

ПОРАЖЕНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Каширская Н. Ю., Капранов Н. И., Кусова З. А., Шелепнева Н. Е.

Медико-генетический научный центр РАМН, научно-клинический отдел муковисцидоза, Москва

Каширская Наталья Юрьевна

E-mail: russia-cf@mtu-net.ru

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частое из моногенно наследуемых заболеваний среди европеоидов. Заболевание обусловлено мутациями в гене *CFTR*, муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости. При МВ имеется характерный для всех эпителиальных клеток организма дефект секреции, первично — для хлоридных ионов с вторичным снижением общего объема секреции.

Определяющими для жизни больного являются характер и степень поражения легких, а также системы пищеварения, прежде всего поджелудочной железы (ПЖ) и печени. Благодаря ранней диагностике и новейшим терапевтическим режимам заболевание давно перестало быть чисто педиатрической проблемой. По данным зарубежных исследователей, средняя продолжительность жизни больных МВ возросла с 15 лет (в 1970 году) до 36–38 лет (в 2008 году). В настоящий момент ожидаемая средняя продолжительность жизни больных, рожденных в 2007–2008 годах, приближается к 50 годам [1; 2]. В РФ, к сожалению, средняя ожидаемая продолжительность жизни не так высока: в 1997 году была 16 лет, в 2001-м — 24, а в 2007-м — 27 лет [3; 4]. Средний возраст больных, наблюдаемых в РФ в настоящее время, также значительно отстает от экономически развитых стран Европы (18–21 год) и составляет около 11 лет.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Мутации гена *CFTR* обычно подразделяют на пять классов в зависимости от механизма, нарушающего функцию белка *CFTR*. Некоторые исследователи выделяют еще один, шестой класс (табл. 1).

Мутации разных классов оказывают разные эффекты на белок *CFTR*. В общем мутации I–III классов гораздо более серьезно нарушают функцию *CFTR*, чем мутации IV или V классов, и ассоциированы с классической (смешанной) формой МВ.

МВ характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений, частично объясняемой большим числом мутаций в гене. К настоящему времени выявлено более 1500 мутаций и около 250 полиморфизмов в гене *CFTR* [5].

В 90-х годах мутации были разделены на еще две группы — «тяжелые» и «мягкие» в соответствии со степенью нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных МВ (табл. 2).

К «тяжелым» относятся мутации I, II и III классов, при которых белок *CFTR* практически полностью отсутствует на апикальной мембране либо его функция тяжело нарушена. Мутации IV, V и VI классов относятся к «мягким», при которых сохраняется остаточная функция хлорного канала. Наличие двух «тяжелых» в отношении нарушения функции поджелудочной железы мутаций (например,

Таблица 1

КЛАССЫ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ <i>CFTR</i>					
Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV	Класс V	Класс VI
Нарушение синтеза протеина	Нарушение процессинга или транспорта	Нарушение регуляции	Снижение проводимости	Снижение уровня нормальных молекул белка или РНК	Снижение стабильности протеина
G542X W1282X R553X 621 + 1C — T 2143delT 1677delTA	F508del N1303K I507del S549I S549R	G551D G1244E S1255P	R334W R347P R117H	3849 + 10kbC — T A455E IVS8 (5T) 1811 + 1,6kba — G	Q1412X 4326delTC, 4279insA 4271delC S1455X

РАЗДЕЛЕНИЕ CFTR-МУТАЦИЙ НА ГРУППЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	
«Тяжелые» мутации	«Мягкие» мутации
F508del, 1677delTA, G542X, N1303K, W1282X, CFTRdele2,3 (21kb), 621 + 1G -T, 1717-1G -A, 394delTT, 2143delT, 2184insA, 2184delA, 2183-GG > A, G551D, R553X, S1196X, R1262X	G85E, G91R, R117H, E193K, P205S, R334W, T338I, R347P, R347L, R347H, R352Q, A455E, S492F, S459N, P574H, D579G, 711 + 5G > A, C866Y, F1052V, H1054D, R1066H, G1349D, 2789 + 5G > A, 3849 + 10kbC -T

F508del) в гомозиготном или компаундном состоянии приводит к панкреатической недостаточности (ПН), тогда как наличие одной «тяжелой» и одной «мягкой» или двух «мягких» мутаций встречается у больных с сохраненной остаточной функцией поджелудочной железы (ПЖ). «Мягкие» мутации доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа.

