

УДК: 616.24-02:575.113

Н.Г. Горovenko

СПАДКОВО ОБУМОВЛЕНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ: ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України*

Роль спадкових факторів у розвитку захворювань дихальної системи неоднозначна. Так, існує група власне спадкових хвороб, причиною виникнення яких є порушення генетичної інформації на рівні хромосом і генів, а одним з проявів — патологія респіраторної системи. Друга група — це хвороби зі спадковою схильністю, в розвитку яких мають значення наявність комплексу певних генів у взаємодії з факторами середовища. До другої групи належать хронічні неспецифічні захворювання легень, туберкульоз, більша частина ізольованих вроджених вад розвитку легень та бронхів, тощо.

Серед спадкових хвороб, що мають в клінічній характеристиці патологію дихальної системи, розрізняють хромосомні і моногенні. При **хромосомних захворюваннях**, викликаних змінами нормального (46) числа хромосом (геномні мутації) та їх структурними перебудовами (хромосомні мутації), внаслідок порушення генетичного балансу виникають множинні вади розвитку різних органів і систем, в тому числі і дихальної. Так, гіпоплазія легень має місце при синдромі Патау (трисомія 13), синдромі Едвардса (трисомія 18), синдромі Дауна (трисомія 21), особливості будови гортані — при синдромі Лежена або "крику кішки" (делеція 5p-), тощо. Підтвердження діагнозу хромосомної патології здійснюється за допомогою сучасних цитогенетичних (визначення каріотипу з диференційним забарвленням метафазних та прометафазних хромосом) та молекулярно-цитогенетичних методів (FISH — флуоресцентна in situ гібридизація, мікросателітний аналіз).

Моногенні спадкові захворювання пов'язані з мутаціями в одному гені і успадковуються як дискретні одиниці згідно законам Менделя. В той же час, в ряді випадків моногенна патологія проявляється змінами різних органів і систем, що пов'язане з плейотропною (множинною) дією мутантного гена. Порушення дихальної системи відмічаються при деяких хондродисплазіях (аномалії хрящів трахеї та бронхів), синдромі Жена (зменшення об'єму грудної клітини і гіпоплазія легень), синдромі Вільямса-Кемпбела (генералізовані бронхоектазії, обумовлені дефектом бронхіальних хрящів), синдромі Елерса-Данлоса (рецидивуючий спонтанний пневмоторакс), синдромі Марфана (бронхогенні кісти, повільно прогресуюча емфізема, пневмоторакс), синдромі Рендію-Ослера (множинні артеріо-венозні анастомози та телеангіектазії), синдромі Картагенера (бронхоектази, синусити, зворотнє розташування внутрішніх органів), нейрофіброматозі (нейрофіброми, дифузний інтерстиціальний фіброз), туберозному склерозі (гамартоми легень, бронхогенні кісти, дифузний інтерстиціальний фіброз), синдромі Рубінштейна-Тейбі (аномалія лобуляції легень), лізосомальних хворобах накопичення (хвороба Німана-Піка — акумуляція сфінгомиеліну в альвеолярних макрофагах, хвороба Гірке — глікогену в альвеоцитах, мукополісахаридози — інфільтрація тканин носоглотки, гортані) та інші. На особливу увагу серед моногенних захворювань заслуговують дефіцит α_1 -інгібітору протеаз, первинні імунodefіцитні стани та муковісцидоз, які будуть описані нижче.

Діагностика моногенної патології базується, перш за все, на використанні клініко-генеалогічного методу, який допомагає не лише виявити наявність в родоводі повторних випадків певної патології, але й встановити тип успадкування, що дозволяє розрахувати ступінь ризику виникнення захворювання у родичів хворого в майбутніх (проспективне консультування) та попередніх поколіннях (ретроспективне консультування).

Для багатьох моногенних захворювань характерною є плейотропна (множинна) дія гена, що і проявляється у вигляді синдрому множинних вад розвитку. Тому другим за діагностичною цінністю є синдромологічний аналіз з використанням соматогенетичного методу дослідження (детальної характеристики фенотипу пацієнта з урахуванням наявності пороків та аномалій розвитку, метаболічних змін різних органів та систем). Слід наголосити, що неточне використання синдромологічного аналізу може закінчитись серйозними діагностичними помилками, які часто-густо можуть призвести не лише до неправильного встановлення причини виникнення патології з подальшим хибним розрахунком ризику виникнення аналогічної патології в родині, але й до помилкової, а іноді фатальної, лікувальної тактики. Наведене підкреслює нагальну потребу обов'язкового залучення лікаря-генетика до консультації і обстеження таких хворих. Тим більше, що лише генетик може визначити можливість використання найбільш інформативного методу діагностики — молекулярно-генетичного з використанням полімеразної ланцюгової реакції, для ідентифікації мутантного гена у хворого, встановлення гетерозиготного носійства та проведення прекоцепційної та пренатальної діагностики для попередження народження дітей з тяжкою моногенною патологією.

ДЕФІЦИТ α_1 -ІНГІБІТОРУ ПРОТЕАЗ

α_1 -інгібітор протеаз (α_1 -ІП), або за старою номенклатурою α_1 -антитрипсин, являє собою глікопротеїн, що складається з 392 амінокислот і трьох бічних вуглеводневих ланцюжків, і кодується геном, що розташований на хромосомі 14 в положенні 14q32.1. α_1 -ІП синтезується в гепатоцитах і є одним з найбільш важливих інгібіторів активних ферментів — протеаз, зокрема еластази. Саме він знешкоджує дію секретованих нейтрофілами та макрофагами еластази і колагенази, які руйнують сполучнотканні структури легень. Електрофоретичними методами було ідентифіковано багато варіантів α_1 -ІП: F (швидкий), M (середній), S (повільний) і Z (найближчий до катоду). Крім того, виділено нульовий алель з повною відсутністю α_1 -ІП в плазмі. Близько 90 % алелей в популяції є M типами з багатьма підтипами, які позначаються цифрами (M1, M2 і т.д.). Наявність MM, SS, MS, MZ фенотипу характеризує достатній рівень антипротеазної активності плазми крові і відповідає нормі. Для гомозигот ZZ і OO властивий дефіцит α_1 -ІП і розвиток ранньої емфізми легень, а для ZZ — ще і цирозу печінки у немовлят. У гетерозигот SZ емфізема може мати місце, але в значно старшому віці, також показано частіший розвиток хронічних обструктивних захворювань легень, особливо коли носій такого генотипу палить цигарки, або працює в умовах значного запилення повітря.

Клінічна картина гомозиготного дефіциту α_1 -ІП проявляється раннім (до 30 років) розвитком прогресуючої емфізми легень, в багатьох випадках ще в дитячі роки спостерігаються часті респіраторні інфекції. Самою ранньою і найчастішою скаргою хворого є задишка, спочатку при значному, а потім і при легкому фізичному навантаженні. Кашель частіше відсутній. При юнацькій емфіземі статура хворого астенична, маса тіла знижена, грудна клітина бочкоподібна з вип'ячуванням надключичних ямок та міжреберних проміжків. При перкусії грудної клітини відзначають корочковий звук з можливим зникненням серцевої тупості. При аускультатії вислуховується слабке везикулярне "ватне" дихання. Рентгенологічно знаходять значне збільшення прозорості легневих полів, в нижніх відділах зникає легневий малюнок, можуть формуватись

гігантські булли. Куріння є дуже серйозним фактором, що значно підвищує рівень порушення функції легень і погіршує прогноз.

Діагностика дефіциту α 1-ІП базується на визначенні вмісту α 1-ІП в сироватці крові прямими (імунологічними) методами. Прийнято, що концентрація α 1-ІП 80–25 % від норми відповідає гетерозиготному носійству, а нижча за 25 % — гомозиготному дефіциту α 1-ІП. Встановлення типу алелей проводиться за допомогою ізоелектрофокусування в агарозі або поліакриламідному гелі. Крім того зараз застосовуються молекулярно-генетичні методи (визначення поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів та полімеразна ланцюгова реакція) для встановлення генотипу хворого, а також для пренатальної діагностики в сім'ях високого ризику.

Лікування дефіциту α 1-ІП включає замісну терапію очищеним α 1-ІП людини (Prolastin) та рекомбінантним α 1-ІП. Хороший ефект мають в/в інфузії таких інгібіторів протеаз, як контрікал, гордокс, тразилол та деяких інших. Досить успішно застосовують антиоксиданти, особливо вітамін Е. За кордоном проводять трансплантацію легень і/або печінки, особливо перспективна подвійна трансплантація, тому що печінка донора виробляє активний α 1-ІП, який захищає пересажені здорові легені від дії протеаз.

Первинна профілактика спадкового дефіциту α 1-ІП можлива на рівні пренатальної діагностики в сім'ях, де є хворі, після встановлення генотипу хворого та батьків. Вторинна профілактика зводиться до категоричної заборони куріння і роботи в умовах забрудненого повітря особам з встановленим діагнозом.

Прогноз при дефіциті α 1-ІП досить серйозний через відсутність поки що ефективних методів лікування.

