронхиального содержимого в период обострения и сохранения активности воспалительного процесса. Курс лечения, как правило, удлиненный (2-4 нед) с применением максимальных доз антибиотиков, комбинации методов их введения: внутримышечно, затем перорально и эндобронхиально (при бронхоскопии).

Лечение

- Достижение терапевтического эффекта возможно только при сочетании антибактериальной терапии с мероприятиями, направленными на улучшение дренажной функции бронхов, разжижение мокроты, улучшение ее выделения. Методы физической реабилитации (ЛФК, дренаж, массаж и др.) в сочетании с применением муколитических препаратов должны проводиться регулярно, независимо от периода заболевания. Показана также бронхоскопическая санация с местным введением антибиотиков и муколитиков, особенно при гнойном эндобронхите и бронхоэктазах.
- Рекомендуется применение средств, повышающих общую реактивность организма ребенка и местный иммунитет, предупреждающих повторные респираторные заболевания (бронхомунал, бронховаксон, тимоген, витамины и др.); по показаниям - введение плазмы, иммуноглобулинов.
- Обязательно лечение синусита, отита с участием ЛОР-врача.

Гемосидероз легких (синдром Цилена–Геллерстедта)

- Аутосомно-рецессивное заболевание, сущность которого состоит в отложении гемосидерина в макрофагах альвеол и межальвеолярных перегородок.



Этиология и патогенез

- Это врожденная аномалия сосудистых анастомозов, соединяющих бронхиальные артерии с легочными венами, и неполноценность эластических волокон сосудов, что ведет к дилатации легочных капилляров, замедлению в них кровотока, гипоксии и диapedезу эритроцитов в легочную паренхиму с отложением в ней гемосидерина, а также иммунопатологическим реакциям. Реализация в легких реакции антиген-антитело ведет к некрозу стенки микрососудов легких с микро- и макрокровоизлияниями.

Клиническая картина

- Первые приступы болезни (обычно в раннем или дошкольном возрасте протекают с катаральными явлениями в легких, лихорадкой, болями в животе, желтухой. При следующих кризах (обычно криз длится 2-4 дня) оформляется типичная клиническая картина: резкая слабость, головокружение, боли за грудиной, эктеричность кожи и склер, кровохарканье, тахикардия, одышка в покое. Заболевание имеет рецидивирующее течение. В межприступный период у ребёнка отмечают бледность кожи с цианотичным оттенком, железодефицитную анемию, «барабанные палочки», иногда увеличение печени и селезенки.

Диагностика

- **Лабораторные данные**
- **Общий анализ крови** - характерна гипохромная анемия. Она проявляется снижением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, цветного показателя, анизоцитозом, пойкилоцитозом. Наблюдается также ретикулоцитоз.
- При выраженном обострении гемосидероза легких, а также при развитии инфаркт-пневмонии появляется выраженный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличивается СОЭ. У 10-15% больных бывает эозинофилия.
- **Общий анализ мочи** - без существенных изменений, но иногда определяется белок, эритроциты.
- **Биохимический анализ крови** - повышается содержание билирубина, аланиновой аминотрансферазы, альфа₂- и гамма-глобулинов, уменьшается содержание железа, увеличивается общая железосвязывающая способность сыворотки крови.
- **Иммунологические исследования** - существенных изменений не выявляется. У некоторых больных возможно снижение количества Т-лимфоцитов, увеличение иммуноглобулинов, появление циркулирующих иммунных комплексов.

Диагностика

- **Анализ мокроты.** Обнаруживаются эритроциты и сидерофаги - альвеолярные макрофаги, нагруженные гемосидерином. Анализ мокроты необходимо производить часто, так как однократное исследование может оказаться неинформативным.
- **Исследование бронхиальной лаважной жидкости** - в промывных водах бронхов обнаруживаются сидерофаги.
- **Анализ пунктата костного мозга** - миелограмма характеризуется уменьшением количества сидеробластов - клеток красного костного мозга, содержащих глыбки железа. Может обнаруживаться признак усиленного эритропоэза - увеличение количества нормобластов.
- **На рентгенограмме легких** видны множественные очаговые тени, увеличенные лимфоузлы корня легкого, изменение интерстициального рисунка в форме «бабочки».

Лечение

- Назначаются глюкокортикоидные препараты. Они подавляют аутоиммунные реакции, уменьшают сосудистую проницаемость.
- Преднизолон в суточной дозе 2-3 мг/кг в сут. После улучшения состояния дозу преднизолона постепенно снижают (в течение 3-4 месяцев) до поддерживающей (5-7.5 мг в сутки), которую принимают в течение нескольких месяцев.
- Существует методика комбинированного лечения массивным плазмаферезом в сочетании с цитостатиками. При помощи плазмафереза из плазмы выводятся наработанные антитела, а цитостатики уменьшают продукцию новых антител. Обычно применяют азатиоприн и циклофосфан. Последний назначают по 400 мг через день, курс лечения - 8-10 г.

Лечение

- Для удаления железа из лёгких применяют десферал внутривенно капельно не более 15мг/кг в час. Курс лечения 1 неделя.
- Больным назначают кортикостероиды в комплексе с иммунодепрессорами (азатиоприн).
- Проводят лечение сопутствующей инфекции.
- У некоторых детей положительный эффект отмечен при исключении из диеты коровьего молока.

Синдром Гудпасчера

- — системный капиллярит с преимущественным поражением альвеол легких и базальных мембран гломерулярного аппарата почек по типу геморрагических пневмонита и гломерулонефрита. Заболевают чаще мужчины в возрасте 20-30 лет (зафиксировано заболевание и в более раннем возрасте — 16 лет).

Этиология и патогенез

- Факторы возникновения заболевания неизвестны, однако отмечается связь с вирусной и бактериальной инфекцией, переохлаждением, приёмом лекарственных препаратов (Д-пеницилламин и карбимазол).
- Развитие синдрома Гудпасчера связывают с выработкой специфических антител к базальной мембране альвеол и мембране клубочка. Анти-БМК - антитела высокоспецифичны к α -3-цепи коллагена 4-го типа. Антитела откладываются на базальной мембране клубочков и альвеол, вызывая развитие иммунного воспаления с участием CD4 лимфоцитов. В почках характерно образование полулуний, в легких отмечается инфильтрация интерстиция, разрывы базальной мембраны. Гломерулярные и легочные инфильтраты представлены CD8 Т-лимфоцитами и макрофагами.

