

УДК: 616-008.6:575.222.22:616.34-053.2

Гастроэнтерологические проблемы муковисцидоза

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко

*Крымский государственный медицинский университет, Симферополь***Ключевые слова:** муковисцидоз, кистозный фиброз, поджелудочная железа

Муковисцидоз (кистозный фиброз) по классификации МКБ-10 имеет код E84. Само слово произошло от латинского mucus - слизь, viscidus - вязкий. Европейские и американские медицинские издания чаще используют термин «кистозный фиброз» (cystic fibrosis).

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

Первооткрывательницей этого заболевания считают Dorothy Hansine Andersen (1901 – 1963), американского врача, которая впервые выявила и описала его. Она также впервые разработала методы диагностики муковисцидоза.

Эпидемиология

Муковисцидоз регистрируется в большинстве стран Европы с частотой 1:2000 — 1:2500 новорожденных.

В США насчитывается 30 000 больных.

Этиология

Патологический ген муковисцидоза локализуется в середине длинного плеча 7-й хромосомы

В настоящее время идентифицировано 1000 мутаций гена муковисцидоза.

Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка, получившего название трансмембранный регулятор муковисцидоза (МВТР).

Наследуется муковисцидоз по аутосомно-рецессивному типу

Частота гетерозиготного носительства патологического гена равна 2—5 %.



Рис. 1
Dorothy Hansine Andersen

Патогенез

Основными звеньями патогенеза принято считать следующие факторы:

- сгущение секретов желёз внешней секреции
- изменение физико-химических свойств секрета
- затруднение эвакуации секрета

Муковисцидоз поражает практически все отделы желудочно-кишечного тракта.

Патология верхних отделов ЖКТ при муковисцидозе

- Рефлюксная болезнь
- Пептическая язва желудка
- Пептическая язва двенадцатиперстной кишки

Гепатобилиарная патология

- Фокальный билиарный цирроз или фиброз
- Обструкция внутрипечёночных жёлчных протоков

- Стеатоз печени
- Аномалии билиарных протоков
- Стеноз общего жёлчного протока
- Вторичный склерозирующий холангит
- Калькулёз жёлчного пузыря

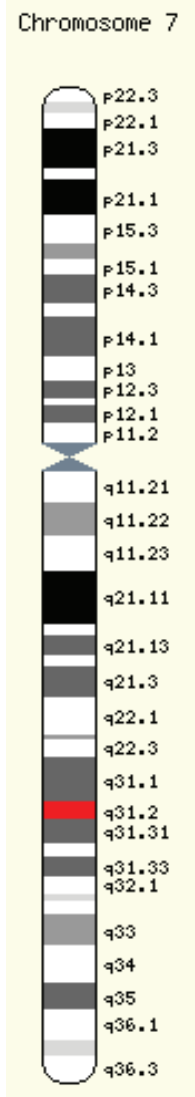


Рис. 2
Дефект хромосомы 7
при муковисцидозе

Патология кишечника при муковисцидозе

- Синдром дистальной интестинальной обструкции (DIOS)
- Тонкокишечная инвагинация
- Аппендицит
- Фиброзирующая колопатия
- Интестинальный (дигестивный) пневматоз
- Пропалс слизистой прямой кишки
- Мекониальный илеус
- Интестинальный кистозный фиброз
- Кистозный фиброз аппендикса
- Кистозный фиброз толстой кишки
- Патология пищеварительного аппарата, подобная болезни Крона
- Стриктуры толстой кишки
- Хронический запор
- Перфорация тонкой или толстой кишки

Патология поджелудочной железы

- Жировое замещение (вакатное ожирение)

- Кальцификация
- Кисты
- Аномалии панкреатического протока
- Рак
- Экзокринная недостаточность
- Интерстициальный фиброз
- Ацинарная атрофия
- Обструкция протоков
- Острый панкреатит

Патологическая анатомия поджелудочной железы при муковисцидозе

- Диффузный фиброз
- Утолщение междольковых соединительнотканых прослоек
- Кистозные изменения мелких и средних протоков

Кишечная форма муковисцидоза

Кишечная форма муковисцидоза часто наблюдается в самом раннем возрасте, но могут встречаться и у взрослых.

В кишечнике преобладают гнилостные процессы, сопровождающиеся накоплением газов, вздутием живота. Дефекации у пациентов частые, отмечается полифекалия (суточный объём каловых масс в 2—8 раз может превышать возрастную норму).

После того, как больного муковисцидозом ребёнка начинают высаживать на горшок, нередко отмечается выпадение прямой кишки (у 10—20 % больных).