Несмотря на интенсивные исследования взаимосвязи между гено- и фенотипом при МВ, вероятно, вследствие многообразия мутаций в гене *CFTR* четкая ассоциация между генотипом и другими клиническими проявлениями (бронхолегочными поражениями, поражениями печени) не была выявлена.

Отсутствие прямой взаимосвязи между мутациями в *CFTR* гене и другими клиническими проявлениями заболевания предполагает, что совокупность иных факторов (отличных от *CFTR* гена) может влиять на клиническую картину заболевания. В частности, течение бронхолегочного процесса, определяющее качество и продолжительность жизни больных МВ, напрямую не зависит от *CFTR*-генотипа [5]. Считают, что за патологию желудочно-кишечного тракта отвечают модулирующий локус хромосомы 19q13 (CFM1) (меконияльный илеус), Ca^{2+} -активированный канал проводимости калия (KCNN4), маннозсвязывающий лектин (MBL), AT- $\alpha 1$ [6–8]. Ряд авторов полагают, что риск развития поражения печени у больных МВ может зависеть от наличия: аллеля DQw6 генов главного комплекса гистосовместимости, маннозсвязывающего лектина (MBL2), мутаций Z и S гена ингибитора протеаз (A1AT), аллельного варианта TGF- β и др. [9].

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Панкреатическую недостаточность, по данным различных авторов, имеют 85–90% больных муковисцидозом. Поражение ПЖ выявляется уже в антенатальном периоде. В норме в ацинусе поджелудочной железы вырабатывается жидкий секрет, богатый ферментами и другими белковыми веществами. Продвигаясь по выводному протоку, секрет становится более жидким за счет поступающих в него анионов и молекул воды. У больных МВ из-за нарушенного анионного транспорта (основными анионами являются HCO_3^- и Cl^-) в белковый субстрат не поступает необходимого количества жидкости, он остается более вязким и скорость его

продвижения замедляется. В связи с этим белки преципитируются на стенках мелких выводных протоков, вызывая их обструкцию и полную закупорку. В результате панкреатические ферменты, которые продолжают вырабатываться в ацинусах в обычном количестве, не достигают двенадцатиперстной кишки. Накопление активных ферментов приводит к аутолизису ткани поджелудочной железы. На более отдаленных стадиях этого процесса, часто уже на первом месяце жизни, тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани — отсюда другое название заболевания: «кистофиброз». Неминуемым следствием разрушения поджелудочной железы становится нарушение переваривания и всасывания в желудочно-кишечном тракте, прежде всего жиров и белков. Помимо этого, при муковисцидозе происходит нарушение выработки бикарбонатов. При отсутствии соответствующего лечения эти процессы приводят к задержке физического развития ребенка. Некоторые мутации гена МВ (IV и V классов) связаны с медленным развитием описанного выше хронического панкреатита и наличием сравнительно сохранной функции поджелудочной железы в течение многих лет. В старшем возрасте примерно у пятой части больных развивается инсулинозависимый сахарный диабет [10].

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Клинически поражение ПЖ при муковисцидозе проявляется следующими состояниями: меконияльный илеус; стеаторея; выпадение прямой кишки; синдром дистальной интестинальной обструкции; панкреатит; диабет.

У 10–15% новорожденных заболевание манифестирует развитием меконияльного илеуса как результата внутриутробной панкреатической недостаточности. Был описан случай ультразвукового обнаружения этого состояния у 17–18-недельного плода.