Клиника и диагностика

- Характеризуется сочетанным поражением легких (кровохарканье с массивными легочными кровотечениями); почек и прогрессирующей анемией. Начинается в школьном возрасте.
- Начало острое с высокой лихорадкой, кровохарканьем или легочным кровотечением, одышкой.
- При прослушивании отмечаются обилие звонких влажных хрипов в средних и нижних отделах лёгких.
- Рентгенологически — множественные очаговые или сливные затемнения в обоих легочных полях.
- Тяжелый, прогрессирующий гломерулонефрит развивается почти одновременно, быстро приводя к почечной недостаточности.
- Повторные кровохарканье и потеря крови с мочой ведут, как правило, к анемии, усугубляющейся при почечной недостаточности.
- При лабораторном исследовании: анемия, увеличение количества лейкоцитов в крови и повышенная СОЭ.
- Характерным иммунологическим признаком болезни является наличие антител к базальным мембранам почки.
- Прогноз обычно неблагоприятен — смерть наступает в течение 12 месяцев от начала болезни при явлениях лёгочно-сердечной или почечной недостаточности.

Лечение

- Наиболее эффективное лечение плазмаферез и гемосорбция.
- При невозможности их применения: Кортикостероиды в больших дозах (преднизолон до 2-3 мг/кг/сут) в сочетании с цитостатическими препаратами (азатиоприн по 150—200 мг/сут) при условии рано начатого лечения могут замедлить прогрессирование.

Альвеолярный микролитиаз

- Это заболевание, наследующееся по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся равномерным, диффузным отложением в альвеолах трифосфатов и карбоната кальция, что приводит к альвеолярно-капиллярной блокаде и постепенно нарастающей дыхательной недостаточности.

Клиника, диагностика

- На первых этапах болезни определяют лишь рентгенологическую симптоматику (интенсивные мелкие очаги), но далее нарастают одышка, кашель, появляются признаки легочного сердца.
- Часто отмечается обострение инфекционного процесса в легких.
- Уровни кальция и фосфора в крови в пределах нормы.

Лечение

- Терапия не разработана.
- Проводят симптоматическое противoinфекционное лечение, по показаниям назначают глюкокортикоиды, этилендиаминтетрауксусную кислоту внутрь по 50мг/кг за 2-3 приёма в течение 10 дней. Необходимо избегать проживания в местностях с загрязненным воздухом, пассивного курения.

Легочный альвеолярный протеиноз

- редкое наследственное заболевание легких, характеризующееся клинически кашлем, одышкой и постепенно усиливающимися признаками гипоксии (слабость, цианоз, задержка физического развития, появление «барабанных палочек» и др.).
- На рентгенограмме легких обнаруживают диффузные лучистые инфильтраты, простирающиеся от корня до периферии, иногда напоминающие крылья бабочки. Функция внешнего дыхания нарушена.
- Диагноз подтверждается при биопсии легкого.
- Лечение — аэрозоли с ацетилцистеином, протеолитическими энзимами, поддерживающая кислородотерапия (носовые канюли).
- Прогноз неблагоприятный, больные погибают от госпитальных инфекций, в том числе пневмоцистоза.

Первичная легочная гипертензия (синдром Ээрса)

- Это заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется выраженным цианозом, полицитемией и одышкой, болью в груди, а в тяжелых случаях — диспноэ с синкопе, кровохарканьем.
- На рентгенограмме в начале болезни изменений нет. Постепенно из-за склерозирования альвеолярно-капиллярных мембран и образования артериовенозных шунтов развивается легочное сердце, учащаются и утяжеляются эпизоды легочных инфекций, деформация концов пальцев и ногтевых фаланг («барабанные палочки», «часовые стекла»).
- Диагноз основан на обнаружении инструментальными методами легочной гипертензии и исключении врожденных пороков сердца и других сосудов.
- Есть семьи, где дефект легочных сосудов (воспаление и тромбоз) сочетается с высоким уровнем иммуноглобулинов А в крови.
- Лечение симптоматическое.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА)

- ИФА является первично-хроническим заболеванием не известной этиологии с локализацией основного патологического процесса в интерстиции легкого, который, прогрессируя, приводит к диффузному легочному фиброзу. Как синоним ИФА в медицинской литературе используют термин «идиопатический диффузный фиброз легких».

- Этиология

Не известна, хотя некоторые авторы полагают, что речь идет об одном из вариантов диффузных заболеваний соединительной ткани (прежнее название - коллагенозы) с преимущественным поражением легких.

- Патогенез

При ИФА изменяется соотношение между отдельными типами коллагена легких и нарушается структура формирующихся волокон.

При морфологическом исследовании у умерших обнаруживают мало-воздушные, резиновой плотности легкие, имеющие многочисленные кисты и гиперплазию лимфатических узлов.

Клиника

- Часто первым симптомом ИФА становится затрудненное дыхание при физической нагрузке, повышенная утомляемость, редкий сухой кашель, одышка.
- Кашель постепенно усиливается, появляется небольшое количество светлой слизистой мокроты, нарастает одышка, которая развивается и в покое.
- Появляются признаки хронической гипоксии: отставание прибавок массы тела и роста, «барабанные палочки», акроцианоз, цианоз.
- Мелкие влажные, иногда крепитирующие хрипы держатся длительно.
- Появляется увеличение окружности шеи, что объясняют участием мышц в акте дыхания.
- Постепенно развиваются и признаки хронического легочного сердца, артритический синдром, полицитемия.

Диагностика

- При рентгенологическом обследовании ребенка с ИФА отмечают диффузное понижение прозрачности легких, высокое стояние диафрагмы, по типу «сотового» легкого, то есть признаки интерстициального фиброза. Диагностика основана на сопоставлении клинических и рентгенологических данных.

Критерии диагностики

- неуклонно прогрессирующее заболевание, сопровождающееся одышкой, кашлем, рестриктивными нарушениями вентиляции, развитием легочного сердца в отсутствие указаний на этиологические факторы, характерные для других видов альвеолитов.

Лечение

- Сочетанная терапия глюкокортикоидами и купренилом, азатиоприном, плазмаферез, лимфоцитозферез, ЛФК. Чем раньше начата комплексная терапия, тем она эффективнее. Кортикостероидную терапию рекомендуют проводить не менее полутора месяцев.

