



Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра детских болезней ФПО

Муковісцидоз

Л.Н.Боярская
2015г.

МКБ-10 ЕЕ84.

- **Муковисцидóз** (кистозный (кистозный фиброз (кистозный фиброз) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией (кистозный фиброз) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена (кистозный фиброз) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора МУКОВИСЦИДОЗА (кистозный фиброз) —

В большинстве стран Европы и Северной Америки заболевают от 1:2000 до 1:4000 новорождённых. Распространённость муковисцидоза в Украине составляет 1:9000 новорождённых. Ежегодно в США - 2000, во Франции, Англии, Германии - от 500 до 800, а во всём мире - более 45 000 детей, больных муковисцидозом.

Код по МКБ-10

E84 Кистозный фиброз.

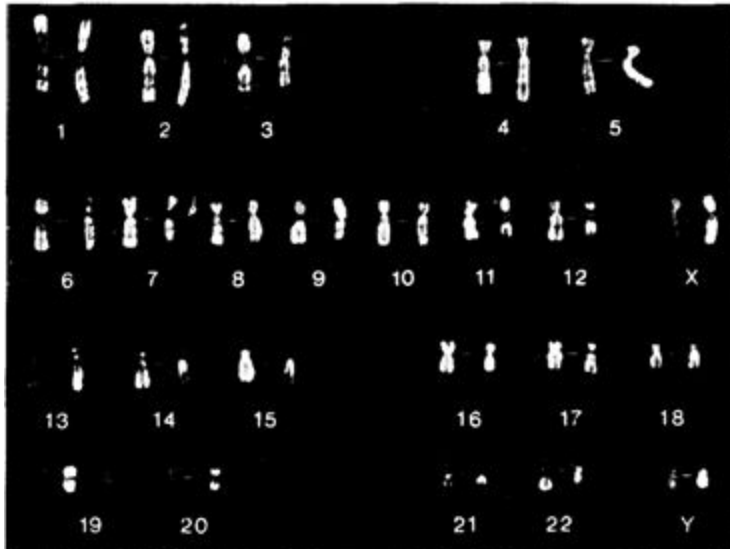
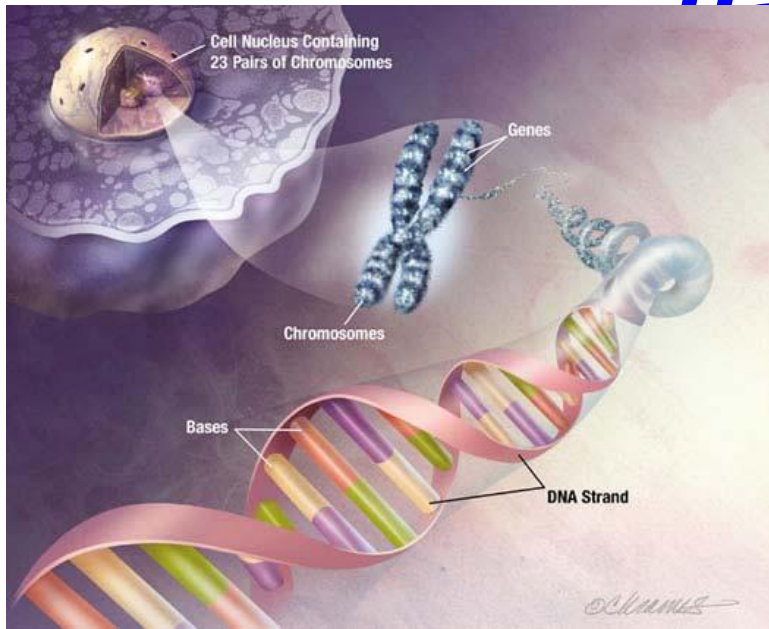
E84.0 Кистозный фиброз с лёгочными проявлениями.

E84.1 Кистозный фиброз с кишечными проявлениями.

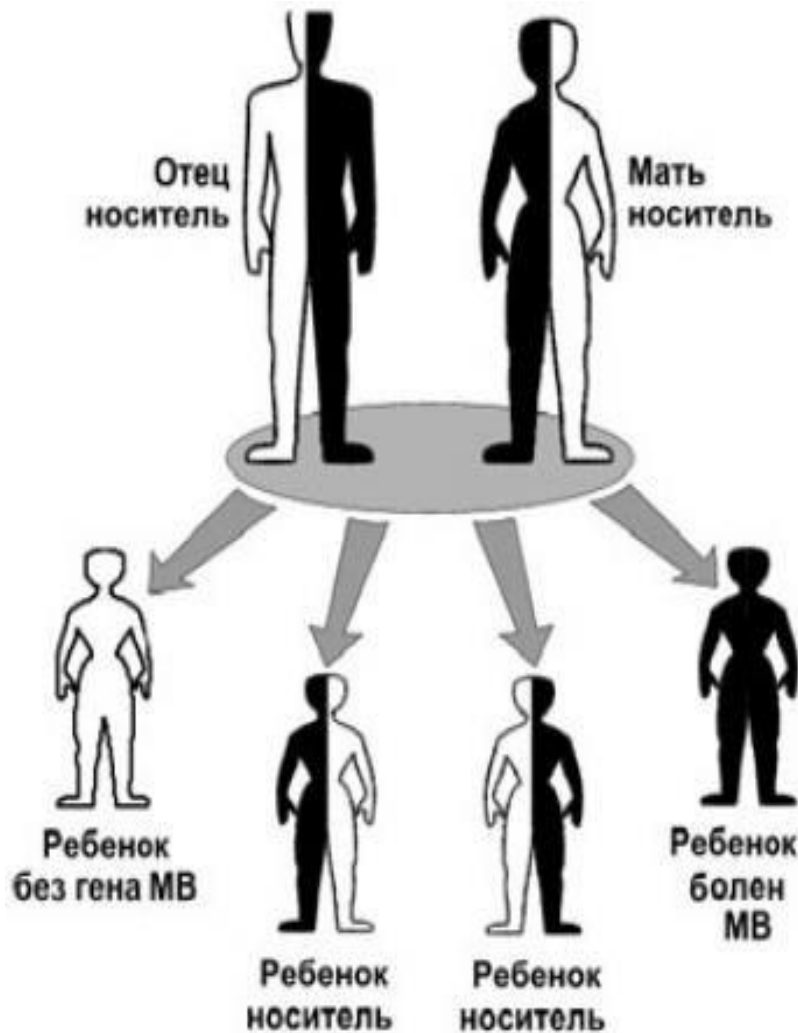
E84.8 Кистозный фиброз с другими проявлениями.

E84.9 Кистозный фиброз неуточнённый.

Этиология Этиология и патогенез

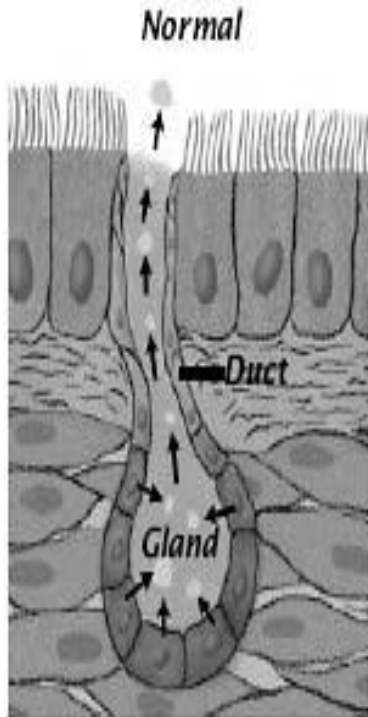


- В основе заболевания лежит генная мутация. Патологический ген локализуется в середине **длинного плеча 7-й хромосомы**.
- Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу
- Идентифицировано около 1000 мутаций гена муковисцидоза.

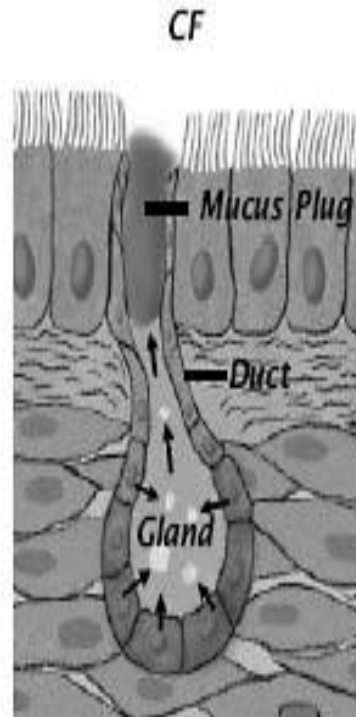


- Носители только одного дефектного гена (аллели) не болеют муковисцидозом. По данным исследований частота гетерозиготного носительства патологического гена равна 2—5 %.
- Если оба родителя гетерозиготные (являются носителями мутировавшего гена), то риск рождения больного муковисцидозом ребёнка составляет 25 %.

Lung Cells



In a healthy mucus gland, secretions exit the gland.



CF causes the gland to be plugged with mucus.

- 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: изменения в поджелудочной железе, органах дыхания,

При МВ с различной частотой и степенью тяжести поражаются железы трех типов

Железы первого типа обтурируются вязким или плотным эозинофильным веществом, к ним относятся

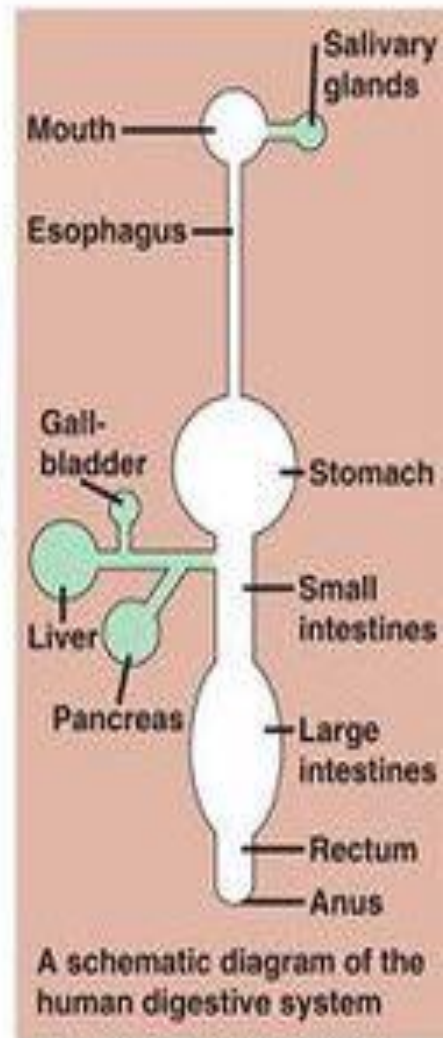
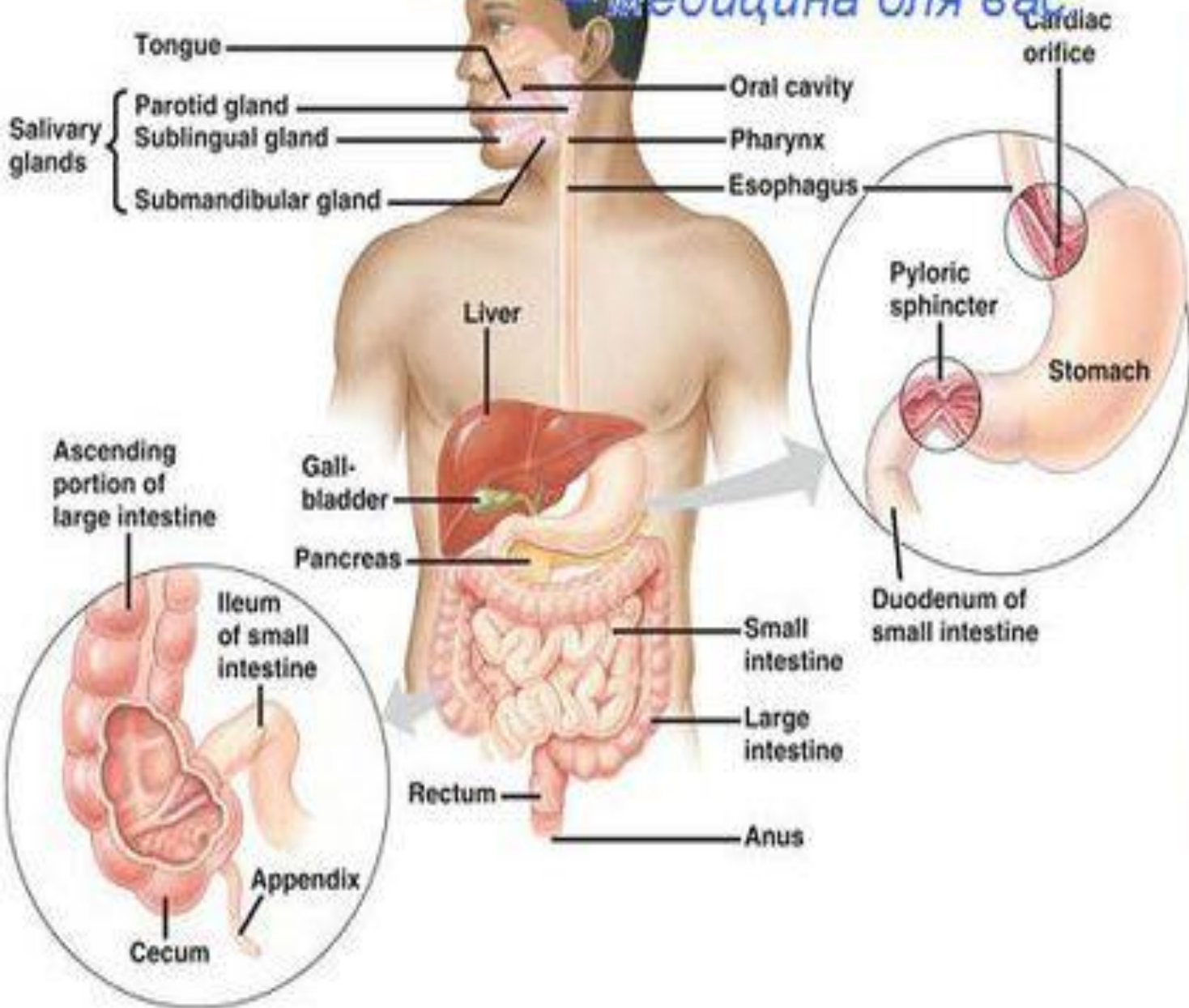
- поджелудочная железа,
- железы кишечника,
- внутрипеченочных желчных протоков,
- желчного пузыря,
- подчелюстных слюнных желез.

В железах второго типа возникают гистологические изменения, и они **образуют большее количество секрета**

- трахеобронхиальные и
- Бруннеровы железы.