Клиническая симптоматика муковисцидоза, обусловленная секреторной недостаточностью поджелудочной железы, особенно ярко проявляется после перевода ребенка 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 объем каловых масс в несколько раз превышает возрастную норму). После того как больного муковисцидозом ребенка начинают высаживать на горшок, нередко отмечается выпадение прямой кишки (у 10–20% больных). Аппетит в первые месяцы сохранен или даже повышен, но вследствие нарушения процессов пищеварения у больных быстро развиваются гипотрофия, полигиповитаминоз, особенно жирорастворимых витаминов А, D, E, K. Мышечный тонус и тургор тканей снижен. Нарушение белкового обмена приводит к гипопроотеинемии, что становится причиной развития в некоторых случаях у детей грудного возраста отечного синдрома. Гипопроотеинемия и отеки описаны у 5–10% недиагностированных больных, находящихся на грудном вскармливании или на соевых смесях [11].

При МВ отмечается хорошее всасывание углеводов, несмотря на недостаточность панкреатической амилазы. Однако метаболизм углеводов у больных МВ может быть нарушен. Установлено, что нарушение толерантности к глюкозе у больных МВ встречается в 50–75% случаев, в то время как клиническая манифестация сахарного диабета — лишь в 5–15% [12]. С увеличением продолжительности жизни изучению эндокринной функции поджелудочной железы уделяется все больше внимания.

Лабораторные методы определения внешнесекреторной панкреатической недостаточности делятся на две основные группы: прямые и непрямые.

С помощью прямых методов определяются панкреатические ферменты (в дуоденальном содержимом) или при стимуляции поджелудочной железы экзогенными гормональными субстанциями (секретин, холецистокинин и др.), или эндогенными нутриентами (жирные кислоты, аминокислоты и др.). Среди прямых методов «золотым стандартом» по своей специфичности и чувствительности остается секретин-холецистокининовый тест, отражающий нарушение выработки энзимов, наблюдаемое уже на ранних стадиях повреждения ацинарной ткани. Однако этот метод требует много времени, является инвазивным и дорогостоящим тестом.

Чаще используются непрямые тесты, включая определение липидов в кале, дыхательные тесты, сывороточные ферменты и копрограмму. Обнаружение нейтрального жира в копрограмме, в особенности повторно и в большом количестве, может служить простым и доступным предварительным тестом для диагностики МВ, однако выраженность стеатореи уменьшается при применении панкреатических ферментов. Низкие или близкие к нулевым значения фекального трипсина также подтверждают панкреатическую недостаточность.

Обнаруженное в 1979 году повышение уровня иммунореактивного трипсина (ИРТ) в плазме крови новорожденных с МВ послужило толчком к началу массового скрининга новорожденных на данное

заболевание. С 2006 года в ряде регионов, а с первого января 2007 года во всех субъектах РФ в рамках Национального приоритетного проекта «Здоровье» массовый скрининг новорожденных на муковисцидоз был включен в перечень наследственных заболеваний подлежащих обязательному неонатальному скринингу наряду с фенилкетонурией, галактоземией, гипотиреозом и адреногенитальным синдромом. Протокол скрининга включает четыре этапа: первый ИРТ, второй ИРТ, потовый тест и ДНК-диагностику, причем только первые три являются обязательными и бесплатными для пациентов [13].

По данным МЗиСР РФ, с 1 января 2007 по 31 декабря 2009 года в РФ на муковисцидоз было обследовано 4160021 новорожденный. По данным, полученным из всех регионов РФ, выявлено 416 случаев МВ. Предварительная частота заболевания по России составляет 1:10000 новорожденных. Следует отметить, что не всем детям с высокими повторными значениями ИРТ проводятся потовые пробы, так как по разным причинам родители отказываются от данного исследования (до 25% по разным регионам). Таким образом, истинная частота МВ в России несколько выше указанного значения. С учетом данных, полученных из разных субъектов РФ, можно утверждать, что и эта частота значительно варьирует по регионам: от 1:8504 на Дальнем Востоке до 1:12972 в южном регионе.