Легочная эмфизема семейная (недостаточность α 1-антитрипсина — α 1-АТ)

- наследственное передающееся по аутосомно-рецессивному типу заболевание описано в 1963-1965 гг. Лица, у которых активность АТ ниже 15% от нормальной — гомозиготы; ниже 25-55% — гетерозиготы. Гомозиготное носительство дефицита АТ чаще выявляется у подростков и взрослых.
- Однако есть семьи, где дефект выявляют раньше, в первые годы жизни, и он может проявляться как легочная или сочетанная легочно печеночная патология.

Клиника

- Печеночная патология проявляется как желтуха, цирроз печени.
- Легочная патология у детей раннего возраста характеризуется рецидивирующими бронхитами с обструктивным синдромом, ларингитами, пневмониями. При этом одышка и кашель не поддаются лечению и сохраняются даже по окончании очередного рецидива бронхолегочной инфекции.
- Постепенно развиваются выраженная эмфизема и подострое легочное сердце.

Диагностика

- Диагноз ставят на основании биохимического исследования: либо обнаружения сниженной антитриптической активности сыворотки.
- Характерно снижение концентрации α_1 -антитрипсина и α_1 -глобулина крови, так как этот гликопротеин мигрирует с α_1 -глобулиновой фракцией крови и при электрофорезе белков составляет 80-90% этой фракции.
- При исследовании биоптатов печени в прилежащих к портальным трактам гепатоцитах выявляются округлые диастазорезистентные цитоплазматические включения, дающие резкоположительную PAS-реакцию. Включения представляют собой накапливающийся в клетке аномальный α_1 -антитрипсин - гликопротеин без липидного компонента. Накопление в клетках печени неспособного к экскреции фермента обуславливает их гибель с последующим развитием воспалительно-фиброзирующей реакции и цирроза печени.

Лечение

- Лечение легочной формы заболевания проводится очищенным человеческим альфа1-антитрипсином (60 мг/кг внутривенно в течение более 45-60 мин, вводится один раз в неделю, или 250 мг/кг в течение более 4-6 ч, вводится 1 раз в месяц), который может поддерживать уровень сывороточного альфа1-антитрипсина выше целевого защитного уровня 80 мг/дл (35 % нормы). Поскольку эмфизема приводит к постоянным структурным изменениям, терапия не может улучшить поврежденную структуру легкого или функцию, но проводится для прекращения прогрессии. Лечение дефицита альфа1-антитрипсина не назначается пациентам с тяжелой формой заболевания или с нормальным или гетерозиготным фенотипом.
- Прекращение курения, использование бронхолитических средств и раннее лечение инфекций дыхательных путей особенно важно для альфа1-антитрипсин-дефицитных пациентов с эмфиземой. Отмечают некоторое улучшение после применения ингибиторов протеолитических ферментов (трасилол).
- Используют также кислородотерапию, при инфекции — антибиотики.
- Лечение заболевания печени эффективно. Заместительная ферментная терапия неэффективна, так как дефицит альфа1-антитрипсина вызвана патологическим метаболизмом, а не ферментным дефицитом. Пациентам с печеночной недостаточностью может быть проведена трансплантация печени.

Бронхиолоэктатическая эмфизема Лешке

- Это передающееся по аутосомно-рецессивному типу поражение периферических отделов бронхиального дерева с развитием бронхиолоэктазов и эмфиземы вследствие врожденной слабости стенок мелких бронхов.

Бронхиолоэктатическая эмфизема Лешке

- В дошкольном и младшем школьном возрасте появляются клинические проявления дефекта: рецидивирующие пневмонии и бронхиты со все усиливающейся дыхательной недостаточностью и не поддающимся терапии постоянным кашлем, нарастающей одышкой и практически не уменьшающимися после очередного обострения мелкопузырчатыми и среднепузырчатыми хрипами в легких.
- Постепенно эмфизема усиливается, приводя к формированию легочного сердца. Изменения функции внешнего дыхания вначале происходят по обструктивному, а потом — по смешанному типу.
- Обычно диагностируют как хроническую пневмонию с бронхоэктазами. Описаны случаи астматического статуса. Рентгенологически — резкое усиление и деформация легочного рисунка, повышенная прозрачность легочных полей. При бронхографии двусторонние деформации бронхов 5-7-го порядка.

- Лечение то же, что и при хронической пневмонии. В периоде обострения хронической пневмонии проводится антибактериальная терапия аналогично таковой при острой пневмонии.
- Важнейшим направлением является восстановление дренажной функции бронхов (отхаркивающие средства, бронходилататоры, позиционный дренаж, фибробронхоскопическая санация, классический и сегментарный массаж грудной клетки).
- Огромнейшее значение в лечении хронической пневмонии имеют иммунокорректирующая терапия (после изучения иммунного статуса) и повышение общей реактивности и неспецифических защитных реакций организма. Чрезвычайно важно ежегодно проводить санаторно-курортное лечение.
- Большое внимание следует уделить санации полости рта, борьбе с носоглоточной инфекцией.
- При отсутствии противопоказаний в лечебной программе должна обязательно присутствовать физиотерапия с направленностью на локальный воспалительный процесс (СМВ-терапия, индуктотермия, УВЧ-терапия и другие методы физиотерапии). Следует также широко использовать ультрафиолетовое и лазерное облучение крови.
- При частых рецидивах и четко локализованной бронхоэктатической форме заболевания следует решить вопрос о хирургическом лечении (резекции легкого).

Муковисцидоз

- системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желёз внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.