Железы третьего типа имеют нормальное гистологическое строение, однако **секретируют избыточное количество Na и Cl**

- потовые,
- околоушные и
- мелкие слюнные железы).



Клиническая картина

- 70 % случаев муковисцидоза выявляются в течение первых 2 лет жизни ребёнка. С внедрением неонатального скрининга время выявления значительно сократилось.
- **Мекониевая непроходимость**
- У 30—40 % больных муковисцидоз диагностирован в первые дни жизни в виде мекониевой непроходимости
- У 30—40 % больных муковисцидоз диагностирован в первые дни жизни в виде мекониевой непроходимости. Данная форма заболевания обусловлена отсутствием трипсина
- У 30—40 % больных муковисцидоз диагностирован в форме

Meconium ileus является наиболее ранним проявлением муковисцидоза. Встречается в 5—16%. Еще в первые часы после рождения возникает картина кишечной непроходимости, вздутие живота, рвота и дегидратация. При перфорации наступает диффузный перитонит, покраснение кожи живота, повышение температуры и быстрое ухудшение общего состояния. При обзорной рентгенографии брюшной полости отмечаются газовые пузыри, а в середине живота, в месте закупорки кишки (дистальный отдел подвздошной кишки), наблюдается картина так наз. „матового стекла“. При ирригоскопии с помощью водорастворимого контрастного вещества устанавливается microcolon.

У 30—40 % больных муковисцидоз диагностирован в первые дни жизни в виде здорового новорождённого первородный кал

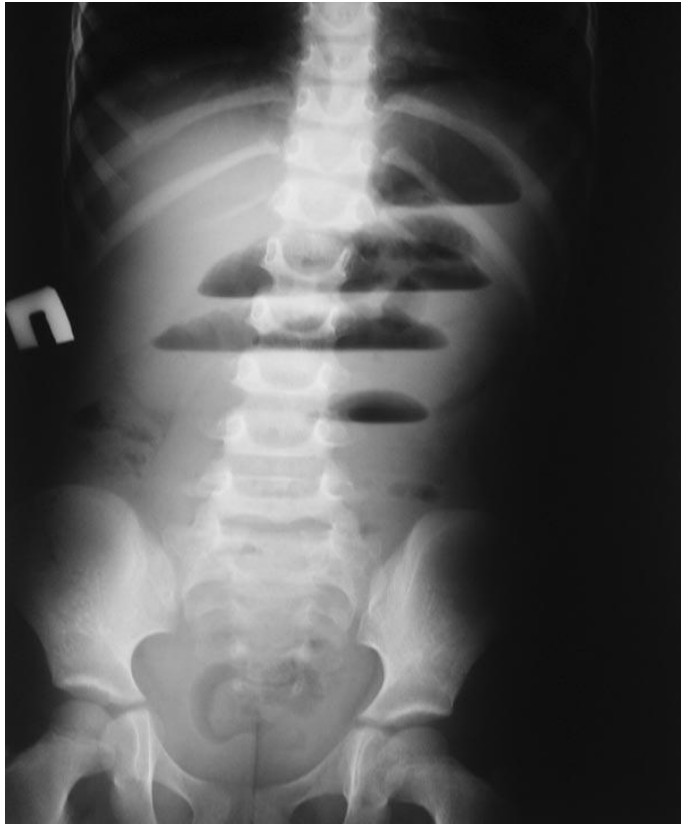


- У здорового новорождённого первородный кал отходит на первые, реже — вторые сутки после рождения.
- У больного ребёнка отсутствует выделение мекония. Для мекония при МВ характерно резкое снижение содержания воды и наличие нерасщепленных сывороточных белков, дисахаридов и лизосомальных ферментов
- **Мекониевый илеус** проявляется в течение первых 48 ч после рождения симптомами кишечной непроходимости при отсутствии признаков какого-либо другого заболевания.
- Ко второму дню жизни ребёнок становится беспокойным, живот вздут, отмечаются срыгивания Ко второму дню жизни ребёнок становится беспокойным, живот вздут, отмечаются срыгивания и рвота Ко второму дню жизни ребёнок становится беспокойным, живот вздут, отмечаются срыгивания и рвота с примесью жёлчи.

- 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



Мекониевая непроходимость



- Через 1—2 дня состояние новорождённого ухудшается: нарастают симптомы интоксикации Через 1—2 дня состояние новорождённого ухудшается: нарастают симптомы интоксикации и эксикоза.
- При объективном обследовании пациента отмечаются одышка При объективном обследовании пациента отмечаются одышка и тахикардия При объективном обследовании пациента отмечаются одышка и тахикардия, при перкуссии При объективном обследовании пациента отмечаются одышка и тахикардия, при перкуссии живота — тимпанит При объективном обследовании пациента отмечаются одышка и тахикардия

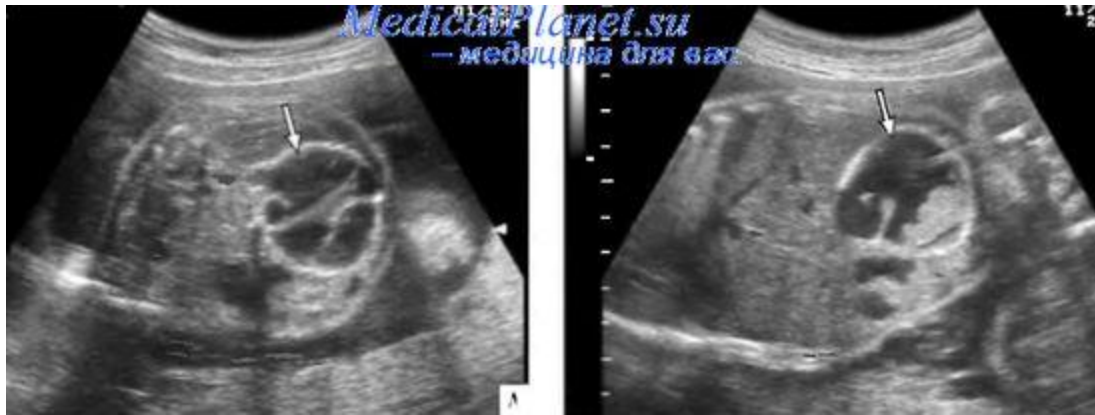
Мекониевая непроходимость кишечника. В кишечных петлях правой половины брюшной полости видны скопления уплотненных масс мекония с небольшими воздушными прослойками; кишечные петли выше скоплений значительно растянуты.



- **Мекониевая непроходимость кишечника.** Диаметр толстой кишки, заполненной контрастной массой, уменьшен вследствие отсутствия в ней мекония.



- Осложнением мекониевой непроходимости может быть перфорация кишечника. Осложнением мекониевой непроходимости может быть перфорация кишечника с развитием мекониевого перитонита.
- Кишечная непроходимость может развиваться и в более позднем возрасте



- Мекониевый перитонит (МП) - асептическая воспалительная реакция, возникающая в ответ на перфорацию кишечника и выход мекония в брюшную полость. Его частота составляет 0,29-0,33 на 10 000 живоворожденных. В некоторых случаях происходит спонтанная регрессия воспалительного процесса и восстановление целостности кишки, после рождения клиническая картина заболевания отсутствует, поэтому истинная частота МП в настоящее время достоверно неизвестна.

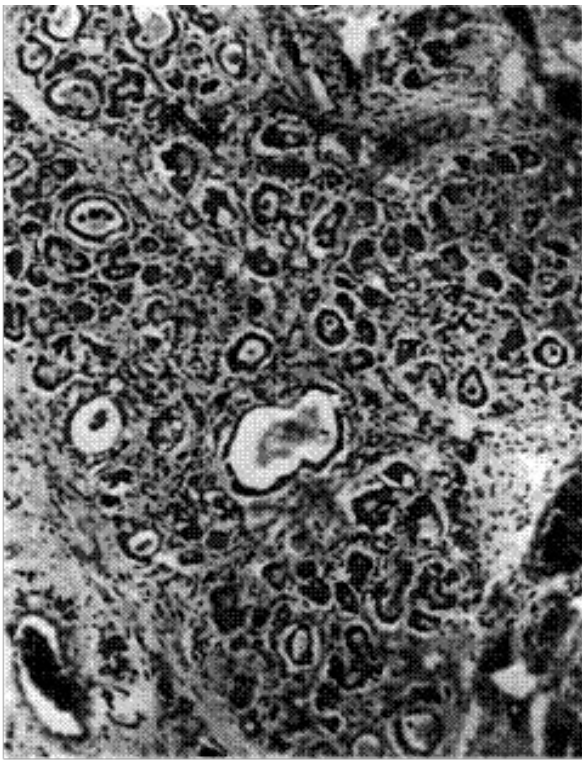
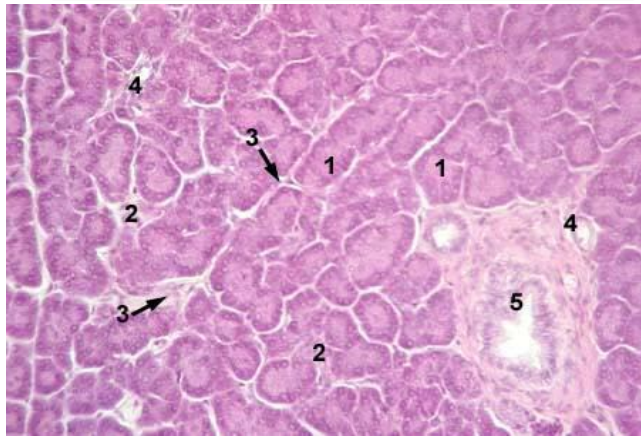
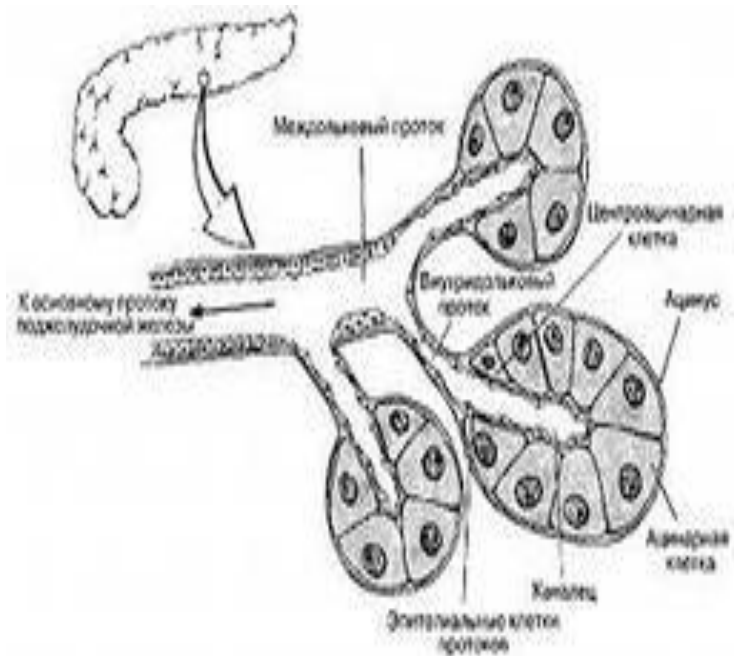


Рис. 4.24. Патогистологическая картина поджелудочной железы (кисты и расширенные протоки).



Поджелудочная железа в норме

- Выделение вязкого секрета экзокринными железами приводит к затруднению оттока и застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией приводит к затруднению оттока и застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани и развитием прогрессирующего фиброза.
- Активность ферментов Активность ферментов кишечника и поджелудочной железы значительно снижена.
- Наряду с формированием склероза Наряду с



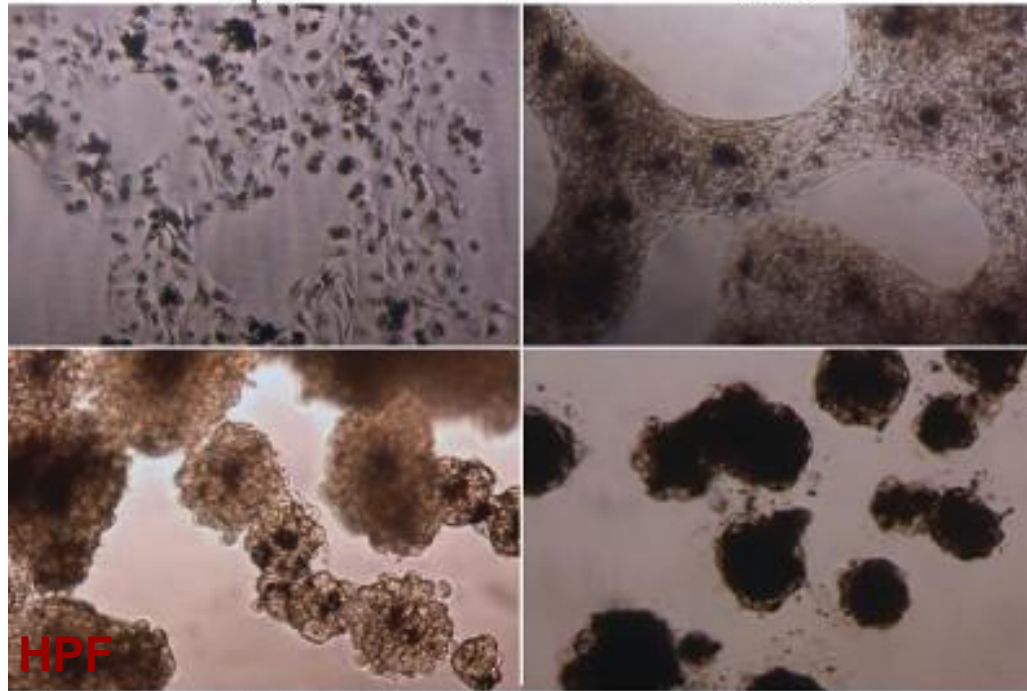
- **Дисфункция поджелудочной железы вторична и обусловлена закупоркой выводных протоков и ацинусов вязким секретом.**
- У больных муковисцидозом происходит снижение секреции поджелудочной железой натрия, калия, хлоридов и воды.
- Уменьшение секреции бикарбонатов приводит к инактивации панкреатических энзимов и преципитации желчных солей на поверхности кишки.

- При муковисцидозе обнаружено снижение жирных кислот не только в крови, но и в тканях (печени, легких, сердце).
- В наибольшей степени страдает переваривание жиров за счет снижения уровня панкреатической липазы.
- Дефицит трипсина и химотрипсина определяют нарушение всасывания белка.
- При этом обнаружено снижение активности энтерокиназы, выполняющей основную роль в превращении трипсиногена, химотрипсина и прокарбонептидазы в их активные формы.

