



Проф. Т.Д. Звягінцева, ас. Я.К. Гаманенко

Харківська медична академія післядипломної освіти
Кафедра гастроентерології та нутріціології

Сучасне уявлення про муковісцидоз

Муковісцидоз (МВ) — спадкове захворювання. Його викликає мутація гена CFTR (трансмембранного регулятора МВ) у 7-ій парі хромосом. Якщо в цій парі одна хромосома з геном, який мутував, а друга нормальна, людина залишається здоровою, але передає змінену хромосому своїм нащадкам. Якщо ця мутація наслідує від обох батьків — дитина народжується з МВ.

Оптимальним строком встановлення діагнозу МВ вважають період новонародженості, хоча одразу після народження МВ проявляється лише у 10–15% хворих з меконіальним ілеусом. Крім того, про можливу наявність МВ у плода може свідчити підвищена ехогенність кишечника. Для інших хворих дітей строки маніфестації можуть значно відрізнятися. Якщо у лікаря не виникне припущень щодо наявності МВ, то й діагноз МВ не буде встановлено. Це зумовлює серйозні, навіть небезпечні наслідки лікування осіб за протоколом МВ, у яких його не було, при хибно-позитивній діагностиці та навпаки — відсутність адекватного лікування МВ при хибнонегативній діагностиці. У багатьох країнах світу цю проблему вирішують шляхом проведення неонатального скринінгу на МВ. В Україні така система не впроваджена[1].

У гені CFTR на даний момент описано понад 700 мутацій, більшість з яких є дуже рідкісними. І тільки на 14 мутації доводиться приблизно 75% усіх генетичних дефектів, що призводять до МВ. У 1989 році вчені з Канади і США виявили ген МВ. Ген МВ розташований в середині довгого плеча 7-ої хромосоми. Його білковий продукт — МВ трансмембранний регулятор провідності (МВТР). Він є мембранним каналом для активної секреції іонів хлору з клітини в просвіт вивідних протоків екзокринних залоз і виконує роль перемикача, регулюючого абсорбцію іонів натрію, бере участь в регуляції функції інших іонних каналів в клітинній мембрані.

Ген, що мутував, кодує особливий білок, який регулює рух іонів натрію і хлору через клітинну стінку. При МВ транспорт цих іонів порушується, саме тому

секрет стає в'язким і закупорює протоки. В результаті порушуються властивості усіх без секретів, що виділяються організмом: поту, секрету дихальних шляхів, який повинен підтримувати їх у достатньому стані, слизу, що захищає стінки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ферментів підшлункової залози (ПЗ). При цьому захворюванні вражаються усі органи, що виділяють слиз (вона стає в'язкою) — бронхи, кишечник, печінка, слинові та потові залози.

Залежно від того, які проблеми виходять на перший план, і визначаються різні форми МВ:

- легенева — на перший план виходять порушення функції легенів;

- кишкова — основні симптоми пов'язані з порушенням травлення і недостатнім виробленням ферментів ПЗ;

- змішана;

- атипова (циротична, набрякло-анемічна, стерті форми).

МВ є спадковим захворюванням залоз зовнішньої секреції, проявляється в першу чергу патологією з боку ШКТ і дихальної системи. Підвищена в'язкість секрету залоз зовнішньої секреції призводить до хронічного запального процесу в легенях, екзокринній недостатності ПЗ, гепатобіліарної патології і аномально високому вмісту електролітів у поті.

Вперше захворювання описане в 1936 році швейцарським педіатром Гвідо Фанкони. Вони спостерігали дитину з кістофіброзом ПЗ у поєднанні з бронхоектазами, мав місце сімейний характер захворювання. У 1938 році американський патологоанатом Дороти Андерсен опублікувала монографію «Кістофіброз ПЗ і його взаємовідношення з целіакією», в якій виділила в самостійну нозологічну одиницю «кістозний фіброз ПЗ».

Нині фахівці шукають спосіб виправити генетичний дефект — дослідження ведуться в двох напрямках: генотерапія (заміна гена) і фармакогенетика (моделювання іонного транспорту з використанням коректорів і потенціаторів)[6].

Епідеміологія

Частота МВ в США і більшості країн Європи коливається в межах 1:2000-1:2500 новонароджених. Щорічно у світі з'являються на світ більше 45 000 немовлят з МВ.