Эпидемиология

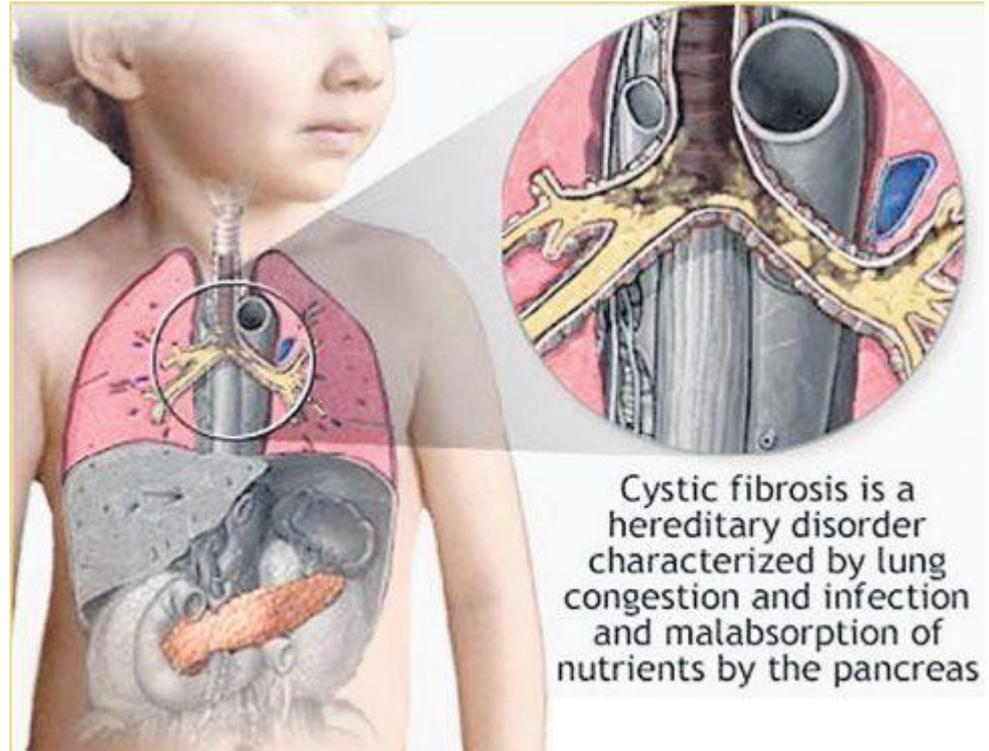
- В большинстве стран Европы и Северной Америки муковисцидозом заболевают от 1:2000 до 1:4000 новорожденных.
- По данным Медико-генетического научного центра РАМН, распространенность муковисцидоза в России составляет 1:12 000 новорожденных.
- Ежегодно в Москве рождается 10, в России — 300, в США — 2000, во Франции, Англии, Германии — от 500 до 800, а в мире — более 45 000 детей, больных муковисцидозом.
- В России до сих пор большинство случаев заболевания не диагностируется или диагноз ставится в поздние сроки заболевания.

Этиология и патогенез

- В основе заболевания лежит генная мутация. Патологический ген локализуется в середине длинного плеча 7-й хромосомы. Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу .
- 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 %.
- Идентифицировано около 1000 мутаций гена муковисцидоза. Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка, получившего название муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТП).
- Следствием этого является сгущение секретов желез внешней секреции, затруднение эвакуации секрета и изменение его физико-химических свойств, что, в свою очередь, и обуславливает клиническую картину заболевания.

Этиология и патогенез

- Изменения в поджелудочной железе, органах дыхания, желудочно-кишечном тракте регистрируются уже во внутриутробном периоде и с возрастом пациента неуклонно нарастают. Выделение вязкого секрета экзокринными железами приводит к затруднению оттока и застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани и развитием прогрессирующего фиброза.



Cystic fibrosis is a hereditary disorder characterized by lung congestion and infection and malabsorption of nutrients by the pancreas

Этиология и патогенез

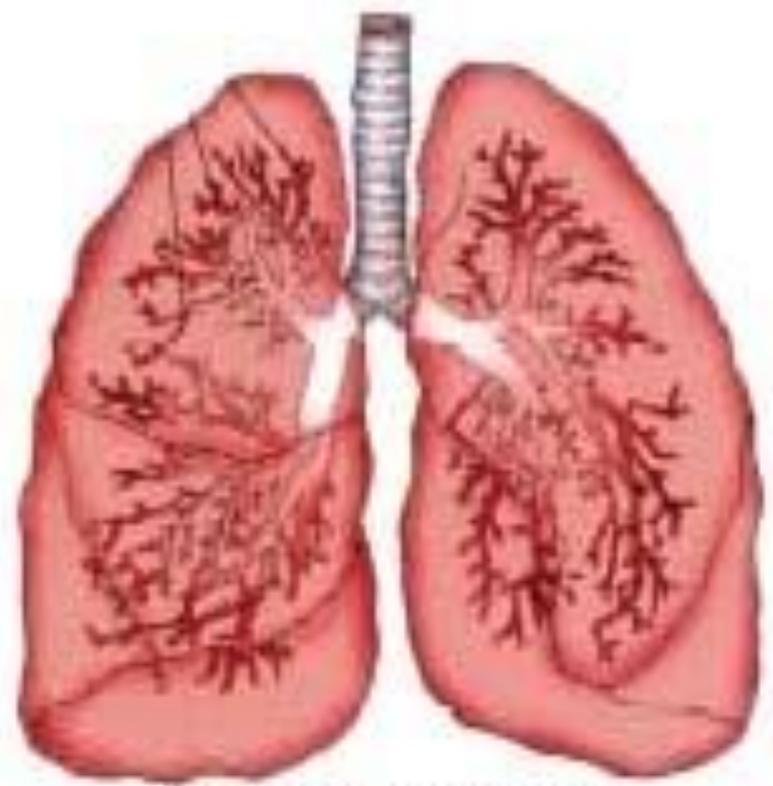
- Активность ферментов кишечника и поджелудочной железы значительно снижена. Наряду с формированием склероза в органах имеет место нарушение функций фибробластов. Установлено, что фибробласты больных муковисцидозом продуцируют цилиарный фактор, или М-фактор, который обладает антицилиарной активностью — он нарушает работу ресничек эпителия.

Патологическая анатомия

- Патологические изменения в лёгких характеризуются признаками хронического бронхита с развитием бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза. В просвете бронхов находится вязкое содержимое слизисто-гнойного характера. Нередкой находкой являются ателектазы и участки эмфиземы. У многих больных течение патологического процесса в лёгких осложняется наслоением бактериальной инфекции (патогенный золотистый стафилококк, гемофильная и синегнойная палочка) и формированием деструкции.



Здоровые легкие



Муковисцидоз

Патологическая анатомия

- В поджелудочной железе выявляется диффузный фиброз, утолщение междольковых соединительнотканых прослоек, кистозные изменения мелких и средних протоков.
- В печени отмечается очаговая или диффузная жировая и белковая дистрофия клеток печени, желчные стазы в междольковых желчных протоках, лимфогистиоцитарные инфильтраты в междольковых прослойках, фиброзная трансформация и развитие цирроза.
- При мекониевой непроходимости выражена атрофия слизистого слоя, просвет слизистых желез кишечника расширен, заполнен эозинофильными массами секрета, местами имеет место отёк подслизистого слоя, расширение лимфатических щелей. Нередко муковисцидоз сочетается с различными пороками развития желудочно-кишечного тракта.