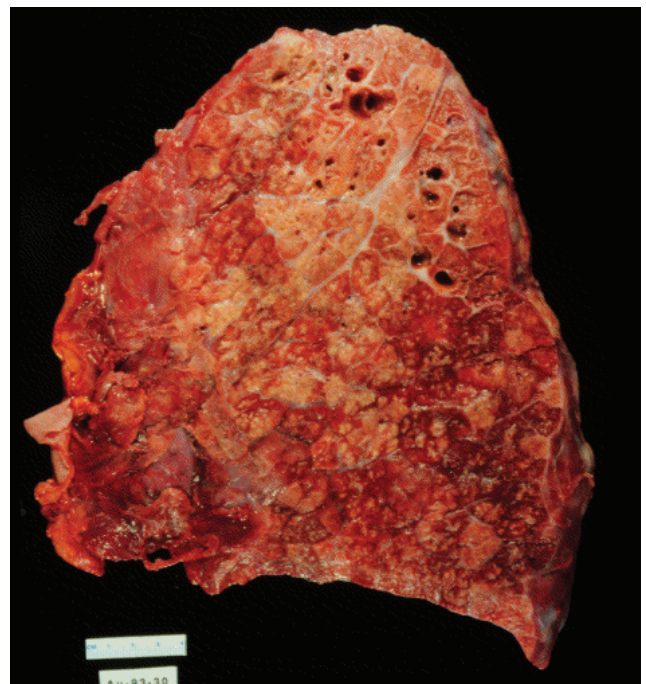


Рис. 3
Макропрепарат поджелудочной железы больного муковисцидозом

Больные предъявляют жалобы на сухость во рту, что обусловлено высокой вязкостью слюны. Пациенты с трудом пережёвывают сухую пищу, а во время еды употребляют значительное количество жидкости.

Вследствие нарушения процессов пищеварения у больных быстро развивается гипотрофия, полигиповитаминоз.

Мышечный тонус и тургор тканей снижен. Боли в животе имеют различные причины: схваткообразные — при метеоризме, мышечные — после приступа кашля, в правом подреберье — при наличии правожелудочковой недостаточности, в эпигастральной области — при недостаточной нейтрализации желудочного сока в двенадцатиперстной кишке при сниженной секреции поджелудочной железой бикарбонатов.

Нарушение нейтрализации желудочного сока может стать причиной развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или язвенного процесса в тонком кишечнике.

Диагностика муковисцидоза

- Иммунореактивный трипсин (ИРТ) в крови новорожденных
- Потовый тест
- Копрограмма
- Мекониальный тест
- Молекулярно-генетическое тестирование

ИРТ в сухом пятне крови новорожденных

Данный метод диагностики позволяет выявить муковисцидоз у новорожденных.

Методика: радиоиммунный или ферментосвязанный анализ (ELISA или ФСА). Границы между ложно-положительными и ложно-негативными результатами узкие - < 10%.

Иммунореактивный трипсин (в 5-10 раз > нормы) При положительном результате тест повторяют на 21 день жизни. При повторном положительном результате назначают потовый тест.

Критерии диагностики муковисцидоза

- хронический бронхолегочный процесс
- кишечный синдром
- случаи муковисцидоза у сибсов
- положительные результаты потового теста

Потовый тест

Потовый тест также относится к методам ранней диагностики муковисцидоза, применяемым начиная с периода новорожденности.

Пот для исследования собирают после электрофореза с пилокарпином по Гибсону-Куку. Минимальное требуемое количество пота = 100 мг. Разница между показателями натрия и хлора в пробе не должна превышать 20 ммоль/л, в противном случае исследование повторяют.

У здоровых детей концентрация ионов натрия и хлора в поте не должна превышать 40 ммоль/л

Критерием муковисцидоза является содержание ионов хлора >60 ммоль/л и натрия — >70 ммоль/л.

Для подтверждения диагноза требуется положительный трёхкратный потовый тест с содержанием хлоридов пота выше 60 ммоль/л.



Рис. 4
Потовый тест

Копрограмма

Копрограмма выявляет уже развившиеся признаки внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Повышенное содержание нейтрального жира, мышечных волокон, клетчатки и крахмальных зёрен, что позволяет определить степень нарушения ферментативной активности желез желудочно-кишечного тракта. Под контролем данных копрологического исследования проводят коррекцию дозы панкреатических ферментов.

Молекулярно-генетическое тестирование

В России по наличию известных мутаций в гене CFTR доступны идентификации 75 % больных муковисцидозом, что не даёт возможности использовать для верификации диагноза заболевания только молекулярно-генетическое обследование.

Генетическое тестирование на все возможные мутации, дорого, так как число известных мутаций уже превышает 1000. Если ни одна из 10 наиболее часто встречающихся в данном регионе мутаций не обнаруживается ни в одной из хромосом пациента, то вероятность диагноза МВ значительно снижается.