Оскільки МВ є універсальною екзокринопатією спадкового генезу, про остаточне вилікування хворого мови, на жаль, поки що йти не може. Але уповільнення прогресування тяжких деструктивних змін в різних органах і високий рівень медичної та соціальної реабілітації хворого на МВ цілком можливі в кожному випадку, і тому для дітей з МВ, народжених у розвинених країнах, очікується середня тривалість життя 40 років при високій якості життя. Для досягнення такого показника необхідний ранній початок лікування за індивідуальною схемою на основі сучасного протоколу з урахуванням тяжкості та особливостей перебігу в умовах мережі спеціалізованих центрів МВ.

Етіологія

Причина МВ — численні мутації відповідного гена, які призводять або до відсутності білка МВТР, або до порушення його функції. Кожен 25-й мешканець планети є носієм аномального гену і не захворює тільки тому, що інша копія гена нормальна. Абсолютну більшість здорових батьків — носіїв дефектного гена МВ — не знають про носійство, поки у них не народиться хвора дитина. Це трапляється, якщо немовля наслідує аномальні гени МВ від обох батьків. Він може бути гомозиготен по якійсь мутації або виявитися компаундом, коли мутації батьків розрізняються. Ризик народження дитини з МВ від здорових носіїв складає 25%. При кожній наступній вагітності показник залишається незмінним: ризик не має пам'яті.

Нині описано більше 2 000 мутацій і понад 200 поліморфізмів у гені МВ.

Залежно від функціональних наслідків мутації поділяють на 6 класів:

- 1) блокується процес синтезу білка МВТР;
- 2) порушується його дозрівання, а також транспорт з ендоплазматичного ретикулуму у мембрану епітеліальних клітин.
- 3) білок МВТР здатний досягати клітинної мембрани і вбудовуватися в неї, проте процес регуляції його функції з допомогою АТФ повністю порушується;
- 4) незважаючи на майже нормальну локалізацію білка МВТР в мембрані і цілком адекватні процеси регуляції, зменшується провідність іонів хлору;
- 5) знижується рівень синтезу нормального білку МВТР;
- 6) виявляється різна дія на здатність трансмембранного регуляторного білку МВ регулювати інші іонні канали.

Мутації 1–3-го класів серйозніше порушують функцію МВТР, чим мутації 4–6-го класів, і асоційовані з класичним МВ. Встановлено, що одна і та ж мутація може провокувати різні порушення функції МВТР.

Відповідно до клінічних наслідків всі мутації в гені МВ об'єднують у 4 групи:

- 1) що призводять до МВ;
- 2) різні захворювання, що асоціюються з геном МВ;
- 3) що не мають клінічного прояву;
- 4) з недоведеним або неясним клінічним проявом.

Відповідно щодо порушення екзокринної функції ПЗ у хворих на МВ мутації розділили на «важкі» і «м'які». До перших відносяться мутації 1–3-го класів, до других — 4–6-го.

Наявність 2 «важких» мутацій в гомозиготному або компаундному стані призводить до екзокринної недостатності ПЗ. При 1 «важкій» і 1 «м'якій» функція ПЗ залишається збереженою [3].

Патогенез

Важливу роль в патогенезі МВ відіграє запалення — прямий наслідок первинного генетичного дефекту; прояви можна виявити незалежно від мікробної контамінації. Внаслідок такого асептичного запалення відбувається закупорка проток ПЗ, жовчних ходів печінки і сім'яних канатиків.

Згущування секрету ПЗ призводить до обструкції внутрішньочасточкових і міжчасточкових проток, ацинусів. Панкреатичні ферменти, які продовжують вироблятися в ацинусах в звичайній кількості, накопичуються з формуванням кіст, викликають аутоліз тканини залози і не досягають дванадцятипалої кишки (ДПК). Порушується порожнинне травлення, передусім жирів і білків. Ацинарна паренхіма стає атрофічною і поступово замінюється сполученою тканиною. При МВ змінюється і вироблення бікарбонатів, що порушує середовище в ДПК (необхідне для оптимальної активності панкреатичних і кишкових ферментів). Деякі мутації гену МВ пов'язані з повільним розвитком описаного вище патологічного процесу і наявністю порівняно підлягаючій збереженню функції ПЗ впродовж багатьох років. У старшому віці у частини пацієнтів розвивається цукровий діабет [2].