Изменение в бронхах и легких

EpiC

SMC



HPF

PEC

- Фибробласты больных муковисцидозом продуцируют [цилиарный фактор](#), фактор Спока или М-фактор, вещество, вызывающее нарушение ритма движения ресничек мерцательного эпителия, относимых к мукоцилиарному механизму очищения дыхательных путей..

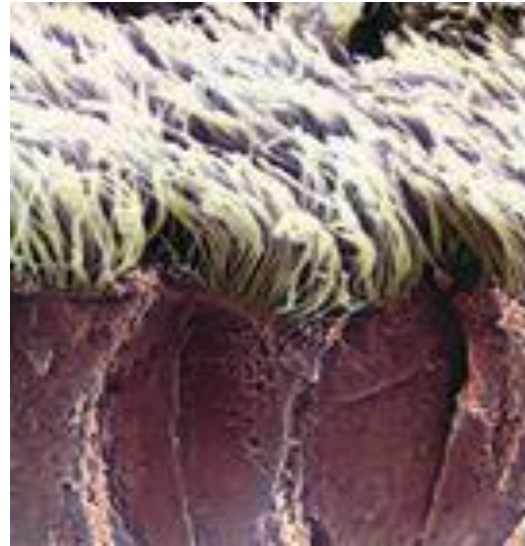
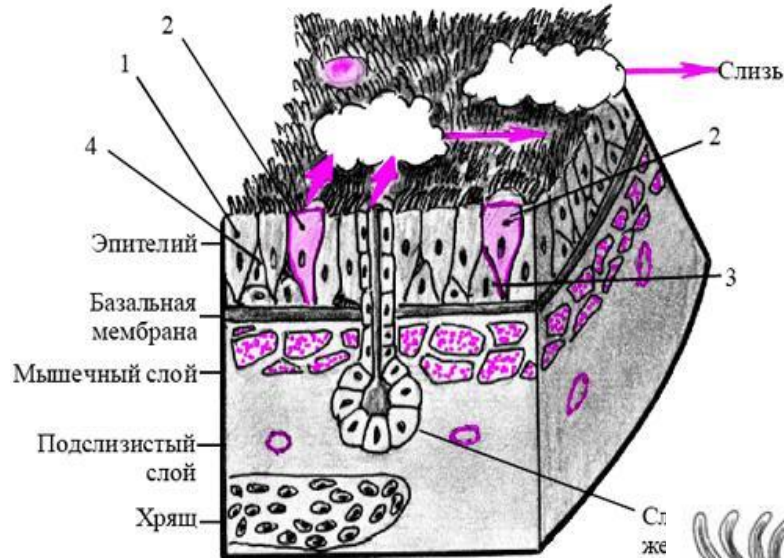
EpiC-’эпителиальные клетки

SMS- кл.гладкой мускулатуры

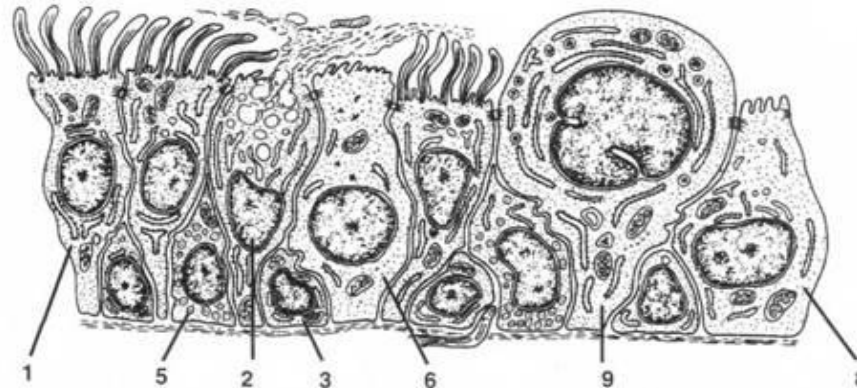
HPF - фибробласты

PEC – эндотелиальные клетки
бронхов

Очищение дыхательных путей от слизи



Ворсинчатый эпителий под электронным микроскопом



Реснитчатые клетки: содержат примерно по 250 ресничек;

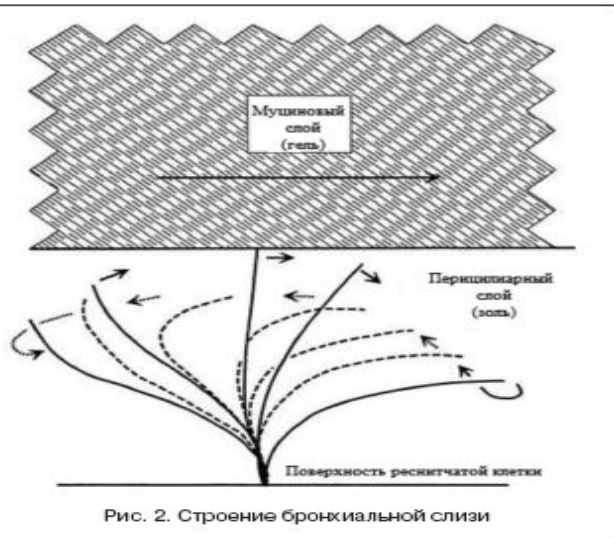


Рис. 2. Строение бронхиальной слизи

Цилиарный фактор при муковисцидозе нарушает работу реснитчатого эпителия, что приводит к накоплению и задержке слизи в дыхательных путях

Бронхолёгочная форма встречается у 15—20% всех больных муковисцидозом

- В момент рождения легкие у больных гистологически нормальны. Поражение развивается позже, что связано с формированием диффузной обструкции мелких дыхательных путей патологически вязкой слизью.
- Обструкция и последующее инфицирование приводит к появлению слизисто-гнойных пробок и началу бронхоолита. Изменения бронхов доминируют над изменениями паренхимы, в связи с чем эмфизема обычно выражена слабо. Бронхолёгочная форма обусловлена гиперпродукцией вязкого секрета в бронхолёгочной системе.
- Первые клинические проявления отмечаются на фоне перенесённой острой респираторной инфекции. Вязкий секрет приводит к обструктивному синдрому, присоединению вторичной инфекции.



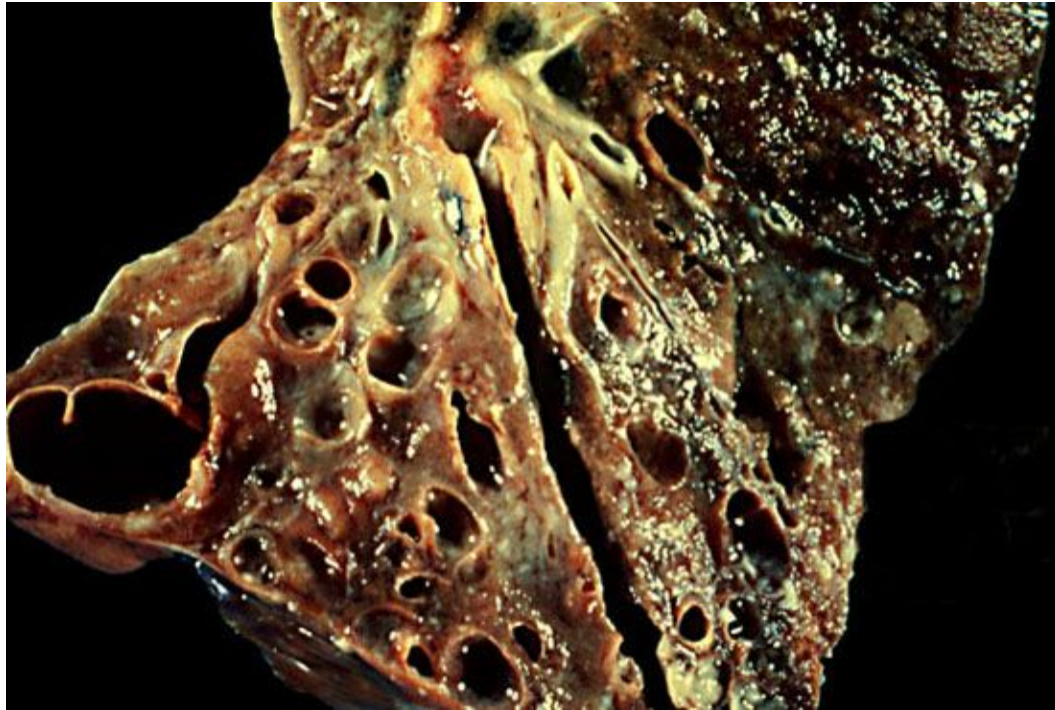
- Первыми симптомами бронхолёгочной формы муковисцидоза являются вялость, бледность кожных покровов, недостаточная прибавка массы тела при удовлетворительном аппетите.
- При тяжёлом течении с первых дней жизни у больного появляется покашливание, которое постепенно усиливается и приобретает коклюшеподобный характер.
- Кашель сопровождается отделением густой [мокроты](#), которая при наслоении бактериальной флоры становится впоследствии слизисто-гнойной.



Патологические изменения в лёгких Патологические изменения в лёгких характеризуются признаками хронического бронхита Патологические изменения в лёгких характеризуются признаками хронического бронхита с развитием бронхоэктазов 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 Нередкой находкой являются ателектазы и участки эмфиземы.

Легкое при муковисцидозе



**Патогистологическая картина
легкого при муковисцидозе
(бронхоэктазы со слизистым
воспалительным экссудатом в
просвете**

Тяжесть течения муковисцидоза принято оценивать в большинстве случаев характером и



- **Повышенная вязкость бронхиального секрета приводит к развитию мукостаза и закупорке мелких бронхов.
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.
У детей раннего возраста в патологический процесс быстро вовлекается паренхима лёгкого.

- К вторичным изменениям относятся бронхоэктазы, эмфизема, пневмосклероз, лёгочное сердце. В бронхиальном содержимом в основном выявляются синегнойная палочка, золотистый стафилококк и гемофильная палочка, нередко в ассоциации. Флора часто устойчива к антибиотикам. Дети умирают от тяжёлой дыхательной и сердечной недостаточности.

Легочное сердце



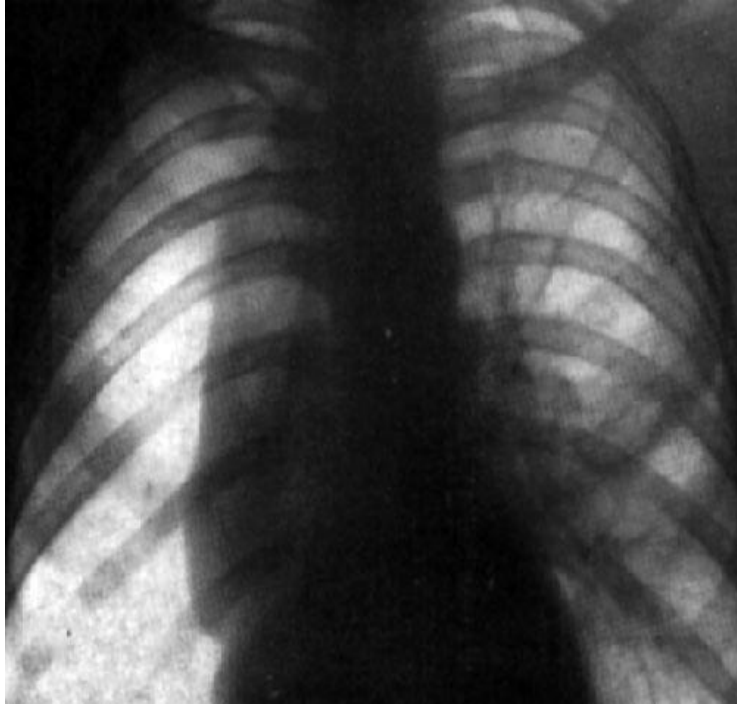
- Хроническое легочное сердце, легочно-сердечный синдром, легочно-сердечная недостаточность — все эти термины обозначают одно патологическое состояние, связанное с поражением правых отделов сердца и развитием в конечном итоге недостаточности правого желудочка.

Легочное сердце



- Тяжевидные тени не всегда бывают обусловлены только кровеносными сосудами; также и лимфатический, и бронхомуральный застой способствуют богатству легочного рисунка. Неострость рисунка, как бы его размазанность, обуславливает частично капиллярный застой, преимущественно отек межтканевых пространств и межуточной ткани, альвеолярный отек, периваскулярный, перибронхиальный, плевральный и междолевой плевральный лимфатический застой.

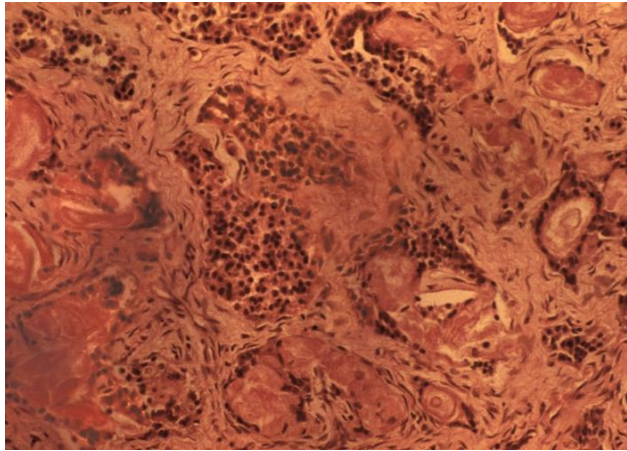
- При усилении капиллярной проницаемости из кровяного русла выходят также и красные кровяные тельца и возникают альвеолярные геморрагии, что клинически может проявиться примесью крови к пенистой отечной жидкости, видимой в глотке или на мокроте.



