

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный Университет им. И. Н. Ульянова»
Медицинский факультет
Кафедра медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии

МУКОВИСЦИДОЗ

Выполнил: Асанов Д.Ш.

Группа М-7-(1)-16

Муковисцидоз (МВ) представляет собой системное моногенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе патофизиологических механизмов которого лежат нарушения ионного транспорта в эпителии экзокринных желез.

Муковисцидоз классифицирован в **ОМIM** под номером **219700**.

Муковисцидоз по **МКБ**, то есть по Международной классификации болезней, имеет общий код заболевания **E84**.

При этом его различные мутации и подвиды представлены следующей системой кодировки:

E84.0 — муковисцидоз с легочными проявлениями,

E84.1 — с кишечными проявлениями,

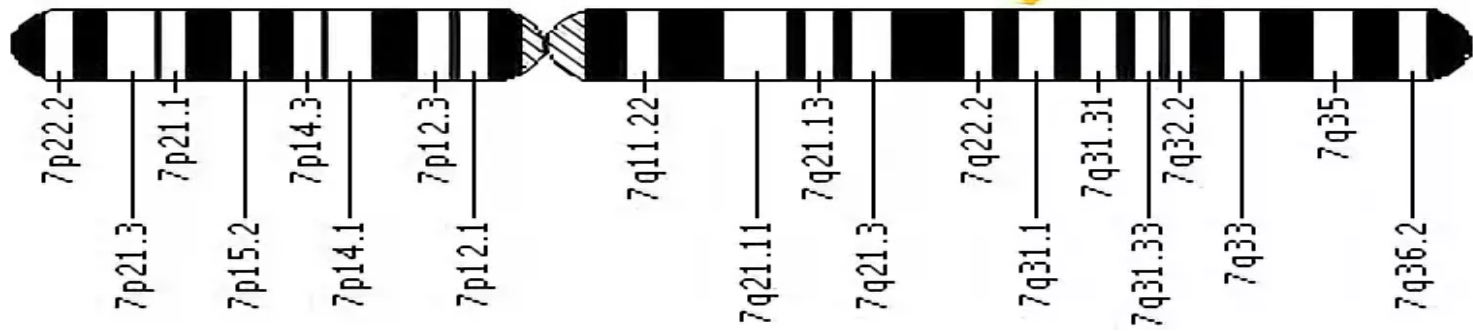
E84.8 — с другими проявлениями,

E84.9 — неуточненный.

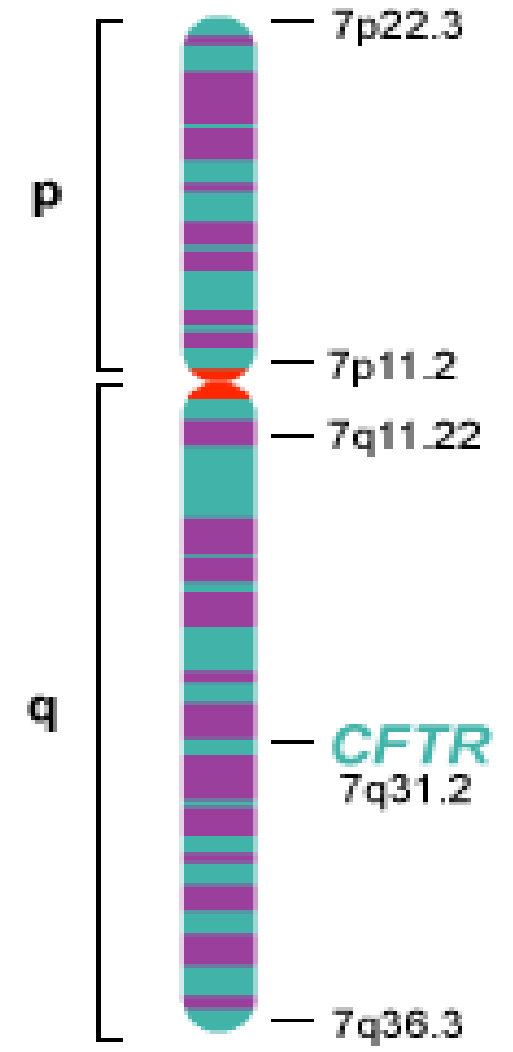
Частота заболевания в разных популяциях, нациях и этнических группах существенно варьирует, составляя в среднем **1 : 2000–2500** новорожденных у представителей белой расы и **1 : 9000–10000** у представителей африканской расы, а в РФ составляет 1 случай на 4900 новорождённых.

Муковисцидоз (МВ) развивается в результате мутации гена, расположенного на длинном плече **7-й** хромосомы в области **q31** и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (МВТР) состоит из **250 000** пар оснований, его смысловая часть, кодирующая матричную РНК, представлена **27** экзонами. МВТР относится к семье АТФ связывающих протеинов, является трансмембранным белком и функционирует как цАМФ-зависимый хлорный канал.

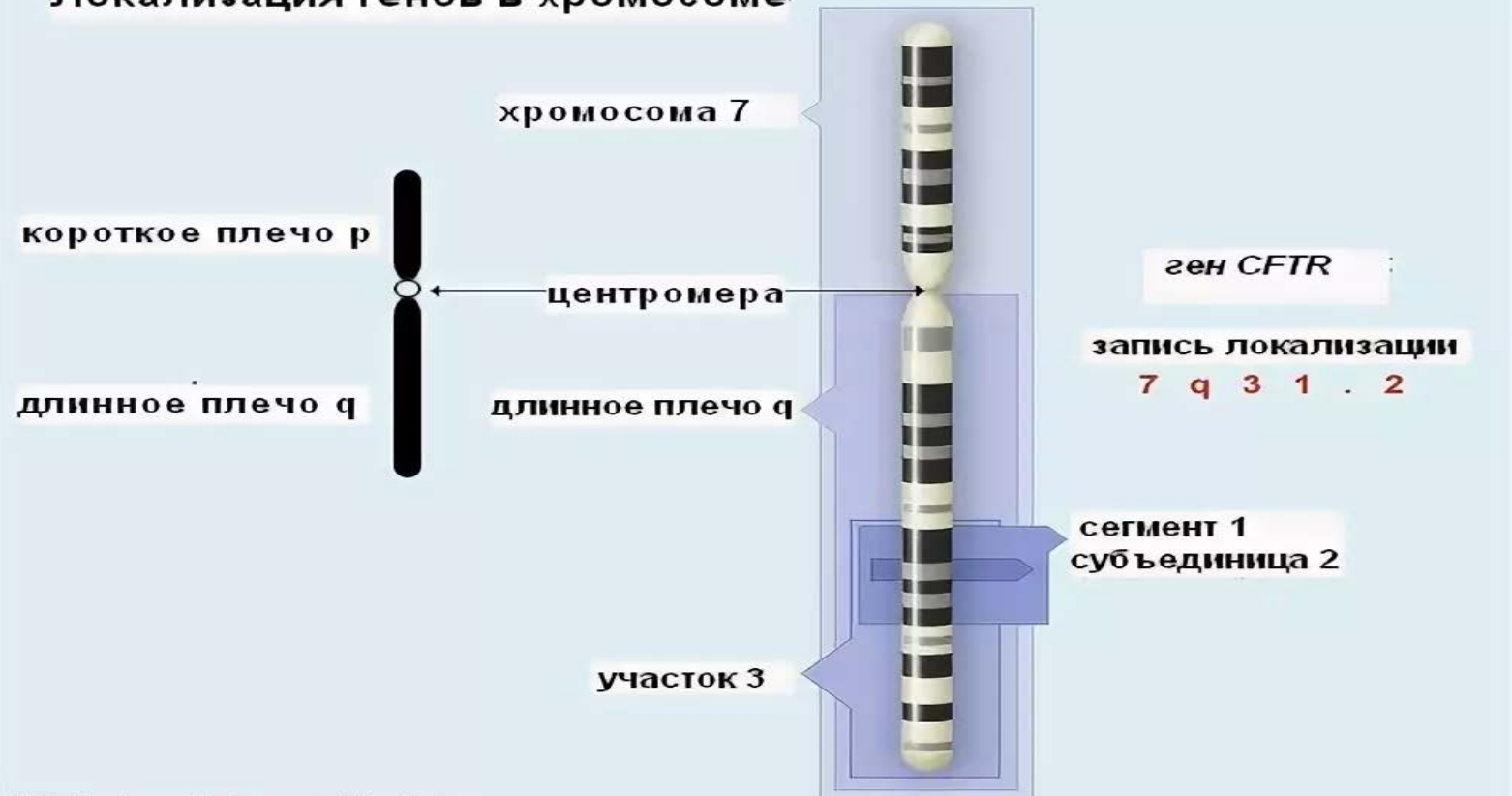
Сегодня известно более 1500 разнообразных мутаций в гене CFTR. Большинство их встречается достаточно редко, однако есть несколько мутаций, характерных для Западной Европы и России. Из них чаще всего обнаруживается мутация **F508del** - Делеция трех нуклеотидов в 10 экзоне, приводящая к выпадению фенилаланина



Chromosome 7



Локализация генов в хромосоме

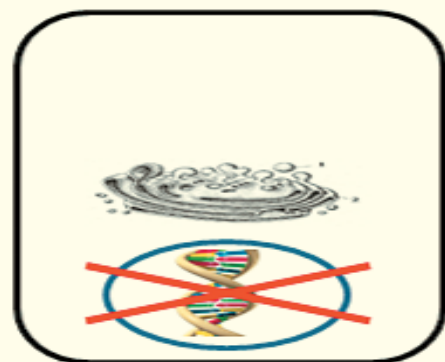
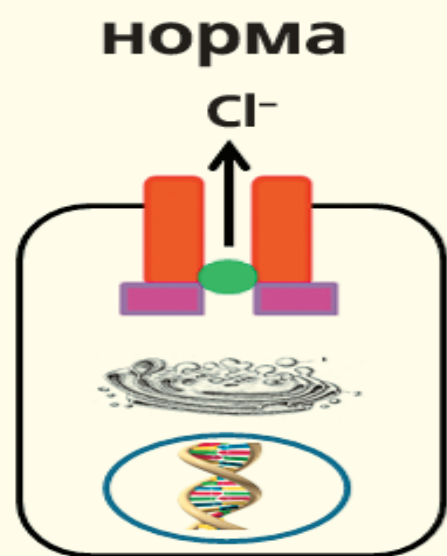


В зависимости от первичного повреждающего дефекта все мутации гена MBTP подразделяются на 5 классов:

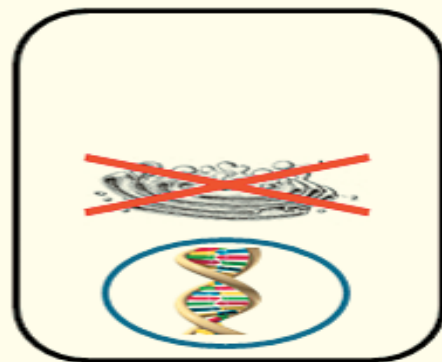
- I класс – отсутствие синтеза MBTP (G542X, W1282X, R553X, 2143delT, 1677delTA);
- II класс – блокирование созревания MBTP (del F508, del I 507, N1303 K, S541 I, S549 R);
- III класс – нарушения регуляции функции MBTP, который достигает апикальной мембраны, но не может активироваться (G551 D, G1224 E, S1255 P);
- IV класс – нарушение транспорта ионов Cl⁻ (R117 H, R334 W, R347 P);
- V класс – замедление синтеза MBTP, однако функционирует он нормально (A455 E, 3849+10kbC-T)

1–3 классы мутаций относятся к так называемым **«тяжелым»**, определяющим выраженную клиническую картину заболевания, а мутации 4–5 классов, как правило, являются **«мягкими»**, при которых клиническая картина MB смазанная, с минимально нарушенной функцией поджелудочной железы.

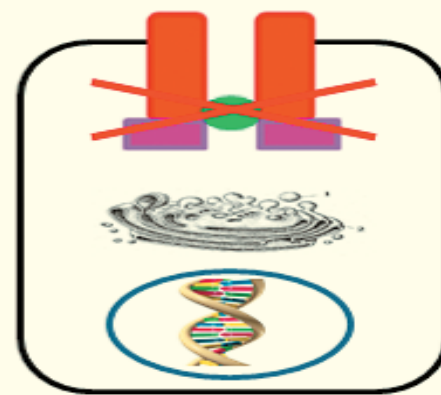
тяжелые мутации



синтез

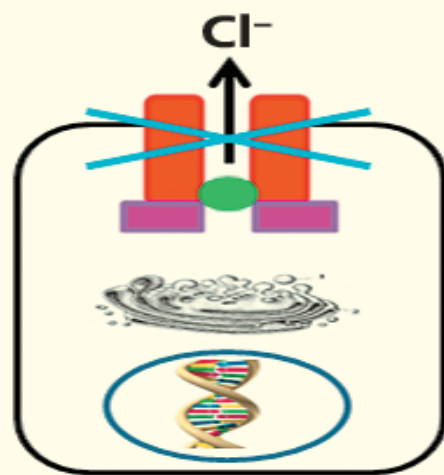


созревание

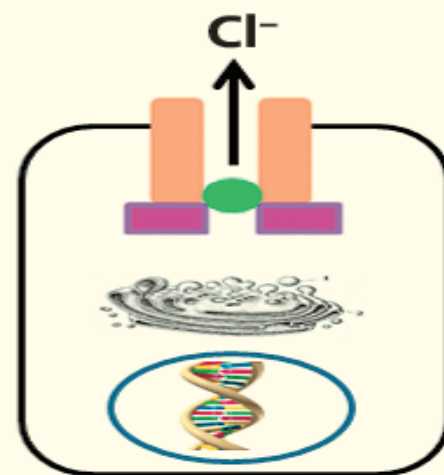


регуляция

мягкие мутации



проводимость



стабильность

Возраст манифестации – Раннее детство

Отмечена зависимость тяжести течения заболевания от сроков появления первых симптомов – чем младше ребенок к моменту манифестации болезни, тем тяжелее течение и более неблагоприятен прогноз.

Что все больные МВ умственно совершенно полноценны.

Муковисцидоз характеризуется множеством различных клинических проявлений, что обусловлено полиорганностью поражения, при этом все они определяются степенью выраженности патологических изменений, актуальностью осложнений, а также возрастом больного. Формы муковисцидоза могут быть следующие:

- преимущественным образом легочная (бронхолегочная или респираторная);
- преимущественным образом кишечная;
- смешанная (в данном случае поражению подлежат одновременно и органы дыхания, и ЖКТ);
- мекониевая непроходимость кишечника;
- стертые и атипичные варианты форм проявления заболевания.

Респираторный тракт

В течение первого года жизни появляются симптомы поражения респираторной системы:

- стойкий сухой кашель
- приступы удушья
- одышка

В дальнейшем основными жалобами, связанными с поражением легких, у больных МВ являются:

-кашель с большим, количеством трудноотделяемой гнойной мокроты, периодическое кровохарканье, одышка, снижение физической работоспособности.

А так же: бледная кожа с землистым оттенком, акроцианоз, одышка в покое, бочкообразная форма грудной клетки, деформация концевых фаланг по типу «барабанных палочек»

Кишечник

- сопровождается закупоркой дистальных отделов тонкой кишки густым и вязким меконием и развитием мекониального илеуса у 15% новорожденных больных.
- Выпадение прямой кишки отмечено у 25% больных
- вздутию живота
- сухость во рту, что обусловлено высокой вязкостью слюны

Смешанная форма МВ является наиболее тяжелой и включает клинические симптомы как легочной, так и кишечной форм.

Стертые формы обусловлены особыми разновидностями мутаций в гене CFTR.

Заболевание диагностируется, как правило, случайно, часто во взрослом возрасте, годами протекая под различными «масками» - синусит, рецидивирующий бронхит, хронические обструктивные болезни легких, цирроз печени, мужское бесплодие.

Симптомы муковисцидоза:

Дыхательная система

- Легочные инфекции
- Затруднение дыхания
- Стойкий кашель с мокротой
- Наличие крови в мокроте

Кожа

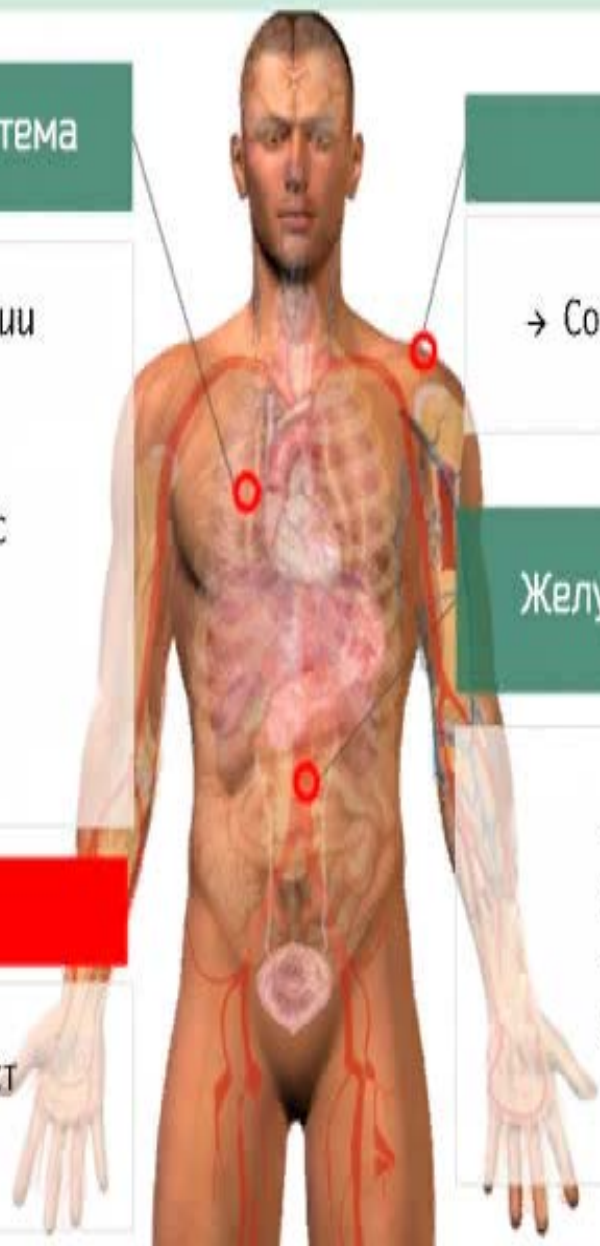
- Солёный вкус кожи

Желудочно-кишечный

- Трудности пищеварения
- Боли и спазмы в животе

Системные

- Уменьшенный рост
- Низкий вес тела



Протокол скрининга на муковисцидоз включает четыре этапа, причем только первые три являются обязательными:

- первое определение концентрации иммунореактивного трипсина;
- повторное определение концентрации иммунореактивного трипсина;
- проведение потового теста (более 60 ммоль/л) ;
- ДНК-диагностика.

Измерение трансэпителиальной разности назальных электрических потенциалов.

Суть метода состоит в измерении разности потенциалов между электродами, один из которых располагается на поверхности слизистой оболочки носа, а второй на предплечье. В норме пределы разности потенциалов колеблются от -5 mV до -40 mV. Этот тест доступен только в условиях специализированных клинических центров.

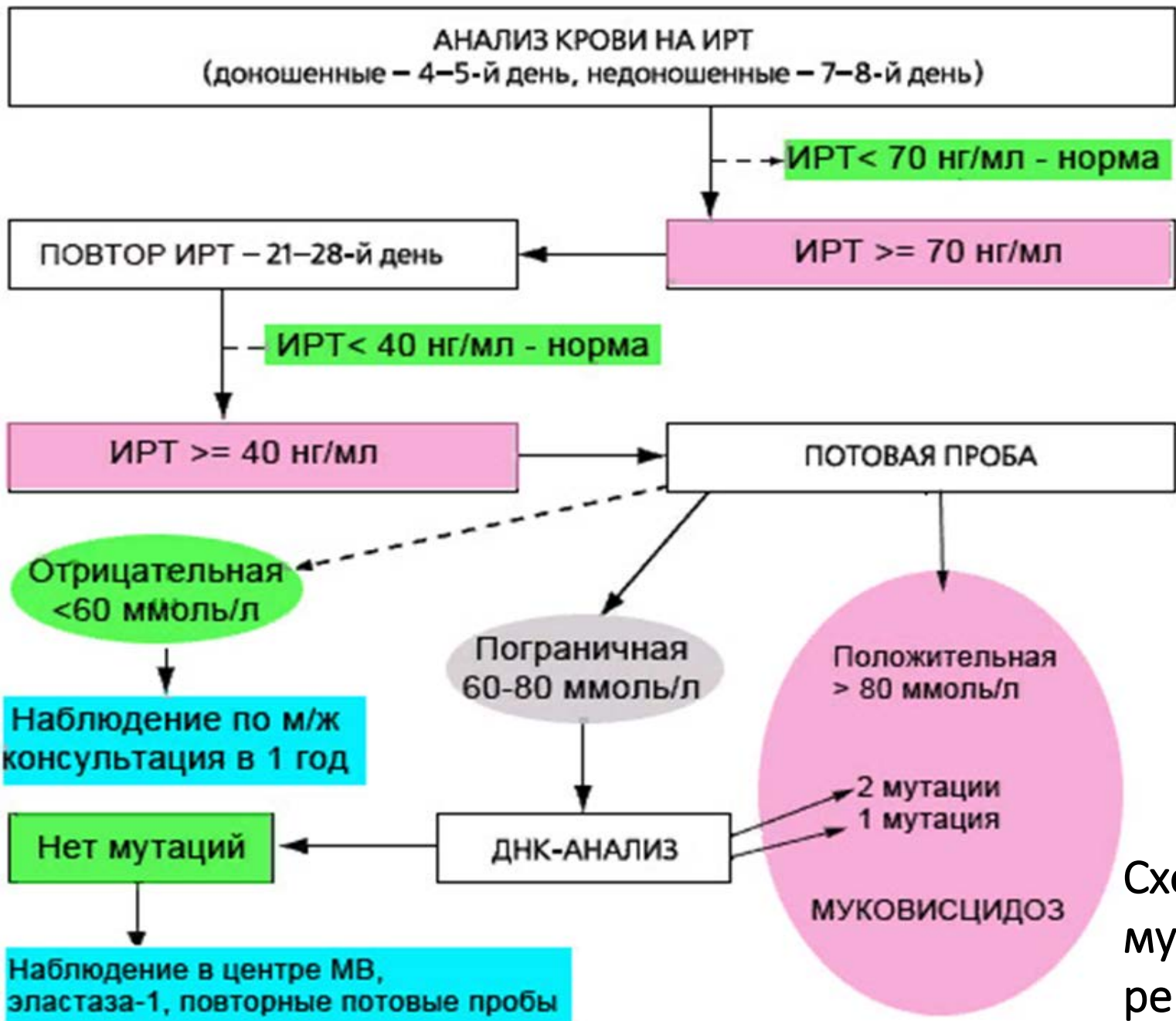


Схема неонатального скрининга на муковисцидоз в Московском регионе

Обязательные составляющие лечения больных МВ:

- Ферментотерапия препаратами поджелудочной железы
- Муколитическая терапия
- Лечебная физкультура (физиотерапия, кинезитерапия)
- Антимикробная терапия
- Противовоспалительная терапия
- Диетотерапия
- Витаминотерапия

Литература

- 1- «Особенности массового скрининга новорожденных на муковисцидоз» ГУ «Медико-генетический научный центр РАМН», Москва З.А. Кусова, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов, журнал «РМЖ» том 18, № 5, 2010.
- 2- «Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии» Т. Гембицкая, доктор медицинских наук, профессор, А. Черменский, кандидат медицинских наук, Е. Бойцова, доктор медицинских наук, профессор НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, журнал «ВРАЧ» №2 2012.
- 3- «Муковисцидоз у детей» С. С. Ивкина, Л. В. Кривицкая, Т. А. Латохо, Л. А. Хмылко, И. Ф. Зимелихина, журнал «Проблемы здоровья и экологии» 2015.
- 4- «Муковисцидоз: удар судьбы или послание свыше?» А.Л. Пухальский доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Медико-генетического научного центра РАМН, Г.В. Шмарина журнал «Медицинская генетика» № 6 2012.
- 5- «Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов Московского региона» В.Д. Шерман 1, 2, к.м.н., Е.И. Кондратьева 1, 2, д.м.н., профессор, А.Ю. Воронкова 1, 2, к.м.н., Н.Ю. Каширская 1, д.м.н., профессор, Л.А. Шабалова 1, 2, к.м.н., В.С. Никонова 1, 2, к.м.н., Е.К. Жекайте 1, 2, С.И. Куцев 1, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, журнал «Медицинский совет» №18, 2017.
- 6- «Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии» С.А. Красовский, В.А. Самойленко, Е.Л. Амелина, журнал «Болезнь» 1 2013.