Тонка кишка. Дегідратація інтестинального секрету внаслідок порушення транспорту хлору, натрію і води, висока концентрація білку в кишковому вмісті приблизно у 20% новонароджених з МВ призводять до меконіального ілеусу. У старшому віці густий кишковий вміст може бути причиною гострої, або хронічної обструкції дистальних відділів тонкої або проксимальних відділів товстої кишки (еквіваленти меконіального ілеусу або синдром дистальної інтестинальної обструкції). Інтестинальна обструкція у пацієнтів цієї категорії може бути обумовлена інвагінацією тонкої кишки. Ще один вірогідний клінічний прояв МВ — випадання прямої кишки.

Печінка. У зв'язку з недостатністю хлорного каналу жовч стає в'язкою, розвиваються гепатоцелюлярний і каналікулярний холестаз. Це призводить до затримки гепатотоксичних жовчних кислот, продукції медіаторів запалення, цитокінів, вільних радикалів, посиленню перекисного окислення ліпідів і ушкодженню клітинних мембран. Виділення жовчі в кишечник зменшується, порушується травлення.

При МВ страждає і нейроендокрина регуляція ШКТ. Зміни в структурі гастроінтестинальних по-

ліпептидів впливають на виділення компонентів жовчі, внутрішньопечінкову циркуляцію жовчних кислот, збільшення проникності стінки тонкої кишки. Тяжкість ураження печінки залежить не стільки від типу мутації в гені МВ, скільки від дії генів-модифікаторів, навколшнього середовища, включаючи ятрогенні. Стеатоз не є прямим наслідком мутації в гені МВ. Завдяки ранній діагностиці, адекватній терапії ферментами ПЗ і дієтичній корекції стеатоз зустрічається значно рідше.

Класифікація

У МКХ-10 кістозний фіброз (КФ) віднесений до класу IV — «Хвороби ендокринної системи, розлади травлення і порушення обміну речовин» і включає підрубрики: E84.0 — КФ з легеневидами проявами, E84.1 — з кишковими проявами, E84.8 — з іншими проявами, E84.9 — неуточнені.

Робоча група, організована ВОЗ, Міжнародною асоціацією кістофіброза. Європейською тематичною мережею по проблемах кістофіброзу, представила проект нової класифікації КФ в МКХ-11: [4].

- класичний МВ з панкреатичною недостатністю (PI);
- класичний МВ з непорушеною функцією ПЗ (PS);
- атиповий МВ;
- ізольована обструктивна азооспермія;
- хронічний панкреатит;
- алергічний бронхолегеневий аспергілез (АВРА)*;
- дисеміновані бронхоектази;
- дифузний панбронхіоліт;
- склерозуючий холангіт;
- неонатальна гіпертрипсиногеномія.

Зараз в клінічній класифікації виділяють:

А. Форми захворювання:

- 1) змішана з ураженням ШКТ і бронхолегеневої системи (75—80%);
- 2) переважно легенева (15—20%);
- 3) переважно кишкова (5%);
- 4) печінкова з явищами цирозу, портальною гіпертензією і асцитом;
- 5) ізольована електролітна (псевдосиндром Бартеру);
- 6) меконієва непрохідність (5-10%);
- 7) неонатальна гіпертрипсиногеномія;
- 8) атипових і стертих.

Б. Стан (за шкалою Швахмана — Брасфільда):

- 1) хороше (71—100 балів);
- 2) задовільне (56—70 балів);
- 3) середнє (41—55 балів);
- 4) важке (менше 40 балів).

В. Генетичний діагноз (тип мутації).

Г. Клінічні прояви.

Клінічна картина

У неонатальному періоді МВ проявляється ознаками меконіального ілеусу і у ряді випадків перитонітом, пов'язаним з перфорацією стінки кишки. На рентгенограмі визначається вздуття петель кишки за відсутності рівня рідини, а контрастна клізма виявляє мікроколон. Причиною інтестинальної обструкції можуть бути різні захворювання, але у 80% ви-

падків це МВ. У грудному віці відзначаються симптоми з боку травної системи, затримка фізичного розвитку.

Основні симптоми кишкового синдрому: частий, неоформлений, замазкообразний, жирний, смердючий стілець і метеоризм. Калові маси насилу змиваються з пелюшок і горщика. Симптоми з'являються нерідко при переході з грудного на змішане або штучне вигодовування і обумовлені панкреатичною недостатністю і дисфункцією залоз тонкого кишечника. Ректальний пролапс фіксують приблизно у 15% пацієнтів.

Рецидивуючі респіраторні порушення і розлад травлення закономірно призводять до гіпотрофії. Відзначається зменшення підшкірної жирової клітковини, затримка у вагі при нормальному або навіть підвищеному апетиті у більшості пацієнтів.

МВ здатний проявлятися гіпохлоремічним алкалозом — за відсутності блювоти (синдром втрати солі); гіпопротеїнемічними набряками; підвищеною кровоточивістю, пов'язаною з дефіцитом вітаміну Д3.

Діагностика

Діагноз ставлять на підставі даних дослідження поту або ідентифікації 2 мутацій, притаманних МВ, у хворих з позитивним результатом неонатальних скринінг-тестів, або характерних клінічних ознак. Ще в середні віки у відданнях європейських народів згадувалося, що дитина, при поцілунку якого відчувається солоний присмак, приречена на швидку смерть.

Для постановки діагнозу МВ використовують наступні критерії: наявність характерних клінічних проявів (патологія органів дихання і додаткових пазух носа, ШКТ і порушення травлення, синдром втрати солів), або неонатальна гіпертрипсиногеномія і свідоцтво порушення функції хлорного каналу.

Допомагають поставити діагноз МВ наступні методи:

Потовий тест — «золотий стандарт» у діагностиці МВ. Класичний метод за Гібсоном—Куком полягає у визначенні концентрації іонів хлору та натрію в порції поту, який одержують виключно за допомогою стандартної процедури іонофорезу з пілокарпіном. Інші способи одержання поту (прогрівання парафіном, фізичне навантаження, пиття гарячих напоїв тощо) зумовляють фальсифікацію результатів, що неминуче призводить до встановлення помилкового діагнозу [5].

Позитивним потовий тест вважають у разі концентрації хлору понад 60 мекв/л, сумнівною — при 40—60 мекв/л, негативною — при 40 мекв/л і нижче. Діагностичну значущість має позитивний результат двох або більше аналізів поту (не менше 100 мг), виконаних з інтервалом 2 тижнів кваліфікованим персоналом відповідно до стандартної методики. Концентрація хлориду понад 160 мекв/л є фізіологічно неможливою, такий результат свідчить про помилки, допущені під час одержання поту чи його аналізу.

При атиповій формі МВ результат потового тесту може співпадати з показником у нормі чи межува-

ти з ним. Описані певні види мутацій в ТРБМ-гені, при яких концентрація хлоридів поту знаходиться у межах норми або близька до неї.

Отже, позитивний потовий тест в більшості випадків за наявності хоча б одного клінічного прояву МВ підтверджує цей діагноз, але негативний результат не означає відсутності МВ у хворого.

Аналіз мутацій проводять у спеціалізованих лабораторіях. Як матеріал для одержання ДНК частіше використовують кров (цільну кров з додаванням гепарину чи ЕДТА залежно від методу, чи плями крові на спеціальному фільтрувальному папері), клітини букального епітелію; для пренатальної та преімплантаційної діагностики — клітини хоріона, амніона, плаценти, окремі бластомери. З молекул ДНК, як правило, за допомогою полімеразної ланцюгової реакції одержують багато копій, після чого аналізують наявність і вид мутацій в ТРБМ-гені. Відомо понад 900 різновидів мутацій. Найчастіше відбувається мутація, що була ідентифікована першою — DF508, набагато рідше — G542X, W1282X, N1303K, R117H. Встановлення виду мутацій має не лише діагностичне (підтвердження діагнозу МВ до чи після народження), а й певне прогностичне значення (існує кореляція генотип — фенотип).

Хворі на МВ, які мають в обох алелях однакові мутації, є гомозиготами, а ті, які мають різні види мутацій в двох алелях ТРБМ-гена, — компаундними (збірними) гетерозиготами. Батьки хворого на МВ в переважній більшості є гетерозиготними носіями ТРБМ-гена.

В процесі підтвердження діагнозу МВ виявлення двох мутацій ТРБМ-гена в обох хромосомах 7 є високоспецифічним, але не дуже чутливим тестом через велику кількість можливих варіантів мутацій. Тому при наявності двох мутацій діагноз МВ у конкретного пацієнта вважають встановленим, а їх невиявлення не означає відсутності МВ у хворого.

Дослідження ДНК. Важливо для постановки діагнозу МВ можливої генної терапії, пренатальної діагностики.

Дітям на першому місяці життя проводять дослідження рівня імунореактивного трипсину в крові — виявляють кількість цього ферменту ПЗ. При МВ кількість трипсину в 5–10 разів вище за норму.

При кишковій формі хвороби в калі виявляється велика кількість неперетравленого жиру, а лабораторні дослідження сироватки крові, а також вмісту ДПК і сечі фіксують різке зниження рівня панкреатичних ферментів.

При екзокринній недостатності ПЗ виявляють стеаторею нейтральним жиром, у важких випадках — поєднання стеатореї з креатореєю.

Найбільш інформативний метод, що об'єктивно показує міру недостатності екзокринної функції ПЗ (елаза-1 — її протеолітичний фермент). У нормі концентрація складає 200–500 мкг/г стільця. На її рівень не впливає ферментотерапія. Розрізняють легку міру панкреатичної недостатності (100–200 мкг/г стільця) і важку (нижче 100 мкг/г стільця). Результати дослідження вважають достовірними після двотижневого віку пацієнта.

УЗД органів черевної порожнини (УЗД ОЧП). Це спосіб діагностики і моніторингу змін з боку ПЗ і селізники.

ДНК-аналіз проводиться:

1) якщо діагностований МВ по аналізу поту (полегшує скринінг інших членів сім'ї і дозволяє виконати пренатальну діагностику під час майбутніх вагітностей);

2) рідним братам і сестрам пацієнта з МВ;

3) коли отримані сумнівні результати потового тесту.

Неонатальний скринінг сприяє ранній діагностиці і призначенню стандартної терапії, що покращує виживаємість, фізичний розвиток, когнітивні, легеневі функції пацієнтів, а також позбавляє від необхідних обстежень. Крім того, він ініціює проведення раннього медико-генетичного консультування. Це може вплинути на репродуктивну поведінку подружжя і їх родичів з підлягаючими збереженню дітородними функціями. :

Лікування

Здійснюється згідно з Клінічним протоколом діагностики, лікування і реабілітації хворих кістозним фіброзом (МВ).

Дієта дітей старшого віку передбачає вживання різноманітних продуктів. Годувати потрібно 6 раз на добу: 3 загальних прийому їжі (сніданок, обід, вечеря) і 3 перекуси (2-й сніданок, полуднік, на ніч). Кожного разу давати блюда, що містять тваринні білки, цинк (м'ясо, субпродукти, риба, яйця або молочне — сир); жири (рослинна і вершкова олія, сметана, вершки); вуглеводи: у більшості — складні (круп, хліб, овочі), в меншій — прості (фрукти, солодощі, варення, мед). Не слід давати продукти промислового виробництва, що містять безліч стабілізаторів, консервантів, штучних барвників. Не рекомендують постійно і у великих кількостях смажене, копчене, ковбасні вироби, м'ясні делікатеси, кулінарний жир, маргарин, сало, міцні бульйони, гострі, кислі блюда і прянощі: вони ускладнюють роботу печінки і жовчовивідних шляхів.

Рекомендовано одержання за добу 35–45% калорій за рахунок жиру, 15% — білка, 45–50% — вуглеводів. Загальна кількість білків, жирів в денному раціоні повинна становити 100% від належної норми за віком, вуглеводів — 125%, жирів — по нормі (кількість відповідно до встановленої норми ні в якому разі не зменшувати!), переважно рослинного походження. Додатково призначати сіль (NaCl) у пацієнтів віком до 3 років в дозі 2–3 г на добу; старше 3 років — 3–5 г на добу; в умовах спекотного клімату, при гіпертермії, посиленому фізичному навантаженні та потовиділенні — дозу підвищують. Особливості харчування — продукти не повинні бути знежиреними; регулярний прийом їжі з достатньою перервою між ними; бажано прийом їжі вночі (1–2 рази); достатня кількість грубої клітковини.

Пацієнтам, що випробовують диспепсичні явища, вживати менше продуктів, що посилюють газоутворення: цельнозернової і висівковий хліб, свіжу і кис-

люю біло-, червонокочанну капусту, бобові, буряк, шкiрку i насiння вiд фруктiв, горiхи, гриби. Окремо вiд iншої їжі i в значній кiлькостi не можна вживати простi рафiнованi вуглеводи (цукор, цукерки, солодкi напої, фруктовi соки).

Їжу необхідно пiдсолювати i збагачувати полiненасиченими жирними кислотами (нерафiнована рослинна олія без термiчної обробки, жирна морська риба).

Як первинне порушення травлення, зумовлене МВ, виникала переважно мальдигестія, а вже вторинно — явища мальабсорбції. Тому позитивний ефект застосування лікувальних сумішей, які містять амінокислоти, тригліцериди та жирні кислоти із середньою довжиною ланцюга i моносахариди, у хворих на МВ закономірний.

У базисну терапію дітей з МВ мають бути включені жиророзчинні вітаміни. Рекомендується проводити щорічний моніторинг їх рівня в сироватці крові. Призначається токоферол 25–400 МО на добу (5 МО/кг/добу); пацієнтам з екзокринною недостатністю ПЗ — ретінол 5 000–10 000 МО/добу, ергокальциферол 400–800 МО/добу; при холестазі, екзокринній недостатності ПЗ, після резекції клубової кишки, тривалою антибіотикотерапією — вітамін Д₃ від 1 мг/на добу — до 10 мг/на тиждень; пацієнтам після резекції клубової кишки (тест Шиллінга <45%) — вітаміни В₁₂ — 100 мкг на місяць в/м.

Аліментарні причини дефіциту вітамінів, в першу чергу жиророзчинних, та мікроелементів зумовлюють необхідність постійного вживання полівітамінних препаратів. Жиророзчинні вітаміни необхідно приймати одночасно з їжею, що вимагає прийому панкреатичних ферментів. Вітамін Е обов'язково повинні отримувати усі хворі МВ. Вітамін В₁₂ призначають 1 раз на місяць пацієнтам, яким зроблена резекція ділянки кишки. Водорозчинні вітаміни потрібні в звичайних профілактичних дозуваннях (як і здоровим такого ж віку). Пацієнтам з МВ рекомендується додаткове введення кальцію: 400–800 мг. дітям; 800–1200 мг. — підліткам.

За наявності ознак екзокринної недостатності ПЗ потрібно замісну терапію панкреатичними ферментами. Для ферментотерапії слід використовувати сучасні препарати у формі мінімікросфер, мікросфер або мікропігулок розміром 0,4–2,0 мм, покритих рН-чутливою оболонкою. Вони рівномірно перемішуються з їжею i синхронно з нею проходять у ДПК, де розчиняються. Завдяки цьому вдається контролювати стеаторею, зберігаючи необхідну кількість жиру в раціоні.

Доза ферментів підбирається індивідуально при кожному візиті до лікаря i коригується залежно від кількості споживаних жирів.

Дози панкреатичних ферментів слід підвищувати поступово до встановлення контролю над симптомами. Про оптимальність судять по нормалізації частоти стільця, достатній надбавці у вазі i зростанні, відсутності збільшення живота, зникненню жиру в калі. Важливо пам'ятати, що панкреатична недостатність ніколи не піддається повній корекції, тому

стеаторея нейтральним жиром у цієї категорії пацієнтів, як правило, перевищує нормативний показник. Замісна ферментотерапія з використанням мікрогранульованих ферментів ПЗ в ентeросолюбильній оболонці (МФПЕО) під час кожного прийому їжі. Добова доза ліпази становить 2000–10 000 ОД/кг на день, залежно від ступеня недостатності функції ПЗ, розподіляється на кожний прийом їжі з урахуванням кількості та якості (особливо вмісту жиру) їжі. Корекцію дози здійснюють до відсутності нейтрального жиру в копрограмі, або за підрахунком коефіцієнта засвоєння жиру в 72-годинній колекції калу. Не рекомендується застосування висококонцентрованих ферментів у дітей віком до 12 років.

Ферменти приймають з кожною їжею або при вживанні добавок, що містять жири. Капсули необхідно проковтувати цілком. Дітям раннього віку, та при вираженому больовому синдромі — мінісфери витягають з капсули.

Якщо звичайні дози ферментів (3 000 ОД/кг з кожною основною їжею, або 10000 ОД/кг/на добу) не допомагають, важливо виключити лактазну недостатність, целиацію, холестаза, паразитарні захворювання, кишкові інфекції. Відсутність ефекту може бути пов'язана з підвищеною кислотністю середовища ДПК. Це потребує необхідності тривалого застосування (6–8 тижнів): інгібіторів протонної помпи (омепразол, пантапразол, рабепразол, езомепразол). Ці препарати можуть бути призначені у випадку потреби значного збільшення доз панкреатичних ферментів або за відсутності їх лікувального ефекту, що може бути обумовлено підвищеною кислотністю шлункового соку i недостатньою обробкою хімусу у ДПК.

Продукти, до яких не треба додавати ферментні препарати: фрукти (за винятком авокадо), овочі (окрім картоплі, бобів i гороху), цукор, варення, мед, сироп, фруктовий сік, газовані напої, лимонад, щербет, фруктові карамельки.

Загущення i застій жовчі, схильність до утворення конкрементів в жовчовидільній системі у пацієнтів з МВ потребує застосування жовчогінних пацієнтів з МВ потребує застосування жовчогінних та гепатопротекторних засобів.

Пацієнтам з МВ різного віку з ознаками ураження гепатобіліарної системи в базисну терапію включають препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХ). Вона позитивно впливає на активність ферментів печінки, її секреторну функцію, біліарний дренаж; зменшує літогеність жовчі; запобігає бактерійній транслокації i розвитку ендотоксемії; затримує прогрес циротичних змін. Добова доза УДХ (20–30 мг/кг) повинна ділитися як мінімум на 2 прийоми.

Контакти між пацієнтами з МВ потрібно звести до мінімуму, навіть якщо результатів мікробіологічного обстеження немає або вони негативні.

Медичні працівники повинні дотримувати належні заходи обережності при поводженні з такими пацієнтами: гігієна рук, а також використання рукавичок, халатів, масок, захисних окулярів i лицьових щитків. Обов'язково чистити i стерилізувати або дезінфікувати багаторазове дихальне устаткування.

Слід ретельно проводити стерилізацію або дезінфекцію високого рівня портативні спірометри, багаторазові мундштуки, трубки і конектори між застосуванням різними пацієнтами.

Дотримання правил знаходження хворого МВ в стаціонарі і в амбулаторних умовах дозволяє уникнути перехресного інфікування.

Дуже позитивні результати показує новий напрям етіологічної фармакотерапії: коректори і потенціатори. Коректори — препарати, що дозволяють дефектному білку МВТР пройти через систему внутрішньоклітинного якісного контролю і зайняти правильне розташування на апікальній мембрані (мутації 2-го класу), 4-фенілбутираттенистин, аналог сілденафілу-KM11060, куркумін.

Потенціатори — препарати, мішенню яких є молекули дефектного білку МВТР, розташовані на апікальній мембрані. Дія потенціаторів спрямована на відновлення функції іонного каналу, утвореного білком мутанта гену МВ (мутації 3–4-го класу): геністин, Ivacaftor (VX — 700).

У 2020 році він був схвалений FDA і вже рекомендований до застосування у пацієнтів з певними мутаціями гену МВ 3–4-го класу, складових приблизно 5–7% хворих у світі. Багатообіцяючими є препарати, що представляють комбінацію потенціатора і коректора — білок МВТР, який переміщується вдовж апікальної мембрани клітини, а потім активується потенціатором.

Терапія із застосуванням CFTR-модуляторів спрямована на посилення експресії білка CFTR на поверхнях клітин або покращення його функції. Ця терапевтична стратегія має великі перспективи та в майбутньому може змінити або навіть призупинити перебіг захворювання. Сьогодні декілька препаратів, спрямованих на специфічні дефекти CFTR,

ще досліджуються. Два лікарські засоби показали свою ефективність у терапії хворих на МВ:

— Івакафтор модулятор CFTR спочатку вивчався в пацієнтів із мутацією G551D. Продемонстрував властивість посилювати транспорт іонів, зокрема зменшення електролітів поту, покращення функції легень (суттєве підвищення ОФВ1), зменшення частоти легневих загострень та збільшення маси тіла в хворих на кістозний фіброз.

— Лумакафтор (застосовується в комбінації з івакафтором) коректор CFTR, допомагає транспортувати дефектний білок CFTR до необхідного місця на поверхні клітини, тоді як івакафтор підвищує активність самого білка, коли він вже знаходиться на своєму місці. При застосуванні в комбінації з івакафтором показав здатність покращувати функцію легень і знижувати частоту легневих загострень у пацієнтів із мутацією 508del.

Нещодавно, американська фармакомпанія Vertex Pharmaceuticals отримала сертифікацію FDA і Єврокомісії на свій новий препарат проти МВ Trikafta, а журнал Science вже включив ці ліки у свій список топ-10 проривів року. Препарат Trikafta є результатом досліджень молекулярних причин МВ в останні 30 років і поєднує в собі декілька механізмів роботи. Випробування говорять про те, що препарат може істотно допомогти як мінімум 90% хворих. Проте вартість лікування загрожує бути астрономічною — річний курс в США коштує близько 300 тисяч доларів, і препарат, судячи з усього, доведеться приймати впродовж усього життя [3].

Нині розвиваються нові терапевтичні стратегії, засновані на розумінні функції білка МВТР, як іонного каналу. А зараз треба ефективніше застосовувати наявні методи лікування — це діагностичні і терапевтичні.

Список використаної літератури

1. Горovenko Н.Г. Узгоджені рекомендації щодо діагностики, лікування і профілактики муковісцидозу. Укр. пульмон. журн., 1: 14–17.
- 2.. Муковісцидоз (кістозний фіброз): епідеміологія і контроль хронічної інфекції. Бюлетень Всесвітньої Організації Здравоохорони, 43(6): 16–28.
3. Шагинян І.А., Чернуха М.Ю., Капранов Н.И. [и др.]. Консенсус «Муковісцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» // Педиатр. — 2016. — Т. 7, № 1. — С. 80–96.
4. Шагинян І.А., Чернуха М.Ю. Муковісцидоз. Монографія под редакцией проф. Капранова Н.И., проф. Каширской Н.Ю. Микробиология и эпидемиология инфекционных осложнений у больных муковисцидозом. — М.: «МЕДПРАКТИКА-М», 2014.
5. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., О.С., Красовский С.А., Усачева М.В., Кондратьева Е.И. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции лёгких у больных муковисцидозом. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер 2014; №4: с. 312–324.
6. Drevinek P, Mahenthiralingam E. Burkholderia cenocepacia in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. Clin Microbiol Infect 2019; 16(7):821–30.
7. Jelsbak L, Johansen HK, Frost AL, Thogersen R, Thomsen LE, et al. Molecular epidemiology and dynamics of Pseudomonas aeruginosa populations in lungs of cystic fibrosis patients. Infect Immun 5: -2017. – 2214–2224.
8. C. Williams, R. Ranjendran, G. Ramage Pathogenesis of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. Curr Fungal Infect Rep 2016; 10:163–169.

Современное представление о муковисцидозе

Проф. Т.Д. Звягинцева, ас. Я.К. Гаманенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Подробно описаны сложности, возникающие при установлении диагноза МВ, и пути их преодоления. Приведены диагностические алгоритмы. Рассмотрены принципы базисной терапии и особенности лечения пациентов разного возраста с МВ.

Modern understanding of cystic fibrosis

Prof. T.D. Zvyagintseva, as. Ya. K. Gamanenko

Kharkiv medical academy of postgraduation education

Detailed description of difficulties which may appear in diagnostic of mucoviscidosis and the ways of their overcoming are reported. The diagnostic algorithms are presented. Principles of basic therapy and particularities of treatment of mucoviscidosis in different age groups are considered.

Контактна інформація: Звягинцева Тетяна Дмитрівна —
зав. кафедрою гастроентерології ХМАПО, доктор медичних наук, професор.
м. Харків, пр. Московський, 197, р.т. (057) 738-81-96, e-mail: gastro@med.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 20.01.2022 р.