Лечение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при муковисцидозе

Применяются высокие дозы ферментных препаратов с целью заместительной терапии.

Например, Панзинорм 10 000, представляющий собой твердые капсулы с кишечнорастворимыми микропеллетами: желатиновая капсула растворяется в желудке микропеллеты покрытые кишечнорастворимой оболочкой перемешиваются с пищей. Кислотоустойчивая оболочка пеллет обеспечивает защиту ферментов от инактивации соляной кислотой.

Наблюдается быстрое высвобождение и активация ферментов в тонком кишечнике. Существует

возможность приёма микропеллет без капсулы (для детей и пожилых пациентов)

Капсулы Панзинорма 10.000 можно глотать целиком. Для облегчения приема их можно открывать, смешать пеллеты с жидкостью или мягкой пищей (с pH меньше 5). Гранулы, перемешанные с пищей необходимо принять немедленно

Амбулаторное наблюдение за больными муковисцидозом

Оно включает в себя несколько важных мероприятий:

- Контроль за стулом
- Контроль за массой тела больного
- 1 раз в 3 месяца копрологическое исследование с целью коррекции дозы препаратов поджелудочной железы
- Весной и при обострении процесса курсы витаминотерапии (двойная доза жирорастворимых витаминов А, Е, Д в виде водных растворов).

Прогноз

Летальность при муковисцидозе доходит до 60 %. Поздняя диагностика заболевания и неадекватная терапия значительно ухудшают прогноз. В настоящее время возможна диагностика данного заболевания на ранних сроках беременности, поэтому большое значение приобретает медико-генетическое консультирование семей, в которых есть больные муковисцидозом.

Критерием качества диагностики и лечения муковисцидоза в отдельно взятой стране является средняя продолжительность жизни больных. В развитых странах этот показатель достигает 40 лет.