Классификация муковисцидоза

- I. Формы муковисцидоза
 - Смешанная (легочно-кишечная) с поражением желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы (75—80%).
 - Легочная (15—20%).
 - Кишечная (5%).
- Редкие формы МВ: мекониальный илеус, отечно-анемическая форма, цирротическая форма.
- II. Фаза и активность процесса
 - Фаза ремиссии: • активность:
 - — малая;
 - — средняя.
 - Фаза обострения.

Клиническая картина

- У большинства пациентов первые симптомы муковисцидоза выявляются уже на первом году жизни, хотя известны случаи более позднего, вплоть до зрелого возраста, развития заболевания. Симптоматика муковисцидоза в значительной степени зависит от типа мутации (или мутаций). Наиболее распространенной является мутация, при которой клинические признаки муковисцидоза появляются в раннем возрасте, развивается недостаточность поджелудочной железы (90% случаев).

Лёгочная (респираторная) форма

- Первыми симптомами являются вялость, бледность кожных покровов, недостаточная прибавка массы тела при удовлетворительном аппетите.
- В некоторых случаях (тяжёлое течение) с первых дней жизни у больного появляется покашливание, которое постепенно усиливается и приобретает коклюшеподобный характер. Кашель сопровождается отделением густой мокроты, которая при наслоении бактериальной флоры становится впоследствии слизисто-гнойной.
- Повышенная вязкость бронхиального секрета приводит к развитию мукостаза и закупорке мелких бронхов и бронхиол, что способствует развитию эмфиземы, а при полной закупорке бронхов — формированию ателектазов.
- У детей раннего возраста в патологический процесс быстро вовлекается паренхима лёгкого, что приводит к развитию тяжёлой, затяжной пневмонии со склонностью к абсцедированию. Поражение лёгких всегда двустороннее.

Лёгочная (респираторная) форма

- В клинической картине обращает на себя внимание внешний вид больного: бледная кожа с землистым оттенком, акроцианоз, общий цианоз, одышка в покое, бочкообразная форма грудной клетки, деформации грудины по типу «клиновидной» и деформации концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ограничение двигательной активности, снижение аппетита и уменьшение массы тела.

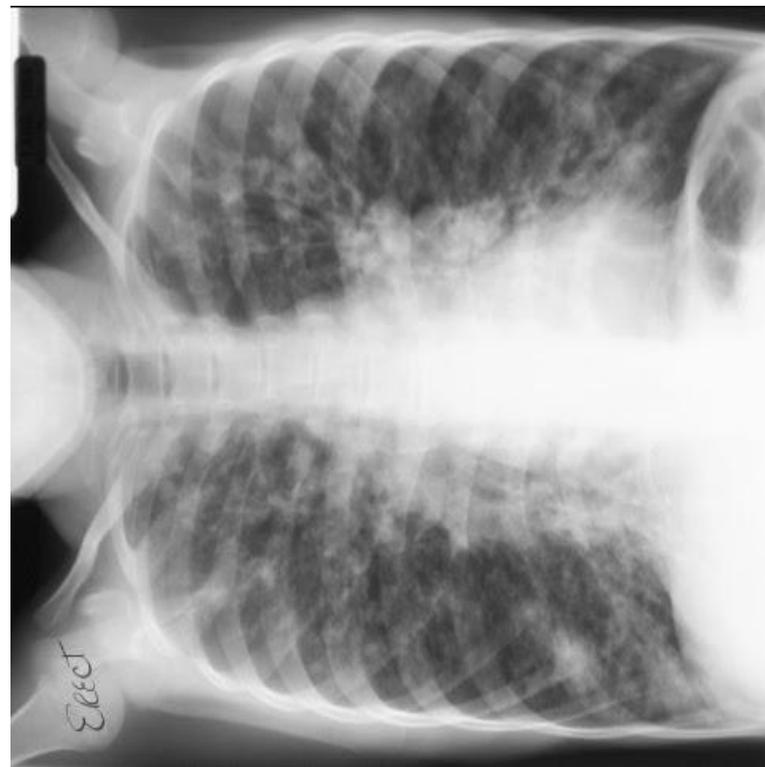
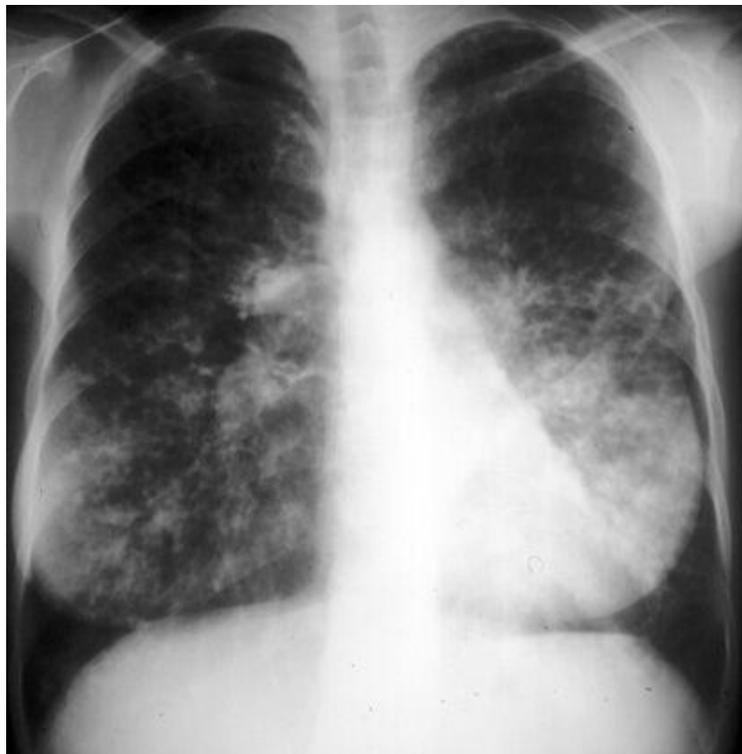


- Перкуторно: выслушивается коробочный оттенок звука.
- Аускультативно: отмечаются влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы.
- В дальнейшем пневмония приобретает хроническое течение, формируются пневмосклероз и бронхоэктазы, появляются симптомы «лёгочного сердца», лёгочная и сердечная недостаточность.