Измерение фекальной панкреатической эластазы-1 (Э-1) является неинвазивным и простым непрямым методом оценки экзокринной функции поджелудочной железы, который не зависит от проводимой заместительной терапии панкреатическими ферментами. Значение уровня Э-1 может помочь в подборе дозы заместительных панкреатических ферментов у больных МВ. Чем ниже показатели Э-1 в стуле, тем выше суточная доза панкреатических ферментов на килограмм массы. При нормальных значениях Э-1 следует пересмотреть необходимость в назначении панкреатических ферментов. Исследуя показатели Э-1 в динамике у больных МВ с сохранной функцией поджелудочной железы, можно выявить время, когда потребуется назначение панкреатических ферментов [1; 12; 14].

За рубежом широко используется метод определения количества жиров в трехдневном стуле, но в РФ этот метод рутинно не применяется.

КОРРЕКЦИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ

Больным МВ заместительная терапия должна проводиться только современными высокоактивными микрогранулированными препаратами с рН-чувствительной оболочкой. Эффективность этих препаратов определяется, во-первых, высокой степенью активности исходного субстрата (панкреатина), используемого для их производства, во-вторых, их особой формой (мини-микросферы, микросферы

и микротаблетки размером от 0,4 до 2,0 мм), обеспечивающей равномерное перемешивание с желудочным содержимым и синхронное с пищей прохождение в двенадцатиперстную кишку [15; 16]. Кроме того, рН-чувствительная оболочка микросфер защищает фермент от разрушения в желудке. Сами гранулы помещены в рН-чувствительные капсулы, которые предотвращают преждевременную активацию микрогранул в ротовой полости и пищеводе и облегчают прием препарата. Капсулы достигают желудка, где и растворяются, высвобождая микрогранулы. В двенадцатиперстной кишке при значении рН около 5,5 растворяется оболочка микрогранул, и высокоактивные ферменты начинают свое действие [1; 3].

Панкреатические ферменты больными МВ должны приниматься во время каждой еды — либо вся доза непосредственно перед приемом пищи, либо в два приема перед едой и между первым и вторым блюдами. Капсулы можно вскрывать и проглотить рассыпанные микрогранулы одновременно с небольшим количеством пищи или жидкости либо принимать целиком, не вскрывая, если ребенок уже достаточно большой и может это сделать. У маленьких детей необходимо следить, чтобы микрогранулы не оставались в полости рта после кормления.

Больным МВ детям с сохранной функцией поджелудочной железы в момент постановки диагноза обычно нет необходимости назначать панкреатические ферменты. Таким больным каждые 6 месяцев следует проводить иммуноферментный тест на определение панкреатической эластазы-1 в стуле (нормальные значения — более 200 мкг/г) для выявления возникновения экзокринной недостаточности и начала заместительной терапии [1; 14].

Подбор доз панкреатических ферментов больным МВ осуществляется индивидуально. О достаточности дозы можно судить по клиническим (нормализация частоты и характера стула) и лабораторным показателям (идеально — исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация концентрации триглицеридов в липидограмме стула). При подборе дозы ферментов можно пользоваться рекомендациями, указанными в табл. 3 [1; 11; 14].

В последние годы практически все больные в РФ получают препараты Креон 10000, 25000, а в последний год — и 40000 («Солвей фарма», Германия). С 2008 года наравне с Креоном в список жизненно необходимых препаратов был включен препарат микрогранулированного панкреатина — Микразим 10000 ЕД («СТИ-Мед-Сорб», ОАО группа компаний «Лексирь ООО», Россия). Однако проведенное нами мультицентровое исследование по его клинической эффективности и безопасности у детей, больных муковисцидозом (42 пациента), выявило, что препарат Микразим 10000 обладал высокой частотой (26%) серьезных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, потребовавших его отмены, и отсутствием эффективности еще у 14% и не может быть рекомендован к широкому применению у больных муковисцидозом [1].

В 2008 году в РФ был зарегистрирован еще один микротаблетированный препарат — Эрмиталь фармацевтической компании «Грюненталь» (Германия), выпускаемый в трех формах: 10000, 25000 и 36000 ЕД, клиническая эффективность и безопасность которого у больных МВ сейчас изучается.