- Редкими осложнениями при муковисцидозе являются пневмо-Редкими осложнениями при муковисцидозе являются пневмо- и пиопневмотораксРедкими осложнениями при муковисцидозе являются пневмо- и пиопневмоторакс, лёгочное кровотечение.
- В более старшем возрасте, бронхолёгочная патология проявляется медленно прогрессирующим

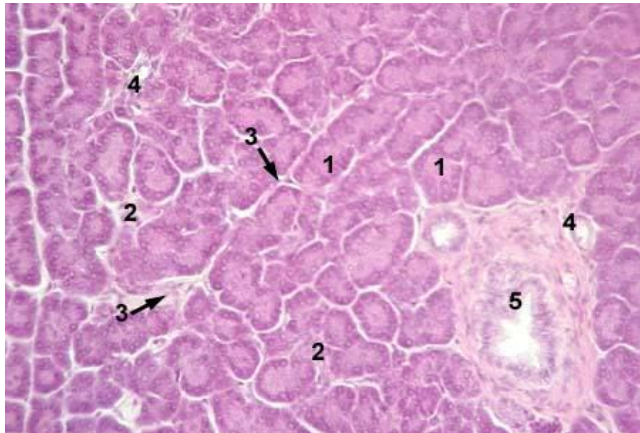
Стадии патологических изменений бронхолёгочной системы

- **1 стадия** — стадия непостоянных функциональных изменений, . Продолжительность данной стадии может составлять до **10 лет**.
- **2 стадия** — стадия развития хронического бронхита,. Продолжительность данной стадии может составлять **от 2 до 15 лет**.
- **3 стадия** — стадия прогрессирования бронхолёгочного процесса с развитием осложнений. («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

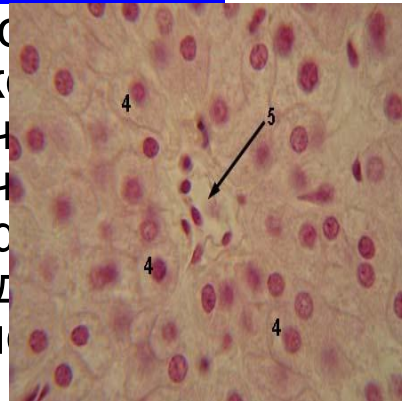


Диффузный панкреатифиброз при муковисцидозе

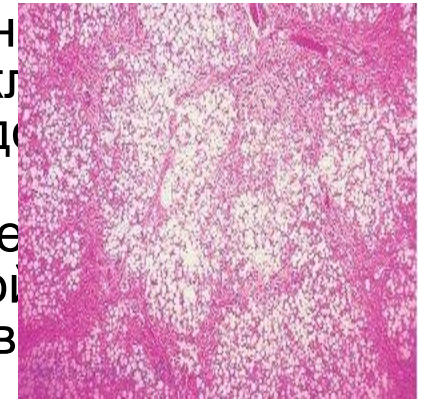
- В поджелудочной железе выявляется диффузный фиброз, утолщение междольковых соединительнотканых прослоек, кистозные изменения мелких и средних протоков.
- В печени отмечается очаговая или диффузная **жировая** В печени отмечается очаговая или диффузная жировая и **белковая дистрофия** В печени отмечается очаговая или диффузная жировая и белковая дистрофия клеток печени, желчные стазы в междольковых желчных протоках, лимфогистиоцитарные **инфильтраты** В печени отмечается



Поджелудочная железа в норме



В норме



При муковисцидозе

Печень
 очаг
 белк
 желч
 желч
 лимс
 межд
 тран

ЗН
 КЛ
 (Д
 ые
 ЮИ
 ЗВ

Клинические формы муковисцидоза:

- Преимущественно лёгочная форма (респираторная, бронхолёгочная);
- Преимущественно кишечная форма;
- Смешанная форма с одновременным поражением желудочно-кишечного тракта и органов дыхания;
- Мекониевая непроходимость кишечника;
- Атипичные и стертые формы (отечно-анемическая, цирротическая и др.).

***Смешанная (лёгочно-кишечная) форма
— наиболее распространённая (65—
75% всех больных муковисцидозом***

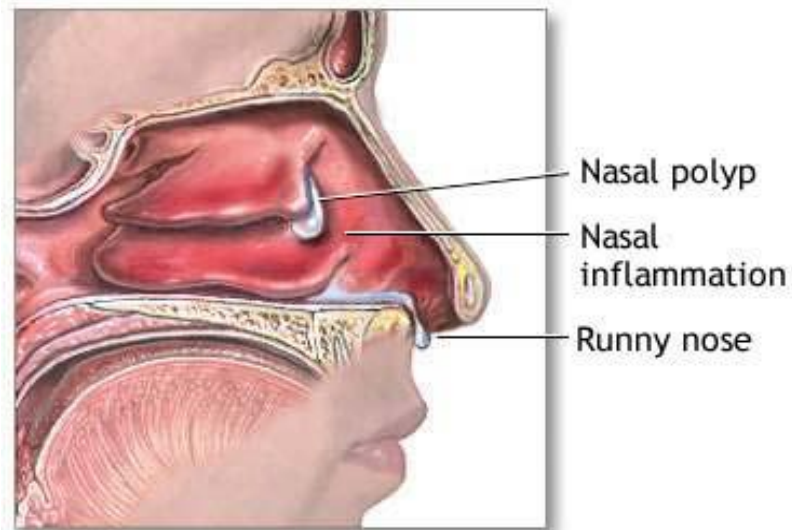
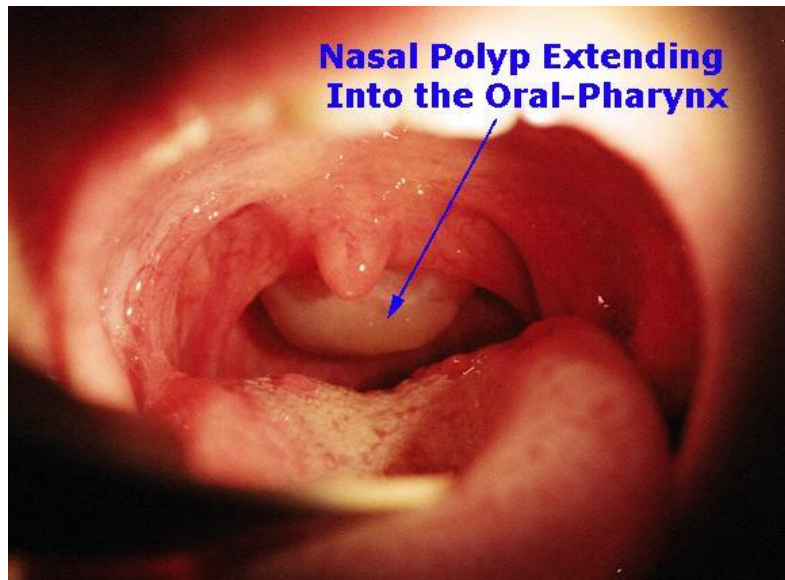
- При этом варианте клинической картины отмечается сочетание кишечных и бронхолёгочных симптомов разной выраженности.



- У больных может развиваться токсикоз и даже клиника шока У больных может развиваться токсикоз и даже клиника шока на фоне заболеваний, протекающих с высокой температурой тела, или в жаркое время года при значительной потере натрия У больных может развиваться токсикоз и даже клиника шока на фоне заболеваний, протекающих с высокой температурой тела, или в жаркое время года при значительной потере натрия и хлора У больных может развиваться токсикоз и даже клиника шока на фоне заболеваний, протекающих с



- Симптом барабанных палочек Симптом барабанных палочек и часовых стекол при муковисцидозе.
- При этом в клинической картине обращает на себя внимание внешний вид больного: бледная кожа с землистым оттенком, акроцианоз, общий цианоз При этом 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



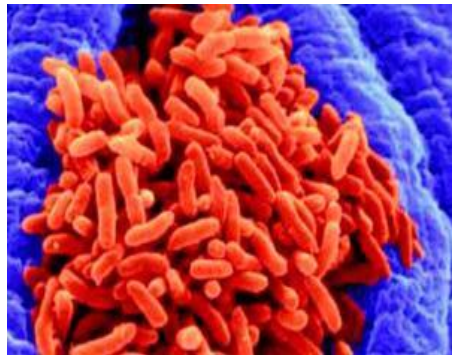
ADAM.

- При длительном течении заболевания в патологический процесс вовлекается носоглотка: синусит При длительном течении заболевания в патологический процесс вовлекается носоглотка: синусит, аденоидные вегетации При длительном течении заболевания в патологический процесс вовлекается носоглотка: синусит, аденоидные



Больному 6 лет

- При [бронхографии](#) При бронхографии отмечается наличие каплевидных [бронхоэктазов](#) При бронхографии отмечается наличие каплевидных бронхоэктазов, отклонений бронхов и уменьшение числа мелких разветвлений, бронхи 3—6-го порядка в виде [чётков](#) При бронхографии отмечается наличие каплевидных бронхоэктазов, отклонений бронхов и уменьшение



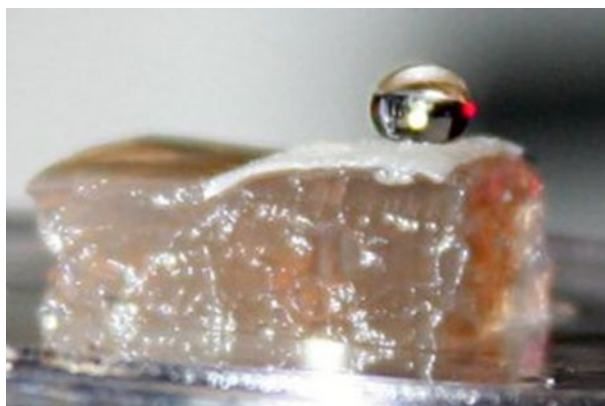
- Микробиологическое исследование мокроты у больных муковисцидозом позволяет выделить **золотистый стафилококк**, **гемофильную** и **синегнойную палочки**.
- Наличие синегнойной палочки в мокроте является прогностически неблагоприятным признаком для пациента



При муковисцидозе происходит колонизация дыхательных путей синегнойной палочкой, продуцирующей альгинат, который покрывает пленкой колонии микробов и делает их недоступными для анти-синегнойных антибиотиков и иммунных факторов защиты – нейтрофилов, интерлейкинов, иммуноглобулинов.

.

-Микроорганизмы, заключенные в эту биопленку, гликокаликс, обладают совершенно другими свойствами. антибиотикорезистентности, метаболизма, и они могут серьезно влиять и на метаболические процессы в организме человека, в котором они живут.



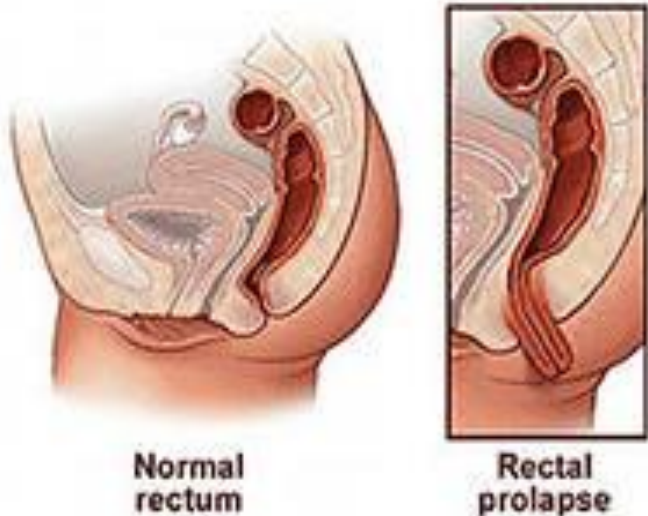
Биопленка, может быть наиболее водоотталкивающим естественным материалом в природе.

Кишечная форма

- Клиническая симптоматика **кишечной формы** обусловлена секреторной недостаточностью желудочно-кишечного тракта что особенно ярко выражено после перевода ребёнка на искусственное вскармливание или прикорм и проявляется недостаточным расщеплением и всасыванием белков обусловлена секреторной недостаточностью желудочно-кишечного тракта что особенно ярко выражено после перевода ребёнка на искусственное вскармливание или прикорм и проявляется недостаточным расщеплением и всасыванием белков, жиров обусловлена секреторной недостаточностью желудочно-кишечного тракта что 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,



Прямую кишку после каждого выпадения следует сразу же вправить



- Нередко отмечается выпадение прямой кишки (у 10—20 % больных).
- Больные предъявляют жалобы на сухость во рту, что обусловлено высокой вязкостью слюны. С трудом пережевывают сухую пищу, а во время еды употребляют значительное количество жидкости.

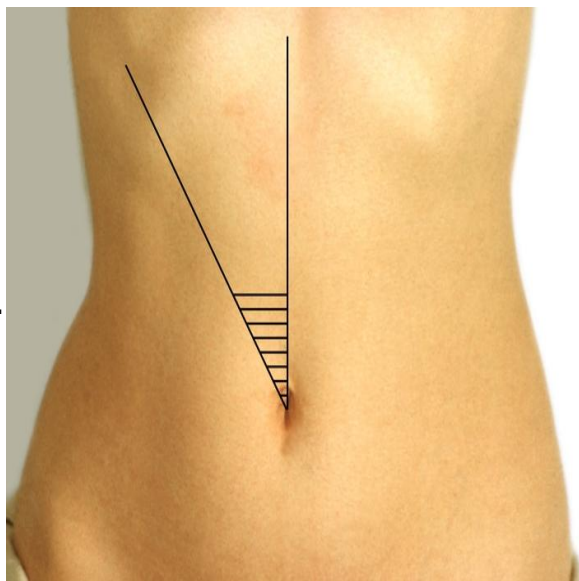


- Аппетит Аппетит в первые месяцы сохранен или даже повышен, но вследствие нарушения процессов пищеварения у больных быстро развивается гипотрофия Аппетит в первые месяцы сохранен или даже повышен, но вследствие нарушения процессов

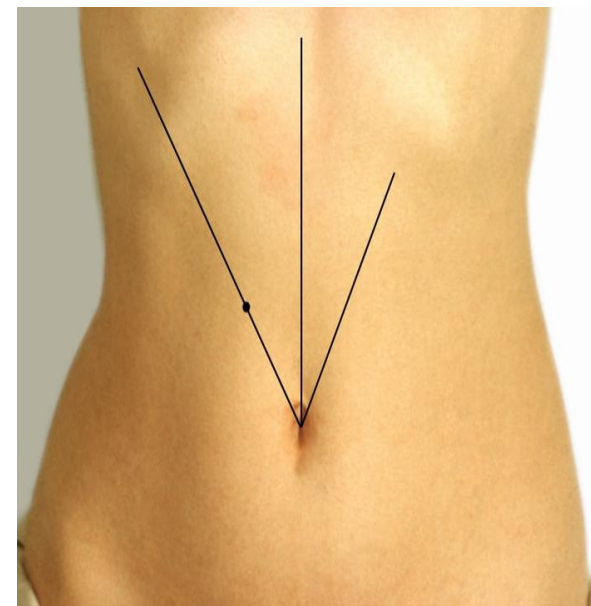
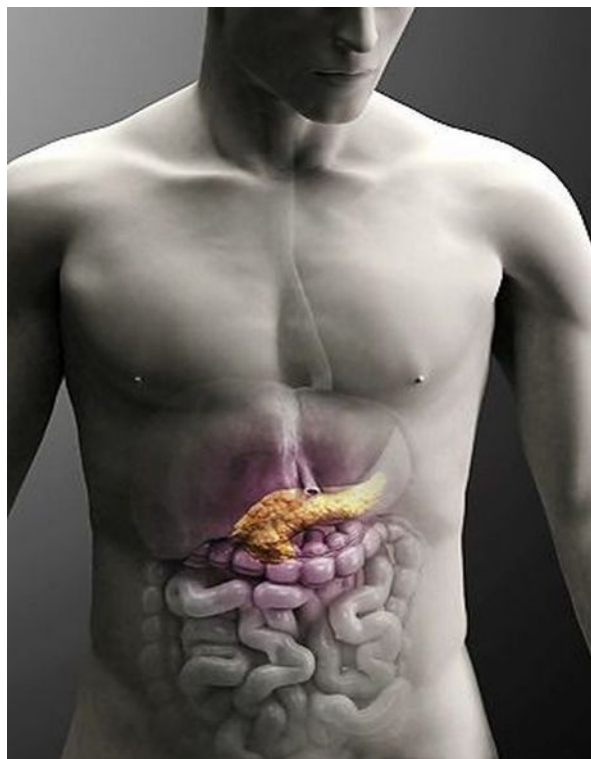


- Больные предъявляют жалобы на боли в животе различного характера: схваткообразные — при [метеоризме](#) Больные предъявляют жалобы на боли в животе различного характера: схваткообразные — при метеоризме, мышечные — после приступа [кашля](#) Больные предъявляют жалобы на боли в животе различного характера: схваткообразные — при метеоризме, мышечные — после приступа кашля, боли в правом подреберье — при наличии [правожелудочковой недостаточности](#),
- боли в эпигастральной

Ориентиры, используемые при пальпации поджелудочной железы



Зона Шоффара



Точка Дежардена.