Лёгочная (респираторная) форма

- Рентгенологическое исследование лёгких при муковисцидозе позволяет выявить распространенные перибронхиальные, инфильтративные, склеротические изменения и ателектазы на фоне выраженной эмфиземы. Усиление, тяжесть, сетчатость, ячеистость легочного рисунка, признаки альвеолярной непроходимости, синдром заполнения альвеол (инфильтрация, альвеолярный отёк), Синдром «сотового лёгкого» (крупноячеистая деформация легочного рисунка с тонкостенными полостями размером 0,3-1см).

Лёгочная (респираторная) форма



- При бронхографии отмечается наличие каплевидных бронхоэктазов, отклонений бронхов и уменьшение числа мелких разветвлений, бронхи 3—6-го порядка в виде чёток.
- При бронхоскопии нередко обнаруживают небольшое количество густой вязкой мокроты, располагающейся в виде нитей в просветах крупных бронхов.
- Микробиологическое исследование мокроты у больных муковисцидозом позволяет выделить золотистый стафилококк, гемофильную и синегнойную палочки. Наличие синегнойной палочки в мокроте является прогностически неблагоприятным признаком для пациента.
- При исследовании ФВД выявляют обструктивные нарушения, а по мере прогрессирования заболевания они становятся смешанными.

Кишечная форма

- Клиническая симптоматика кишечной формы обусловлена секреторной недостаточностью желудочно-кишечного тракта. Нарушение ферментативной активности желудочно-кишечного тракта особенно ярко выражено после перевода ребёнка на искусственное вскармливание или прикорм и проявляется недостаточным расщеплением и всасыванием белков, жиров и в меньшей степени углеводов.
- В кишечнике преобладают гнилостные процессы, сопровождающиеся накоплением газов, что приводит к вздутию живота.



- Дефекации частые, отмечается полифекалия (суточный объём каловых масс в 2—8 раз может превышать возрастную норму). Для пациентов с муковисцидозом характерен зловонный, маслянистый стул, содержащий непереваренные остатки пищи. Каловые массы с трудом смываются с горшка, пеленок, могут быть видимые примеси жира.

- После того, как больного муковисцидозом ребёнка начинают высаживать на горшок, нередко отмечается выпадение прямой кишки (у 10—20 % больных).
- Больные предъявляют жалобы на сухость во рту, что обусловлено высокой вязкостью слюны. Больные с трудом пережевывают сухую пищу, а во время еды употребляют значительное количество жидкости.
- Аппетит в первые месяцы сохранен или даже повышен, но вследствие нарушения процессов пищеварения у больных быстро развивается гипотрофия, полигиповитаминоз.
- Мышечный тонус и тургор тканей снижен.
- Больные предъявляют жалобы на боли в животе различного характера: схваткообразные — при метеоризме, мышечные — после приступа кашля, боли в правом подреберье — при наличии правожелудочковой недостаточности, боли в эпигастральной области обусловлены недостаточной нейтрализацией желудочного сока в двенадцатиперстной кишке при сниженной секреции поджелудочной железой бикарбонатов.
- Гепатомегалия (увеличение печени) обусловлена холестазом. При билиарном циррозе в клинической картине можно наблюдать желтуху, кожный зуд, признаки портальной гипертензии, асцит.

Мекониевая непроходимость

- У 30—40 % больных муковисцидоз диагностирован в первые дни жизни в виде мекониевой непроходимости. Данная форма заболевания обусловлена отсутствием трипсина, что приводит к скоплению в петлях тонкого кишечника (чаще всего в илеоцекальной области) плотного, вязкого по консистенции мекония.
- У здорового новорождённого первородный кал отходит на первые, реже — вторые сутки после рождения. У больного ребёнка отсутствует выделение мекония. Ко второму дню жизни ребёнок становится беспокойным, живот вздут, отмечаются срыгивания и рвота с примесью жёлчи. Через 1—2 дня состояние новорождённого ухудшается: кожные покровы сухие и бледные, на коже живота появляется выраженный сосудистый рисунок, тургор тканей снижен, беспокойство сменяется вялостью и адинамией, нарастают симптомы интоксикации и эксикоза.

- При объективном обследовании пациента отмечаются одышка и тахикардия, при перкуссии живота — тимпанит, при аускультации перистальтика не прослушивается.
- Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости позволяет выявить вздутые петли тонкого кишечника и спавшиеся отделы в нижней части живота.
- Осложнением мекониевой непроходимости может быть перфорация кишечника с развитием мекониевого перитонита. Нередко на фоне непроходимости кишечника у больных муковисцидозом на 3—4 сутки жизни присоединяется пневмония, которая принимает затяжной характер. Кишечная непроходимость может развиваться и в более позднем возрасте больного.

Смешанная форма

- Смешанная форма муковисцидоза является наиболее тяжёлой и включает клинические симптомы как лёгочной, так и кишечной форм.
- Обычно с первых недель жизни больного отмечаются тяжёлые повторные бронхиты и пневмонии с затяжным течением, постоянный кашель, кишечный синдром и резкие расстройства питания.
- Клиническая картина муковисцидоза отличается значительным полиморфизмом, что и определяет варианты течения заболевания. Отмечена зависимость тяжести течения муковисцидоза от сроков появления первых симптомов — чем младше ребёнок к моменту манифестации болезни, тем тяжелее его течение и более неблагоприятен прогноз. Учитывая полиморфизм клинических проявлений муковисцидоза, тяжесть течения принято оценивать в большинстве случаев характером и степенью поражения бронхолёгочной системы.

4 стадии патологических изменений бронхолёгочной системы при муковисцидозе:

- 1 стадия — стадия непостоянных функциональных изменений, которая характеризуется сухим кашлем без мокроты, незначительной или умеренной одышкой при физических нагрузках. Продолжительность данной стадии может составлять до 10 лет.
- 2 стадия — стадия развития хронического бронхита, которая характеризуется наличием кашля с отделением мокроты, умеренной одышкой (усиливается при напряжении), формированием деформацией концевых фаланг пальцев. При аускультации выслушиваются влажные, «трескучие» хрипы на фоне жесткого дыхания. Продолжительность данной стадии может составлять от 2 до 15 лет.
- 3 стадия — стадия прогрессирования бронхолёгочного процесса с развитием осложнений. Формируются зоны диффузного пневмофиброза и ограниченного пневмосклероза, бронхоэктазы, кисты и выраженная дыхательная недостаточность в сочетании с сердечной недостаточностью по правожелудочковому типу («лёгочное сердце»). Продолжительность стадии от 3 до 5 лет.
- 4 стадия характеризуется тяжёлой кардио-респираторной недостаточностью, которая в течение нескольких месяцев приводит к смерти больного.