ЗАХВОРЮВАННЯ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ СТАНАХ

Первинні (вроджені, спадкові) імунодефіцитні стани (ПІДС) являють собою генетично детерміновану нездатність організму здійснювати ту чи іншу ефекторну ланку імунної відповіді. Згідно класифікації ВООЗ ПІДС включають більше 20 форм імунної недостатності. Серед них такі, що обумовлені відсутністю або різким порушенням переважно окремих клітинних популяцій (стовбурових, Т- і В-клітин), їх субпопуляцій, а також комбінований імунодефіцит.

Одна з постійних ознак ПІДС — зниження резистентності до інфекцій з хронічним перебігом останніх. При цьому існують загальні риси, характерні для певної групи ПІДС. При порушенні гуморального імунітету переважають бактеріальні інфекції, викликані стафілококами, пневмококами, стрептококами, *Haemophilus influenzae*. Чутливість до ентерококів та грамнегативних мікроорганізмів виражена менше. Частота вірусних інфекцій невисока, перебіг дитячих хвороб вірусної етіології не має особливостей. Вхідними воротами інфекції служать так звані "контактні поверхні" організму: шкіра, дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт. Клінічно виділяють синдром з проявами отиту, синуситу, бронхіту та рецидивуючих інфекцій дихальної системи; шлунково-кишковий синдром з хронічним ентероколітом; синдром септицемії з гнійним ураженням шкіри, менінгітом, артритом, остеомієлітом.

При дефектах клітинного імунітету частіше відмічається вірусна та грибкова інфекція. Для комбінованих імунодефіцитів характерна інфекція як бактеріальної, так і вірусної та грибкової природи з дуже тяжким перебігом, часто причиною захворювання є *Pneumocystis carinii*. Бронхопневмонії нерідко приводять до летального кінця, кишкові інфекції супроводжуються загрозливим для життя токсикозом.

Діагностика ПІДС базується на сімейному анамнезі (можливі повторні випадки з подібною клінічною картиною), відомостях про особливості перебігу інфекційних процесів (затяжний, рецидивуючий характер, можлива хронізація вже при першому епізоді захворювання, має місце слабкий ефект інтенсивного лікування). Патологія дихальної системи при ПІДС не має специфіки нозологій, це можуть бути гострі та хронічні бронхіти, бронхопневмонії, деструктивні пневмонії, плеврити,

інтерстиціальні пневмонії, астматичний бронхіт та інші клінічні варіанти захворювань легень, але обов'язковою є наявність ще хоча б одного вогнища хронічної чи рецидивуючої інфекції та неінфекційні симптоми — затримка фізичного розвитку, стійкі або мінущі зміни показників периферійної крові. В цілому, тяжкість перебігу бронхогенних захворювань, їх рецидивуючий та прогресуючий характер, супутні захворювання, резистентність інфекційного процесу до загальноприйнятої терапії та клінічний ефект імунотерапії повинні бути приводом для проведення спеціальних імунологічних досліджень для діагностики можливого ПІДС та уточнення типу дефекту імунної системи.

Серед нозологічних форм ПІДС виділяються:

первинна зчеплена з Х-хромосомою агамаглобулінемія Брутона (рівень гамма-глобуліну не перевищує 1г/л), імунодефіцит IgG з гіперпродукцією IgM, вроджена дисагамаглобулінемія, синдром Незелова або алімфоцитоз (кількісна і якісна недостатність лімфоцитів при нормальному рівні імуноглобулінів), синдром мікрodelеції хромосоми 22 або синдром Ді Джорджі (вроджена відсутність загрудинної та парашитоподібних залоз з гіпокальцемією, вроджені вади серця, особливості будови лица, порушення диференціації Т-лімфоцитів), агамаглобулінемія швейцарського типу або атимолімфолазія (дефіцит всіх класів імуноглобулінів, лімфоцитопенія, відсутність лімфоїдної тканини, гіпоплазія тимуса), синдром Луї-Бар (атаксія, телеангіктазії, недостатність гуморального та клітинного імунітету — дефіцит IgA і IgE, гіпоплазія тимуса), синдром Віскотта-Олдріча (тромбоцитопенія, екзема, дефіцит IgM при високому рівні IgA та нормальному чи високому рівні IgG, атрофія тимуса і лімфоїдної тканини), синдром Гуда (тимома з агамаглобулінемією) та інші.

МУКОВІСЦИДОЗ

Суттєве підвищення середньої тривалості життя хворих на муковісцидоз (МВ) до 40 і більше років при покращанні якості їх життя в розвинених країнах світу, чого не можна сказати про Україну, пояснюється не лише досягненнями сучасної молекулярної біології, біотехнології, фармації, трансплантології та ін., але й, в першу чергу, завдяки створенню структурованої мережі спеціалізованих центрів МВ, налагодженню чіткої системи раннього виявлення хворих на МВ та своєчасного, постійного, достатнього їх лікування за узгодженими протоколами.

Нами в 1999 р. було розроблено проект Угоди щодо діагностики, лікування та профілактики МВ. За основу цього проекту були взяті рекомендації ВООЗ, узгоджувальних конференцій Фондації МВ та міжнародних груп МВ.

Зважаючи на те, що Угода завжди базується на реальних можливостях країни з урахуванням особливостей системи медичної допомоги населенню та поточного стану технічного та матеріального забезпечення діагностично-лікувального процесу, в проект, який пропонується, **не включено** деякі методи діагностики і лікування, які рекомендовані міжнародними Консенсусами, але ще не включені в практику в Україні. Серед них скрінінг новонароджених на МВ за допомогою імунореактивного трипсіну чи молекулярної діагностики мутацій в ТРБМ гені, визначення різниці назального трансепітеліального потенціалу (хоча ці методи позначені як критерії діагностики МВ), проведення потової проби з використанням системи Macroduct та аналізатора Wescor, трансплантація легень, печінки, довготривалі в/в інфузії антибіотиків в домашніх умовах за допомогою спеціальних імплантованих пристроїв, використання ліків, які не зареєстровані Фармкомітетом України і відсутні в аптечній мережі, тощо. Доцільність і можливість їх використання повинна вирішуватись в установленому порядку, а при затвердженні відповідними органами вони можуть бути введені в Угоду, яка і пропонується для затвердження на з'їзді пульмонологів і фтизіатрів України.

Визначення захворювання. Муковісцидоз (МВ) — це найбільш поширене моногенне спадкове захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, яке можна характеризувати як універсальну екзокринопатію. Основними проявами МВ є: хронічний обструктивний процес в дихальних

Бальна оцінка стану хворих на муковісцидоз

Бал	Загальна активність	Клінічні показники	Фізичний стан	Рентгенологічні зміни
25	Нормальна активність і працездатність. Бігає. Регулярно відвідує школу.	Кашель відсутній, частота пульсу і дихання нормальні. Нормальна статура. В легенях фізикальних змін нема.	Маса і зріст вище 25-го перцентіля. Стул оформлений і переважно нормальний. Тонус м'язів достатній.	Легеневі поля чисті
20	Недостатня витривалість, втома надвечір. Добре відвідує школу.	Пульс і дихання в спокої нормальні; рідко кашель або відкашлювання. Кісткові деформації відсутні. В легенях змін немає.	Маса і зріст між 15-м і 25-м перцентілем. Стул 1–2 рази з невеликими змінами. М'язовий тонус достатній.	Незначне посилення бронхосудинного малюнку, початкова емфізема.
15	Схильність до перерв на відпочинок на протязі дня; швидке втомлення після напруги. Обмежена здатність відвідувати школу.	Періодично кашель, переважно вранці. Частота дихання підвищена, легка емфізема. Хрипи в легенях непостійні. Початкова деформація грудної клітини та пальців — "барабанні палички".	Маса і зріст вище 3-го перцентіля. Стул 3–4 рази, мало оформлений. Злегка збільшений живіт. Поганий м'язовий тонус і розвиток мускулатури	Невелика емфізема з ділянками ателектазів. Помірне посилення бронхосудинного малюнку.
10	Значна слабкість, швидке втомлення. Приступи кашлю. Довгі перерви на відпочинок. Учиться тільки вдома.	Частий кашель з харкотинням. Значні тахікардія і задишка. Помірна емфізема. Деформація грудної клітини. Вологі тріскучі хрипи у великій кількості. "Барабанні палички".	Маса і зріст нижче 3-го перцентіля. Об'ємний, неоформлений, з поганим запахом, жирний стул. Обвислі, кволі м'язи. Помірне збільшення живота	Помірна емфізема, великі ділянки ателектазів, запальних вогнищ. Незначні бронхоектази
5	Ортопноє. Ліжковий або напівліжковий режим.	Тяжкий, приступоподібний кашель. Тахіпноє, тахікардія, значні зміни в легенях; ознаки недостатності правого серця. "Барабанні палички".	Маса різко знижена до дистрофії, відставання в зрості. Сильне збільшення живота. Об'ємний, частий, жирний, з поганим запахом стул. Випадіння прямої кишки.	Значні зміни в легенях з ознаками бронхіальної обструкції і запалення. Ателектази частки легені, бронхоектази.

Підсумовуються бали по 4 позиціям. Стан оцінюється: 86–100 баллов — відмінний, 71–85 — хороший, 56–70 — задовільний, 41–55 — середньої тяжкості, 40 балів і менше — тяжкий.

шляхах, що супроводжується рекурентною бактеріальною інфекцією, порушення травної системи з недостатністю екзокринної функції підшлункової залози, підвищений вміст електролітів в потовій рідині та обструктивна азооспермія у чоловіків, що обумовлена вродженою агенезією сім'явиносних протоків.

Етіологія МВ. Причиною характерних патологічних змін в організмі хворого є наявність мутацій в обох алелях гена, локалізованого на довгому плечі хромосоми 7 (7q31). Цей ген контролює синтез трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ), який функціонує, як регульований циклічним аденозінмонофосфатом хлорний канал на апікальній поверхні епітеліальних клітин.

Патогенез МВ. Порушення транспорту іонів хлору через апікальну мембрану епітеліальних клітин внаслідок мутації гена ТРБМ збільшує реабсорбцію натрію клітинами, змінює електролітний склад та зневоднює секрет екзокринних залоз, що і виступає причиною патофізіологічних процесів в організмі і розвитку основних клінічних проявів.

Класифікація МВ.

- МВ з панкреатичною недостатністю.
- МВ без панкреатичної недостатності в т.ч. первинної генітальної форма з ВБАСП (вродженою білатеральною аплазією сім'явиносної протоки)
- Атипові форми

Тяжкість перебігу МВ. Ступінь тяжкості визначається за оціночною шкалою Швахмана-Кульчицького.

Діагностика МВ. Діагноз МВ вважається достовірним при наявності двох критеріїв (хоча б по одній з позицій). Критерії діагностики МВ.

1. **Одна** чи більше характерна зміна фенотипу, **або** захворювання на МВ братів чи сестер (сімейний анамнез)

плюс

2. Підвищена концентрація хлоридів поту, одержаних при проведенні пілокарпінового іонтофорезу в двох чи більше аналізах, **або**

ідентифікація двох мутацій в ТРБМ-гені.

Характерні для МВ зміни фенотипу, які мають діагностичне значення.

1. Хронічне захворювання дихальної системи, яке маніфестує як:

- а) хронічний кашель з виділенням в'язкого харкотиння;
- б) персистуюча колонізація/інфекція дихальних шляхів типовими для МВ патогенними мікроорганізмами (*Staphylococcus aureus*, мукоїдними та немуккоїдними штамми *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*;

- в) персистуючі зміни на рентгенограмі органів грудної клітини (напр. бронхоектази, ателектази, інфільтрати, гіперінфляція);

- г) обструкція дихальних шляхів, яка проявляється свистом та переривчастим диханням;

- д) носові поліпи; синусит або рентгенологічні зміни в параназальних синусах;

- е) деформації дистальних фаланг пальців у вигляді барабанних паличок.

2. Зміни в травній системі та харчовому статусі, а саме:

- а) в кишковоки: меконіальний ілеус, синдром обструкції дистальних відділів тонкої кишки (еквівалент меконіального ілеусу), випадіння прямої кишки;

- б) в підшлунковій залозі: панкреатична недостатність з типовими змінами стулу, рекурентний панкреатит;

- в) в печінці: клінічні або гістологічні прояви фокального біліарного цирозу чи мультилобулярного цирозу печінки;

- г) порушення харчового статусу: прояви недостатнього засвоєння компонентів їжі (дефіцит маси та довжини тіла відносно належних за віком);

- д) гіпопротеїнемія з набряками та анемією, вторинний дефіцит жиророзчинних вітамінів.

3. Синдром гострої втрати солі, хронічний метаболічний алкалоз.

4. Обструктивна азооспермія у чоловіків, яка пов'язана з вродженою білатеральною аплазією сім'явиносної протоки.

Крім перерахованих вище характерних змін фенотипу у хворих на МВ можуть бути інші клінічні прояви, які допомагають запідозрити цей діагноз. До них належать:

- в ранньому дитинстві — солоний смак шкіри,
- дуже швидке виникнення зморшок на пальцях у воді,
- затримка приросту маси у дитини без наявності стеатореї,
- зтяжна обструктивна жовтяниця,
- псевдо-Батлер синдром з гіпонатремією/гіпокаліємією та метаболічним алкалозом,

— гемолітична анемія чи набряки, що супроводжують дефіцит вітаміну E,

— астма;

в пізньому дитинстві — зниження толерантності до глюкози з полідіпсією, поліурією та втратою маси тіла,

— збільшення печінки,

— портальна гіпертензія зі спленомегалією та варикозним розширенням вен стравоходу,

— малий зріст, затримка пубертату.

Клінічна діагностика з використанням параклінічних досліджень визнається основним критерієм при встановленні діагнозу МВ.

Відсутність характерних змін фенотипу, або дуже мала ступінь їх вираженості може мати місце у хворих на МВ з легким перебігом хвороби, при атипових формах МВ та в період, який передує клінічній маніфестації захворювання.

Сімейний анамнез. У осіб, які мають (або мали) рідних братів чи сестер хворих на МВ, існує ризик в 25 % теж бути хворим. Тому всі сібси хворих на МВ підлягають прискіпливому клінічному обстеженню, проведенню потової проби та молекулярної діагностики (у випадку інформативності конкретної сім'ї).

Потова проба. Цей тест є "золотим стандартом" в діагностиці МВ. Класичний метод за Гібсоном-Куком полягає у визначенні концентрації іонів хлору та натрію (або лише хлору) в порції поту, який одержують **виключно** в стандартній процедурі іонофорезу з пілокарпіном.

Позитивною потова проба вважається при концентрації хлоридів більше 60 мекв/л, сумнівною — при 40–60 мекв/л, негативною — при 40 мекв/л і менше. Діагностичну значимість має позитивний результат в дворазовому, або більше повторі з інтервалом між аналізами в два тижні, при мінімальній кількості поту в 100 мг, при правильному технічному виконанні кваліфікованим персоналом, у повній відповідності до стандартної методики. Концентрація хлориду більша за 160 мекв/л є фізіологічно неможливою, такий результат свідчить про помилки в одержанні поту чи при його аналізі.

Фальш-негативною може бути проба у хворих на МВ з гіпопротеїнемією та набряками, при прийомі деяких антибіотиків.

У хворих у віці до 3 місяців діагностичний рівень хлоридів поту нижчий і становить 40 мекв/л.

Фальш-позитивна проба має місце при наявності таких відмінних від МВ захворювань, як надниркова недостатність, нефрогенний нецукровий діабет, нефроз, синдром Моріака, гіпотиреоз, мукополісахаридоз, ектодермальна дисплазія, глікогеноз II типу, фукозидоз, тяжка дистрофія та нервова анорексія, сімейний холестаза, сімейний гіпопаратиреоїдизм, ВІЛ-інфекція.

При атиповій формі МВ потова проба може бути нормальною чи межуєчою з нормою. Описані певні види мутацій в ТРБМ гені, які супроводжуються нормальною або близькою до норми концентрацією хлоридів поту.

Таким чином, позитивна потова проба в більшості випадків при наявності хоча б одного клінічного прояву МВ підтверджує діагноз. Але негативна потова проба не означає відсутності МВ у хворого.

Ідентифікація двох мутацій в ТРБМ гені. Мутаційний аналіз проводиться в спеціалізованих лабораторіях. Як матеріал для одержання ДНК частіше використовують кров (цільну кров з додаванням гепарину чи ЕДТА в залежності 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. Зараз відомо більше 1000 різновидів мутацій. Найчастіше зустрічається мутація, що була ідентифікована першою — DF508, набагато рідше G542X, W1282X, N1303K, R117H та ін. Встановлення виду мутацій має не лише діагностичне (підтвердження діагнозу МВ до чи після народження хворого), але й деяке прогностичне значення (існує певна кореляція генотип — фенотип).

Хворі на МВ, що мають в обох алелях однакові мутації, є гомозиготами, а ті, що 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 високо специфічним, але не дуже чутливим тестом. Тому при наявності двох мутацій діагноз МВ у конкретного пацієнта вважається встановленим, а невиявлення їх не означає відсутності у хворого МВ.

Виявлення атипових форм МВ. Атиповий фенотип при МВ включає хронічне захворювання дихальної системи різної тяжкості, нормальну екзокринну функцію підшлункової залози та нормальний (<40 ммоль/л) чи межуючий з нормою вміст хлориду поту. Також до атипової форми віднесено випадки, коли пацієнт має лише єдиний клінічний прояв (напр. панкреатит, ураження печінки, синусит чи ін.). У таких хворих потрібно проводити прискіпливе клінічне, рентгенологічне та лабораторне обстеження:

1. Мікробіологічне дослідження виділень дихальних шляхів.
2. Пошуки бронхоектазів:
 - двомірна рентгенографія;
 - комп'ютерна томографія.
3. Вивчення стану параназальних синусів — двомірна рентгенографія:
 - комп'ютерна томографія.
4. Кількісне дослідження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози по еластазі калу.
5. Обстеження чоловічих статевих органів — спермограма:
 - урологічне обстеження;
 - ультрасонографія;
 - біопсія яєчка.
6. Виключення інших діагнозів:
 - алергія;
 - імунологічні проблеми;
 - порушення структури та функції війчастого епітелію;
 - інфекція.

Підсумковий діагностичний алгоритм МВ. Для більшості пацієнтів з МВ діагноз передбачається по наявності однієї або більше характерних клінічних змін, чи захворювання на МВ сібсів. Аномальна функція ТРБМ гена звичайно документально підтверджується двома тестами підвищеної концентрації хлоридів поту, проведеними в окремі дні, чи ідентифікацією двох МВ мутацій. Клінічний діагноз продовжує потребувати додаткових зусиль у випадку, коли пацієнт має типові або атипові зміни фенотипу, але не підтверджена дисфункція ТРБМ гена.

Основні засади базисної терапії

1. Панкреатична недостатність зумовлена морфологічними незворотніми змінами в залозі (кістофіброз), що потребує постійної, пожиттєвої, достатньої, адекватної замісної ферментотерапії.

2. Первинні порушення процесів травлення при МВ носять переважно характер мальдигестії, а вже вторинно виникають явища мальабсорбції. Тому позитивний ефект застосування лікувальних сумішей, які містять амінокислоти, тригліцериди та жирні кислоти з середньою довжиною ланцюга і моносахариди, у хворих на МВ закономірний.

3. Високий вміст іонів натрію і хлору в поті хворих призводить до надмірних, а в деяких випадках до катастрофічних втрат цих макроелементів. Додаткове введення солі з їжею при МВ є обов'язковим.

4. Зміни в підшлунковій залозі при МВ, за деяким виключенням, не носять характеру запальних, хворий потребує не зменшення вмісту жирів, білків, вуглеводів, а їх розщеплення екзогенними ферментами. Дієтичне харчування хворих на неускладнений МВ не потребує ніяких обмежень в асортименті продуктів та способі їх приготування.

5. Хворий на МВ народжується з макроскопічно непошкодженими легенями, в той час як 90 % пацієнтів умирають від порушень дихальної системи чи їх ускладнень. Це пере-

творення зумовлене постійним виділенням бронхіальними залозами при МВ густого, в'язкого секрету, який порушує мукоциліарний кліренс, виникає хибне коло: застій слизу — обструкція — запалення — інфекція — гіперсекреція слизу. Для недопущення формування хибного кола потрібно постійно розріджувати і видаляти слиз із бронхів.

6. Приєднання до запального процесу в дихальній системі високопатогенної мікрофлори, схильної до постійної колонізації, вимагає застосування ефективних антибіотиків не при загостренні захворювання, а регулярно, плановими курсами.

7. Загущення і застій жовчі, схильність до утворення конкрементів в жовчовидільній системі при МВ потребує застосування жовчогінних та гепатопротекторних засобів.

8. Аліментарні причини дефіциту вітамінів, в першу чергу жиророзчинних, та мікроелементів зумовлюють необхідність постійного застосування полівітамінних препаратів.

9. Лікування хворих доцільно проводити в амбулаторних умовах під наглядом та контролем за правильністю виконання рекомендацій лікарів регіональних центрів МВ.

Базисна терапія МВ

1. Дієта. Рекомендовано одержання за добу 35–45 % калорій за рахунок жиру, 15 % — білку, 45–50 % — вуглеводів. Загальна кількість білків, жирів в денному раціоні повинна становити 100 % від належних за віком, вуглеводів — 125 %. Жири переважно рослинного походження. Додатково сіль (NaCl) — до 3 років — 2–3 г/добу, після 3 років — 3–5 г/добу. В жаркому кліматі, при гіпертермії, посиленому фізичному навантаженні та потовиділенні — підвищення дози солі. Особливості харчового режиму — продукти не повинні бути знежиреними; регулярний прийом їжі з достатньою перервою між ними; бажано прийом їжі вночі (1–2 рази); достатня кількість грубої клітковини. При необхідності застосовується агресивне годування за допомогою назо-гастрального зонду або гастростоми.

2. Замісна ферментотерапія, що супроводжує кожний прийом їжі, з використанням мікрогранульованих ферментів підшлункової залози в ентérosолюбильній оболонці (креон).

Добова доза вираховується по ліпазі — 1–10000 од/кг/день в залежності від ступеню зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози і розподіляється на кожний прийом їжі з урахуванням кількості та якості (особливо вмісту жиру) їжі. Корекція дози проводиться до відсутності нейтрального жиру в копрограмі, або підрахунку коефіцієнту засвоєння жиру в 72-годинній колекції калу. Не рекомендується застосування висококонцентрованих ферментів (креон 25 000) дітям до 6 років.

3. Спеціальні лікувальні суміші (Прегестіміл, Пепті-Юніор) — у дітей раннього віку як основний чи допоміжний продукт харчування, у старших дітей та дорослих — як додатковий продукт, бажано на нічне годування. Доза коливається в залежності від віку і ступеню дефіциту маси тіла. При прийомі суміші не потрібно застосовувати, або слід знизити дозу панкреатичних ферментів.

4. Жовчогінні препарати — хологогум, холефлюкс, суміші трав з жовчогінним ефектом.

При холестазі, холелітіазі — урсоедоксихолева кислота (урсофальк) — 10 мг/кг/день на протязі 6–24 місяців до зменшення, або зникнення конкрементів. При відсутності ефекту через 12 місяців — лікування відміняється.

При появі клінічних та УЗ ознак цирозу печінки — S-аденозіл-L-метіонін (гептрал) — 20 мг/кг/день розділити на 2 рази; початковий курс в/в — 10–14 днів, потім в таблетках в тій же дозі — 10–20 днів. Курс повторюють 2–3 рази на рік.

5. Муколітики — постійно, або з перервами в декілька днів, але не більше 7.

N-ацетілцистеїн (АЦЦ, флюїмуціл) — 30 мг/кг/добу; дітям до 2 років — до 150 мг/добу, 2–6 — до 300 мг/добу; 6–10 — 450 мг/добу; 10 років і старші — 600 мг/добу.

S-карбометілцистеїн (естіваль, бронкоклар) — дітям 2–6 років до 750 мг/добу, старші 6 років — до 1500 мг/добу.

Амброксолу гідрохлорид (лазолван, амброксол) — дітям 1,2–1,6 мг/кг,

Дітям до 2 років до 15 мг/добу, 2–5 років — до 22 мг/добу, 5–12 років — до 45 мг/добу, старші 12 років — до 150 мг/добу.

Можливо поєднання амброксолу з ацетілцистеїном або з карбоцистеїном. Небажано приймати ацетілцистеїн разом з антибіотиками, потрібна перерва в 2 години. Амброксол навпаки потенціює дію антибіотиків, тому краще застосовувати їх одночасно.

Форми застосування перерахованих муколітиків — per os, в інгаляціях та парентерально. Гіпертонічний розчин солі (3 або 6 %) в інгаляціях. Кожний хворий повинен мати індивідуальний інгалятор типу Pari-Boo.

При меконіальному ілеусі: орально до 30 мл 20 % розчину ацетілцистеїну на добу за 3–4 прийоми, в клізмі — до 50 мл 20 % розчину на 50 мл води.

6. Фізичні методи видалення розрідженого за допомогою муколітиків харкотиння: вібраційний масаж, перкусія, контактне дихання в дренажному положенні; техніка очищення дихальних шляхів — активний цикл дихальної техніки, аутогенний дренаж, позитивний тиск на видиху, дихання з флатером, дозований подовжений видих з опором губами, та ін.; спеціальні вправи, стрибки на батуті, вправи на м'ячі.

Фізичні методи мобілізації та видалення слизу проводяться щоденно, при потребі 2–3 рази на добу, за індивідуальними схемами.

7. Антибіотикотерапія. При виборі антибіотика враховують результати мікробіологічних досліджень слизу з дихальних шляхів.

При наявності Stph.aur. перевага віддається амоксациліну, клаксациліну, діклоксациліну, ріфампіцину, цефуроксиму, аміноглікозидам, а також застосовується ко-тримоксазол.

При наявності Ps.aerug. найбільш ефективні ціпрофлоксацин, азлоцілін, піперацілін, цефтазідім, аміноглікозиди (тобраміцин), іміпенем, та ін..

При встановленні факту колонізації дихальних шляхів Stph.aureus та Ps.aerug. бажано планове проведення курсів ципрофлоксацину, чи аміноглікозидів, чи поєднання цефалоспоринов 3го покоління з аміноглікозидами. Хороший ефект показують довготривалі курси клаксациліну per os та тобраміцину в інгаляціях.

8. Полівітаміни в комплексах, які містять водо- та жиророзчинні вітаміни і мінерали (Se, Mo, Zn). Карнітіна гідрохлорид.

Профілактика МВ. При плануванні народження дитини в сім'ї, де вже є чи була дитина хвора на МВ, необхідно провести молекулярний аналіз з встановленням типу мутацій в ТРБМ гені у хворої дитини та у обох членів подружньої пари. У випадку встановлення двох мутацій ТРБМ гена у хворого можлива пренатальна або передімплантаційна діагностика генотипу майбутньої дитини з народженням здорових дітей гомозиготних по нормальному алелю та гетерозиготних носіїв мутації.

У випадку ідентифікації лише однієї з двох мутацій, сім'я вважається напівінформативною і їй рекомендується додаткове проведення досліджень за допомогою ПДРФ-аналізу. Якщо і цей метод не підвищує інформативність сім'ї, рекомендується народження лише дитини, яка не несе патологічний ген навіть в гетерозиготному стані, або потрібне дослідження активності ферментів амніотичної рідини для виявлення хворого на МВ плоду.