Отсутствие эффекта заместительной панкреатической терапии может быть из-за наличия сопутствующей терапии желудочно-кишечного тракта; нарушения режима приема препарата; недостаточного количества принимаемых ферментов; потери активности фермента в препарате; инактивации фермента желудочным содержимым.

Последний фактор вызывает повышенный интерес, хотя инактивация панкреатических ферментов желудочным соком известна уже многие годы. Панкреатическая липаза необратимо инактивируется желудочным соком при значении рН 4,0 и ниже. Кислотная среда приводит к секреции больших объемов желчи и панкреатического сока. Последние исследования показали, что у пациентов

Таблица 3

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДБОРУ ДОЗ (ЕД ПО ЛИПАЗЕ) МИКРОСФЕРИЧЕСКИХ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ДЛЯ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ	
Дети грудного возраста	Дети старше 1 года
Около 2500 – 3300 ЕД на 120 мл молока (молочной смеси), что примерно равно 400 – 800 ЕД липазы на г жира в питании	2000 – 6000 ЕД/кг/сут Равноценно 500 – 4000 ЕД липазы на г жира в съедаемой пище
	500 – 1000 ЕД/кг на основной прием пищи
	250 – 500 ЕД/кг на дополнительный прием пищи
Дозы выше 3000 ЕД/кг в еду или 10000 ЕД/кг в сутки говорят о необходимости дополнительного обследования ЖКТ у больного МВ	
Дозы выше 6000 ЕД/кг в еду или 18 000 – 20000 ЕД/кг в сутки угрожаемы по развитию крайне редкого грозного осложнения — стриктуры толстого кишечника	

с хроническим панкреатитом желудочная гиперсекреция встречается чаще, чем это предполагалось.

Попытки нейтрализовать или ингибировать желудочный сок и тем самым защитить панкреатические ферменты от инактивации делались с различным успехом. Исследование большого количества антацидов показало, что только прием гидроксида алюминия в дополнение к приему панкреатических ферментных препаратов позволил в некоторой степени уменьшить стеаторею по сравнению с лечением только ферментными препаратами. Изучение влияния антагонистов H_2 -рецепторов дало противоречивые результаты. Прием препаратов этой группы в некоторых случаях позволяет снизить стеаторею или не оказывает никакого эффекта [14; 17; 18].

ДИЕТА

Использование микрогранулированных ферментов позволяет рекомендовать больным с МВ высококалорийную диету с сохранением физиологической нормы жира.

Потребность в энергии у детей с МВ может быть повышена на 50–90% по сравнению с теоретическими расчетами на фактический вес и на 20–50% по сравнению со здоровыми детьми соответствующего возраста и пола. Калорийность суточного рациона должна рассчитываться не на фактический, а на должностной вес.

В повседневной практике можно пользоваться следующими средними ориентирами для расчета необходимых дополнительных калорий (свыше рекомендуемых возрастных норм): 1–2 года — плюс 200 ккал/сут, 3–5 лет — плюс 400 ккал/сут, 6–11 лет — плюс 600 ккал/сут, старше 12 лет — плюс 800–1000 ккал/сут.

В случаях выраженной нутритивной недостаточности, при общем тяжелом состоянии больного,

сопровождающемся анорексией, быстрой потерей массы тела в связи с легочным обострением, показано проведение курса дополнительного питания через зонд специализированными смесями для энтерального питания (ночной гипералиментации). Общий объем дополнительного энтерального питания рассчитывают с учетом фактически съеденной пищи и энергетических потребностей тяжелобольного ребенка исходя из того, что в стандартных разведениях большинство смесей для энтерального питания имеют энергетическую плотность 1 ккал на 1 мл [3; 14; 19].

ВИТАМИНЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

Показано, что при использовании микрогранулированных препаратов в адекватных дозах жиры пищи практически полностью расщепляются до свободных жирных кислот, фосфолипидов, ди- и моноглицеридов, холестерина. Однако, у большинства больных сохраняется нарушение всасывания липидных метаболитов, выявляется выраженный дефицит жирорастворимых витаминов А, D, Е и К и каротиноидов [3; 19].

Все жирорастворимые витамины и бета-каротин должны добавляться к пище ежедневно всем больным с панкреатической недостаточностью (табл. 4). Пациенты даже с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать дополнительно витамин Е. Водорастворимые витамины назначаются больным МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста, за исключением витамина С, потребность в котором у больных повышена, и витамина B_{12} в случаях резекции подвздошной кишки [14].

Интересно, что даже при дополнительном назначении жирорастворимых витаминов в дозировках,

Таблица 4

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ И БЕТА-КАРОТИНА ДЛЯ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ (М. SINAASAPPEL И СОАВТ., 2002)		
Витамины	Больные муковисцидозом, которым показаны витамины	Дозы
А	Все с ПН	4000–10000 МЕ*/сутки
D	Все с ПН	400–2000 МЕ*/сутки в зависимости от концентрации в сыворотке
Е	Все 0–6 месяцев	25 МЕ*** /сутки
	6–12 месяцев	50 МЕ*** /сутки
	1–4 года	100 МЕ*** /сутки
	4–10 лет	100–200 МЕ*** /сутки
	≥ 10 лет	200–400 МЕ*** /сутки
К	Все с ПН При патологии печени	От 1 мг в сутки до 10 мг в неделю 10 мг в сутки
Бета-каротин	Все с ПН	0,5–1 мг/кг в сутки, максимум 50 мг в сутки
B_{12}	Тест Шиллинга < 45% после резекции подвздошной кишки	100 мкг в /м/месяц

Примечание: * Витамин А: $МЕ \times 0,3 = мкг$.

** Витамин D: $МЕ/40 = мкг$.

*** Витамин Е: $МЕ/1,49 = мг$.

рекомендуемых Европейским консенсусом [14], у больных, наблюдаемых нами, в большинстве случаев отмечается сниженное содержание в плазме крови витамина Е (у 86%), а в половине — витамина А (неопубликованные данные).

Большинство больных МВ нуждаются в дополнительном введении калия, натрия и хлора. Потребность в хлориде натрия возрастает во время обострения легочного процесса, при гипертермии, полифекалии, в условиях жаркого климата. Особенно следует обращать внимание на детей раннего возраста (от первых месяцев жизни до 2 лет), у которых может развиваться синдром псевдо-Барттера (сольтеряющая форма муковисцидоза), характеризующийся резким снижением электролитов и метаболическим алакалозом [20]. Среди больных МВ москвичей, выявленных неонатальным скринингом в 2006–2009 годах, у четверти были выявлены электролитные нарушения. Без своевременной коррекции состояние может оказаться фатальным. В каждом конкретном случае следует индивидуально подбирать дозу после дополнительного обследования.

Пациентам с муковисцидозом необходимо дополнительное введение кальция, особенно в связи с высокой частотой остеопороза, выявляемого у подростков и взрослых (не менее 400–800 мг детям и 800–1200 мг подросткам в сутки). Соотношение кальция к фосфатам должно составлять 1:2.

Имеются сообщения о возможной недостаточности у больных муковисцидозом магния, особенно во время длительного приема аминокислотидов,

железа, цинка, меди, селена. Назначение соответствующих препаратов может быть произведено только после дополнительного обследования больного [11; 14; 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на то что этиология и патогенез поражения экзокринной части поджелудочной железы при муковисцидозе кажутся уже полностью понятными, вопросы вовлечения эндокринного аппарата нуждаются в дополнительном изучении, что особенно важно в связи с постоянно увеличивающейся продолжительностью жизни пациентов. Коррекция внешнесекреторной панкреатической недостаточности постоянно совершенствуется, стремясь приблизить процессы переваривания к физиологической норме. Генно-инженерная человеческая липаза уже не является чем-то недостижимым. Расширяемая география производства панкреатических ферментов, включая нашу страну, требует проведения клинических исследований для изучения эффективности и безопасности производимых ферментов. Нерешенными остаются многие вопросы витаминотерапии у больных муковисцидозом, начиная с производимой формы препаратов (водорастворимая, жирорастворимая) и кончая дозировками и способами их введения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. Поражение системы пищеварения при муковисцидозе // Ремедиум — 2009. — № 5. — С. 22–23.
2. Dodge J. A., Lewis P. A., Stanton M. et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003 // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 522–526.
3. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., Толстова В. Д. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 104.
4. Амелина Е. Л., Черняк А. В., Чучалин А. Г. Муковисцидоз взрослых // Пульмонология. Приложение: 15 лет Рос. центру МВ. — 2006. — С. 30–39.
5. Петрова Н. В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: Автореф. дис.... докт. биол. наук. — М., 2009. — С. 44.
6. Zielenski J., Corey M., Rozmahel R. et al. Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13 // Nat Genet. 1999. — Vol. 22, № 2. — P. 128–129.
7. Duthie A., Doherty D. G., Donaldson P. T. et al. The major histocompatibility complex influences the development of chronic liver disease in male children and young adults with cystic fibrosis // J. Hepatol. 1995. — Vol. 23. — P. 532–537.
8. Arkwright P. D., Pravica V., Geraghty P. J. et al. End-organ dysfunction in cystic fibrosis: association with angiotensin 1 converting enzyme and cytokine gene polymorphisms // Am. J. Resp. Crit. Care. Med. — 2003. — Vol. 167. — P. 384–389.
9. Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. Поражение печени при муковисцидозе // Детская гепатология/Под ред. Б. С. Каганова. — М.: Династия, 2009. — С. 404–414.
10. Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. Муковисцидоз // Нарушенное кишечное всасывание у детей/Под ред. В. А. Таболина. — М.: СДГ РГА; РДКБ-ПРЕСС; ИНТЭК Лтд., 1999. — С. 105–126.
11. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Методические рекомендации/Под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. — Изд. 3-е, перераб. и доп. — М.: 4ТЕ Арт, 2008. — С. 124.
12. Каширская Н. Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом: Автореф. дис.... докт. мед. наук. — М., 2001. — С. 46.
13. Толстова В. Д., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. Массовый скрининг новорожденных на муковисцидоз в России // Фарматека. — 2008. — № 1. — С. 1–5.
14. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus // J. Cyst. Fibros. — 2002. — Vol. 1, № 2. — P. 51–75. Review.
15. Lippold B. C. What is the ideal size for enteric-coated pancreatin preparations? // Drugs made in Germany. — 1998. — Vol. 41, № 2. — P. 52–56.
16. Каширская Н. Ю., Капранов Н. И., Кабанова Н. Ф. и др. Применение микрогранулированных панкреатических ферментов (креон) в комплексной терапии детей, больных муковисцидозом // Педиатрия. — 1999. — № 1. — С. 66–71.
17. Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. Коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы микрогранулированными панкреатическими ферментными препаратами у больных муковисцидозом детей // Вопр. соврем. педиатр. — 2002. — Т. 1, № 5. — С. 74–78.
18. Основы заместительной ферментотерапии при болезнях органов пищеварения: Учебно-методическое пособие/Под ред. проф. И. В. Маева. — М., 1999.
19. Баранов А. А., Боровик Т. Э., Рославцева Е. А. и др. Диетотерапия в комплексном лечении муковисцидоза // Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. Пособие для врачей/В рамках подпрограммы «Здоровый ребенок» федеральной целевой программы «Дети России» МЗиСР РФ, Федеральное агентство по здравоохранению и соцразвитию, РАМН. — М., 2005. — 94 с.
20. Капустина Т. Ю., Шерман В. Д., Воронкова А. Ю. и др. Синдром псевдо-Барттера у пациентов, наблюдающихся в Российском центре муковисцидоза // Мат. IX Нац. конгресса по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и взрослых 2009», 4–5 апреля 2009. — С. 38–39.