Диагностика муковисцидоза

- Диагноз муковисцидоза определяется данными клинических и лабораторных методов обследования пациента.
- В целях ранней диагностики муковисцидоз входит в программу обследования новорождённых на наследственные и врождённые заболевания.
- Общие признаки: отставание в физическом развитии, рецидивирующие хронические заболевания органов дыхания, полипы носа, упорно текущий хронический гайморит, хронический бронхит, рецидивирующий панкреатит, дыхательная недостаточность. Хронические колиты, холециститы у родственников.
- Исследуют уровень иммунореактивного трипсина в сухом пятне крови. При положительном результате тест повторяют на 21—28 день жизни. При повторном положительном результате назначают потовый тест.

Для постановки диагноза заболевания необходимо наличие четырёх основных критериев:

- хронический бронхолёгочный процесс,
- кишечный синдром,
- случаи муковисцидоза у сибсов,
- положительные результаты потового теста.

Диагностика

- Потовый тест: ионофорез с пилокарпином. Повышение хлоридов более 60 ммоль/л — вероятный диагноз; концентрация хлоридов более 100 ммоль/л — достоверный диагноз.
- При этом разница в концентрации хлора и натрия не должна превышать 8—10 ммоль/л. Потовый тест для постановки окончательного диагноза должен быть положительным не менее трёх раз. Потовую пробу необходимо проводить каждому ребёнку с хроническим кашлем.

Потовый тест

Таблица 3. Интерпретация результатов потового теста

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



- В копрограмме больного муковисцидозом наиболее характерным признаком является повышенное содержание нейтрального жира, но возможно наличие мышечных волокон, клетчатки и крахмальных зерен.
- Определение жирных кислот в стуле: в норме менее 20 ммоль/день. Пограничные значения — 20—25 ммоль/день. Проба положительна при снижении функции поджелудочной железы не менее чем на 75 %.
- ДНК-диагностика наиболее чувствительная и специфическая. Ложные результаты получают в 0,5—3 % случаев. В России относительно дорога.
- Пренатальная диагностика: исследование изоэнзимов тонкокишечной щелочной фосфатазы из околоплодных вод, возможно с 18—20 недели беременности.
- Ориентировочными методами для диагностики муковисцидоза являются определение протеолитической активности кала рентгенологическим тестом, активности ферментов поджелудочной железы в дуоденальном содержимом, концентрации натрия в ногтях и секрете слюнных желез. В качестве скрининг-теста в периоде новорожденности используют метод определения повышенного содержания альбумина в меконии — мекониальный тест (в норме содержание альбумина не превышает 20 мг на 1 г сухой массы).

Дифференциальный диагноз

- Дифференциальную диагностику муковисцидоза проводят:
- с коклюшем,
- обструктивным бронхитом,
- бронхиальной астмой,
- врождёнными и приобретёнными бронхоэктазами,
- фиброзом лёгких непанкреатического происхождения.
- По наличию в поте высоких показателей электролитов муковисцидоз дифференцируют с такими заболеваниями, как:
- несахарный почечный диабет, недостаточность коры надпочечников, наследственная эктодермальная дисплазия, гликогенная болезнь, дефицит глюкозо-6-фосфатазы, гипопаратиреоз, гипотрофия, фукозидоз, дегидратация, отёки.

Лечение

- Цели лечения:
 - поддержание образа жизни пациента, максимально приближенного к жизни здоровых детей;
 - профилактика и лечение обострений бронхолегочных заболеваний;
 - обеспечение адекватного питания.

Диетотерапия

- Суточный калораж должен на 10—30 % превышать возрастную норму за счёт увеличения в рационе белкового компонента. Потребность в белке удовлетворяют употреблением в пищу мяса, рыбы, яиц, творога.
- Потребление жиров значительно ограничивают. Можно использовать жиры, в состав которых входят жирные кислоты со средним размером цепи, так как их усвоение не зависит от активности липазы поджелудочной железы.
- При дефиците дисахаридаз в тонком кишечнике из рациона исключают соответствующие сахара (чаще всего лактозу). Пищу больным всегда подсаливают, особенно в жаркое время года и при высокой температуре, что необходимо, учитывая большие потери солей с потом.
- Больному обеспечивают потребление достаточного количества жидкости. В питание должны быть включены содержащие витамины продукты, фруктовые и овощные соки, сливочное масло.
- 35—45% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 15% — белком и 45—50% — углеводами.

Антибактериальная терапия

- Выбор противомикробного лекарственного средства определяется видом микроорганизмов, выделяемых из мокроты пациента с муковисцидозом, и их чувствительностью к противомикробным лекарственным средствам.
- При лечении обострения бронхолегочного процесса, вызванного *S. aureus*, частота курсов антибактериальной терапии может варьировать от 1—2 в год до очень частых повторных курсов с короткими интервалами между ними.
- С целью профилактики или при нетяжелом обострении бронхолегочного процесса:
 - Азитромицин внутрь 10 мг/кг 1 р/сут 3—5 сут (детям старше 6 мес); 200 мг 1 р/сут 3—5 сут (детям с массой тела 15— 25 кг); 300 мг 1 р/сут 3—5 сут (детям с массой тела 26—35 кг); 400 мг 1 р/сут 3—5 сут (детям с массой тела 36—45 кг);
 - Амоксициллин внутрь 50—100 мг/кг/сут в 3—4 приема 3— 5 сут (детям);
 - Кларитромицин внутрь по 7,5 мг/кг 2 р/сут 3—5 сут (детям с массой тела < 8кг); по 62,5 мг 2 р/сут 3—5 сут (детям 1—2 лет); внутрь по 125 мг 3— 5 сут (детям 3—6 лет); по 187,5 мг 2 р/сут 3—5 сут (детям 7— 9 лет); по 250 мг 2 р/сут (детям старше 10 лет);
 - Ко-тримоксазол внутрь по 120 мг
 - 2 р/сут 3—5 сут (детям 6 нед — 5 мес); по 240 мг 2 р/сут 3—5 сут (детям 6 мес — 5 лет); по 480 мг 2 р/сут 3—5 сут (детям 6—12 лет);
 - Оксациллин внутрь 100 мг/кг/сут в 4 приема 3—5 сут (детям); по 2 г 3—4 р/сут 3—5 сут (взрослым) или
 - Рифампицин внутрь по 10—
 - 20 мг/кг/сут в 1—2 приема 3— 5 сут (детям); 0,6—1,2 г/сут в 2—4 приема 3—5 сут (взрослым) или
 - Цефтриаксон в/в или в/м 50— 80 мг/кг/сут в 3—4 введения 14 сут (детям); в/в или в/м 4 г/сут в 4 введения 14 сут (взрослым) или
 - Цефуроксим в/в или в/м 30— 100 мг/кг/сут в 3—4 введения 14 сут (детям); по 750 мг 3— 4 р/сут 14 сут (взрослым)