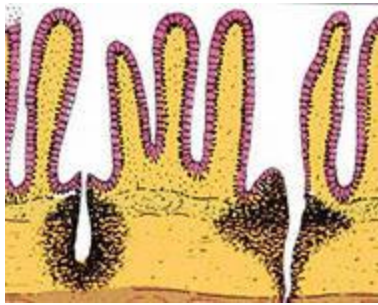
Патогенез абдоминального синдрома при муковисцидозе



Осложнения секреторной недостаточности при муковисцидозе



- Недостаточная выработка бикарбонатов приводит к нарушению нейтрализации желудочного сока, что может стать причиной развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или язвенного процесса в тонком кишечнике.





Осложнения

Острая почечная недостаточность (ОПН)

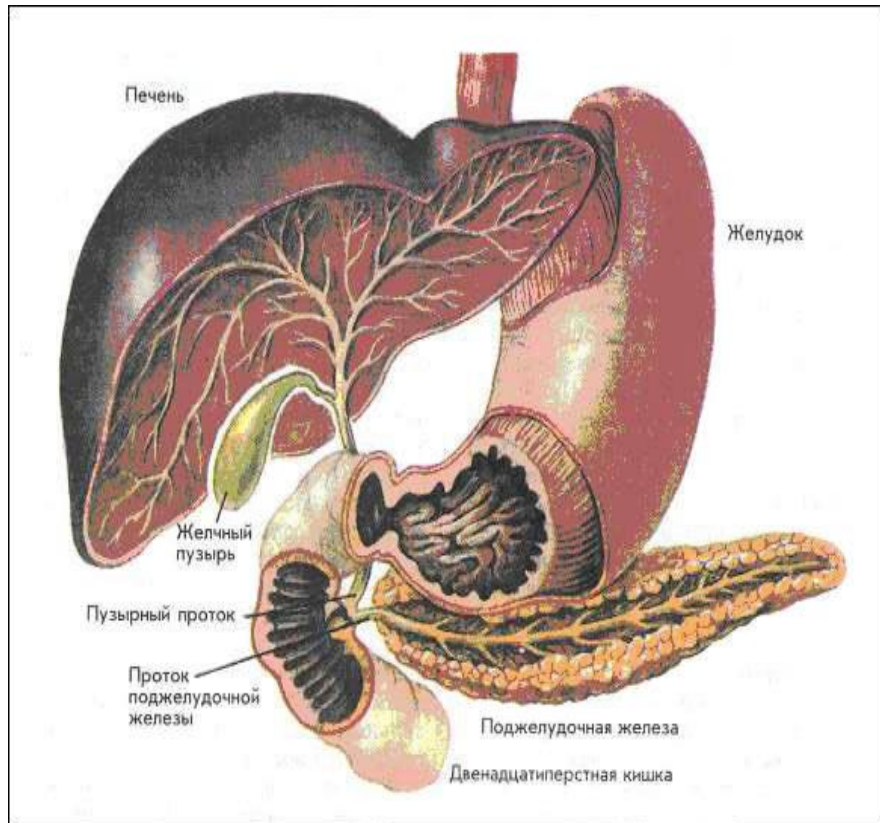
Хроническая почечная недостаточность (ХПН)

Некротический папиллит (некроз почечных сосочков)

Паранефрит (воспаление околопочечной клетчатки)

Уросепсис (заражение крови)

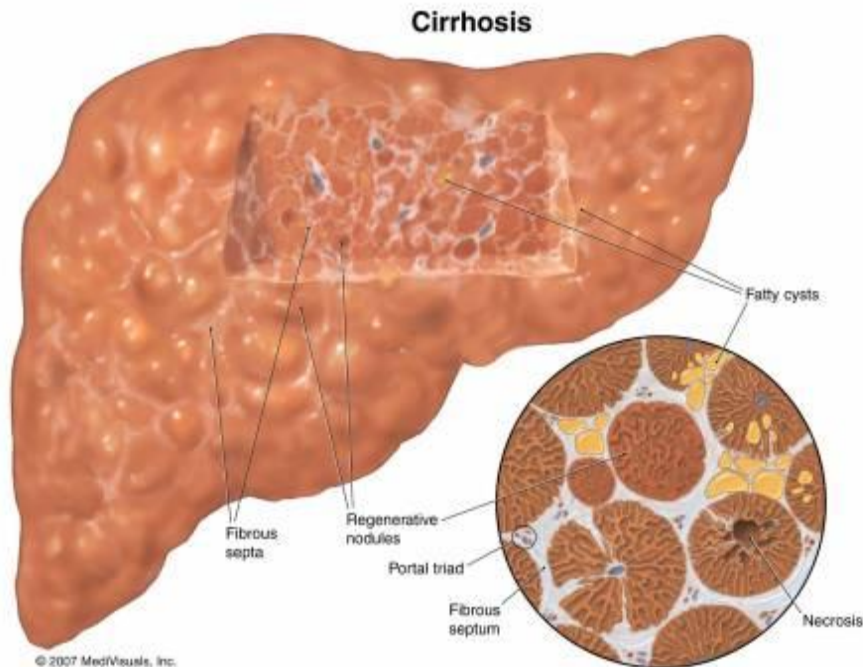
- Осложнениями кишечной формы муковисцидоза могут быть вторичная дисахаридазная недостаточность,
- кишечная непроходимость,
- вторичный пиелонефрит вторичный пиелонефрит и мочекаменная болезнь



- латентно протекающий сахарный диабет латентно протекающий сахарный диабет при поражении инсулярного аппарата поджелудочной железы.
- Нарушение белкового обмена Нарушение белкового обмена приводит к гипопротеинемии, что становится причиной развития в некоторых случаях у детей грудного возраста отечного синдрома.
- В 2-8% случаев при муковисцидозе возможно развитие сахарного диабета в результате поражения поджелудочной железы.
- У 3 % детей больных муковисцидозом развивается желчекаменная болезнь У 3 % детей больных



Холестаз при муковисцидозе



- Гепатомегалия Гепатомегалия (увеличение печени) обусловлена холестазом Гепатомегалия (увеличение печени) обусловлена холестазом. При билиарном циррозе Гепатомегалия (увеличение печени) обусловлена холестазом. При билиарном циррозе в клинической картине можно наблюдать желтуху Гепатомегалия (увеличение печени) обусловлена

Смешанная форма

- Смешанная форма муковисцидоза является наиболее тяжёлой и включает клинические симптомы как лёгочной, так и кишечной форм.
- 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

- Клиническая картина муковисцидоза отличается значительным полиморфизмом, что и определяет варианты течения заболевания.
- Учитывая полиморфизм клинических проявлений муковисцидоза, тяжесть течения принято оценивать в большинстве случаев характером и степенью поражения бронхолёгочной системы.

Клинические проявления, требующие исключения муковисцидоза

В грудном возрасте

- Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка
Повторные пневмонии
- Мекониальный илеус
- Отставание в физическом развитии
- Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул
Хроническая диарея
- Выпадение прямой кишки
- Затяжная неонатальная желтуха
- Солёный вкус кожи
- Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде
Хроническая гипoeлектролитемия
- Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями
Гипопроотеинемия / отеки

У детей дошкольного возраста

- Стойкий кашель с или без гнойной мокроты
- Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка
- Отставание в весе и росте
- Выпадение прямой кишки
- Инвагинация.
- Хроническая диарея.
- Симптом «барабанных палочек».
- Кристаллы соли на коже.
- Гипотоническая дегидратация.
- Гипоэлектролитемия и метаболический алкалоз
- Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени.

У детей школьного возраста

- Хронические респираторные симптомы неясной этиологии
- *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте
- Хронический синусит Назальный полипоз
- Бронхоэктазы Симптом “барабанных палочек”
- Хроническая диарея
- Синдром дистальной интестинальной обструкции
- Панкреатит
- Выпадение прямой кишки
- Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами
- Гепатомегалия
- Заболевание печени неясной этиологии

Лабораторная диагностика муковисцидоза

Потовая проба

- Потовая проба - наиболее специфичный диагностический тест муковисцидоза. По стандартной методике пробу пота берут после предварительного проведения ионофореза с пилокарпином на исследуемом участке кожи. Концентрация хлорида натрия в секрете потовых желёз в норме не превышает 40 ммоль/л. Результат проведения потовой пробы считают положительным, если концентрация хлорида натрия в исследуемом образце превышает 60 ммоль/л.

Потовую пробу следует провести повторно, если первая потовая проба:

- положительная;
 - сомнительная;
 - отрицательная, но клинические проявления позволяют с высокой вероятностью предполагать наличие муковисцидоза
-
- Для окончательной постановки диагноза необходимо получить положительные результаты при проведении 2-3 потовых проб.



Причины ложноотрицательных результатов потовой пробы

- проведение потовой пробы у новорождённых;
- технические ошибки медперсонала, допущенными при проведении пробы,
- взятие образцов пота у пациентов с гипопроотеинемическими отёками или гипопроотеинемией (у пациентов с муковисцидозом потовая проба становится положительной после исчезновения отёков);
- проведение пробы на фоне лечения пациента клоксациллином



- Для проведения потовой пробы успешно применяют две системы, позволяющие измерить электрическую проводимость пота.
- Система для сбора и анализа пота «Макродакт» в комплексе с потовым анализатором Sweat-Chek фирмы «Вескор» (США) позволяет провести потовую пробу вне лаборатории, время сбора пота составляет 30 мин, успешно применяется у детей с первых месяцев жизни.

Sanasol SM-01 (Sanasol Meditechnika, Венгрия)

Основным методом диагностики является проведение
ПОТОВОГО ТЕСТА.



Копрологическое исследование



- Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, выражающаяся в крайне низкой активности или полном отсутствии панкреатических ферментов (липазы, амилазы и трипсина) в двенадцатиперстной кишке, характерна для абсолютного большинства больных муковисцидозом.
- При этом в ходе простого копрологического исследования можно обнаружить выраженную стеаторею (вплоть до обнаружения в кале капель нейтрального жира).

Определение *концентрации эластазы-1 в кале.*

- «Золотым стандартом» определения степени недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы при муковисцидозе, не зависящим от проводимой заместительной терапии панкреатическими ферментами, считают определение *концентрации эластазы-1 в кале.*



пластиковый
контейнер

Определение концентрации эластазы-1 в кале.



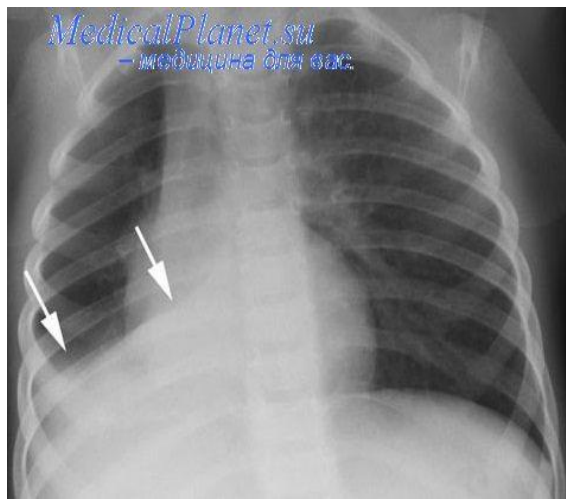
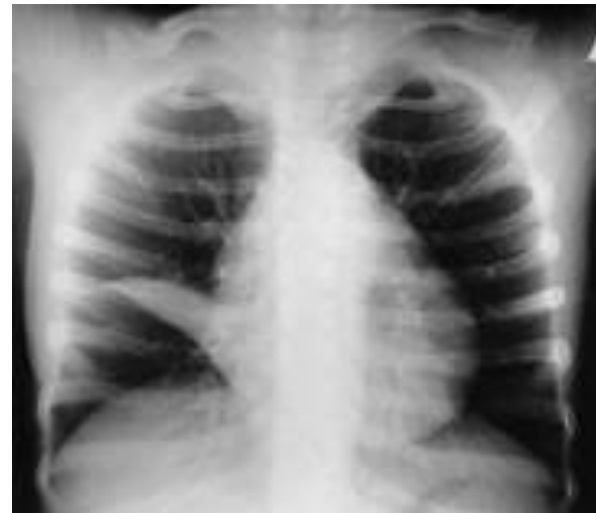
- В норме содержание этого фермента превышает 500 мкг/г пробы. Специфичность этого метода составляет 100%, чувствительность для определения степени недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у пациентов с муковисцидозом - 93%, а для постановки диагноза муковисцидоза - 87%.

Определение концентрации эластазы-1 в кале.



- Снижение концентрации эластазы-1 служит показанием к назначению заместительной ферментной терапии у пациентов с муковисцидозом и может помочь в подборе дозировки ферментов

Инструментальные исследования



графия

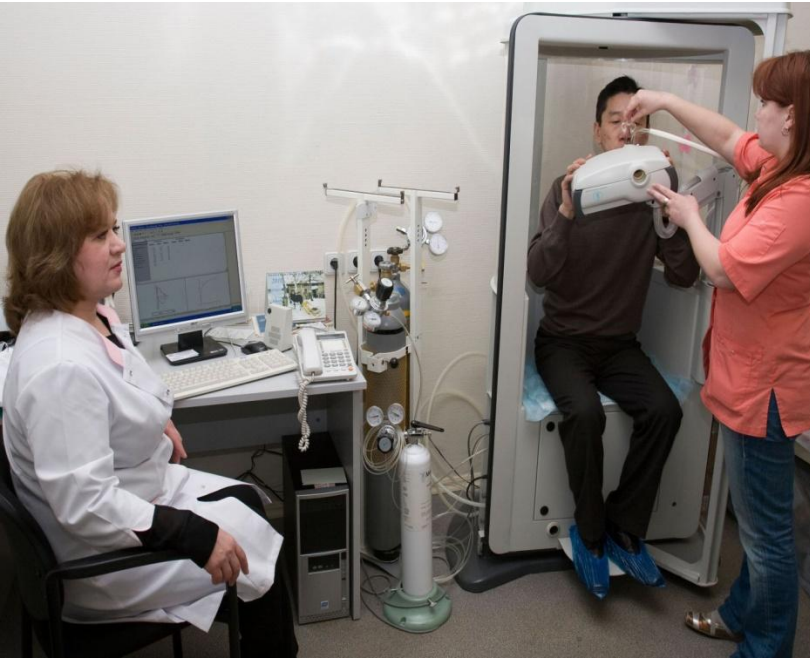


Исследование функции внешнего дыхания

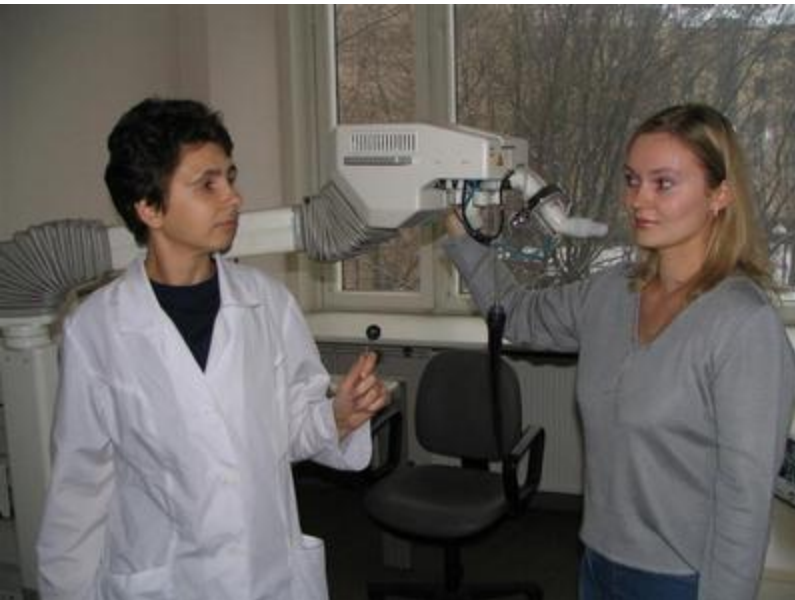


- ФВД - один из основных критериев тяжести поражения дыхательной системы. У больных муковисцидозом её используют и как ранний объективный критерий оценки эффективности лечения.
- У детей старше 5-8 лет исследование ФВД имеет значительно большую диагностическую ценность. Исследование ФВД позволяет определить реакцию бронхов на бронходилататоры и выявить больных, которым назначение данных препаратов будет целесообразно.

Исследование функции внешнего дыхания



- У детей с муковисцидозом иногда появляется гиперреактивность бронхов. По мере прогрессирования хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолёгочной системе снижается объём форсированного выдоха за 1 с, жизненная ёмкость лёгких и форсированная жизненная ёмкость лёгких.
- Деструкция паренхимы лёгких и нарастание рестриктивных расстройств приводят к резкому снижению этих показателей на поздних стадиях заболевания.



Измерение разности назальных потенциалов



- Это информативный метод дополнительной диагностики муковисцидоза у детей старше 6-7 лет и взрослых. Он направлен на выявление основного дефекта, обуславливающего развитие муковисцидоза.
- Суть метода состоит в измерении разности биоэлектрического потенциала слизистой оболочки носа и кожи предплечья. Показатели разности потенциалов у здоровых людей варьируют от -5 до -40 мВ, у больных муковисцидозом - от -40 до -90 мВ.

Генетический анализ



- Проведение генетических тестов на все известные мутации (обнаружено уже более 1000 мутаций, обуславливающих развитие муковисцидоза) нецелесообразно из-за слишком высокой стоимости каждого исследования.
- При исключении 10 наиболее часто встречающихся в данном регионе мутаций вероятность наличия муковисцидоза у данного пациента значительно снижается.



Пренатальная диагностика

- Семье больного МВ (ребенку с МВ, а также обоим родителям) необходимо еще до планирования беременности провести ДНК-диагностику и проконсультироваться у врача-генетика для получения заключения об информативности пренатальной диагностики МВ в данной семье.
- При возникновении каждой новой беременности семье необходимо сразу же (не позднее 8 недели беременности) обратиться в центр дородовой диагностики, где на строго определённых сроках беременности врач-генетик проводит либо генетическую (8-12 неделя беременности), либо биохимическую (18-20 неделя беременности) диагностику муковисцидоза у плода.

Пренатальная диагностика

Вероятность повторного рождения больного муковисцидозом ребёнка **достаточно высока - 25%**. ДНК-диагностика позволяет выявить это заболевание ещё на этапе внутриутробного периода.



- Решение о сохранении или прерывании беременности принимает семья, однако до наступления беременности следует провести **ДНК-диагностику всем её членам** (ребёнку с муковисцидозом, а также обоим родителям) и проконсультироваться у врача-генетика.
- При возникновении каждой новой беременности семье следует обратиться в центр дородовой диагностики **не позднее восьмой недели беременности**.
-



- Тест-система «Муковисцидоз-БиоЧип», позволяет проводить одновременно анализ по 25 мутациям гена CFTR, которые связаны с риском развития муковисцидоза.
- В качестве источника для проведения анализа может быть использован практически любой материал - буккальный эпителий, венозная кровь и даже сухие пятна крови.
- Благодаря применению набора удавалось выявлять



- Для диагностики муковисцидоза у плода можно провести **генетическое** (на 8-12 нед беременности) либо **биохимическое** (на 18-20 нед беременности) исследование.
- Отрицательные результаты тестов позволяют в **96-100%** случаев гарантировать рождение здорового ребёнка.



Неонатальная диагностика

- Неонатальный период у больных муковисцидозом нередко протекает бессимптомно (даже при его тяжёлом течении в последующем) или клиническая картина настолько смазана, что не позволяет врачу заподозрить это заболевание.
- В 70-е годы XX в. учёные обнаружили, что в плазме крови больных муковисцидозом повышена концентрация **иммунореактивного трипсина**.

Неонатальная диагностика

- Это открытие позволило разработать и внедрить программу массового скрининга новорождённых на муковисцидоз.
- **Повышение концентрации трипсина в сыворотке крови детей в первые несколько недель после рождения свидетельствует о наличии муковисцидоза, в связи с чем определение этого показателя считают эффективным методом скрининга.**
- По мере прогрессирования болезни и развития истинной недостаточности поджелудочной железы **концентрация трипсина в сыворотке крови снижается.**

**Референтные величины (норма) концентрации
иммунореактивного трипсина в сыворотке крови**

Возраст	Иммунореактивный трипсин, мкг/л
Кровь из пуповины	23,3±1,9
0-6 мес	31,3±5,4
6-12 мес	37,1±6,9
1-3 года	29,8±1,8
3-5 лет	28,3±3,2
5-7 лет	35,7±3,6
7-10 лет	34,9±2,2
Взрослые	33,3±11,1

Неонатальная диагностика

- **На первом этапе** скрининга определяют концентрацию иммунореактивного трипсина в высушенной капле крови новорождённого. Тест, проведённый в течение первой недели жизни обследуемого, **весьма чувствителен (85-90%)**, но неспецифичен.
- Поэтому **повторный тест**, позволяющий исключить ложноположительный результат первого, проводят на **3-4-й нед жизни** обследуемого.
- **«Золотой стандарт» прижизненной диагностики муковисцидоза - потовую пробу** используют в качестве основного этапа неонатального скрининга в подавляющем большинстве протоколов

Тактика педиатра в зависимости от результатов потовой пробы у новорожденного

- При положительном результате потовой пробы (менее 40 ммоль/л при классическом методе Гибсона-Кука и/или 60 ммоль/л при работе с потовыми анализаторами) ребёнка в течение **первого года жизни наблюдают по месту жительства** с диагнозом неонатальная гипертрипсиногенемия для исключения случаев гиподиагностики.
- При получении пограничных результатов потового теста (40-60 ммоль/л по методу Гибсона-Кука и 60-80 ммоль/л при использовании потовых анализаторов) **потовую пробу следует повторить 2-3 раза. Кроме того, для подтверждения диагноза в таких случаях целесообразно провести ДНК-диагностику.**

- При положительном результате потовой пробы, а также при обнаружении мутаций гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (при пограничном результате потовой пробы) ребёнку ставят диагноз муковисцидоза.
- В сомнительных случаях следует использовать дополнительные методы обследования (анализ кала на панкреатическую эластазу-1, микроскопическое копрологическое исследование. КТ или рентгенографию грудной клетки, посев мазка из зева).

ЭТАПЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

I ЭТАП	На 3-4 день у доношенного (7-8 – у недоношенного) определение ИРТ в высушенной капле крови
II ЭТАП	При положительном результате (более 70 нг/мл) на 21-28 день - повторный тест на ИРТ При положительном результате (более 40 нг/мл) - потовая проба
III ЭТАП	При положительном результате (более 40 нг/мл) - потовая проба
IV ЭТАП	При пограничном результате потовой пробы - ДНК-диагностика

- Регулярные осмотры позволяют динамически оценивать прибавку массы тела и следить за темпами физического развития, с необходимой частотой проводить лабораторные исследования:
- копрологическое - не реже 1 раза в месяц в течение первого года жизни ребёнка;
- определение концентрации панкреатической эластазы-1 в кале - 1 раз в 6 мес при изначально нормальных результатах;
- микроскопическое исследование мазков из ротоглотки - 1 раз в 3 мес;
- клинический анализ крови - 1 раз в 3 мес.
- При развитии хронического инфекционно-воспалительного процесса в лёгких необходимо более углублённое обследование (рентгенография грудной клетки или КТ, липидограмма кала, биохимический анализ крови, протеинограмма и др.).

- Дополнительно по показаниям проводится рентгенография органов грудной клетки, придаточных пазух носа, ФЭГДС, ЭхоКГ, определение уровня IgE общего и специфических, IgG, A, M, маркеры гепатита A, B, C, доплерография сосудов брюшной полости, консультация различных специалистов (гастроэнтеролога, кардиолога, эндокринолога, торакального и абдоминального хирургов, лор-врача, эндокринолога, аллерголога) и др.

Дифференциальная диагностика муковисцидоза

- Муковисцидоз необходимо дифференцировать с другими заболеваниями, при которых может быть положительна потовая проба:
- псевдогипоальдостеронизм;
- врождённая дисфункция коры надпочечников;
- недостаточность функции надпочечников;
- гипотиреоз;
- гипопаратиреоз;
- нефрогенный несахарный диабет;
- синдром Мориака;
- кахексия;
- нервная анорексия;

- гликогеноз II типа;
- недостаточность глюкозо-6-фосфатазы;
- атопический дерматит;
- эктодермальная дисплазия;
- СПИД;
- синдром Дауна;
- синдром Клайнфелтера;
- семейный холестатический синдром;
- фукозидоз;
- мукополисахаридоз;
- хронический панкреатит;
- гипогаммаглобулинемия;
- целиакия.

Лечение больных МВ комплексное и

включает:

- Лечебную физкультуру (физиотерапия, кинезитерапия)
- Муколитики и бронхолитики
- Антимикробную терапию
- Ферментотерапию препаратами поджелудочной железы
- Гепатотропные средства
- Витаминотерапию
- Диетотерапию
- Лечение осложнений МВ

Лечение муковисцидоза симптоматическое.

- Очень важное значение имеет питание больного. Суточный калораж должен на 10—30 % превышать возрастную норму за счёт увеличения в рационе белкового компонента. Потребность в белке удовлетворяют употреблением в пищу [мяса](#) Очень важное значение имеет питание больного. 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](#)

- При дефиците дисахаридаз 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.

- **Тесты на недостаточность функции поджелудочной железы.** Для диагностики МВ обычно не требуется исследования всех функций поджелудочной железы: все зависит от выраженности клинических признаков, позволяющих подозревать МВ, и результатов потовой пробы. Перед назначением замещающей терапии панкреатическими ферментами необходимо провести копрологическое исследование и подтвердить наличие стеатореи.

- В обязательном порядке осуществляют коррекцию нарушенной функции поджелудочной железы путём применения [панкреатина](#) В обязательном порядке осуществляют коррекцию нарушенной функции поджелудочной железы путём применения панкреатина или комбинированных препаратов, содержащих наряду с панкреатином другие кишечные ферменты и липотропные вещества (креон, полизим, панзинорм, [мексаза](#) и др.).
- Дозу ферментных препаратов подбирают индивидуально, ориентируясь на данные копрологического исследования.

Креон 10000

- Действующее вещество:
[Панкреатин](#) (Pancreatin)
- Состав и форма выпуска: Креон® 10000
- Капсулы 1 капс. панкреатин 150 мг амилаза 8000 ЕД ЕФ липаза 10000 ЕД ЕФ протеазы 600 ЕД
ЕФ вспомогательные вещества: макрогол; парафин жидкий; фталат метилгидроксипропилцеллюлозы; диметикон 1000;
дибутилфталат оболочка капсулы: железа оксид красный (E172); железа оксид черный (E172); железа оксид желтый (E172); титана диоксид (E171); желатин в блистере 10 шт.; в пачке картонной 2 блистера; в блистере 25 шт.; в пачке картонной 2 или 4 блистера; во флаконах полиэтиленовых по 20 и 50 шт.; в пачке картонной 1 флакон.

Креон® 25000

- Капсулы 1 капс. панкреатин 300 мг амилаза 18000 ЕД ЕФ липаза 25000 ЕД ЕФ протеазы 1000 ЕД
ЕФ вспомогательные вещества: макрогол 4000; парафин жидкий, фталат метилгидроксипропилцеллюлоза; диметикон; дибутилфталат
оболочка капсулы: железа оксид красный (E172); железа оксид желтый (E172); титана диоксид (E171); желатин в блистере 10 шт.; в пачке картонной 2 блистера; в блистере 25 шт.; в пачке картонной 2 или 4 блистера; во флаконах полиэтиленовых по 20 и 50 шт.; в пачке картонной 1 флакон.

Противопоказания к назначению креона

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата;
- острый панкреатит;
- обострение хронического панкреатита.

Способ применения

Внутрь. Доза подбирается индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и состава диеты.

Рекомендуется принимать 1/3 или 1/2 разовой дозы в начале еды, остальную часть — во время еды.

При затрудненном глотании (например у маленьких детей или больных старческого возраста) капсулы осторожно вскрывают, а мини-микросферы добавляют к жидкой пище, не требующей пережевывания, или принимают с жидкостью.

Любая смесь мини-микросфер с пищей или с жидкостью не подлежит хранению и ее следует принимать сразу же после приготовления.

Размельчение или разжевывание мини-микросфер, а также добавление их к пище с рН выше 5,5 приводит к разрушению их оболочки, защищающей от действия желудочного сока.

Дозировка ферментов

- При муковисцидозе доза зависит от массы тела и составляет в начале лечения у детей младше 4 лет — 1000 липазных ЕД/кг на каждый прием пищи, старше 4 лет — 500 липазных ЕД/кг во время приема пищи. Доза зависит от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стеатореей и поддержания хорошего нутритивного статуса. У большинства пациентов доза не должна превышать 10 000 ЕД/кг/сут. ферментов

- Обычная начальная дозировка Креона® составляет 10000–25000 ЕД ЕФ липазы с основным приемом пищи во время приема легкой закуски — 5000–25000 ЕД ЕФ липазы. Для уменьшения стеатореи и поддержания оптимального состояния пациента возможно повышение дозы.
- Согласно обычной клинической практике пациент должен получить вместе с пищей не менее 20000–50000 ЕД ЕФ липазы.

- 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.
- Для разжижения секретов желудочно-кишечного тракта и улучшения их оттока применяют ацетилцистеин в таблетках и гранулах, что показано при холестазах, вязком дуоденальном содержимом, невозможности провести зондирование.

Лечение лёгочного синдрома

Лечение лёгочного синдрома включает комплекс мероприятий, направленных на разжижение мокроты и удаление её из бронхов. С этой целью применяют

- физические,
- химические и
- инструментальные методы.

Муколитическая терапия проводится ежедневно в течение всей жизни пациента. Эффективность лечения повышается при параллельном использовании аэрозольных

[ингаляций](#) Муколитическая терапия проводится ежедневно в течение всей жизни пациента.

Эффективность лечения повышается при параллельном использовании аэрозольных

ингаляций **ПФК** Муколитическая терапия проводится

Муколитическая терапия.

- Тиолы(цистеин, ацетилцистеин, пиопронин, месна)
- *Карбоцистеин* (КЦ) — единственный из мукоактивных препаратов, дающий одновременно мукорегулирующий и муколитический эффект (*флюдитек*)
- Амброксолгидрохлорид или
- Физиологический раствор

▣ *Бронхолитическая терапия*

- Для терапии обструктивного синдрома при МВ используются **бронхорасширяющие препараты** трех основных классов лекарственных средств:
- β_2 -агонисты,
- антихолинергические препараты и
- теофиллины.
- Стандартные бронходилататоры, назначаются больным МВ по той же схеме, которая используется при терапии бронхиальной астмы.



- **Ингаляционная терапия (аэрозольтерапия)**

- Ингаляционное применение муколитиков позволяет оказать максимальное лечебное действие на слизистую оболочку дыхательных путей и улучшить реологические свойства вязкой мокроты. Аэрозоли антибиотиков применяют в дополнении к системно проводимой антибиотикотерапии при МВ для достижения более высокой концентрации



- Количество и длительность [ингаляций](#) определяются тяжестью состояния больного.
- В качестве муколитических препаратов можно использовать соляно-щелочные смеси (1—2%-й солевой раствор — хлорид и карбонат натрия), [бронхолитические препараты](#) В качестве муколитических препаратов можно использовать соляно-щелочные смеси (1—2%-й солевой раствор — хлорид и карбонат натрия), бронхолитические препараты, [ацетилцистеин](#) (на одну ингаляцию 2—3 мл 7—10%-го раствора), пульмозим (дорназа альфа).



- Антибиотикотерапия. До настоящего времени нет единого мнения о том, как долго и как часто следует применять антибиотики у больных МВ. Однако в последние годы в тактике антибактериальной терапии МВ наметилась отчетливая тенденция к более раннему (при появлении первых признаков обострения бронхолегочного процесса) назначению антибиотиков и более длительному их применению, а также их применению с профилактической целью.

Постуральный дренаж проводится каждое утро,



Вибрационный массаж — не менее 3 раз в сутки.

Normal bronchi

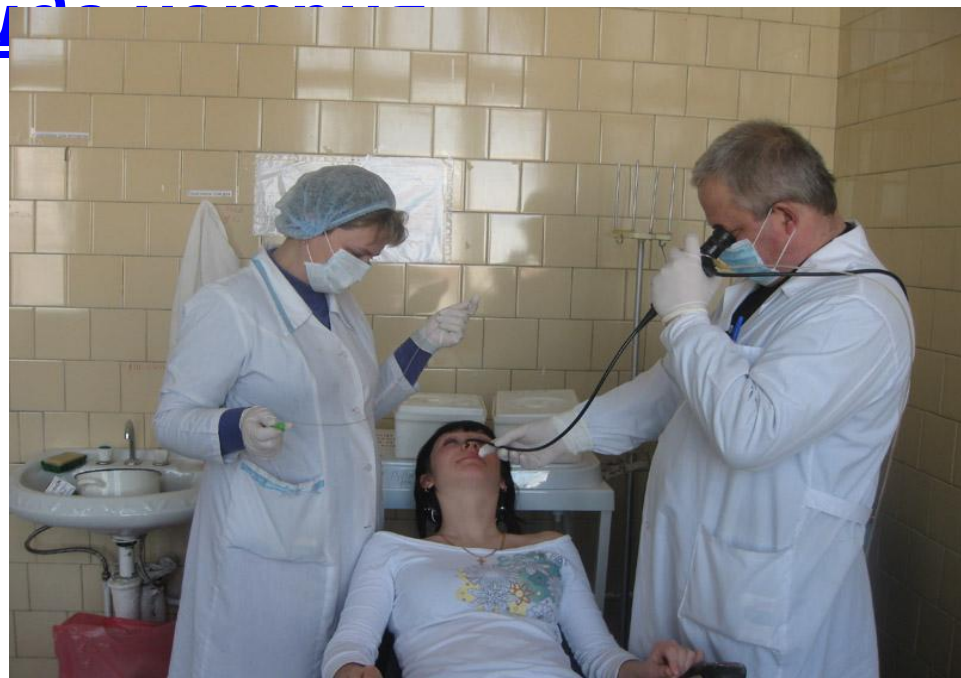


Bronchitis



- Лечебная бронхоскопия с промыванием бронхов ацетилцистеином и изотоническим раствором Лечебная бронхоскопия с промыванием бронхов ацетилцистеином и изотоническим раствором хлорида натрия показана как экстренная процедура при отсутствии эффекта вышеописанной терапии. В периоды обострения заболевания, при наличии острой пневмонии или острой респираторной вирусной инфекции показано применение антибактериальной терапии.

**Лечебная бронхоскопия с
промыванием бронхов
ацетилцистеином и изотоническим
раствором промыванием бронхов
ацетилцистеином и изотоническим**



Хирургическое лечение муковисцидоза

Прямые показания к ТЛ у детей

- Неэффективность максимально возможной терапии
- Недостаточность кровообращения ПУНА III- IV
- Прогрессирующая правожелудочковая недостаточность
- Выраженный цианоз
- Критическая дыхательная недостаточность



Диспансеризация

Для надлежащего контроля за состоянием больных муковисцидозом, в том числе без симптомов заболевания, необходимо регулярное наблюдение их специалистами Центра муковисцидоза.

- Новорождённых младше 3 мес следует осматривать каждые 2 нед, до достижения ребёнком 6 мес - 1 раз в месяц,
- до завершения грудного возраста - 1 раз в 2 мес,
- в более старшем возрасте - ежеквартально.

ОРГАНИЗАЦИЯ СЛУЖБЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

- Диагностика и лечение больных МВ должна осуществляться на трех уровнях:
- I - городской или районный (родильный дом, районная поликлиника или больница, городская больница)
- II - областной **или краевой** (региональный центр муковисцидоза, областная или краевая больница)
- III - **Федеральный.**

- **Задачи I уровня:**
- заподозрить заболевание по клиническим признакам (мекониальный илеус, отставание в физическом развитии, характерная кишечная и респираторная симптоматика, наличие муковисцидоза у братьев и сестёр (сибсов) и др.
- если возможно, то провести биохимический потовый тест по Гибсону- Куку;
- направить на консультацию в медицинское учреждение II уровня.

- **Задачи II уровня:**

- подтверждается (или исключается) диагноз МВ;
- диспансерное наблюдение, используя рекомендации Российского центра МВ, проводится дополнительная клинико-функциональная диагностика и лечение.

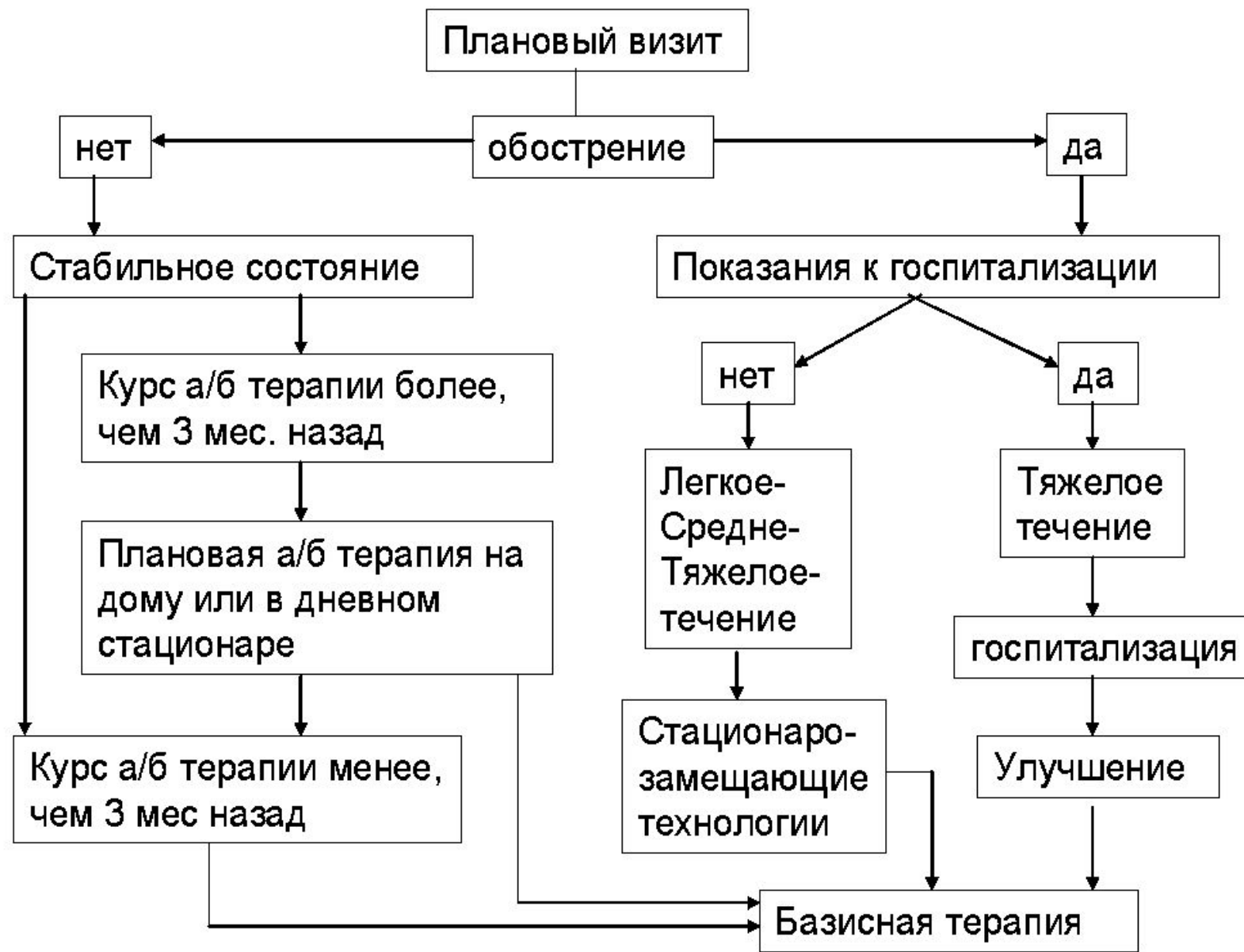
- **Задачи III уровня:**

- детальное обследование больного МВ не реже одного раза в год, с выдачей заключения о дальнейшей тактике лечения.
- ДНК-диагностика, пренатальная диагностика МВ
- плановое хирургическое лечение осложнений МВ.

Обязательное при каждом амбулаторном приеме обследование	Частота проведения.
Антропометрия (рост, масса тела, расчет массоростового соотношения МРС)	1 раз в 3 месяца
Общий анализ мочи	1 раз в 3 месяца
Копрология	1 раз в 3 месяца
Клинический анализ крови с гемосиндромом.	1 раз в 3 мес., дополнительно при признаках обострения бронхолегочного процесса
Посев мокроты (при невозможности собрать мокроту – мазок с задней стенки глотки) на микрофлору и чувствительность к антибиотикам	1 раз в 3 мес., дополнительно при признаках обострения бронхолегочного процесса
Функция внешнего дыхания (ФВД)	1 раз в 3 мес., дополнительно при признаках обострения бронхолегочного процесса
Определения сатурации кислорода	1 раз в 3 мес., дополнительно при признаках обострения бронхолегочного процесса

Обязательное ежегодное обследование. Частота проведения.

Биохимическое исследование крови (печеночные пробы, протеинограмма, электролиты, глюкоза).	1 раз в год
Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекциях	1 раз в год
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	1 раз в год
ЭКГ	1 раз в год
Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС)	1 раз в год
Осмотр лор-врача	1 раз в год
Глюкозотолерантный тест	1 раз в 2 года детям старше 10 лет



- 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 при муковисцидозе до настоящего времени остаётся неблагоприятным. От муковисцидоза скончалась



**Лемаршаль, Грегори —
французский певец**



**Элис Мартино — английская
певица**

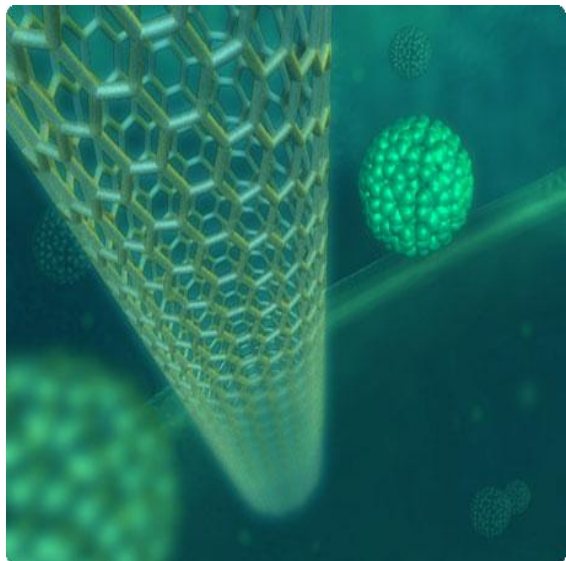
Летальность составляет 50—60 %, среди детей раннего возраста — выше.

Поздняя диагностика заболевания и неадекватная терапия значительно ухудшают прогноз.

На каждого выявленного больного обычно приходится 100 невыявленных. Большое значение приобретает медико-генетическое консультирование семей, в которых есть больные муковисцидозом.

- Критерием качества диагностики и лечения муковисцидоза является средняя продолжительность жизни больных. В европейских странах этот показатель достигает 40 лет, в Канаде и США — 48 лет, а в России — 22—29 лет.

Перспективы терапии (05.10.2010)



- Препарат Аталурен(РТС124[®]) , разработанный фармацевтической компанией Америки, стал результатом внедрения нанотехнологий в медицину. Он предназначен для исправления генетических дефектов, лежащих в основе муковисцидоза и редких генетических заболеваний.
- **Лечение муковисцидоза препаратом Аталурен уникально тем, что он лечит генетическую основу болезни, исправляет последствия мутации гена.** Такая мутация называется нонсенс-мутация, иными словами, это «опечатка» в генетическом коде.

В исследовании действенности препарата примут участие 208 больных муковисцидозом из медицинских центров Израиля, Швеции, Италии, Великобритании, Германии, США, Дании, Бельгии, Канады, Франции и Голландии.

В мире непрерывно ведутся разработки и исследования по поиску новых препаратов в лечении муковисцидоза.

Kalydexo (Калидеко) Последняя новинка - Калидеко - это торговое название для препарата VX-770 - именно о нем сейчас больше всего говорят, так как он в конце января 2012 получил разрешение от FDA. Фактически, препарат уже "в аптеках" США. Правда, он помогает не всем людям с кистозным фиброзом, а только тем, у кого имеется одна или две мутация G551D - примерно 4% от всех пациентов американских пациентов и очень редко встречающаяся в России). Разработан фирмой Vertex Pharmaceuticals, относится к категории "Потенциаторов" (активирует действие транспортного белка). Новые данные об эффективности Калидеко были опубликованы 5 июня 2013 года.

В конце прошлой недели Европейский Комитет по лекарственным препаратам для человека (CHMP) разрешил регистрацию препарата Трансларна (Translarna), или аталурен (ataluren), для лечения мышечной дистрофии Дюшена. Как сообщается в пресс-релизе агентства, препарат будет рекомендован пациентам от пяти лет и старше, которые способны самостоятельно передвигаться.

26 мая 2014 года, 20:13



Благодарю за внимание!

Тесты к теме «Муковисцидоз у детей»

- 1.Какая причина развития муковисцидоза?
 - 1)инфицирование синегнойной палочкой 2)нарушение жирового обмена
 - 3)нарушение функции фибробластов
 - 6)мутация гена трансмембранного регулятора

- 2.Какой риск рождения ребенка больного муковисцидозом если оба родителя гетерозиготны (носители мутировавшего гена)?
 - 1) 50%
 - 2)25%
 - 3) 100%
 - 4)нет риска

4. При муковисцидозе в основе патологии лежит все кроме:

- 1) железы (печень, поджелудочная железа, железы кишечника, внутрипеченочных желчных протоков, желчного пузыря, подчелюстных слюнных желез) обтурируются вязким или плотным эозинофильным веществом;
- 2) образуют большее количество секрета (трахеобронхиальные и Бруннеровы железы);
- 3) секретируют избыточное количество Na и Cl (потовые, околоушные и мелкие слюнные железы).
- 4) дисфункция желез эндокринной секреции

5. Основополагающим в диагностике муковисцидоза является :

- 1) исследование разности назальных потенциалов;
- 2) потовая проба;
- 3) рентгенография органов грудной клетки;
- 4) определение концентрации панкреатической эластазы-1 в кале;
- 5) определение концентрации иммунореактивного трипсина в высушенной капле крови новорождённого

6) Какие из перечисленных мероприятий Вы

- Лечебную физкультуру (физиотерапия, кинезитерапия)
- Муколитики и бронхолитики
- Антимикробную терапию
- Ферментотерапию препаратами поджелудочной железы
- Гепатотропные средства
- Витаминотерапию
- Диетотерапию

Вопросы к теме «Муковисцидоз у детей»

- 1.Какие особенности диагностики муковисцидоза у новорожденных?
- 2.Отличительные особенности наблюдения детей с подозрением на муковисцидоз в первые месяцы жизни.
- 3.Какие показания к обследованию на муковисцидоз у детей старшего возраста?
- 4.Какой вид обследования на муковисцидоз сегодня считают «золотым стандартом»?
- 5.Какие особенности диспансеризации детей, больных муковисцидозом?
- 6.Дайте объяснение плану лечения муковисцидоза

- 12 февраля 2013
- **Неонатальный скрининг**
- [No comments](#)

- Ограниченный неонатальный скрининг МВ проводился в течение нескольких лет. Диагностическим показателем служило повышение иммунореактивного трипсиногена (immunoreactive trypsinogen – IRT) в тестах Гатри.
- Однако число ложнопозитивных проб бывало высоким. С целью уменьшения числа ложноположительных проб во многих программах в качестве второго этапа включен ДНК-анализ одной или более частых мутаций CFTR в образцах с повышенным IRT.
- Такой двухэтапный IRT/DNA-скрининг, обладающий высокой специфичностью, может выявлять до 95% больных МВ в популяции.
На первом этапе проводится тест на содержание иммунореактивного трипсина в капле крови, взятой на фильтровальную бумагу (карту Гатри).
- Тест положителен у больных в связи с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы.
- Пороговая концентрация иммунореактивного трипсина составляет 750 нг/мл. При превышении порогового уровня проводится повторное обследование ребенка через 4-6 нед. При положительном результате повторного исследования проводится проба на содержание хлора и натрия в поте.
- Пороговый уровень хлора и натрия в поте составляет 60 ммоль/л.

поджелудочной железы. В отличие от фекального химотрипсина результаты определения E1 не зависят от приема пациента препаратов ферментов.

Панкреатическая эластаза 1 в кале (E1)

Заместительная терапия повышает активность химотрипсина в кале и не оказывает действия на эластазу. Ориентируясь на уровень эластазы 1 в кале, можно более точно назначать ферментные препараты и делать прогноз заболевания. При развитии недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы содержание панкреатической E1 в кале снижается. Снижение активности E1 в кале также выявляется у больных с хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы, у детей с муковисцидозом. При муковисцидозе рекомендуется исследовать уровень эластазы 1 в кале не реже одного раза в 6 месяцев. Содержание E1 в кале не изменяется при целом ряде других заболеваний: целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника, инфекционной диарее. По результатам можно судить не только об уровне ферментной недостаточности ПЖ, но и, проводя регулярные исследования, оценить в динамике экзокринную функцию. Содержание E1 при ХП снижается до уровня менее 150 мкг/г. Специфичность теста при исследовании кала составляет 93%, чувствительность – 93%. Метод лишён недостатков «золотого стандарта» - секретин-церулинового прямого теста: отсутствия стандартизации, неточно определённой нижней границы нормальных значений, высокого дискомфорта для пациентов, длительности анализа и высокой стоимости.

Метод измерения разности назальных потенциалов был специально разработан для определения эффективности терапии, направленной на коррекцию нарушенного электролитного транспорта при муковисцидозе

- Больные муковисцидозом могут быть отделены от здоровых по показателям разности назальных потенциалов. Этот метод был разработан для определения эффективности терапии, направленной на коррекцию нарушенного электролитного транспорта при муковисцидозе.

Стандартная процедура этой методики была представлена Обществу муковисцидоза США (CF Foundation) и испытывалась в нескольких специализированных центрах группой исследователей из Сиетла. Соблюдая протокол проведения пробы в центрах пользовались различными вольтметрами, зондами, электродами и растворами для определения транспорта натрия и хлора.

Восемь центров представили свои результаты по исследованию 3-8 здоровых добровольцев и 4-5 больных муковисцидозом.

- Базальный вольтаж, транспорт натрия, среди здоровых составил в среднем -18.2 ± 8.3 mV (mean \pm SD) и -45.3 ± 11.4 mV среди больных муковисцидозом.

При введении специальных растворов с бета-агонистами и без хлоридов у больных муковисцидозом не отмечалось выраженных изменений показателей разности назальных потенциалов ($+3.$

- 2 ± 3.5 mV), в то время как у здоровых эти изменения носили значительный характер (-23.7 ± 10.2 mV).

Standaert TA, Boitano L, Emerson J с соавторами подчеркивают, что только стандартизация методик по измерению разности назальных потенциалов,

- с привлечением специально обученного персонала и обращением внимания на технические детали, может свести к минимуму расхождения в результатах при проведении мультицентровых исследований.



Fibroza chistica este o
afectiune ereditara
caracterizata prin afectare
pulmonara si malabsorbtie
intestinala prin afectarea
pancreasului

- В мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа обнаруживают в большом количестве интерлейкин-8 (главный источник — альвеолярные макрофаги), комплементарный компонент Сба и лейкотриен В „другие цитокины — ИЛ-1, ИЛ — 6, TNF-и, играющие важную роль при воспалении у больных муковисцидозом. Наряду с этим выявлен дефицит ИЛ-10. В просвете бронхов накапливается большое количество нейтрофилов и разрушаемая нейтрофильная ДНК способствует увеличению вязкости мокроты. Известна важная повреждающая роль экзогенной (бактериальная флора, особенно синегнойная палочка) и эндогенной эластазы. Нейтрофилы являются одним из источников последней.

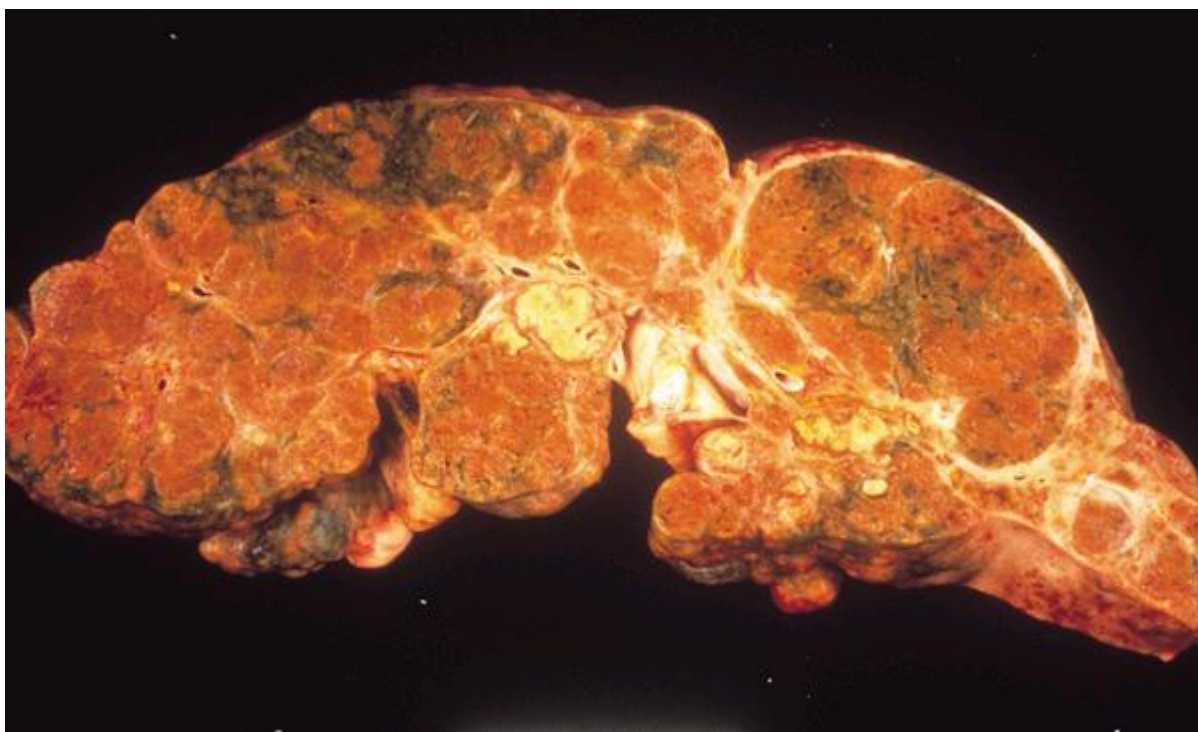


Поверхность легких - порядка 100 квадратных метров.

- Огромное количество нейтрофильной эластазы у больных муковисцидозом подавляет действие антипротеаз, позволяет им непосредственно и постоянно разрушать как эпителий, так и структурные элементы каркаса бронхиального дерева, что в свою очередь усугубляет нарушенную мукоцилиарную функцию и способствует формированию бронхоэктазий.
- Предполагают, что дефектный белок (кодируемый геном муковисцидоза) изменяет условия формирования и количественный состав «сахаров» на поверхности эпителиальной клетки в дыхательных путях, что создает благоприятные условия для адгезии ряда микробов, особенно синегнойной палочки. Патоморфологические изменения при муковисцидозе наиболее выражены также в поджелудочной железе, кишечнике, печени, репродуктивной системе.



- У больных в сыворотке крови и тканях, содержащих лимфоциты и фибробласты, выявлено вещество, возможно, иммуноглобулиновой природы, вызывающее нарушение ритма движения ресничек мерцательного эпителия, относимых к мукоцилиарному механизму очищения дыхательных путей. Это позволяет предположить, что муковисцидоз не ограничивается изменениями экзокринных желез. Развивающийся при муковисцидозе малабсорбционный синдром обусловлен главным образом отсутствием или снижением активности ферментов поджелудочной железы, что ведет к недостаточному расщеплению пищевых веществ с последующим нарушением их всасывания.



- Печень пациента с муковисцидозом и мультилобулярным циррозом.