Литература

1. Капранов Н.П. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение. М, 2008 г.
2. Капранов Н.П., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы, М, 2001
3. Каширская Н.Ю., Капранов Н.П. Поражение органов пищеварения и их коррекция при муковисцидозе. // Русский медицинский журнал. - Том.5. - N14, июль. - 1997. - С.892-898.
4. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. Капранов Н.П., Каширская Н.Ю., Симонова О.П., Шабалова Л.А. и др. - Москва, 1995. - с.51.
5. Петрова Н.В. Определение относительных частот некоторых мутаций гена CFTR и анализ гаплотипов сцепленных с ним ДНК-маркерных локусов в популяциях России. // Автореферат диссертации канд.биол.наук. Москва 1996. - С.6.
6. Boat TF, Acton JD. Cystic fibrosis. In RM Kliegman et al., eds., Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed., pp. 1803–1817. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007
7. Elkins MR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. New England Journal of Medicine, 354(3): 229–240., 2006
8. Wark P, et al. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews (3). Oxford: Update Software., 2005
9. Ater J.L., Herbst J.J., Landaw S.A., O'Brien R.T. Relative anaemia and iron deficiency in cystic fibrosis. - Pediatric. - 1983. - N71.- P.810-814.
10. ACOG Committee on Genetics. Genetics and molecular testing. ACOG Technology Assessment in Obstetrics and Gynecology, 100(1): 193–211., 2002
11. Boucher RC. Cystic fibrosis. In RJ Mason et al., eds., Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th ed., vol. 1, pp. 1217–1251. Philadelphia: Elsevier Saunders., 2005
12. Dovey ME. Cystic fibrosis. In FD Burg et al., eds., Current Pediatric Therapy, 18th ed., pp. 457–461. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006
13. Farrell PM, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. Journal of Pediatrics, 153(2): S4–S14., 2008
14. Gustafsson PM, et al. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. Thorax, 63(2): 129–134., 2008
15. Jones AP, et al. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews (3). Oxford: Update Software., 2008
16. Kerby G.S., et al. Bronchiectasis section of Respiratory tract and mediastinum. In WW Hay et al., eds., Current Pediatric Diagnosis and Treatment, 18th ed., pp. 509–510. New York: McGraw-Hill., 2007
17. Nash EF, et al. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews (1), 2009
18. Southern KW, et al. Newborn screening for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews (1), 2009
19. Consensus conferences. Nutritional assessment and management in Cystic Fibrosis. - Cystic Fibrosis Foundation. - Vol.1. - Section V. - April 1990. - P.1-14.
20. Corey M., McLaughlin F., Williams M. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with Cystic Fibrosis. // J. Clin. Epidemiol. -1988 - Vol.41 - P.588-563.
21. Cystic Fibrosis. Current Topics. - Vol.2. - Edited by J.A.Dodge, D.J.H.Brock, J.H. Widdicombe. - 1994. - P.327-342.
22. Cystic Fibrosis. Liver and biliary disease in cystic fibrosis. Edited by M.E.Hodson, Duncan M.G. - 1995. - P.282-293.
23. Cystic Fibrosis. Manual of diagnosis and management. 2nd ed. Yoodcgild Mary C., Dodge John A. - England - First published 1985.
24. Dodge J.A. The aetiology of fibrosing colonopathy. // Postgrad Med. J. - 1996. - Vol.72. - Suppl.N2. - P.52-55.
25. Fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. Editors Littlewood J.M., Hind CRK. - 1996. - Vol.72. - Suppl.2. - P.3-64.
26. Forstner G., Durie P. Cystic Fibrosis. // Pediatric Gastrointestinal Disease - 1991 - Vol.2 - P.1179-1197.
27. George D.E., Mangos J.A. Nutritional management and pancreatic enzyme therapy in cystic fibrosis patients: state of art in 1987 and projects into the future. // J of paediatric Gastroenterology and Nutrition. - 1988. - Suppl.N7. - P.49-57.
28. Green C.G., Doershuk C.F., Stern R.C. Symptomatic hypomagnesemia in cystic fibrosis. // J.Pediatr. - 1985. - V.107 - P.425-428.
29. Guidelines for the diagnosis and management of cystic fibrosis. Prepared by Fernando A. de Abreu e Silva, J.A.Dodge.WHO Human Genetics Programme and the International Cystic Fibrosis Association. - 1996. - P.1-28.
30. Levy L., Durie P., Pencharz P. et al. // Prognostic factors associated with patient survival during nutritional rehabilitation in malnourished children and adolescents with cystic fibrosis. // J.Pediatr. - 1985 - Vol.107 - P.225-230.
31. Littlewood J.M., MacDonald A. Rationale of modern dietary recommendations in cystic fibrosis. // J R Soc Med - 1987. - Vol.80. - Suppl.15. - P.16-24.
32. Lloyd-Still J., Smith A., Sullivan D., Wessel H. Nutrition for special needs in infancy - New York, Basel - 1985 - P.257-267.
33. Luder E., Kattan M., Tanzer-Torres G., et al. Current recommendations for breast-feeding in Cystic Fibrosis Centers. // Am.J.Dis.Child. - 1990 - Vol.144 - P.1153-1156.
34. MacDonald A., Holden C., Harris G. Nutritional strategies in cystic fibrosis: current issues. J R Soc Med. - 1991. - Vol.84. - Suppl.N18. - P.28-35.
35. Moore B., Durie P., Forstner G., Pencharz P. The assessment of nutritional status in children. // Nutri.Res. - 1985 - Vol.57 - P.97-99.
36. Neve J., van Geffel R., Hanocq M. et al. Plasma and erythrocyte zinc, copper and selenium in cystic fibrosis. // Acta Paediatr.Scand - 1983 - 72 - P.437-440.
37. Roy C.C., Weber A.M., Lepage Guy et al. Digestive and absorptive phase anomalies associated with the exocrine pancreatic insufficiency of Cystic Fibrosis.// J of paediatric Gastroenterology and Nutrition. - 1988. - Vol.7. - Suppl.1. - P.1-7.
38. Schoni M.H., Maisonneuve P., Schoni-Affolter F., et al - Cancer risk in patients with cystic fibrosis: the European data. // J R Soc Med - 1996. - Vol.89 - Suppl.27. - P.38-43.
39. Simmonds E.J., Wall C.R., Wolfe S.P. A review of infant feeding practices at a regional cystic fibrosis unit. // J Hum Nutrition and Dietetics. - 1994. - N7. - P.31-38.
40. Watkins L. Lipid digestion and absorption. // Pediatrics - 1985 - suppl. - P.151-156.
41. Wheeler W.B., Colten H.R. Cystic Fibrosis: Current approach to diagnosis and management. // Paediatrics in review. - 1988. - Vol.9. - N.8. (Feb). - P.241-248.

Гастроентерологічні проблеми муковісцидозу

І.Л. Кляритська, Ю.А. Мошко

Стаття присвячена огляду сучасних уявлень про муковісцидозі. Висвітлено сучасні методи діагностики і лікування цього захворювання. Особливу увагу приділено гастроентерологічним аспектам даної патології.

Gastroenterological problems of cystic fibrosis

I.L. Klyaritskaya, Y.A. Moshko

Article reviews the current concepts of cystic fibrosis. Highlight modern methods of diagnosis and treatment of this disease. Particular attention is paid to gastroenterology aspects of this pathology.