- Антибактериальная терапия лекарственных средств, активными в отношении *H. influenzae*
- Показана профилактически (при ОРВИ, выявлении данного микроорганизма в мокроте) и при обострении бронхолегочного процесса, обусловленном *H. influenzae*.
- Длительность курса антибактериальной терапии обычно составляет 14 сут. В соответствии с данными чувствительности применяется одно из следующих противомикробных лекарственных средств: азитромицин, амоксициллин, кларитромицин, котри-моксазол, цефаклор, цефиксим. Реже, при сохранении признаков обострения бронхолегочного процесса и повторном выявлении *H. influenzae*, рекомендуется курс антибактериальной терапии лекарственными средствами для внутривенного применения (цефтриаксон, цефуроксим).

Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте *P. aeruginosa*

- Проводится в следующих ситуациях:
 - при обострении бронхолегочного процесса;
 - профилактически у больных без признаков обострения бронхолегочного процесса:
 - при первых высевах из мокроты *P. aeruginosa* с целью предупреждения развития хронической инфекции, вызванной данным микроорганизмом; — пациентам с хронической колонизацией нижних дыхательных путей *P. aeruginosa* с целью предупреждения прогрессирования бронхолегочного процесса.
- Предпочтение отдается противомикробным лекарственным средствам, вводимым внутривенно.
- Антибактериальные лекарственные средства, активные в отношении *P. aeruginosa*

Лекарственные препараты - режим дозирования

- Азлоциллин в/в 300 мг/кг/сут в 3—4 введения (детям); 15 г/сут в 3—4 введения (взрослым) или
- Амикацин в/в 30—35 мг/кг 1 р/сут (детям); по 350—450 мг 2 р/сут (взрослым)
- Гентамицин в/в 8—12 мг/кг 1 р/сут (детям); 10 мг/кг 1 р/сут (взрослым); в ингаляциях: по 40 мг 2 р/сут (детям до 5 лет); по 80 мг 2 р/сут (детям 5—10 лет); по 160 мг 2 р/сут (детям старше 10 лет и взрослым или
- Меропенем в/в 60—120 мг/кг/сут в 3 введения (детям); 3—6 г/сут в 3 введения (взрослым)
- Пиперациллин/тазобактам в/в 90 мг/кг/сут в 3 введения (детям); по 2,25—4,5 г 3 р/сут (взрослым)
- Тобрамицин в/в 8—12 мг/кг 1 р/сут (детям); 10 мг/кг 1 р/сут (взрослым); в ингаляциях: по 40 мг 2 р/сут (детям до 5 лет); по 80 мг 2 р/сут (детям 5—10 лет); по 160 мг 2 р/сут (детям старше 10 лет и взрослым) или
- Цефепим в/в 150 мг/кг/сут в 3 введения (детям); 6 г/сут в 3 введения (взрослым) или
- Цефтазидим в/в 150—300 мг/кг/сут в 2 введения (детям); 6—9 г/сут в 2 введения (взрослым).

Терапия муколитическими лекарственными препаратами

- Амброксол внутрь 1—2 мг/кг/сут в 2—3 приема; в/в 35 мг/кг/сут или
- Ацетилцистеин внутрь
- 30 мг/кг/сут в 2—3 приема; в/в 30 мг/кг/сут в 2—3 введения; 20% раствор в ингаляциях, по 2—5 мл 3—4 р/сут или
- Дорназа альфа, в ингаляциях через небулайзер, 2,5 мг 1 р/сут
- Все способы разжижения мокроты необходимо сочетать с удалением ее из дыхательных путей, используя методики дренирования бронхиального дерева и лечебную физкультуру.

Терапия муколитическими лекарственными препаратами



- Постуральный дренаж проводится каждое утро, вибрационный массаж — не менее 3 раз в сутки.
- Лечебная бронхоскопия с промыванием бронхов ацетилцистеином и изотоническим раствором хлорида натрия показана как экстренная процедура при отсутствии эффекта вышеописанной терапии.

Противовоспалительная терапия

- При тяжёлом течении пневмонии применяют кортикостероидные препараты в течение 1,5—2 месяцев. Преднизолон назначают из расчета 1,0—1,5 мг/кг в сутки в течение 10—15 дней. Затем дозу постепенно снижают.

Фармакотерапия недостаточности поджелудочной железы

- Панкреатин или комбинированные препараты, содержащие наряду с панкреатином другие кишечные ферменты и липотропные вещества (полизим, панзинорм, мексаза и др.). Дозу ферментных препаратов подбирают индивидуально, ориентируясь на данные копрологического исследования. Показателями оптимального подбора дозы служат нормализация стула и исчезновение в кале нейтрального жира. Начальная доза препарата составляет 2—3 г в сутки. Дозу постепенно повышают до появления положительного эффекта.
- Жирорастворимые витамины (А, Д, Е и К) следует добавлять к пище ежедневно.

Диспансеризация

- При организации диспансерного наблюдения за больными муковисцидозом в амбулаторных условиях необходимо осуществлять контроль за стулом и массой тела больного, регулярно (1 раз в 3 месяца) проводить копрологическое исследование с целью коррекции дозы препаратов поджелудочной железы, весной и при обострении процесса назначать курсы витаминотерапии (оправдано назначение двойной дозы жирорастворимых витаминов А, Е, D в виде водных растворов).
- Родственников больного необходимо обучить приёмам постурального дренажа, вибрационного массажа и уходу за пациентом. Наряду с занятиями лечебной физкультурой рекомендованы дозированные физические нагрузки и занятия спортом. При устойчивой ремиссии в течение 6 месяцев разрешается проведение профилактических прививок.

Прогноз

- Прогноз при муковисцидозе до настоящего времени остаётся неблагоприятным. Летальность составляет 50—60 %, среди детей раннего возраста — выше. Поздняя диагностика заболевания и неадекватная терапия значительно ухудшают прогноз. Большое значение приобретает медико-генетическое консультирование семей, в которых есть больные муковисцидозом.



**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ**