

3. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

3.1 Множество способов, чтобы поговорить о болезни

Когда врачи рассказывают о какой-либо болезни, они делают это в определённой последовательности: сначала даётся **определение** и основные характеристики (для муковисцидоза это: хроническое генетическое заболевание, характеризующееся чрезмерной вязкостью многих жидкостей организма), потом называются причины (дефектный ген).

Потом - последовательная цепочка **механизмов развития болезни**, приводящая от абстрактного понятия «дефектного гена» до конкретных нарушений в работе органов дыхания, пищеварения, нарушений роста, развития осложнений, которые усложняют повседневную жизнь и вынуждают применять сложные методы лечения.

Важно установить критерии и правила, позволяющие установить диагноз муковисцидоза, когда можно поставить этот «штамп», выделив муковисцидоз из ряда других болезней, которые его напоминают.

И, наконец, лечение: применяемые при этом заболевании средства, а именно: ферменты поджелудочной железы, физиотерапия, антибиотики и т.д.

Отличается и то, что пациенты и их семьи хотят знать о муковисцидозе: родители, у которых перед глазами опыт своих детей или сами дети: подростки или уже взрослые со своим собственным опытом. Раньше к диагнозу приходили после появления симптомов, то есть, тревожных сигналов, которые рано или поздно вынуждали проконсультироваться с врачом; этот устрашающий «приговор» выносился после череды исследований иногда быстро, иногда долго и утомительно («диагностическая одиссея»). Сегодня практически везде практикуется обследование всех новорожденных по капле крови, так называемый «неонатальный скрининг». Это исследование является формой активного выявления некоторых серьезных заболеваний и позволяет выявить скрытое заболевание, прежде чем оно проявится даже малейшими симптомами, тем самым давая возможность вмешаться как можно раньше и обеспечить тем самым максимальную, насколько это сегодня возможно, пользу для больных. Эта система работает при выявлении некоторых заболеваний, среди них - муковисцидоз.

Для человека, который по профессии не является врачом или медсестрой, важно понять следующее: **с кем это происходит? Как часто это встречается? Что конкретно происходит и почему? Чем всё это закончится?** Поэтому следует начать с простого (непосредственно проявления болезни, что происходит в поражённых органах), постепенно переходя к более глубоким вопросам, таким как генетика, воспаление как процесс, различные реакции на уровне клеток и тканей. И затем говорить о будущих последствиях (развитие болезни, осложнения, качество и продолжительность будущей жизни).

3.2. Муковисцидоз: насколько это распространённое заболевание?

Можно сказать, что в целом в Европе рождается один ребенок с муковисцидозом на каждые 2000 - 3000 новорожденных.

В Северной Америке - один на 2500 - 3500 среди людей белой расы, один на 4000- 10000 среди латиноамериканцев (метисы) и один на 15000 - 20000 среди чернокожих. Таким образом, болезнь гораздо чаще встречается среди светлогокожего населения. В Азии болезнь встречается очень редко.

Считается, что в Италии рождается 1 больной ребёнок на каждые 3000 новорожденных детей, и неизвестно, имеются ли реальные отличия в количестве от региона к региону. По данным Итальянского Реестра пациентов с муковисцидозом на 31 декабря 2004 года было известно (зарегистрировано Центрами

муковисцидоза) о 4099 пациентах (2125 мужского 1974 женского пола) в возрасте от 0 до 68 лет. Другими словами, на каждые 100000 жителей было 7, диагностированных известных пациентов (в то время как на 1 января 1988 года их было меньше 4-х). Согласно данным того же Итальянского Реестра в 2004 году пациентов, которые были старше 18 лет, было 42% от общего числа: 1742 человек, из которых 172 (90 мужчин и 82 женщины) были старше 40 лет. Предположительно, сегодня в Италии люди в зрелом возрасте с муковисцидозом составляют не менее 50% от всех больных. У нас нет более свежих данных, но полагаем, что даже сегодня выявлены не все пациенты и поэтому реальное число может быть значительно выше, чем сообщалось Реестром в 2004 году.

На протяжении многих лет во всех странах мира, в том числе Италии, цифры постоянно меняются: число больных постоянно растет, так как появляются всё более эффективные методы диагностики, выявляются неизвестные ранее атипичные формы заболевания, кроме того, пациенты живут дольше и перспективы продолжительности жизни постоянно улучшаются.

3.3. Муковисцидоз: что происходит?

Муковисцидоз поджелудочной железы (это название, которое дал болезни Дороти Андерсен - один из первых исследователей - и описал её 1938 году) имеет короткую историю, всего семьдесят лет. Основой заболевания является тот факт, что многие из тех важных жидкостей, которые вырабатываются в различных органах нашего организма (так называемые **выделения**) вырабатываются более вязкими и концентрированными, чем обычно. Эта повышенная вязкость делает их липкими и клейкими (mucos- слизь, viscido- клейкий), отсюда и название: муковисцидоз.

Основные органы и системы, которые страдают при муковисцидозе, это **верхние и нижние дыхательные пути, потовые железы, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, печень, репродуктивная система у мужчин.**

Жидкость, которая обычно поддерживает дыхательные пути во влажном состоянии (слизь) становится более плотной и вязкой. Эта жидкость, вместе с ресничками бронхиальных клеток (микроскопическими волосками, напоминающими по функции дворники автомобиля) служит для удаления из бронхов посторонних частиц - пыли, бактерий и многого другого. При муковисцидозе, будучи особенно вязкой и трудно выводимой, слизь застаивается, перекрывая дыхательные пути и способствуя развитию определённых инфекций (рисунок 2). Эти инфекции могут поражать бронхи (**бронхит**) и сами легкие (**пневмония**), их развитию благоприятствует чрезмерное воспаление, которое препятствует выздоровлению.

При появлении в дыхательных путях инфекций, изменяется нормальный внешний вид и цвет слизи (она становится «мокротой»), трудно «выводится» и удаляется при кашле. Бронхиты и пневмонии могут часто повторяться, пока не возникнет состояние **хронической** инфекции и воспаления. Так же вышерасположенные дыхательные пути (в частности, воздухоносные пазухи, полости, расположенные в непосредственной близости от носовых ходов, в норме «пустые») могут заполняться слизью и вовлекаться в инфекционный процесс (**риносинуситы**) или быть местом формирования **полипов** (это небольшие наросты на слизистой оболочке в носовой полости).

Пот – это еще одна важная жидкость, производимая потовыми железами, которые встречаются по всей поверхности тела, в норме немного солёный, при муковисцидозе имеет очень высокую концентрацию соли, в 4 - 5 раз выше нормы, потому что каналцы (выводные протоки) этих желез не в состоянии разбавлять его, прежде чем он выйдет на кожу. Эта особенность позволяет отличить муковисцидоз от других заболеваний (т.е. поставить диагноз муковисцидоза) благодаря так называемому «потовому тесту», в ходе которого измеряется именно содержание натрия и хлора в поте; эта особенность в некоторых ситуациях подвергает пациента риску обезвоживания, избыточной потери соли и воды через пот.

Схематично воспроизведено бронхиальное дерево (1), поперечный срез бронха (2) эпителий, который выстилает бронх со стороны просвета (3). Эпителий представляет собой один слой клеток, которые на верхней поверхности имеют реснички. Двигаясь волнообразно, реснички в норме продвигают слой слизи наружу, в сторону глотки. Белок CFTR находится на поверхностной мембране этих клеток. При муковисцидозе, по причине дефекта этого белка, слизь становится густой и вязкой, что затрудняет её выведение ресничками (4), она содержит бактерии и клетки воспаления, имеет тенденцию к закупорке бронха.(5).

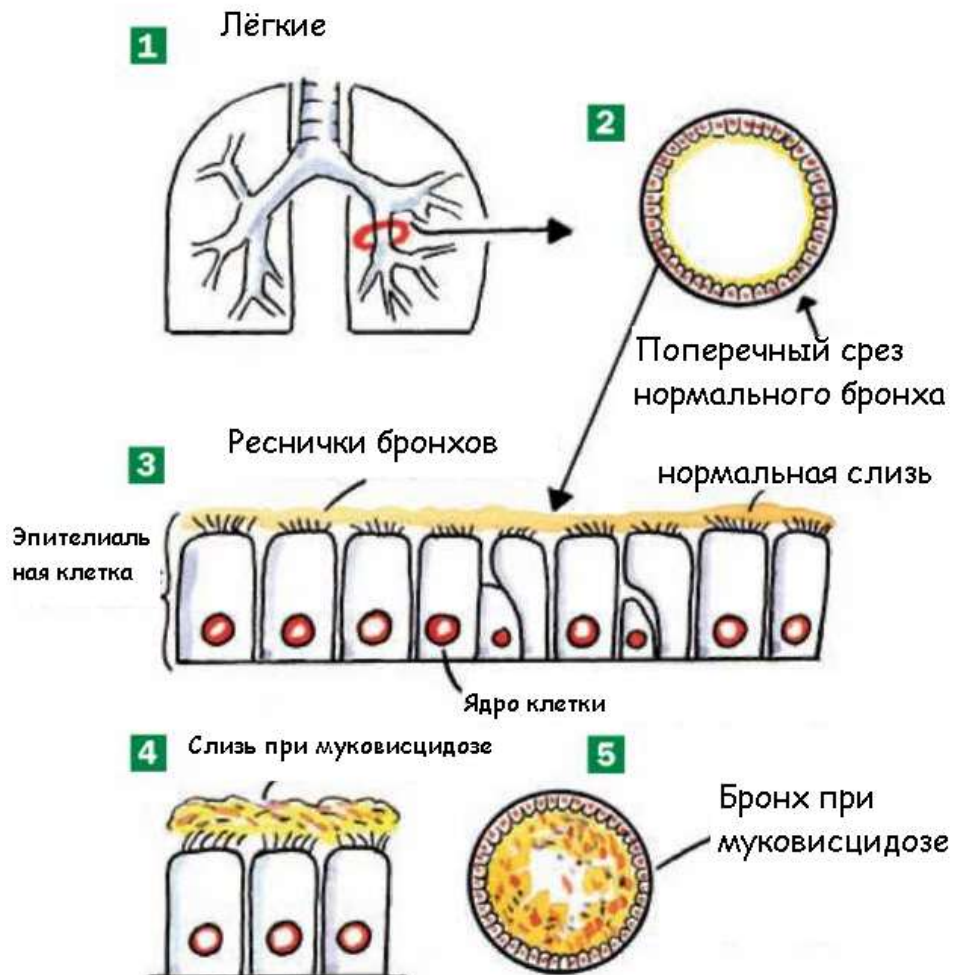


Таблица 1 ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ		
Орган	Патология	Симптомы
Потовые железы	Повышенное содержание соли в поте	Тепловой удар (как результат острой потери солей)
Поджелудочная железа	Нарушение секреции ферментов, в последующем - инсулина	Нарушение пищеварения, сахарный диабет
Кишечник	Повышенная вязкость слизи	Кишечная непроходимость сразу после рождения или позднее
Печень, желчевыводящие пути	Густая желчь	Билиарный цирроз Желчекаменная болезнь
Полость носа Околоносовые пазухи	Повышенная вязкость слизи	Хронический синусит Полипы носа
Бронхолёгочная система	Повышенная вязкость слизи	Частые длительные ОРИ, Хроническая бронхопневмония
Мужская репродуктивная система	Закупорка семявыносящих протоков	Бесплодие при сохранённой половой функции
Женская репродуктивная система	Повышенная вязкость слизи шейки матки	Пониженная фертильность при сохранённой половой функции

Пищеварительные соки имеют измененный состав. **Поджелудочная железа** - это железа, которая производит наиболее важные из них; в нормальном состоянии она выделяет соки в просвет кишечника и позволит переварить пищу, которую человек съедает. При муковисцидозе соки (в которых содержатся **ферменты**, необходимые для пищеварения), будучи не в состоянии вытекать в кишечник, застаиваются в протоках железы и образуют там много мелких кист, в то время как окружающая ткань имеет тенденцию воспаляться и затвердевать, становятся «фиброзированными»: отсюда и другое название болезни- «кистозный фиброз поджелудочной железы», название, данное заболеванию тем, кто первым описал его.

Если поджелудочная железа в результате этих повреждений не работает, это состояние называется «панкреатическая недостаточность»: пищеварительные ферменты и бикарбонат, соль, необходимая для поддержания кислотного баланса при пищеварении, не поступают в кишечник. Таким образом, пища не может быть переварена ферментами поджелудочной железы (**синдром мальдигестии**) и, следовательно, нарушается её всасывание (**синдром мальабсорбции**): это, прежде всего, касается жиров и белков. Проявляются такие симптомы, как диарея, стеаторея (наличие жирного стула, из-за содержания нерасщеплённых жиров) и боли в животе. Как следствие нарушения переваривания и всасывания питательных веществ, появляется потеря веса и задержка роста. Появляется также недостаточность некоторых витаминов, для всасывания которых необходимы жиры («жирорастворимые» витамины: А, D, Е, К), а также некоторые минералы.

В ряде случаев (около 10-15%) у больных муковисцидозом поджелудочная железа работает достаточно хорошо, чтобы не вызывать симптомы мальабсорбции (сохранённая функция поджелудочной железы). Но и в этом случае поджелудочная железа может претерпевать болезненные приступы воспаления, которые могут повторяться (рецидивирующий панкреатит), вызванные специфическими пусковыми факторами, которые активируют ферменты в самой поджелудочной железе.

Жидкость, которая производится в печени, - желчь, также становится более густой, хуже выделяется в кишечник через желчные протоки, что приводит к застою внутри

печени: это может привести у небольшой части пациентов к нарушению структуры и функции органа, что называется **билиарный цирроз печени**. Застой желчи в специальном хранилище- **желчном пузыре** может способствовать образованию **камней желчного пузыря**.

Проблемы со стороны кишечника могут проявиться в виде **мекониального илеуса новорожденных** и **поздней кишечной непроходимости**. Мекониальным илеусом называется непроходимость в связи с закупоркой концевой части тонкой кишки (которая называется подвздошной или по - латински «**илеус**»): закупорка происходит из-за кишечного содержимого (так называемого **мекония**), уже присутствующего в кишечнике плода, имеющего определенную плотность и вязкость; это затрудняет кишечник и препятствует первым опорожнениям кишечника сразу после рождения. Это происходит в 10-15% случаев. Даже в более старшем возрасте слизь, покрывающая стенки кишечника, может быть очень вязкой и задерживать прохождение каловых масс, например, в части кишечника, называемой слепой кишкой, вызывая развитие **синдрома дистальной кишечной непроходимости**. Часто также встречается замедление продвижения содержимого по кишечнику (из-за непереваренной пищи и слизи), что приводит к запорам и кишечной непроходимости.

Другие проблемы этого заболевания диагностируются только тогда, когда ребенок становится взрослым. Например, вовлечение **репродуктивной системы**: большинство мужчин с муковисцидозом страдает бесплодием, то есть неспособностью иметь детей естественным путем. Мужское бесплодие развивается вследствие непроходимости семявыносящих протоков, каналов, которые выносят сперму от яичек наружу; у людей с муковисцидозом семявыносящие протоки закупориваются во время внутриутробной жизни и не развиваются нормально (**врожденное отсутствие семявыносящих протоков**).

Важно знать, что эта аномалия не влияет на нормальные сексуальные способности, и теперь с помощью репродуктивных технологий позволяет мужчинам также иметь детей. Женщины с муковисцидозом обычно могут иметь детей естественным путем. В ряде случаев (по оценкам около 20%), однако, могут быть трудности с зачатием, поскольку фертильность снижается в связи с чрезмерной вязкостью цервикальной слизи.

То, что мы описали, - это симптомы, которые могут проявиться у пациента с муковисцидозом («то, что происходит в общем»). Это не значит, что у пациента проявятся все симптомы и с одинаковой силой последствий. В рамках этих общих проявлений каждый пациент имеет очень индивидуальные проявления процесса.

В те времена, когда болезнь ещё не была изучена, её диагностировали на ранних этапах только в тех случаях, когда проявлялись тяжелые симптомы (частые инфекции дыхательных путей и тяжёлые нарушения пищеварения). В менее тяжёлых случаях диагноз устанавливался позже, зачастую, когда уже происходили значительные повреждения в пораженных органах. Сегодня, благодаря неонатальному скринингу (смотрите ниже), в большинстве случаев диагноз устанавливается на ранней стадии, когда ещё даже нет симптомов. Эта ранняя диагностика и раннее и своевременное начало лечения позволяют увеличить продолжительность и качество жизни пациентов.

3.4. Муковисцидоз: почему это происходит?

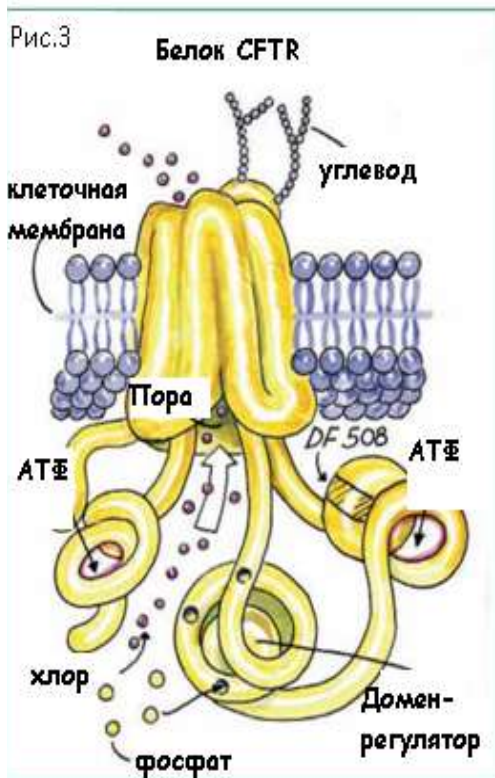
3.4.1. Механизмы, лежащие в основе заболевания

Для тех, кому интересно узнать, что происходит **в клетках** пациента с муковисцидозом, полезно знать, что в этих клетках есть дефектный белок, который называется **CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) - трансмембранный регулятор

проводимости муковисцидоза (*рис 3 на стр. 74*). Это белок, который в нормальных условиях работает как «канал» для хлора, то есть регулирует транспорт хлора внутрь или наружу из клетки в соответствии с потребностью органа. Канал играет важную роль на мембране клеток некоторых желез (слюнных, потовых, поджелудочной железы), семьяносящих протоков, кишечника, дыхательных, желчевыводящих путей. За исключением потовых желез, если канал отсутствует или неисправен, как при муковисцидозе, из клетки не выделяется достаточно хлора, в то время как натрий в клетку поступает в избытке: как следствие, этот недостаток хлора и натрия на поверхности эпителиальных клеток приводит к недостатку воды, что делает выделяемые секреты вязкими и малотекучими. В потовых железах дефект канала CFTR приводит к тому, что железа неспособна через свой выводной проток вернуть хлор и натрий, которые выделяются изначально в концентрации, равной их концентрации в плазме крови. Это означает, что пот выделяется на кожу с высокой концентрацией соли.

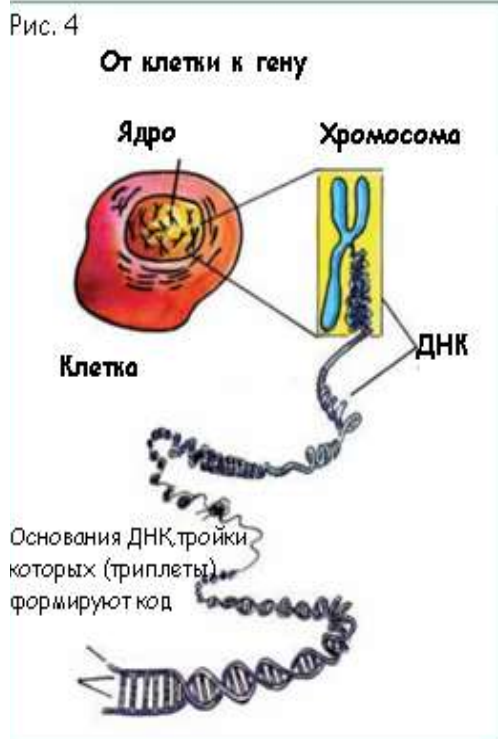
Дефект белка CFTR в составе канала для хлора не одинаков у разных больных с муковисцидозом. Он может варьироваться от полного отсутствия этого белка (самый серьезный дефект: канал вообще не образуется), неполного созревания (канал образуется частично), или же функция канала снижена по сравнению с нормальной (наиболее легкие случаи: канал открывается слабо или нерегулярно). Симптомы болезни очень сильно зависят от дефекта белка CFTR (то есть, от того, как работает канал), и частично от других причин, что будет описано ниже.

Но что же приводит к развитию дефекта в белке CFTR? Причиной является мутировавший (изменившийся) ген, содержащийся внутри клеток (подробнее см. Рисунок 4 на стр. 74) и соответствующие объяснения. Ген муковисцидоза (идентифицирован в 1989 году) расположен на длинном плече хромосомы № 7 (одна из 46 хромосом, 23 пар, которые присутствуют в ядрах наших клеток). Нормальный ген CFTR, действует путём производства нормального белка CFTR. Ген CFTR становится дефектным, когда последовательность ДНК, которая его формирует, содержит **мутацию**, (= повреждение генетического материала). Были обнаружены более 1600 мутаций гена CFTR. Наиболее частой во всех популяциях является мутация DF508.



Разные генетические мутации дают различные дефекты белка CFTR (смотрите таблицу 2 на стр. 75 с 15 наиболее частых мутаций гена CFTR). Различный дефектный белок CFTR может давать различные формы заболевания; не для всех мутаций известен дефект, который они вызывают в белке CFTR, и, следовательно, не для всех мутаций известны последствия с точки зрения проявлений заболевания для каждого конкретного пациента. Мутации, для которых известен вызываемый ими дефект в белке CFTR, разделены на классы от I до V.

Мутации, относящиеся к классам I, II и III, в основном, повреждают белок, препятствуя вообще его производству (класс I), либо вырабатывая очень повреждённый белок (классы II и III); мутации IV класса позволяют вырабатывать повреждённый белок, но при этом он способен, хоть и в незначительной мере, выполнять свою функцию. Мутации V класса допускают выработку определённого количества, хотя и небольшого, нормального белка CFTR.



Известны **воздействия мутаций на функцию поджелудочной железы: мутации I, II и III класса определяют развитие недостаточности поджелудочной железы, если у одного и того же человека комбинируются с мутацией так же из I, II, III класса; мутации IV и V класса допускают (с некоторыми исключениями) нормальную работу поджелудочной железы, даже будучи в комбинации с мутацией из I, II, III класса (таблица 2).**

Рисунок 4 – Внутри ядра клеток нашего организма содержатся 46 хромосом. Каждая из них представляет собой длинную нить ДНК. ДНК имеет особую химическую структуру, которая позволяет ей передавать информацию посредством особой последовательности своих участков (генетическому коду). Каждый блок информации занимает определённый участок ДНК и представляет собой ген. У каждого человека имеется около 25 000 генов.

Таблица 2 Наиболее часто встречающиеся в Италии мутации гена CFTR									
МУТАЦИЯ	ЧАСТОТА%	КЛАСС	ВЛИЯНИЕ НА ДОСТАТОЧНОСТЬ ЖЕЛЕЗУ	МУТАЦИИ	ОПРЕДЕЛЕННЫЙ ДЕФЕКТ БЕЛКА	ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ			
DF508	52,39	I(III)	достаточность	делеция	Дефект обработки и созревания	рекращение функции гена CFTR			
N1303K	6,50	II	достаточность	иссенс	Дефект обработки и созревания	рекращение функции гена CFTR			
G504X	6,02	I	достаточность	сенс\стоп	отсутствие синтеза, или его дефект	рекращение функции гена CFTR			
2183AA->G	2,82	I	достаточность	иг рамки	рутые синтеза, или его дефект	рекращение функции гена CFTR			
1717-1G->A	2,17	I	достаточность	дефект цитивания	рутые синтеза, или его дефект	рекращение функции гена CFTR			
W1282X	2,14	I	достаточность	сенс\стоп	рутые синтеза, или его дефект	рекращение функции гена CFTR			
R1162X	2,00	II	достаточность	сенс\стоп	рутые синтеза, или его дефект	рекращение функции гена CFTR			
2789+5G->A	1,88	?/V(?)	достаточность \ не влияет	дефект цитивания	роводимости (IV) или ичный синтез (V)	Частичное сохранение функции			
R553X	1,56	I	достаточность	сенс\стоп	рутые синтеза, или его дефект	рекращение функции гена CFTR			
8849+10кбС->Т	1,11	V	не влияет	дефект цитивания	отличный синтез	кращение \ частичное сохранение функции			
G85E	1,07	II	достаточность \ не влияет	иссенс	дефект созревания	чение \ частичное сохранение функции			
R347P	0,75	?	достаточность \ не влияет	иссенс	?	Частичное сохранение функции			
711+5G->A	0,70	I	достаточность	дефект цитивания	рутые синтеза, или его дефект	рекращение функции гена CFTR			
T338I	0,55	?	не влияет	иссенс	?	Частичное сохранение функции			
L1077P	0,51	?	не влияет	иссенс	?	?			

• Таблица 2. Глоссарий

Мутация с утратой участка хромосомы (Делеция)

Делеция означает утрату одного или нескольких оснований последовательности ДНК. В процессе синтеза белка это приводит к потере аминокислоты, которую кодирует это основание.

Миссенс - мутации

Мутация, при которой происходит замена одного основания на другое в последовательности ДНК. В результате, в процессе синтеза белка, измененный участок гена начинает кодировать другую аминокислоту.

Нонсенс- мутация (или Стоп- мутация)

Замена одного основания на другое, что приводит к появлению стоп- участка, который в последовательности ДНК имеет функцию остановки, в результате чего происходит преждевременное прекращение синтеза нужного белка.

Мутации со сдвигом рамки считывания

Вставка или удаление одного или нескольких оснований в последовательности ДНК. Изменение является таким, что нарушает по существу сообщение в коде, передаваемом ДНК.

Обработка и Созревание

Этапы синтеза белка, в ходе которых он принимает свою окончательную конфигурацию и начинает функционировать, достигая поверхностной мембраны эпителиальных клеток.

Проницаемость белка CFTR

Проницаемость белка для прохождения ионов хлора и натрия.

Сращивание

Удаление некодирующей части ДНК в гене (функция отрезать - пришить от ДНК к матричной РНК).

3.4.2. Соотношения между мутациями гена CFTR и проявлениями болезни

В то время как мы хорошо знаем механизмы, связывающие наличие мутаций и функционирование поджелудочной железы, плохо изучена связь между мутациями и вовлечением в процесс других органов: легких, печени, кишечника, репродуктивной системы, особенно воздействие мутаций на лёгкие, что является особенно востребованным аспектом, потому что продолжительность жизни каждого пациента в большой степени зависит от степени поражения легких. Поскольку мутации I, II, III класса вызывают наиболее серьёзные повреждения белка CFTR, по мнению специалистов, подтвержденному некоторыми исследованиями, они также вызывают серьезные нарушения в лёгких.

Но сегодня мы начинаем понимать, что не только мутации гена CFTR, могут повлиять на отдельные проявления болезни у пациента, но есть и другие гены, которые «модифицируют» эффекты CFTR, они так и называются- **гены- модификаторы** мутаций в гене CFTR. Эти гены отличаются от гена CFTR и наследуются независимо от него и могут либо усугубить, либо облегчить эффекты мутаций гена CFTR и, таким образом, меняют течение заболевания. Это объясняет, почему пациенты с абсолютно одинаковыми мутациями (например, братья) могут иметь различные формы течения заболевания. Но течение заболевания у человека во многом также зависит от факторов, не связанных с генами, например, от качества медицинской помощи и соблюдения пациентом правил, окружения, в котором он живёт, и образа жизни.

То, что известно и неизвестно о гене муковисцидоза

Основная причина заболевания записана в генах, но развитие болезни зависит не только от генов, но и от качества ухода и «окружающей среды».

Встреча двух изменённых генов CFTR (двух мутаций) приводит к болезни.

У больного две мутации гена CFTR (две одинаковые, или разные) производят дефектный белок CFTR. Это вызывает нарушение транспорта хлора через клеточную мембрану. Это, в свою очередь, приводит к развитию симптомов (они были описаны в разделе «Что происходит» и рассматриваются более подробно в разделе «Что будет»).

Появляющиеся симптомы и тяжесть их проявлений весьма разнообразны.

Поиски и исследования, начиная от обнаружения гена, позволяют сказать, что развитие патологического процесса в легких, и, как следствие, в большинстве случаев, продолжительность жизни человека с муковисцидозом зависит от целого ряда факторов, которые частично связаны с генами, а частично нет.

Генетические факторы- это мутации гена CFTR и частично генов - модификаторов мутаций CFTR (о которых мы только начинаем узнавать).

Негенетические факторы - это окружающая среда «в широком смысле»: семья, школа, игры, спорт, работа, социализация, климат, питание, образ жизни, экономический статус; а также качество ухода за пациентом, который практикуются в домашних условиях и в специализированных центрах, и добросовестность их соблюдения пациентом. На негенетические факторы можно влиять так, чтобы повысить качество и продолжительность жизни пациента.

Родители часто просят врачей дать прогноз развития заболевания на основе только генетических данных: это может быть сделано лишь очень приблизительно, поскольку генетические и негенетические факторы у каждого пациента комбинируются очень индивидуально, так что каждый пациент отличается от других.

Открытие в 1989 году гена, ответственного за муковисцидоз, с одной стороны открыл новую возможность для лучшего изучения основного дефекта и, следовательно, исследования возможных новых методов лечения, с другой стороны, способствовало развитию генетических методов для диагностики заболевания, а также выявления здорового носительства.

3.4.3. Причина: гены, их «случайная встреча»

У каждого из нас имеется около 25 тысяч генов, вернее, 25 тысяч пар генов, так как на самом деле, каждый ген присутствует в клетке в двух экземплярах (они называются «аллели»). Один ген- полученный от отца, и другой- полученный от матери. Это же правило касается гена CFTR (рисунки 5).

- Если оба гена, унаследованные от родителей «здоровые», то нет никаких проблем: ребёнок здоров (это ещё называется «здоровая гомозигота»).
- Если оба унаследованные гена повреждены («мутировавшие»), то ребёнок рождается больным («больная гомозигота»).
- Если же из пары генов повреждён только один, то речь идёт о «здоровой гетерозиготе»: такой человек здоров, но он является носителем мутировавшего гена, и есть вероятность того, что этот ген передастся по наследству детям этого человека.

Здоровых носителей гена CFTR в Италии около двух с половиной миллионов человек. Это означает одного носителя приблизительно на 25 человек. При такой частоте, по теории вероятности, приблизительно из 600 семейных пар, одна пара состоит из двух здоровых носителей (двух «здоровых гетерозигот»).

У подобной семейной пары при каждой беременности может родиться абсолютно здоровый ребёнок (с вероятностью 25%), или ребёнок, который, в свою очередь, как и его родители, будет здоровым носителем (это может случиться с вероятностью 50%), либо больной ребёнок (вероятность рождения такой «больной гомозиготы» - 25%).

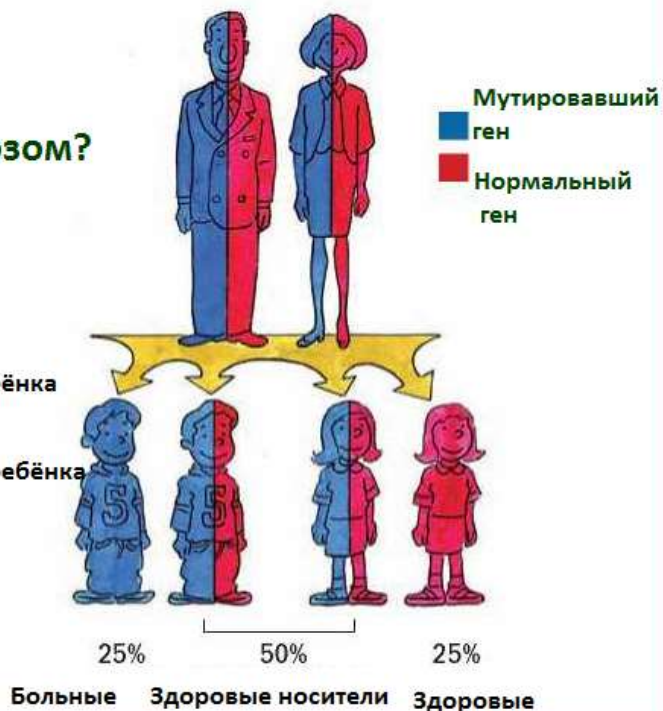
В том случае, если семейная пара состоит из полностью здорового человека и здорового носителя мутации, у их детей есть вероятность 50% родиться здоровыми носителями и 50%- родиться абсолютно здоровыми.

Рисунок 5

Почему ребёнок может родиться с муковисцидозом?

При каждой беременности здоровые носители имеют вероятность:

- 25% рождения больного ребёнка
- 25% рождения здорового ребёнка
- 50% рождения здорового носителя



3.5. Как устанавливается диагноз заболевания?

Два случая

Мария родилась в апреле у здоровой семейной пары, без других заболеваний в анамнезе, в семье ещё трое старших здоровых детей. Находилась на грудном вскармливании, но мама, имея опыт кормления других детей, заметила, что ребёнок при достаточном кормлении тем не менее не набирает вес, при этом имеет частые обильные испражнения. После консультации педиатра в рацион было добавлено искусственное молоко, но ребёнок продолжал плохо расти. Кроме того, в последующие недели присоединился насадный кашель «так, что чуть не задыхалась!». Это, несмотря на то, что уже была поздняя весна и было уже достаточно тепло. На контрольном осмотре в возрасте 3 месяцев педиатр увидел грудного ребёнка, очень подвижного, но в то же время худого, бледного, с начинающимися отёками на ножках. Во время осмотра у малышки был обильный стул, зловонный, маслянистый. Педиатр направил ребёнка на потовый тест, который показал патологический результат концентрации хлора 110 мэкв/л). У Марии муковисцидоз с недостаточностью поджелудочной железы.

Виктор, два с половиной года, родился у семейной пары, где мама страдает целиакией (это разновидность пищевой непереносимости к белку некоторых злаковых растений - глютену), но без каких-либо других заболеваний в анамнезе. Родители обратились к педиатру, по причине постоянной заложенности носа с частым выделением густой жёлтой слизи, по ночам ребёнок часто спал с открытым ртом. При осмотре ребёнок с нормальным развитием, без других проблем, кроме заложенного носа. Была рекомендована консультация ЛОР врача. Был обнаружен полипоз полости носа, подтверждённый при МРТ обследовании лицевой области. Среди рекомендованных обследований был потовый тест,

который показал патологический результат (хлор= 101мэкв/л). Виктор был приглашён в Центр по лечению муковисцидоза, где после проведения всестороннего обследования, включая генетическое, был подтверждён диагноз муковисцидоза с нормальной функцией поджелудочной железы и единственным проявлением, по крайней мере, на момент обследования, в виде полипоза полости носа.

«Классический» муковисцидоз (или «типичный») - это заболевание, которое сочетает проявления со стороны дыхательной и пищеварительной системы. Они обычно проявляются в первые месяцы жизни. Как пример- история Марии, у которой, кроме проявлений со стороны кишечника, появились проявления со стороны лёгких.

На сегодняшний день известны некоторые **«атипичные формы»**, которые могут годами протекать бессимптомно, либо иметь умеренные проявления, возможно ограниченные одним органом (например, лёгкими, или поджелудочной железой или репродуктивной системой). При этих формах обычно лёгкие не повреждаются в первые годы жизни, как это происходит при классическом течении. В случае Джанлуки выявлению заболевания помогло только наличие носовых полипов.

Другие атипичные формы заболевания (или CFTR- коррелирующие) - это мужское бесплодие, связанное с непроходимостью или отсутствием семявыносящих протоков без других проявлений болезни, или одна из разновидностей «хронического рецидивирующего панкреатита» без недостаточности поджелудочной железы. Сейчас атипичные формы распознаются лучше, чем это было раньше, соответственно, в большем количестве. Проведение неонатального скрининга на муковисцидоз позволяет выявить на первом/втором месяце жизни почти все формы муковисцидоза, как типичные, так и атипичные.

3.5.1. Установление диагноза посредством неонатального скрининга

Случай

Александр - первый ребёнок у молодой семейной пары без особенностей в семейном анамнезе. Он родился в жаркий июньский день, без особых проблем, хорошо адаптировался после рождения и был выписан домой через три дня. На фоне полного благополучия спустя три недели родители получили письмо из больницы, где родился ребёнок, в котором сообщалось, что результат обследования, которое Александр проходил, как и все новорожденные, показал «сомнительный» результат. Обследование показало подозрение на наличие заболевания, называемого муковисцидозом. Родителям предлагается доставить ребёнка для повторного обследования.

Но Александр чувствует себя хорошо, нормально растёт... Может, это ошибка? Родители очень обеспокоены, ищут в интернете информацию о муковисцидозе, о котором никогда раньше не слышали, и видят очень тревожную картину, хотя у малыша нет ни одного из описанных проявлений. Повторный скрининговый тест снова даёт патологический результат, затем выполняется потовый тест, который подтверждает диагноз муковисцидоза. Первые же обследования в Центре муковисцидоза показали, что, хотя ребёнок хорошо растёт, в кале присутствуют жиры. Было назначено лечение для улучшения кишечного всасывания. У Александра пока ещё нет проявлений со стороны дыхательной системы, поэтому в Центре провели только обучение в игровой форме. После первой фазы подавленности родители Александра начали приходить в себя, обрели веру. Учитывая, что малыш чувствует себя хорошо, они начали понимать, как хорошо, что проблема была выявлена сразу, до того, как

наступили последствия, что позволит вовремя принять все возможные и необходимые меры.

Сегодня неонатальный скрининг проводится в большинстве стран и помогает поставить диагноз муковисцидоза. Слово «**скрининг**» (это слово из английского языка, которое значит «просеивание») обозначает обследование всех здоровых людей для поиска некоторых важных скрытых заболеваний. В младенческом возрасте скрининг направлен на выявление некоторых заболеваний, которые можно лечить с превосходными результатами при условии раннего их выявления. Это касается заболеваний, которые присутствуют уже с рождения, но могут не проявляться в первые месяцы жизни, например, фенилкетонурия, гипотироз и муковисцидоз. В то время как для фенилкетонурии (1 случай на 20000 новорожденных) и врождённого гипотиреоза (1:2500), раннее выявление позволяет начать немедленное лечение с восстановлением нормального состояния здоровья, при муковисцидозе раннее выявление позволяет начать лечение и обследование, которые при правильном и регулярном использовании хотя и не устраняют саму болезнь, но позволяют увеличить продолжительность жизни и улучшить её качество.

Неонатальный скрининг основан на определении уровня трипсина в крови (тест на **иммунореактивный трипсин или ИРТ**). Трипсин- это белок, который выполняет роль фермента (для переваривания белков), он вырабатывается в поджелудочной железе, его измеряют в капельке крови, взятой из пятаки и высушенной на листе промокательной бумаги, на 3-4 день жизни.

Если значение ИРТ находится на границе нормального (она определена у каждой скрининговой лаборатории), то высказывается подозрение на заболевание, семью предупреждают и приглашают для проведения потового теста, который является решающим. В описаном здесь случае Александра скрининговая лаборатория применяет повторный тест на ИРТ в возрасте 1 месяца и проводит потовый тест, только если повторный анализ на ИРТ положительный.

Если потовый тест указывает на наличие муковисцидоза, обычно назначается короткая госпитализация ребёнка, чтобы определить особенности заболевания (степень вовлечения в процесс дыхательной системы, наличие или отсутствие недостаточности поджелудочной железы, и так далее) и установить план лечения. В других схемах скрининга, чтобы заранее не беспокоить родителей, сначала проводится генетическое исследование по второй капельке крови, высушенной на скрининговой картонке. Это исследование состоит в определении мутаций гена CFTR: диагноз муковисцидоза подтверждается выявлением двух мутаций CFTR. В любом случае, ключевым исследованием является потовый тест.

3.5.2 Установление диагноза заболевания на основании её проявлений

Случай

Антон, 28 лет, в прошлом играл в футбол в подростковой группе, сейчас работает торговым агентом. Женат 2 года, но несмотря на все усилия не может завести детей. Супружеская пара решила пройти обследование, и в результате выяснилось, что сперма у Антона не содержит сперматозоидов. Для выяснения причины были назначены дополнительные исследования, среди которых был потовый тест, который показал патологический результат. Какое отношение пот имеет к бесплодию? В интернете Антон нашёл, что патологический результат по потовому тесту указывает на странное заболевание - муковисцидоз (о котором он никогда раньше не слышал!), среди проявлений которого у себя он ничего не нашёл: он высокого роста, хорошо упитан, никогда не имел никаких проблем с пищеварением. Единственное – мама рассказывала,

что с раннего возраста у него, особенно зимой, были частые бронхиты, хотя они не особенно его беспокоили и не мешали ему стать хорошим футболистом. Там же, в интернете, Антон узнал, что в его городе есть Центр муковисцидоза. Посоветовавшись со своим семейным врачом, Антон записался на приём в Центр. В Центре муковисцидоза повторили потовый тест (результат снова был патологический!), провели генетический тест (который подтвердил наличие мутаций гена муковисцидоза), и с помощью спирометрии было выявлено нарушение на уровне дистальных отделов дыхательных путей. Врач подтвердил, что у Антона муковисцидоз, что поджелудочная железа работает нормально, дыхательная система в хорошем состоянии, и что при специальном лечении и достаточной физической активности Антон и дальше будет чувствовать себя хорошо. Что касается бесплодия, то Антон и его супруга могут обратиться в специализированный центр, чтобы обсудить возможность беременности посредством искусственного оплодотворения.

Если заболевание не было выявлено при неонатальном скрининге, то его наличие педиатру или лечащему врачу позволяют заподозрить его проявления: частые или длительные инфекции дыхательных путей, диарея с большим количеством каловых масс, задержка роста, несмотря на хороший аппетит и достаточное питание. Это могут быть также: полипоз носа, приступы кишечной непроходимости, упорный кашель по непонятной причине, боли в животе, расцениваемые как «колит», картина острого обезвоживания и потери солей (смотрите ниже), или, как в случае с Антоном, трудности при зачатии ребёнка у взрослого мужчины с последующим обследованием, которое выявляет особый характер бесплодия.

Чтобы установить диагноз, врач назначает выполнение потового теста в специализированном центре. Нет необходимости начинать с проведения генетического теста (поисков мутаций гена CFTR) без выполнения сначала потового теста. Если потовый тест указывает на наличие муковисцидоза, можно обратиться в специализированный центр для госпитализации или амбулаторного обследования, что позволит определить особенности заболевания (степень вовлечения в процесс лёгких, состояние поджелудочной железы, наличие скрытых осложнений и т.д.) и определить программу лечения. Генетические исследования помогут установить диагноз в тех случаях, когда потовый тест не дал ясных и точных результатов.

3.5.3. Постановка диагноза на основании других случаев заболевания в семье.

Случай

Иван - молодой человек 18-ти лет, с муковисцидозом в классической форме с недостаточностью поджелудочной железы, с гомозиготной мутацией F508del (то есть, у него две одинаковые копии повреждённого гена с наиболее частой мутацией при муковисцидозе), который наблюдается в Центре муковисцидоза по месту жительства с раннего возраста. В последнее время большинство его двоюродных братьев и сестёр «повзрослели», и, предвидя вступление в брак, появление детей, просят провести генетический тест, чтобы выяснить, не являются ли они носителями мутации. Они узнали, что родственники больного с муковисцидозом с вероятностью 1 к 4 могут быть здоровыми носителями гена муковисцидоза. Среди этих родственников, которые хотят провериться, есть двоюродная сестра, Анна, 30 лет, которая собирается выходить замуж. При заборе материала для генетического исследования она сообщила врачу, что с малых лет её беспокоит кашель «почти всё время»! При таких обстоятельствах врач посоветовал выполнить также и потовый тест. Генетическое исследование показало наличие у Анны «семейной мутации» DeltaF508, но и потовый тест дал

патологическое значение хлора-71. Углубленное изучение анамнеза и дополнительные инструментальные и лабораторные исследования подтвердили, что Чечилия тоже больна муковисцидозом при этом с нормальной функцией поджелудочной железы: от отца (дяди Ивана) она унаследовала упомянутую выше «семейную мутацию» F508del, но от мамы, не состоящей с отцом в кровном родстве, унаследовала другую, более редкую мутацию, которая обычно сочетается с нормальной функцией поджелудочной железы и обнаруживается только при углубленном генетическом исследовании.

Установление диагноза через «семейность», то есть по наличию у прямого родственника (различной степени родства) муковисцидоза, это не редкость даже в наше время. Случается, что таким образом диагностируются, прежде всего, более лёгкие формы или формы с задержкой проявлений, когда они нечёткие или неполные, а не такие как обычно бывают при «классической» форме, с поражением дыхательной и пищеварительной системы (как в данном случае, когда отсутствуют симптомы поражения поджелудочной железы). Братьям и сёстрам человека, у которого был выявлен муковисцидоз, настоятельно рекомендуется пройти потовый тест, даже при отсутствии видимых признаков болезни.

3.6. Установление здорового носительства гена муковисцидоза

♦ Что означает быть здоровым носителем гена муковисцидоза?

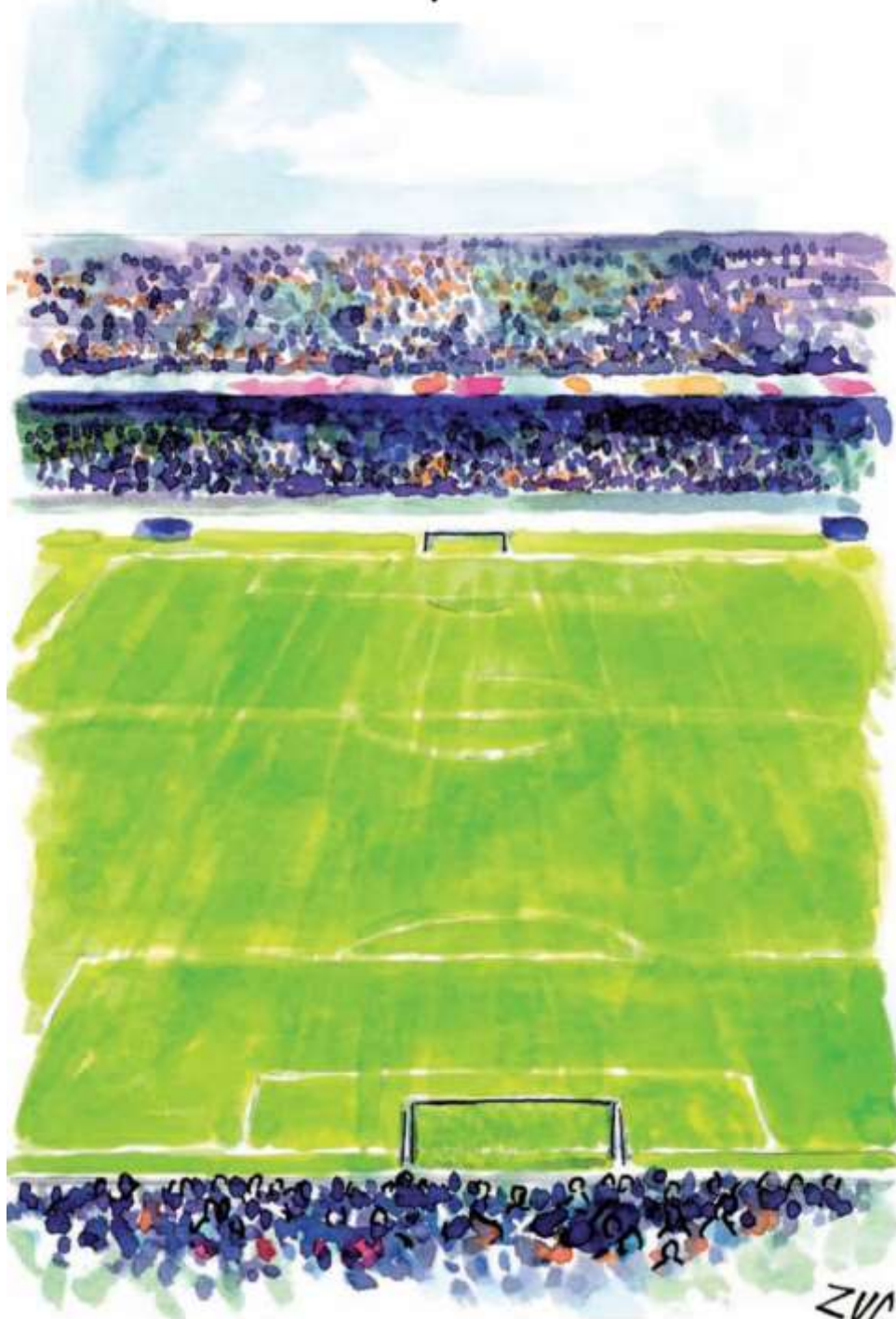
Это значит иметь в своём генетическом наборе мутированный ген CFTR. Мутированный, это значит изменённый, по сравнению с нормальным. Наличие в генетическом наборе только одного мутированного гена CFTR не приводит к развитию болезни. Человек, у которого есть мутированный ген CFTR, называется носителем или здоровым носителем (это равнозначные термины). В подавляющем большинстве случаев человек не догадывается, что он носитель, потому что у него нет характерных проблем со здоровьем, и нет известных случаев заболевания муковисцидозом в семье. Таким образом, человек не может знать, что, если он встретится с другим носителем, то есть риск, что у такой пары родится ребёнок, больной муковисцидозом.

♦ Быть здоровым носителем гена муковисцидоза - чем это грозит? Здоровый носитель гена муковисцидоза унаследовал мутированный ген от одного из своих родителей. У носителя имеется вероятность 50% передать ген своим детям. Если кто-либо из детей унаследует мутированный ген, он, в свою очередь, тоже станет здоровым носителем. Здоровый носитель, однако, также имеет вероятность 50% не передать мутированный ген своим детям, и в этом случае они не будут носителями (по крайней мере, если не получают этот ген от другого родителя).

Если по воле случая встретятся двое носителей мутации (мужчина и женщина), то у такой пары есть риск (с вероятностью 25% при каждой беременности) родить ребёнка, больного муковисцидозом.

Считается, что на каждые 25 человек приходится 1 здоровый носитель гена муковисцидоза. Это значит, что в общей популяции приблизительно 1 пара из 600 состоит из двух носителей мутации. При каждой беременности эта пара имеет риск с вероятностью 25% родить ребёнка, больного муковисцидозом. Вот почему считается, что 1 ребёнок, больной муковисцидозом, приходится на каждые 2500-3000 новорожденных,

Из 50 000 зрителей.....



...здоровых носителей гена муковисцидоза-2 000.

и муковисцидоз является самой частой из наиболее значимых генетических заболеваний, с которым ребёнок может родиться. Это происходит во всех популяциях Европы и Северной Америки. Среди африканцев и азиатов носители мутации более редки, соответственно, болезнь встречается реже.

♦ **Как распознаётся здоровый носитель гена муковисцидоза?**

Если рождается ребёнок с муковисцидозом, то, несомненно, его родители являются здоровыми носителями. Здорового же носителя, у которого нет больных муковисцидозом детей, можно распознать только с помощью генетического исследования на муковисцидоз. Это исследование состоит в поиске мутации гена CFTR в ДНК клеток крови, взятых при простом заборе.

Это тест, который проводится только в специальных высококвалифицированных лабораториях. Перед выполнением теста обязательно проводится консультация с врачом-генетиком. Хорошо организованные центры предусматривают в один и тот же визит собеседование со специалистом - генетиком и забор крови для проведения теста.

♦ **Что такое генетическая консультация и почему она так важна?**

Генетическая консультация это беседа семейной пары со специалистом. Она служит для того, чтобы решить, имеются ли в генетическом профиле проблемы или риски, которые могли бы отразиться на здоровье ребёнка. Идеальный момент для назначения собеседования - это этап планирования зачатия, потому что специалист-генетик, проанализировав историю (анамнез) семьи, способен порекомендовать тесты, которые необходимо сделать **до начала беременности**, что позволит таким образом избежать после начала беременности проведение исследований уже самого плода. Очень важно, чтобы в собеседовании участвовали оба партнера.

Конкретно, в случае с муковисцидозом, генетическое консультирование используется для того, чтобы рассказать заинтересованным семейным парам о тесте, и о результатах, которые он может дать. Следует помнить, что любой человек может быть носителем мутантного гена CFTR, даже если в семье не было случаев заболевания ни у ближайших родственников, ни у предков.

♦ **Кому следует пройти тест на здоровое носительство гена муковисцидоза?**

Тест на носительство рекомендуется пройти **всем людям, у которых в семье были родственники, больные муковисцидозом**, потому что у таких людей больше вероятность быть носителем гена CFTR (*таблица 3*), чем у других людей в популяции. Тест позволяет окончательно определить, является человек «носителем» или нет, а также провести сравнение с найденными мутациями у больного.

Тестирование могут пройти также люди, у которых нет больных родственников, но которые хотят родить здоровых детей и интересуются, какие обследования стоит сделать перед зачатием, чтобы уменьшить риск рождения ребёнка с наследственным заболеванием. **В общей популяции генетическое обследование на муковисцидоз может выявить большинство здоровых носителей, но не всех.** Поэтому некоторая часть из обследованных людей по результатам теста может получить результат «не носитель», в то время как на самом деле они являются носителями («ложноотрицательный» результат). Генетические тесты, которые используются в настоящее время, выявляют в Италии, в среднем, 75-80% мутаций CFTR (с некоторыми различиями по регионам). Это является основной причиной, по которой этот тест не принят как постоянная практика Национальной службой здравоохранения Италии.

Поэтому, если у **обычных людей** (которые не имеют родственников с муковисцидозом или носителей):

- тест идентифицирует **мутацию** гена CFTR, то результат **несомненный**, и это означает, что этот человек является здоровым носителем мутантного гена CFTR;

- если тест не идентифицирует какой-либо мутации гена CFTR, результат указывает на значительное снижение вероятности того, что человек является носителем, но **не исключает эту вероятность полностью**;
- когда тест выявляет семейную пару, где оба партнёра являются здоровыми носителями гена CFTR, для того, чтобы избежать риска рождения больного муковисцидозом ребёнка, эта пара может прибегнуть к пренатальной диагностике (посредством виллоцентеза и генетического исследования образца ворсины на десятой неделе беременности)

Смотрите также:

3.7 Пренатальная диагностика

3.7.1 Пренатальная диагностика у пар- носителей

3.7.2 Пренатальная диагностика у пар, которые не имеют особого риска муковисцидоза

Ещё одна история

Семейная пара ожидает первого ребёнка. При обычном плановом УЗИ-обследовании плода у него была выявлена повышенная эхогенность кишечника, то есть, содержимое кишечника было более плотным, чем в норме. Специалист, который проводил исследование, пояснил, что это может быть проявлением муковисцидоза, и порекомендовал пройти генетическое обследование. Обследование показало, что мать является носителем мутации гена CFTR, в то время как у отца не было обнаружено ни одной из наиболее распространённых мутаций, которые можно было выявить в данной лаборатории (выявляемые мутации составляют около 75% от общего числа возможных мутаций гена CFTR). Результат теста был выдан на руки родителям без каких-либо объяснений. Родители консультировались с этим заключением у различных врачей и получили заключение, что будущий ребёнок, возможно, будет здоровым носителем мутации, но, во всяком случае, будет здоров. Родители почувствовали себя успокоенными

Однако, при рождении у ребёнка проявилась кишечная непроходимость, называемая меконильным илеусом, что является типичным проявлением муковисцидоза, которое встречается у 10 – 15% больных. Диагноз был подтверждён потовым тестом. Что произошло? Была ли ошибка в генетическом обследовании родителей?

К сожалению, ошибки не было. Тест был выполнен правильно, но в последующем не была проведена генетическая консультация, на которой должен был быть разобран результат исследования. На собеседовании генетик- специалист по муковисцидозу указал бы, что, хотя у отца результаты генетического теста отрицательны, он имеет «остаточный» риск быть носителем. При этом была бы дана рекомендация пройти исследование на наличие других, более редких мутаций гена CFTR. В дальнейшем было проведено это исследование, которое показало, что отец являлся здоровым носителем очень редкой мутации, которая не выявляется при обычном тесте, выполняемом в большинстве лабораторий (смотрите выше). Смотрите также *таблицы 3, 4, 5 на страницах 88-89.*

3.7 Пренатальная диагностика

Кроме как при рождении и на протяжении всей жизни человека, муковисцидоз можно диагностировать так же **во время беременности**. Пренатальная (дородовая) диагностика осуществляется посредством **виллоцентеза**: это исследование состоит в том, что на десятой неделе беременности производится забор кусочка плаценты (хорионической ворсины, «вилло» - ворсинка)). **Анализ** можно выполнить также посредством взятия образца амниотической жидкости (амниоцентез) **на 17^й-20^й неделе**, но недостатком в данном случае является то, что результат будет получен на достаточно поздних сроках беременности.

3.7.1 Пренатальная диагностика у пар - носителей.

Если в семейной паре оба лица знают о том, что они являются носителями гена муковисцидоза, то можно выполнить пренатальную диагностику. Такие пары имеют повышенный риск рождения ребёнка, больного муковисцидозом (риск рождения больного ребёнка составляет 25% при каждой беременности). В таких семейных парах, когда оба человека являются здоровыми носителями мутации, тест может заранее дать чёткий ответ. Разумеется, предпочтительнее провести виллоцентез, нежели амниоцентез, так как результат будет получен на более ранних сроках беременности (до двенадцатой недели). В том случае, если будет диагностировано заболевание у плода, при желании, пара может прервать беременность.

Существует также другой способ диагностики, это генетическая диагностика до зачатия, когда на наличие мутации CFTR проверяется оплодотворённая яйцеклетка (преэмбрион), после чего она помещается в матку для дальнейшего развития беременности. Это очень сложная процедура, с многих точек зрения, в Италии она регламентируется законом 40/2004, который сейчас находится в стадии пересмотра для адаптации его к общеевропейским нормам.

3.7.2 Пренатальная диагностика у пар, которые не имеют особого риска муковисцидоза («общая популяция»)

Если неизвестно, являются ли оба родителя носителями гена CFTR, выполнять анализ на муковисцидоз у плода не уместно, даже если этот анализ предлагается в дополнение к другим исследованиям, выполняемым с помощью виллоцентеза и амниоцентеза. В подобных случаях

Продолжение на стр. 90

таблица 3 – вероятность быть носителем гена муковисцидоза	
Степень родства человека с больным	Вероятность того, что человек является носителем
Дедушка/бабушка	1 : 2(50%)
Родитель	1 : 1(100%)
Брат/сестра	2 : 3(66%)
Дядя/тётя	1:2 (50%)
Племянник	1:3 (33%)
Двоюродный брат/сестра	1:4 (25%)
Троюродный брат/сестра	1 : 16 (6%)
Без родства	1 : 25 (4%)

Таблица 3 показывает вероятность, с которой родственник больного муковисцидозом может быть носителем мутации: чем ближе родство, тем выше вероятность быть носителем. В левом столбце указана степень родства с больным. В правом столбце - вероятность носительства. Таблица читается следующим образом: в паре дедушки и бабушки (как со стороны матери, так и со стороны отца) один из двоих непременно является носителем, таким образом, имеется 1 вероятность из 2, что бабушка или дедушка является носителем. В паре родителей больного муковисцидозом ребёнка оба являются носителями, иначе говоря, 1вероятность из 1 или 100% вероятность носительства. Брат или сестра больного имеют 2 вероятности из 3 быть носителем. Племянник больного человека имеет вероятность 1 из 3 быть носителем. В случае, если нет никакого родства с больным муковисцидозом, то есть «в семье» не было случаев заболевания, вероятность быть носителем (нижняя строчка таблицы) составляет приблизительно 1 на 25.

Таблица 4 - ИЗМЕНЕНИЕ РИСКА РОЖДЕНИЯ БОЛЬНОГО РЕБЁНКА У СЕМЕЙНЫХ ПАР, ПРОШЕДШИХ ТЕСТИРОВАНИЕ НА НОСИТЕЛЬСТВО, ИСПОЛЬЗУЯ ГИНЕТИЧЕСКИЙ ТЕСТ, СПОСОБНОГО ВЫЯВИТЬ 75% НОСИТЕЛЕЙ

Типология семейных пар	Риск рождения больного ребёнка до проведения тестирования	Результат тестирования	Риск рождения больного ребёнка после тестирования
Брат/сестра больного муковисцидозом + Обычный партнёр (*)	1 : 150 (0,6%)	БРАТ-/СЕСТРА- НОСИТЕЛЬ + партнёр-не носитель (**)	1: 400 (0,2%)
		БРАТ-/СЕСТРА - НОСИТЕЛЬ + партнёр- носитель (**)	1:4 (25%)
		БРАТ-/СЕСТРА - НЕ НОСИТЕЛЬ + партнёр-не носитель (**)	0
		БРАТ-/СЕСТРА - НОСИТЕЛЬ + партнёр-носитель (**)	0
Дядя/тётя больного муковисцидозом	1:150 (0,5%)	ДЯДЯ/ТЁТЯ -НОСИТЕЛЬ + партнёр не носитель (**)	1:400 (0,2%)
		ДЯДЯ/ТЁТЯ -НОСИТЕЛЬ + партнёр носитель	1:4 (25%)
		ДЯДЯ/ТЁТЯ -НЕ НОСИТЕЛЬ (***) + партнёр не носитель (**)	1:85 200 (0,001%)
		ДЯДЯ/ТЁТЯ -НЕ НОСИТЕЛЬ + партнёр носитель	1:825 (0,1%)
Двоюродный брат/сестра больного муковисцидозом + обычный партнёр	1: 400 (0,2%)	ДВОУРОДНЫЙ БРАТ/СЕСТРА-НОСИТЕЛЬ +партнёр- не носитель (**)	1:400 (0,2)%
		ДВОУРОДНЫЙ БРАТ/СЕСТРА-НОСИТЕЛЬ +партнёр- носитель (***)	1:4 (25%)
		ДВОУРОДНЫЙ БРАТ/СЕСТРА-НЕ НОСИТЕЛЬ (***) +партнёр- не носитель (**)	1:56400 (0,001%)
		ДВОУРОДНЫЙ БРАТ/СЕСТРА-НЕ НОСИТЕЛЬ (***) +партнёр- носитель	1:564 (0,1%)

(*) При общей вероятности быть носителем гена муковисцидоза=1:25; (**) С малой вероятностью быть носителем гена муковисцидоза=1:100;
(***) Человек не является носителем семейной, либо иной доступной определению мутации (остаточный риск носительства: дядя=1:213, двоюродный брат=1:141).

Таблица 4, в свою очередь, показывает, что в плане риска рождения больного ребёнка меняет проведение теста на носительство для пар, состоящих из родственника больного муковисцидозом (брата, дяди, племянника) и партнёра без случаев муковисцидоза в семье (и таким образом, имеет общепопуляционную вероятность быть носителем, то есть, 1 из 25).

В первом столбце (слева) указаны возможные комбинации пар, во втором столбце (справа) - оценка риска рождения больного ребёнка для каждой пары (риск, рассчитанный для состояния, до прохождения теста на носительство). В третьем столбце указаны результаты тестирования, в четвёртом столбце (справа) - оценка риска рождения больного ребёнка после прохождения теста обоими партнёрами. Можно видеть,

что если по результатам теста оба партнёра являются носителями, риск рождения больного ребёнка всегда повышен: 1 из 4 (при каждой беременности). Можно также видеть, что если по результатам теста оба партнёра не являются носителями, риск рождения больного ребёнка становится очень малым (1 на 400). Ситуация, когда один партнёр носитель, а другой - нет: («отрицательный» по результатам теста), вероятность быть носителем снижается, но не исключается полностью (варьирует от 1:25 до 1:100). Семейная пара с повышенным риском (1:4) рождения больного ребёнка может воспользоваться пренатальной диагностикой на ранней стадии беременности, чтобы точно установить наличие или отсутствие заболевания у будущего ребёнка.

таблица 5 – ИЗМЕНЕНИЕ РИСКА РОЖДЕНИЯ БОЛЬНОГО МУКОВИСЦИДОЗОМ РЕБЁНКА У ПАР, ПРОШЕДШИХ ТЕСТИРОВАНИЕ НА НОСИТЕЛЬСТВО ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТА, СПОСОБНОГО ВЫЯВИТЬ НОСИТЕЛЬСТВО В 75% СЛУЧАЕВ			
ТИПОЛОГИЯ СЕМЕЙНЫХ ПАР	Риск рождения	РЕЗУЛЬТАТ ТЕСТА	Риск рождения

	больного ребёнка до проведения теста		больного ребёнка после проведения теста
Человек, Уже диагностированный носитель + Обычный партнёр (*)	1 su 100	ЧЕЛОВЕК-НОСИТЕЛЬ + партнёр- не носитель (**)	1 : 400 (0,25%)
		ЧЕЛОВЕК-НОСИТЕЛЬ + партнёр- носитель	1 : 4 (25%)
Семейная пара, состоящая из обычных людей (*)	1 su 2.500 (0,04%)	ЧЕЛОВЕК-НОСИТЕЛЬ + партнёр- не носитель (**)	1 : 400 (0,25%)
		ЧЕЛОВЕК-НОСИТЕЛЬ + партнёр- носитель	1 : 4 (25%)
		ЧЕЛОВЕК- НЕ НОСИТЕЛЬ (***) + партнёр- не носитель (**)	1 : 40.000 (0,0025%)
(*) С общепопуляционной вероятностью быть носителями гена муковисцидоза=1:25; (**) С низкой вероятностью быть носителями гена муковисцидоза =1:100.			

Таблица 5 показывает влияние теста на носительство для двух специфических пар. В первом столбце (слева) указаны комбинации в парах: в первом случае пара состоит из персоны, которая уже знает, что она является носителем мутации, и другой персоны, с неизвестным статусом (обычного человека). Во втором случае пара состоит из двух обычных людей. Во втором столбце указан риск рождения больного ребёнка до проведения тестирования. В третьем столбце указаны возможные варианты результатов тестирования. В четвертой колонке (справа) указана оценка риска, пересчитанная после проведения тестирования. Можно видеть, что, если по результатам теста оба партнёра являются носителями, риск рождения больного ребёнка всегда будет 1 из 4, а если оба

партнёра носителями не являются, риск становится очень малым (1 из 40.000). Если один из партнёров является носителем, а другой- нет, то риск становится промежуточным (1 из 400), это происходит потому, что у человека, показавшего отрицательный результат при тестировании, вероятность быть носителем снижается, но не исключается полностью, (колеблется от 1 из 25 до 1 из 100), то есть, существует «остаточный риск» из-за того, что обычный генетический тест не выявляет некоторые редкие мутации. Семейная пара с повышенным риском (1:4) рождения больного ребёнка может воспользоваться пренатальной диагностикой на ранней стадии беременности, чтобы точно установить наличие или отсутствие заболевания у будущего ребёнка.

Желание родить здорового ребёнка: дородовая диагностика (психо социальные аспекты)

Сегодня семейным парам, у которых есть больной муковисцидозом ребёнок, доступна дородовая диагностика, посредством генетического обследования плода на десятой неделе беременности. Решение пройти диагностику, чтобы иметь здорового ребёнка сочетается с вопросом, стоит ли жизнь с муковисцидозом того, чтобы её прожить. Отношение к этому вопросу и оценка основываются на различных доводах. До того как стала доступна дородовая диагностика, большинство родителей детей с муковисцидозом расценивали и ждали её появления как очень важной методики, имели намерение использовать её, когда она станет возможной. В действительности, частота использования пренатальной диагностики, после того, как она стала доступна, оказалась очень вариабельной в различных странах. В некоторых - часто, в других - реже. Исследование, проведенное в начале 90-х среди семейных пар области Венето, уже имеющих больного муковисцидозом ребёнка, показало, что при повторной беременности только 65% пар прибегнуло к пренатальной диагностике. В тех странах, где рождаемость выше чем в Италии (например, США), количество пар, решивших завести второго ребёнка после рождения больного, было выше, а частота проведения пренатальной диагностики сильно варьировала.

Родители испытывают очень противоречивые чувства и выбор чрезвычайно сложен. У родителей присутствует страх того, что они будут не готовы прервать беременность в случае, если будет подтверждено наличие болезни, опасения по поводу справедливости и этичности подобного решения в отношении ребёнка, моральные и религиозные ограничения- всё это отражает трудность выбора решения. Однако, есть исследования, которые показали, что сами взрослые, больные муковисцидозом, в подавляющем большинстве, считают правильной практику пренатальной диагностики и предупреждения муковисцидоза путём использования теста на носительство мутаций. Так же одобряется выбор пары прервать беременность в случае выявления плода с болезнью. Ещё более трудным выбор становится в современных условиях, учитывая увеличение продолжительности жизни больных и улучшение её качества, а также обоснованные надежды на результаты исследований в области радикального лечения заболевания

Действительно, тест на муковисцидоз в состоянии выявить чуть больше половины плодов с заболеванием, оставляя широкие границы для неопределённости. Виллоцентез и амниоцентез, в основном, используются для изучения хромосом плода (**анализ кариотипа**), так как с увеличением возраста женщины, особенно старше 35 лет, увеличивается риск хромосомных повреждений (например, синдром Дауна). Но исследования хромосом ничего не дают в плане муковисцидоза, для которого необходимо исследование генов, в частности, выявление гена CFTR и его мутаций. Если семейная пара, желающая завести детей, хочет предупредить риск рождения больного муковисцидозом ребёнка, она может пройти тест на носительство перед зачатием ребёнка, и в случае, если оба партнёра окажутся носителями, будет показана дородовая диагностика муковисцидоза у плода (с помощью виллоцентеза).

3.8. Что будет происходить? Симптомы

♦ Как будет проявляться болезнь с этими мутациями гена CFTR?

Несомненно, родители больного ребёнка, сам больной человек, хотели бы знать, как будет развиваться заболевание, на основании того, какие мутации гена CFTR у него имеются, что ждёт «за горизонтом», и больше всего, какова будет продолжительность жизни. Как уже было сказано, типирование конкретных мутаций помогает в некоторой степени предвидеть состояние функции поджелудочной железы, но не позволяет делать какие-либо прогнозы по поводу **развития патологического процесса в лёгких у каждого конкретного пациента**, на которое влияет много других факторов, кроме гена CFTR: это другие гены (модификаторы гена CFTR), лечение, окружающая среда.

Речь идет о лёгком, или тяжёлом «**фенотипе**» (суммы тех признаков, которыми болезнь проявляется), на основании общей оценки того, как протекает болезнь. Этот «фенотип» не всегда строго привязан к «**генотипу**» (сочетанию конкретных мутаций гена) пациента. Между генотипом и фенотипом может быть несоответствие. Поэтому идентификация конкретных мутаций имеет практическое значение не столько для самого больного, сколько для пар носителей, намеревающихся родить детей (пренатальная диагностика) и родственников больного, желающих узнать, не являются ли они носителями мутации.

Для решения проблемы взаимосвязи между генотипом и фенотипом и, таким образом, прогнозирования развития заболевания в зависимости от имеющихся у больного мутаций, сейчас осуществляется важный проект, финансируемый Фондом Муковисцидоза (Cystic Fibrosis Foundation) - «Клиническое и функциональное проявление гена CFTR (CFTR2)» ("Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2)"), координатор- Garry Cutting, университет Джонса Хопкинса, г. Балтимор, США). Результатом должно стать определение патологического значения всех известных на сегодняшний день 1600 мутаций гена CFTR. Но даже получение этих знаний вряд ли позволит прогнозировать развитие заболевания в каждом конкретном случае с достаточной точностью.

Поскольку развитие заболевания прогнозируется с трудом, то описанные ниже процессы происходят не всегда, и не со всеми пациентами. И даже когда это происходит, то у одних пациентов - с незначительными последствиями, у других - с более серьёзными, но обычно - спустя какое-то время.

3.8.1. Дыхательная система

3.8.1.1. Бронхо - лёгочный отдел

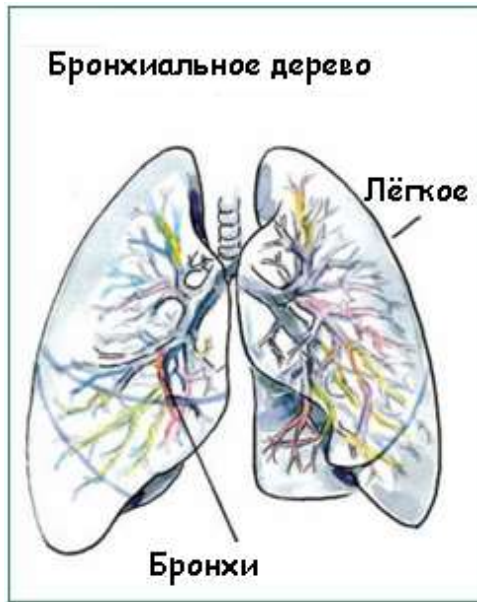
В бронхах и лёгких (рисунок 6 на стр. 93) развиваются постоянно повторяющиеся бронхиты и бронхопневмонии, которые вызываются разными бактериями, наиболее частыми из которых являются *Синегнойная палочка* (*Pseudomonas aeruginosa*) и *Золотистый стафилококк* (*Stafilococcus aureus*). Постоянно повторяющиеся инфекции, с хроническим воспалением, которым они сопровождаются, повреждают лёгкие. При обширных повреждениях, лёгкие могут постепенно терять свои функциональные возможности по обеспечению организма кислородом и выведению углекислого газа (развивается **дыхательная недостаточность**).

Как уже было сказано, определённого возраста и одинаковых проявлений для всех пациентов не существует. Иногда признаки поражения лёгких проявляются на первых неделях жизни, в других случаях- позднее (в раннем детском, подростковом или взрослом возрасте). Это кашель, увеличение частоты дыхания, общие признаки (снижение аппетита, задержка роста, пониженная устойчивость к физической нагрузке, общее недомогание).

При прогрессировании заболевания кашель может становиться постоянным,

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ





сопровождается обильным выделением слизистой или гнойной мокроты. Периодически возникают повторные приступы («обострения»), которые проявляются лихорадкой, усилением кашля и выделения мокроты, а также потерей аппетита, веса, повышенной утомляемостью.

Промежутки между обострениями становятся более короткими, когда устанавливается состояние **хронической лёгочной инфекции**. Грудная клетка может принимать вздутую и трудноподвижную форму. У больного появляется одышка, слабость при физической нагрузке, он вынужден ограничивать повседневную активность.

Следует снова повторить, что это очень поверхностное описание, и в любом случае развитие процесса очень зависит от проводимого лечения, которое в настоящее время находится на достаточно высоком уровне, таком, что позволяет сохранять нормальную функцию дыхательной системы вплоть до взрослого и даже зрелого возраста, хотя в некоторых случаях (сейчас они встречаются гораздо реже, чем раньше) серьёзные нарушения начинаются уже с раннего детского возраста.

Для оценки функционального состояния лёгких наиболее широко применяется метод **спирометрических проб**.

Спирометрия

Спирометрия- это метод исследования функции внешнего дыхания, при котором на разных этапах акта дыхания измеряются объёмы воздуха, которые человек может вдохнуть и выдохнуть (объёмные показатели), а также измеряется то, с какой лёгкостью, или, наоборот, усилием человек перемещает эти объёмы воздуха (скоростные показатели). Обычно для этого используется прибор (он называется пневмотахограф), который способен измерять, какой объём воздуха (в литрах) и с какой скоростью (в литрах в минуту) перемещается при дыхании. Для получения этих показателей наиболее часто используется следующий приём: производится глубокий форсированный выдох после медленного глубокого полного вдоха. При этом измеряются следующие основные показатели:

- FEV1 (объём форсированного выдоха за первую секунду: показывает степень проходимости крупных и средних дыхательных путей);
- FVC (форсированная жизненная ёмкость лёгких- общий объём воздуха, выдыхаемый при при максимально бвстром и полном выдохе: показывает общую способность лёгких наполняться воздухом и выдыхать его).
- FEF25-75 (мгновенная объёмная скорость при форсированном выдохе 25%, 50%, 75% общего объёма воздуха: показывает степень проходимости малых, периферических дыхательных путей).

Эти показатели выражаются как в абсолютных величинах (литрах воздуха, измеряемых у данного человека), так и в относительных (процентное соотношение полученных результатов и теоретических средних, взятых на основании измерений в популяции обычных людей того же роста, пола, что и человек, проходящий обследование), принимая за 100% среднее нормальное значение для данного пола и роста.

В следующей таблице кратко представлены основные показатели, которые используются для оценки состояния лёгких.

Другие показатели для оценки состояния бронхов и лёгких

Список лабораторных показателей, которые обычно используются для оценки состояния дыхательной системы при муковисцидозе

СОЭ (скорость оседания эритроцитов): оценивает скорость, с которой клетки крови (оставленной в специальной пипетке) под действием силы тяжести отделяются от жидкой части крови (плазмы). Этот показатель увеличивается при инфекционных процессах и воспалении. Выполняется при заборе крови из вены.

С- реактивный белок: белок, который вырабатывается в печени, его уровень повышается в крови при обострениях инфекционного процесса и воспалении. Его наличие в крови в концентрации выше 19 мг/мл может указывать на бактериальную инфекцию. Выполняется при заборе крови из вены.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГАЗОВОГО СОСТАВА КРОВИ: позволяет измерить уровни кислорода и двуокси углерода в крови. Это имеет важное значение для диагностики дыхательной недостаточности (снижение уровня кислорода и увеличение уровня углекислого газа в крови). Наилучшие результаты даёт анализ крови, взятой из артерии (для анализа газового состава артериальной крови, как правило, используется лучевая артерия запястья). Анализ газового состава крови также может быть выполнен с помощью отбора проб капиллярной крови (обычно из кончика пальца, после его предварительного разогрева, чтобы увеличить приток артериальной крови): преимущество этого способа состоит в том, что он менее болезненный, но его недостаток - в том, что он менее точный.

ОКСИГЕМОМЕТРИЯ (или «пульсоксиметрия»): бескровный метод измерения, определяющий, какой процент гемоглобина красных кровяных клеток, предназначенный для связывания и переноса кислорода к тканям, «насыщен» кислородом. Специальный сенсор (или датчик), выполненный в виде клипсы – прищепки, помещается на мочке уха или на кончике пальца, датчик подключен к небольшому прибору (оксиметру), которые непосредственно регистрирует уровень насыщения в процентных значениях по отношению к абсолютному насыщению в 100%. Хорошим значением насыщения считается значение больше, чем 93-94%. Более низкие значения указывают на разную степень «ненасыщенности», а, следовательно, дефицита кислорода. Этот метод также применяется в нагрузочных пробах (например, уровень ненасыщенности, при ходьбе или беге), либо во время сна (который может сопровождаться десатурацией, отсутствующей в состоянии бодрствования).

КУЛЬТУРАЛЬНОЕ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОКРОТЫ: для того, чтобы оценивать наличие патогенных бактерий в дыхательных путях, используется посев для выращивания бактериальной культуры из материала, происходящего из нижних дыхательных путей. При этом производится идентификация различных видов бактерий, которые растут на специальной культуральной среде. Это исследование также позволяет проверить чувствительность различных бактерий к антибиотикам (антибиотикограмма). Выполнение этого исследования занимает 2-3 дня, но часто может потребоваться более длительный период.

Для хорошего качества исследования необходимо получить материал из как можно более глубоких отделов дыхательных путей. Для этого существуют различные способы забора материала.

Забор материала при обычном отхаркивании: это наиболее частая практика, для пациентов, которые в состоянии отхаркивать мокроту. Материал собирается в стерильную ёмкость. В некоторых центрах, для того чтобы простимулировать выделение мокроты, применяются ингаляции с гипертоническим солевым раствором (3-7%).

Мазок из зева: используется у пациентов, которые не в состоянии отхаркивать мокроту, обычно это маленькие дети. При этом палочкой, конец которой обёрнут мягким материалом (тампон), дотрагиваются несколько раз до задней стенки глотки от одной до второй миндалины. Затем тампон погружают в пробирку с питательной средой для выращивания бактериальной культуры. Собранный таким образом материал лишь частично представлен выделениями из глубоких отделов, и выделенная микрофлора не всегда соответствует той, которая действительно находится в нижних дыхательных путях. Для улучшения результатов пациенту следует откашляться перед забором материала, можно также предварительно провести постуральный дренаж.

Аспират из подглоточного пространства: после короткого сеанса постурального дренажа и откашливания, в глубокие отделы глотки (подглоточное пространство) вводится тонкий пластиковый зонд- трубочка, одновременно с помощью присоединённого к зонду шприца всасывается материал. Этот материал более информативен, по сравнению с обычным мазком и зева.

Взятие материала при бронхоскопии: это, несомненно, наиболее точный способ, потому что материал собирается непосредственно в бронхах, и не загрязнён слюной. К этому способу забора материала прибегают в особых случаях, обычно, когда бронхоскопия выполняется по какому-либо другому случаю, с лечебной или диагностической целью. Забор материала производится с помощью прибора, бронхоскопа, который вводится глубоко в бронхи, при зрительном контроле, иногда, после введения физиологического раствора для промывания (бронхоскопический альвеолярный лаваж или БАЛ).

РЕНТГЕНОГРАММА ГРУДНОЙ КЛЕТКИ: рентгенографическое исследование, применяемое для оценки органов грудной клетки: состояния рёбер, лёгких, плевральных полостей, крупных сосудов средостения и сердца. По правилам, исследование выполняется в двух проекциях: передне - задней и боковой. При муковисцидозе это исследование проводится планомерно, либо в случае обострений, что позволяет оценить распространённость возможных повреждений: состояние бронхов (наличие или отсутствие бронхоэктазов), наличие очагов воспаления, фиброза, спадения участков лёгких (ателектазы), и т.д.

КТ (аксиальная компьютерная томография): Это техника рентгенологического исследования грудной клетки, которая позволяет получить более подробную информацию, чем стандартная рентгенография,

потому что при этой технике производится исследование легкое на большом количестве срезов с использованием компьютерной программы. Техника используется в некоторых центрах для периодических оценок (один раз в год или два года) в зависимости от состояния дыхательной системы. К сожалению, это исследование даёт повышенную лучевую нагрузку: сейчас проводятся исследования с целью выяснить его реальную полезность и соотношение вред / польза.

Кроме непроходимости из-за густой слизи, высказываются и другие гипотезы, чтобы объяснить склонность лёгких пациентов с муковисцидозом инфицироваться и подвергаться «колонизации» со стороны некоторых бактерий, особенно *Синегнойной палочки* (*Pseudomonas aeruginosa*): похоже, дефект белка CFTR приводит также к нарушениям первой линии защиты, против бактерий. Но то, что делает неустойчивым состояние бронхов и лёгких, обуславливая хроническое течение и прогрессирование повреждений в лёгких- это воспаление, которое запускается инфекцией, и при этом заболевании очень выраженное, превосходящее границы нормального типичного защитного воспалительного ответа.

Воспаление, которое у всех нас является важным защитным процессом и позволяет справляться с множеством инфекций, при муковисцидозе проявляется в чрезмерной форме. Это проявляется в чрезмерной продукции и активации клеток воспаления (белых кровяных телец, или нейтрофильных лейкоцитов) и химических веществ, вовлечённых в процесс (цитокинов). Концентрация белых кровяных телец в дыхательных путях повышена и обуславливает гнойный характер выделений. При этом вся эта клеточная масса не в состоянии уничтожить и поглотить (**фагоцитировать**) то большое количество бактерий, которое находится в дыхательных путях. Клетки погибают, оставляя вещества, которые делают слизь более густой и вязкой (как нити ДНК) и способствуют повреждению тканей бронхов, как это делают ферменты, которые расщепляют белки (протеазы), вещества, которые «сжигают» лёгочные ткани, так называемые «свободные радикалы кислорода».

В результате воздействия повторяющихся инфекций, отдельные участки бронхов могут расширяться, формируя **бронхоэктазы**, в которых с большей лёгкостью задерживается и застаивается слизь. Иногда некоторые бронхиальные ветви закупориваются густой слизью настолько, что больше не пропускают воздух: в этом месте лёгочная ткань спадается и перестаёт функционировать (**формируется ателектаз**). Некоторые повреждения лёгкого устраняются путём замещения их плотной волокнистой, фиброзной тканью (**развивается фиброз**), такой участок лёгкого не участвует в газообмене и эластичность лёгочной ткани в этом месте тоже нарушена. Бактерии, которые наиболее часто колонизируют дыхательные пути, это первоначально *Haemophilus influenzae* и *Золотистый стафилококк* (*Staphylococcus aureus*), но наиболее характерным для данного заболевания является *Синегнойная палочка* (*Pseudomonas aeruginosa*).

Синегнойная палочка с течением времени образует слизистую оболочку, которая называется «биофильм». Это такое полужидкое слизкое вещество, которое позволяет бактериям группироваться в колонии, формируя своеобразную групповую «крепость», защищающую их от воздействия антибиотиков и защитных сил организма. Это средство самозащиты позволяет бактериям выживать в условиях бронхиальной среды, и осуществлять свои агрессивные способности (токсины, которые повреждают лёгкое и вызывают сильный воспалительный ответ). Состояние хронической инфекции можно выявить по появлению в крови специфических антител против *синегнойной палочки*.

Особое сложение- это **аллергический лёгочный аспергиллёз**. Он проявляется в 7-8% случаев и является особой иммунной реакцией против *Aspergillus fumigatus*,

это грибок, который легко колонизирует лёгкие больных муковисцидозом: может проявляться в виде астмы и дополнительных инфильтратов в лёгких.

Другие особые осложнения- это **кровохарканье** (кровотечения в дыхательные пути в результате повреждения кровеносных сосудов) и **пневмоторакс** (разрыв поверхностных расширенных альвеол лёгких с последующим поступлением воздуха в плевральную полость). Раньше появление подобных осложнений ставило под угрозу жизнь пациента, сегодня же имеется достаточный опыт их медикаментозного и хирургического лечения в специализированных учреждениях.

3.8.1.2. Верхние дыхательные пути

Почти все пациенты с «классической» формой заболевания сталкиваются с проблемами ринита или синусита, как, например, **хронический синусит**. Редко синусит (воспаление в полостях, которые расположены в костях лицевой части черепа, эти полости называются «воздухоносные околоносовые синусы») проявляется классическими симптомами, такими как боль в области лба, лихорадка. Более часто появляется закупорка полостей слизью и гноем: меняется тембр голоса, снижается обоняние. Часто развивается **полипоз носа** (в 20-25% случаев), особенно в подростковом возрасте. Полипы - это выросты слизистой оболочки, воспалительного характера в околоносовых синусах. Они могут увеличиваться в размерах, вплоть до того, то начинают препятствовать дыханию через нос. В этих случаях требуется их удаление хирургическим путём, даже если они имеют склонность образовываться повторно.

3.8.1.3. Лёгочные инфекции: вирусы, бактерии и грибы.

Одним из важных аспектов муковисцидоза являются лёгочные инфекции, закономерно вызывающие озабоченность, как одно из проявлений заболевания. Ниже, описаны наиболее распространенные патогенные микроорганизмы, встречающиеся при муковисцидозе, а также некоторые рекомендации по предотвращению и контролю их появления, разработанные Итальянской ассоциацией муковисцидоза.

Микроорганизмы (бактерии, некоторые вирусы и грибки) присутствуют в дыхательном дереве на ранних этапах жизни. Обычно они находятся в состоянии мирного «сосуществования» с организмом. При определенных условиях, некоторые из них становятся «**патогенными**», то есть наносят ущерб и вызывают инфекции, которые проявляются лихорадкой, кашлем, повышенным выделением мокроты, нарушением дыхательной функции и т.д. В этих случаях мы говорим об «обострениях респираторных инфекций». По этой причине, мы выявляем их посредством регулярных микробиологических исследований мазков из зева. Важно помнить, что обострение может быть спровоцировано вирусной инфекцией (например, вирус гриппа), которая может способствовать активации бактерий, находящихся в «спящем» состоянии.

С возрастом, состав микрофлоры, находящейся в дыхательных путях, изменяется: **на первых этапах заболевания** (первые месяцы и годы жизни) выявляются микроорганизмы с низкими патогенными способностями, и они присутствуют не постоянно, такие как *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter xilosoxidans*. Периодически открываются новые бактерии, о которых мало известно и трудно установить, в какой мере они участвуют в повреждении лёгких.

В последующем наиболее часто выделяется **Синегнойная палочка** (*Pseudomonas aeruginosa*), которая имеет особую склонность к заселению дыхательной системы у больных муковисцидозом, и которая после нескольких первоначальных мимолётных появлений, может **колонизировать** бронхиальное дерево уже постоянно, запуская прогрессирующий воспалительный процесс, повреждающий лёгкие.

Эта бактерия, изначально безвредная, со временем имеет тенденцию к изменению, становится более агрессивной (вирулентной) и устойчивой к антибиотикам. По этой причине её стараются полностью уничтожить (искоренить) с помощью антибиотиков уже при первом появлении, даже при отсутствии клинических симптомов, чтобы предотвратить её окончательное приживание. Следует отметить, что у многих пациентов Синегнойная палочка может обитать в течение многих месяцев, а иногда и в течение многих лет, не вызывая повреждения легких.

Еще одна группа бактерий, которую следует отметить (речь идет о группе разных, но родственных видов), являются те, которые принадлежат к так называемой группе *Burkholderia cepacia*. Наиболее агрессивным видом, представляется *Burkholderia cenocepacia*. Эти бактерии также могут длительно «прозябать» в дыхательных путях у некоторых пациентов с муковисцидозом без видимых повреждений легких.

Следует различать простую «**колонизацию**» и «**инфекцию**».

Длительное существование микроорганизма в дыхательных путях обычно определяется как «колонизация»: дыхательные пути могут быть заселены микробами, которые являются простыми «сожителями, сотрапезниками», мирно сосуществующими с организмом, который их «приютил».

Некоторые бактерии со временем вырабатывают свои собственные средства для повреждения дыхательной системы, так называемые «факторы вирулентности» (вещества, способные вызывать воспалительную реакцию организма и непосредственно повреждать ткани). Легкое защищается, активируя постепенно свои воспалительные механизмы: начинается приток белых кровяных телец, убивающих бактерии, продуцируются антитела, и вещества, которые запускают серию цепных реакций («воспалительный каскад») для защиты против агрессора. И только когда запускается описанный воспалительный ответ, речь идёт уже об «**инфекции**» или о «**хронической инфекции**», когда этот воспалительный ответ продолжителен по времени. Нелегко разграничить простую колонизацию и инфекцию, потому что могут отсутствовать видимые признаки со стороны системы дыхания. В подобных случаях могут помочь некоторые наиболее распространённые анализы и исследования.

Дополнительные сведения	
Описание основных бактерий и грибов, встречающихся при муковисцидозе	
Синегнойная палочка (<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>), (СП)	
Где обитает?	
Она присутствует в обычных местах повседневной жизни, предпочитает влажные и теплые места с наличием органического материала или места, загрязненные отходами жизнедеятельности человека или животных, растения, застойные воды, ёмкости и бассейны, не обрабатываемые хлором. Она часто встречается в больницах или поликлиниках: в сифонах моек, сливах воды и ванных комнатах.	
Пути заражения.	
Чаще всего её получают вне больницы, реже в больнице. Заражению способствуют особенности состояния легких пациентов с муковисцидозом. Передача от одного пациента к другому может происходить как через прямой и тесный контакт (например, через поцелуй), так и при использовании общих предметов, которые контактировали со ртом или носом (например, если вы используете один и тот же флакон для аэрозоля), или прикосновение к другим людям руками, загрязненными мокротой. СП может также передаваться через микроскопические капельки, выбрасываемые при кашле или чихании, но только на короткой дистанции (считается, что менее чем на один метр). Наиболее эффективной профилактической мерой против СП, и других микробов, без сомнения остаётся тщательная гигиена рук, в сочетании с разумным разделением больных.	
Какие проблемы вызывает?	
Колонизирует лёгкие пациентов с муковисцидозом. Обычно первое появление является проходящим, выявляется на 3- 5 году жизни, как правило затем следует периодическая инфекция, вызванная разновидностью Синегнойной палочки, называемой «неслизистая», чтобы отличать от другой разновидности, «слизистой», которая, в свою очередь, даёт колонизацию и хроническую инфекцию. В	

лёгких клетки СП живут, окружённые студенистым веществом, и эта совокупность микробных клеток, окружённая защитной оболочкой, называется «биофильм» Это структура, которая защищает бактериальные клетки от воздействия иммунной системы и антибиотиков.

Как это лечится?

Антибиотиками, с различными путями введения, в зависимости от ситуации- внутривенно и перорально при лечении обострения, аэрозольно- для длительного лечения хронической инфекции.

Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) и метициллин- резистентный золотистый стафилококк (MRSA)

Где обитает?

Золотистый стафилококк — это очень распространённый микроорганизм. 25 - 50% здоровых людей являются постоянными или временными носителями стафилококка без каких-либо клинических проявлений (здоровые носители). Это обычный обитатель носовой полости, кожи и ротоглотки. Часто встречается в больницах.

Пути заражения.

Прежде всего воздушно- капельным путём, при разговоре, кашле, чихании. Иногда при прямом контакте с кожей здоровых носителей или людей с кожной инфекцией.

Какие проблемы вызывает?

В обычных случаях микроорганизм не оказывает особого воздействия, либо вызывает обычные инфекции. В особых условиях инфекция золотистого стафилококка может стать серьезной для всех возрастов. У некоторых больных муковисцидозом стафилококк становится метициллин-резистентным (MRSA), то есть устойчивым к антибиотику метицилину и его производным (которые составляют большую группу антибиотиков, родственных пеницилину). Не ясно, представляет ли наличие MRSA в дыхательных путях риск для пациента с муковисцидозом: некоторые исследования указывают на его способность ухудшать функцию легких при муковисцидозе, другие - отрицают этот факт. До окончательного выяснения, несомненно MRSA должен рассматриваться как инфекционный агент, как Синегнойная палочка, и, следовательно, следует принимать все необходимые меры предосторожности.

Как это лечится?

Антибиотиками согласно результатам антибиотикограммы. У больных с муковисцидозом отмечается увеличение количества, устойчивых к антибиотикам.

Буркхолдерия цепакия (*Burkholderia cepacia*)

Где обитает?

В окружающей среде (почва, пресная и солоноватая вода, множество других природных мест, корни растений). Под названием Буркхолдерия цепакия сегодня известна группа, (называемая Б. цепакия-комплекс) состоящая из не менее 10 различных подвидов.

Пути заражения.

Эта бактерия также в основном приобретает случайным образом из источников окружающей среды. Передача, однако, может также происходить от человека к человеку, при прямом контакте (от носителя/ инфицированного человека, например, при поцелуях или прикосновениях рук, загрязненных выделениями или деятельности по уходу за пациентом, которая требует непосредственного контакта), путем непрямого контакта (контакт восприимчивого человека с предметом, который был загрязнен выделениями, содержащими инфекционный агент), или воздушно- капельно (передача инфекционных агентов от человека к человеку через частички, которые выделяются при кашле, чихании, разговоре и т.д., которые, распыленные на небольшом расстоянии в воздухе, оседают на конъюнктиве, на слизистой оболочке носа, или рта восприимчивого человека или в окружающей среде). Важно предотвратить заражение микроорганизмом в учреждениях здравоохранения и контактах между пациентами.

Какие проблемы вызывает?

У некоторых пациентов проблем не вызывает, у других вызывает медленное и прогрессирующее ухудшение общего состояния, у небольшого числа пациентов вызывает «Синдром цепакия» (острое начало с высокой температурой, серьезные нарушения дыхания, сильное ухудшение общего состояния). В настоящее время усилия должны быть направлены на как можно скорейшее прекращение колонизации, попытку достичь эрадикации и применение организационных мер по разделению пациентов для предотвращения перекрестной инфекции в центрах.

Как лечится?

Каков наиболее эффективный способ лечения антибиотиками Б. серасия комплекса до сих пор не известно. В отличие от *P.aeruginosa*, хроническая терапия антибиотиками, когда состояние пациента стабильное, невозможна.

Грибок Кандида Альбиканс (*Candida Albicans*)

Где встречается?

<p>Кандида широко распространенный грибок в природе, может обитать на слизистых оболочках человека (ротовая полость, анус, слизистая половых органов, иногда кишечника). Кандида альбиканс наравне с Аспергиллус фумигатур, является наиболее часто выделяемым грибом из мокроты больных муковисцидозом (около 70%).</p> <p>Как его получают?</p> <p>Споры кандиды находятся в окружающей среде, мы их постоянно вдыхаем и постоянно от них избавляемся. Кандида может приживаться в дыхательных путях при муковисцидозе из-за пониженной способности бронхиального дерева к выведению спор, а также использования кортизона, длительных частых курсов антибиотикотерапии, которые нарушают нормальное равновесие между бактериями и грибами на уровне всего организма, а не только в дыхательных путях (например, это также касается кишечной микрофлоры). Разумеется, Кандида также может переноситься на слизистые партнёра при половых контактах, но это происходит и среди людей без муковисцидоза.</p> <p>Какие проблемы вызывает?</p> <p>Обычно инфицирование Кандидой не приносит особых нарушений. Оно вызывает местное воспаление слизистых оболочек рта, половых путей (стоматиты, вульвовагиниты). У пациентов с муковисцидозом её появление в мокроте обычно говорит о колонизации, а не о настоящей лёгочной инфекции. В редких случаях Кандида может вызвать серьёзную инфекцию (инвазивный кандидоз) или хроническую лёгочную инфекцию, это случается у людей с нарушениями иммунной системы, например, после пересадки органов.</p> <p>Это лечится?</p> <p>Да, достаточно легко и эффективно, с помощью местного лечения, или приёма лекарств внутрь. Профилактикой передачи от человека к человеку является соблюдение правил гигиены.</p>
<p>Грибок Аспергилл (<i>Aspergillus</i>)</p>
<p>Где встречается?</p> <p>Существуют различные виды грибка рода <i>Aspergillus</i>, но наиболее часто при муковисцидозе встречается Аспергилл дымящий (<i>Aspergillus fumigatus</i>). Этот грибок широко распространён в окружающей среде, в земле, на растениях, во влажных местах, и большой муковисцидозом получает споры из окружающей среды, которые потом прорастают.</p> <p>Пути заражения.</p> <p>Через воздух, вдыхая споры. Аспергилл тоже находит в дыхательных путях больных муковисцидозом идеальную среду для обитания, особенно после длительного лечения антибиотиками и кортизоном. Почти у половины больных муковисцидозом дыхательные пути колонизированы <i>Aspergillus fumigatus</i>.</p> <p>Какие проблемы вызывает?</p> <p>Длительное время может никак себя не проявлять. У некоторых пациентов (в 7-8% случаев) может вызывать особую иммунную реакцию, когда организм начинает вырабатывать антитела, характерные для аллергических состояний (иммуноглобулин IgE), и другие антитела (иммуноглобулин IgG) и активирует специфические реакции со стороны лимфоцитов (это разновидность белых телец крови). Эта комплексная иммунная реакция против веществ, продуцируемых аспергиллами, может вызывать нарушения на уровне дыхательных путей в виде воспаления, повреждения лёгочной ткани, развития бронхоэктазов: развивается «Аллергический бронхолёгочный аспергиллёз» (АБЛА). Изредка развивается истинная инфекция (инвазивный аспергиллёз), преимущественно у пациентов после пересадки органов.</p> <p>Это лечится?</p> <p>Существует противогрибковое лечение с хорошими результатами. Лечение АБЛА основывается на длительном лечении кортизоном (месяцами).</p> <p>Как выявляется?</p> <p>Исследование мокроты на грибки. Кроме того, при подозрении на АБЛА можно определить в крови уровень иммуноглобулинов (общий уровень IgE и уровень специфического IgG против аспергилл).</p>

3.8.1.4. Профилактика и контроль инфекций дыхательных путей

Рекомендации по профилактике и контролю распространения респираторных инфекций при муковисцидозе

■ Меры, касающиеся поведения пациентов и их близких во время пребывания в лечебных учреждениях

1 - Гигиена рук

- а. Пациенты, их родственники, посетители должны быть информированы о важности гигиены рук в профилактике распространения перекрёстных инфекций и проинструктированы в вопросе того как правильно соблюдать гигиену рук.

- б. Пациенты должны выполнять гигиенические процедуры рук (дезинфекция спиртовыми составами, мытьё рук водой с мылом) при входе и выходе из Центра или из отделения перед выполнением функциональных дыхательных проб, после чихания или откашливания.
- в. Для облегчения выполнения этой процедуры должно быть обеспечено наличие спиртового геля для рук в комнатах ожидания Центров муковисцидоза, в туалетах, в смотровых комнатах, помещениях, где выполняются функциональные дыхательные пробы.
- г. При мытье рук водой с мылом, должно использоваться жидкое мыло и одноразовые полотенца.

2 - Обращение с биологическими выделениями

- а. При кашле и чихании пациентам следует прикрывать рот и нос с помощью одноразовых салфеток.
- б. Использованную салфетку следует незамедлительно выбросить в закрывающийся контейнер для санитарных отходов без ручного открытия крышки (например, педальный).
- в. Пациентов следует проинструктировать о важности того, что кашлять и откашливать мокроту следует на расстоянии от других пациентов с муковисцидозом.
- г. при откашливании мокроты использованную салфетку следует выбрасывать не в урну для обычных отходов, а в контейнер для санитарных отходов.
- д. Пациенты должны знать, что им не следует отхаркивать мокроту в умывальники в туалетах, душевых, и других местах общего пользования.

3 - Находиться на расстоянии от других пациентов с муковисцидозом

- а. Рекомендуется соблюдать дистанцию метр- полтора между пациентами.
- б. Комната ожидания должна быть организована таким образом, чтобы обеспечивать указанную дистанцию.
- в. Госпитализированным пациентам следует избегать общих помещений отделения, в котором они пребывают. Приём пищи следует осуществлять в своей палате.
- г. Госпитализированные пациенты никогда не должны входить в палаты других пациентов с муковисцидозом, даже если микрофлора, высеваемая из дыхательных путей у пациентов, одинакова.

4 - Не обмениваться вещами с другими пациентами с муковисцидозом

- а. Пациентам с муковисцидозом не следует обмениваться бытовыми предметами, которые могут, пусть даже случайно, контактировать со слизистой оболочкой рта или носа (игрушки, зубные щётки, ручки, карандаши, и т.п.), в том числе столовые приборы, посуда.
- б. Особое внимание следует обратить на соблюдение этой предосторожности детьми.
- в. Желательно, чтобы в комнатах ожидания центров муковисцидоза не было вещей общего пользования - игрушек, книг, компьютеров, игровых приставок, телевизионных пультов
- г. Желательно, чтобы во время пребывания в стационаре, пациенты использовали личные игрушки и предметы обихода, принесенные из дома.

5 - Не должно быть совместного использования устройств для респираторной терапии

Эти устройства относятся к категории «полукритических объектов» - это предметы, которые вступают в контакт со слизистыми оболочками пациентов с муковисцидозом. Среди них: мундштуки для функциональных дыхательных проб, ПЕП маски и другие устройства для физиотерапии, распылительные камеры (азрочамберы), небулайзеры.

- а. Небулайзеры, приборы для дыхательной физио- и кислородной терапии и все устройства, которые находятся в контакте со слизистыми оболочками носа, рта, или с выделениями слизистых, должны быть одноразовыми или исключительно индивидуального пользования.
- б. Пациенты с муковисцидозом никогда не должны делиться друг с другом такими устройствами, по крайней мере, если не были подвергнуты стерилизации перед использованием другим пациентом.

6 - Использование защитной маски для лица

- а. Невозможно рекомендовать в общем и при конкретных обстоятельствах использование или отсутствие маски для пациентов
- б. Если центр не имеет возможности по техническим или организационным причинам обеспечить разделение пациентов согласно их микробиологического статуса, уменьшить количество людей в комнате ожидания и обеспечивать соответствующее расстояние между пациентами, профилактическое ношение маски для всех пациентов, которые приходят в центр, может быть полезно для предотвращения передачи респираторных инфекций, но, при этом, это не отменяет всех других мер предосторожности, рекомендованных в других разделах этого документа, и, прежде всего, тщательную гигиену рук.

■ Меры, касающиеся поведения пациентов и членов их семей за пределами лечебных учреждений.

1 - Дезинфекция оборудования для дыхательной терапии

- а. Персональные устройства для аэрозольной терапии и дыхательной физиотерапии (ампулы, распылители) следует регулярно мыть и дезинфицировать.
- б. Перед дезинфекцией необходимо всегда тщательно мыть приборы водой с нейтральным мылом для удаления всех органических остатков.
- в. Рекомендуются следующие методы дезинфекции:
 - Кипячение в воде в течение 5 минут

- Использование посудомоечной машины при 70 °С в течение 30 минут
- Погружение на 5 минут в 10% раствор гипохлорида натрия.

г. В последнем случае приборы должны быть промыты под проточной горячей водой из крана.

- д. Возможность использования холодной воды для ополаскивания зависит от степени хлорирования воды в конкретной водопроводной системе.
- е. Затем приборы следует насухо вытереть одноразовой бумажной салфеткой либо чистым полотенцем и хранить в сухом проветриваемом контейнере или пакете.
- ж. Дезинфекцию следует проводить не реже одного раза в день.
- и. Для дезинфекции не следует использовать уксусную кислоту.

2 - Следует избегать людных мест и ограничить общение с другими людьми с муковисцидозом в повседневной жизни

- а. Обычно пациентам с муковисцидозом следует избегать близкого или длительного контакта в закрытых помещениях с другими пациентами с муковисцидозом.
- б. Если нет возможности избежать мероприятий, где присутствуют другие пациенты с муковисцидозом, следует иметь в виду: важность соблюдения гигиены рук, контроль кашля и дыхательных выделений, поддержание должного/необходимого расстояния между людьми.
- в. Следует избегать рукопожатий между людьми с муковисцидозом.
- г. Пациенты с муковисцидозом, у которых имеются инфекции с природной или приобретённой устойчивостью к антибиотикам, не должны участвовать в мероприятиях, на которых присутствуют другие люди с муковисцидозом.
- д. Не следует организовывать летние лагеря отдыха, предназначенные специально для людей с муковисцидозом.
- е. Следует избегать любых форм тесного контакта пациентов с муковисцидозом в закрытых помещениях (например, совместные поездки в автомобиле) и близких физических контактов.
- ж. Если два пациента с муковисцидозом посещают одну и ту же школу, они, по возможности, должны находиться в разных классах и школьная деятельность для них должна проходить в разных местах или в разное время.
- з. Если в семье есть несколько детей с муковисцидозом, они, по возможности, должны спать в разных комнатах, иметь свои личные столовые приборы, зубные щётки, место и время для физиотерапии.

3 – Другие различные меры предосторожности

- а. При посещении плавательных бассейнов следует удостовериться, что вода проходит обязательную обработку (хлором).
- б. Пациентам с муковисцидозом следует избегать посещения бань и подобных мест общего пользования.
- в. Домашние санузлы следует периодически обрабатывать с хлором.

3.8.2. Потовые железы

Высокая концентрация соли в поте встечается у почти всех больных муковисцидозом (около 98% случаев). Постонная потеря соли с потом, может привести, прежде всего, у грудных детей, к тяжёлым расстройствам («метаболический гипохлоремический алкалоз», состояние, которое зачастую трудно диагностировать, возникает при недостатке, прежде всего, хлора). Проявляется это состояние отсутствием аппетита, рвотой, заторможенностью или возбуждением, задержкой роста. Могут встречаться острые приступы потери солей, особенно в летнее время, в жарком влажном климате как результат физической нагрузки или при лихорадке, особенно сопровождаемой рвотой- эти приступы могут быть очень опасны. Чтобы предупредить риск острой потери солей, важно, чтобы в перечисленных выше ситуациях пациент адекватно восполнял потерю дополнительным приёмом солей.

3.8.3. Экзокринная часть поджелудочной железы

Поджелудочная железа производит пищеварительные ферменты и бикарбонат (который необходим для снижения кислотности кишечного содержимого и оптимизации работы ферментов в просвете кишечника). Смотрите *рисунок 7 на стр. 104*. У 85-90% больных муковисцидозом поджелудочная железа не функционирует (**панкреатическая недостаточность**). В 50% случаев это

состояние присутствует уже при рождении, в остальных случаях оно постепенно развивается в первые месяцы и годы жизни, изредка - в более поздние сроки. Если поджелудочная железа не функционирует, то нарушается пищеварение (развивается мальдигестия), прежде всего, белков и жиров. Наиболее значимый симптом, который позволяет заподозрить мальдигестию - это «**стеаторея**», то есть появление обильных испражнений, содержащих большое количество жиров, имеющих неприятный запах, маслянистых или мылоподобных. Мальдигестия, если с ней не бороться, является причиной **мальабсорбции** - это неспособность кишечника всасывать жиры и белки, которые в нормальных условиях расщепляются ферментами поджелудочной железы до более простых веществ, доступных для всасывания.



Мальабсорбция приводит к **мальнутриции** (недостаточности питания), что проявляется замедлением роста, недостаточным весом, рядом нарушений, связанных с нехваткой важных витаминов. При подозрении на недостаточность поджелудочной железы, диагностика производится на основании определения ферментов железы в кале (**химотрипсина и 1-эластазы**) либо в сыворотке крови, уровень которых будет понижен вплоть до их отсутствия. Степень мальабсорбции, то есть то, насколько сильно происходит потеря питательных веществ с калом (это также является важным показателем для определения принимаемой дозы ферментов при заместительной терапии), оценивается путём определения количества жиров, потерянных с калом в течение 3 дней

(измерение **стеатореи**). В тех случаях, когда поджелудочная железа функционирует (это 10-15% пациентов), могут наблюдаться эпизоды **рецидивирующего панкреатита**. Он проявляется повторными и продолжительными приступами опоясывающих болей отдающих в спину в верхней части живота, с подъёмом уровня ферментов поджелудочной железы в крови (панкреатическая амилаза, трипсин, липаза).

Основные исследования для определения состояния функции поджелудочной железы

ФЕРМЕНТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КРОВИ: речь идет об исследовании, которое позволяет определить функциональное состояние поджелудочной железы по анализу крови. Обычно производится измерение уровня трёх панкреатических ферментов (или одного из них): амилазы, липазы, трипсина. При недостаточности поджелудочной железы уровень этих ферментов очень низкий (значительно ниже нормальных значений). Увеличение же их уровня выше нормы говорит о воспалении поджелудочной железы (панкреатите).

СТЕАТОРЕЯ: производится измерение количества жиров, потерянных с калом, собранным в течение трёх дней при обычном режиме питания. Патологической является потеря более 3-7 грамм жиров в сутки, в зависимости от возраста.

ПИЩЕВОЙ БАЛАНС ЖИРОВ: данное более точным является исследование, чем измерение стеатореи, но производится не во всех центрах. Проводится сбор кала за три последовательных дня, при этом в дневнике отмечаются все съеденные пищевые продукты. Таким образом можно подсчитать

количество поступивших жиров. Количество потерянных жиров за три дня определяется в лаборатории. Процентное отношение между поступившими с пищей и потерянными жирами называется коэффициентом всасывания жиров. Чем сильнее стеаторея, тем больше мальдигестия и меньше коэффициент всасывания жиров.

ЭЛАСТАЗА-1 И ФЕКАЛЬНЫЙ ХИМОТРИПСИН: содержание в кале этих двух ферментов поджелудочной железы значительно снижено при панкреатической недостаточности либо они вообще отсутствуют.

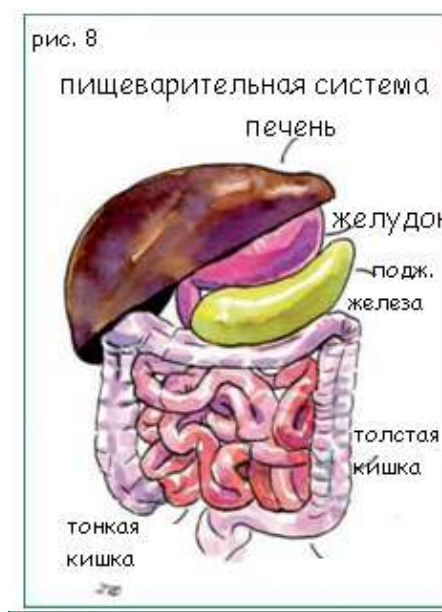
Важно вовремя распознать это состояние, потому что оно требует скорейшего надлежащего интенсивного лечения. Бывают случаи рецидивирующего панкреатита, обусловленные муковисцидозом без каких-либо других проявлений заболевания.

3.8.4. Эндокринная часть поджелудочной железы

С течением времени, начиная с подросткового возраста, часть поджелудочной железы (состоящая из островков Лангерганса), которая производит инсулин, может повреждаться и замещаться соединительной волокнистой тканью, не способной выполнять эту специализированную функцию. Недостаточная выработка инсулина приводит к тому, что нарушается правильное использование глюкозы, развивается «нарушение толерантности к глюкозе», а затем - самый настоящий **сахарный диабет**. Это осложнение с возрастом начинает встречаться всё чаще (начиная с возраста 10-12 лет, достигает 30% среди пациентов старше двадцати лет).

Нарушение толерантности к глюкозе и диабет

Нарушением толерантности к глюкозе называется состояние, когда уровень глюкозы в крови спустя два часа после приёма стандартной дозировки глюкозы повышен, но не превышает определённого уровня (180 мг/100 мл) и не сопровождается появлением глюкозы в моче. При развитии диабета начинают лечение инсулином. При муковисцидозе диабет развивается незаметно и в начале развития не даёт о себе знать. Для того, чтобы вовремя диагностировать и нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, в центрах муковисцидоза обычно каждые два года, начиная с возраста 10 лет, проводится нагрузочный тест на «толерантность к глюкозе». При этом пациент выпивает стандартную дозу раствора глюкозы, после чего измеряется уровень глюкозы в крови сразу после нагрузки, затем по истечении 30, 60, 120 минут (либо сразу, и спустя 120 минут).



3.8.5. Кишечник

Со стороны кишечника (рисунок 8), основные проявления- это **мекониальный илеус** сразу после рождения и **кишечная непроходимость** в более позднем возрасте. В этих случаях проблема связана с тем, что густая, вязкая слизь застаивается в кишечнике и препятствует нормальному продвижению каловых масс. При мекониальном илеусе может потребоваться хирургическое лечение, в случае, если не удаётся разрешить ситуацию с помощью клизм и глубоких клизм. Поздняя кишечная непроходимость (не связанная с младенческим возрастом) встречается у 20-25% пациентов (от раннего детского до взрослого возраста) и проявляется запорами и болями в животе. Она лечится очистительными клизмами и приёмом осмотических растворов внутрь. Очень важно распознать их взаимосвязь с основным заболеванием, в том числе и для того, чтобы избежать ненужных оперативных вмешательств.

3.8.6. Печень и желчевыводящие пути

Желчные протоки (маленькие каналы внутри печени) содержат густую желчь, обезвоженную и кислую, которая выводится с трудом и склонна к задержке. Это может вызывать различные осложнения со стороны печени и желчевыводящих путей. Приблизительно в 20% случаев может развиваться застой желчи с последующим переходом в **билиарный цирроз** печени. Это осложнение развивается достаточно редко (в 5% случаев), и может вызывать серьёзное повреждение печени, вплоть до потери её функции (развивается **печёночная недостаточность**). При циррозе печень становится плотной, фиброзированной, затрудняется в ней прохождение крови. Давление в воротной вене (это вена по которой в печень поступает кровь от различных органов брюшной полости, таких как желудок, кишечник, селезёнка, поджелудочная железа) может повышаться, и, вследствие этого, некоторые кровеносные сосуды в пищеводе, желудке или анусе расширяются (развивается **варикоз**), могут разрываться и кровоточить. Важно держать ситуацию под строгим контролем и при необходимости принимать весь спектр медикаментозных и хирургических методов (например, склерозирование варикозно изменённых вен пищевода), которые показали свою эффективность. В тяжёлых случаях поднимается вопрос о пересадке печени.

3.8.7. Кости и суставы

Могут проявиться нарушения со стороны **костной системы**, которые имеют слабую структуру и недостаток кальция (**остеопения и остеопороз** с риском развития тяжёлых переломов) из-за нарушения метаболизма кальция и фосфора, играющих важную роль в структуре костной ткани. Причиной этих нарушений может стать недостаточное питание, нарушение всасывания витамина D и кальция, болезни лёгких, длительная неподвижность, приём некоторых лекарственных препаратов (стероидов).

Воспалительным процессом могут поражаться также и суставы (**артрит**), особенно при длительном течении патологического процесса в лёгких.

3.8.8. Репродуктивная система

Муковисцидоз не влияет на сексуальные способности, однако может быть причиной бесплодия (у мужчин) или пониженной фертильности (у женщин). У большинства мужчин с муковисцидозом не развиты протоки, по которым сперматозоиды выносятся наружу, потому что они закупориваются густым секретом еще во внутриутробном периоде. (**атрезия** или двустороннее врождённое отсутствие **семявыносящих протоков**) то, что является причиной **бесплодия (по причине отсутствия сперматозоидов в семенной жидкости, т.е. обструктивная азооспермия)**. Когда молодой человек начинает активную половую жизнь,

требуется подтвердить либо исключить её наличие. Для этого необходимо пройти обследование у андролога, чтобы определить наличие или отсутствие семявыносящих протоков, провести исследование семенной жидкости для определения наличия или отсутствия в ней сперматозоидов. Атрезия семявыносящих протоков может быть единственным проявлением заболевания при её атипичном течении.

У женщин с муковисцидозом могут наблюдаться нерегулярность менструального цикла и трудности при попытках забеременеть. Эта проблема встречается в небольшом количестве случаев, поэтому, всё равно следует пользоваться средствами контрацепции для избежания нежелательной беременности. Те, кто хочет завести ребёнка, могут это сделать без особого вреда здоровью при условии, что состояние дыхательной системы не сильно нарушено и находится под контролем. Эта возможность является одним из достижений, полученных в результате разработанного и применяемого лечения, и, прежде всего, благодаря постоянно увеличивающейся продолжительности жизни пациентов.

3.9. Лечение муковисцидоза

Лечение больных муковисцидозом обеспечивается и контролируется в специализированных центрах. Центры почти всегда имеют **многопрофильную команду** сотрудников специализирующихся на этой болезни: врачи, медсестры, физиотерапевты, диетологи, социальные работники, психологи, консультанты по вопросам конкретных осложнений.

Современные методы лечения муковисцидоза в основном включают:

- Антибиотикотерапия
- Аэрозольная терапия
- Физиотерапия и дыхательная реабилитация
- Пищеварительная и диетотерапия
- Другие виды лечения

3.9.1. Антибиотикотерапия

Антибиотики - это лекарства, которые способны замедлять или останавливать рост бактерий, либо убивают их. Они являются важным инструментом в лечении респираторных заболеваний при муковисцидозе, которые характеризуются рецидивирующими, а затем и хроническими инфекциями. Идеальной антибиотикотерапией является «нацеленная», то есть та, которая направлена конкретно против бактерий, выявляемых время от времени в бронхиальных выделениях больных. Для того, чтобы узнать, какие это бактерии и (какое их количество), периодически собираются образцы бронхиального секрета (мокроты) или осуществляется мазок из зева или области гортаноглотки.

Собранный материал направляется в лабораторию, где проводится его **культуральное исследование**, которое идентифицирует тип присутствующих бактерий и выполняется **антибиограмма**, которая выявляет **чувствительность** микроорганизма к отдельным антибиотикам (то есть, выявляет вероятность того, что препарат будет эффективным).

Для лечения как острых, так и хронических инфекций, врач выбирает антибиотик согласно антибиограмме. Острые инфекции чаще встречаются в детском возрасте: на данном этапе применение антибиотиков направлено на эрадикацию (т.е. полное уничтожение) бактерии, а соответственно, инфекции. С годами это становится все труднее, и, наконец, может развиваться хроническая лёгочная инфекция, в этом случае применение антибиотиков имеет две цели: сдерживать количество и агрессивность бактерий («поддерживающая терапия») и останавливать «обострения», то есть, повторное появление эпизодов острого инфекционного и воспалительного состояния, которые находятся под контролем в условиях «стабильного состояния».

Антибиотики могут иметь различные пути введения:

Пероральный (per os = через рот): в основе лежит всасывание лекарственных средств в кишечнике. Это является самым простым способом, который широко используется при острых инфекциях, а также при незначительных обострениях. К сожалению, лишь немногие антибиотики, активные в отношении *Синегнойной палочки* и других типичных при муковисцидозе микробов (смотрите микробиологию), имеют хорошую всасываемость из кишечника.

Внутримышечный: как правило, неэффективный, поскольку дозы, необходимые при муковисцидозе, очень высоки и внутримышечное введение высоких доз антибиотика является очень болезненным и не может повторяться в течение длительного времени.

Ингаляционный (аэрозольный): преимуществом этого способа является то, что он позволяет доставлять лекарственные вещества непосредственно в дыхательные пути, избегая побочных воздействий на другие органы и системы организма (почки, орган слуха, печень), которые возникают при «общем» или «системном» введении антибиотиков (перорально или внутривенно). Этот способ используется прежде всего как длительная терапия

таблица. 6 ОСНОВНЫЕ АНТИБИОТИКИ И ДОЗЫ, РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДЛЯ СИСТЕМОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

БАКТЕРИЯ	АНТИБИОТИК	ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ	ДОЗИРОВКА (мг/кг веса/день)	ИНТЕРВАЛ Между введениями (часы)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Цефалексин	внутри	100-200	6-8
	Флуоксациллин	внутри	100-200	6-8
	Котримаксозол	внутри	50-70	12
	Азитромицин	внутри	250-500 (*)	24
	Теикопланин	в\венно	400 мг (**)	24
	Линезолид	в\венно	600 мг (**)	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Офлоксацин	внутри	15-30	8
	Ципрофлоксацин обрамицин	внутри	15-30	8
		в\венно	8-12	6-12
	Цефтазидим	в\венно	150-200	8
	Пиперациллин	в\венно	150-400	8
	Имипенем	в\венно	90	8
Меропенем	в\венно	90	8	
	Азтреонам	в\венно	100-200 8	
<i>Burkholderia cepacia</i>	Цефтазидим	в\венно	200	8
	Меропенем	в\венно	90	8

(*) 250 мг/сут для детей; 500 мг/сут для взрослых.

(**) Независимо от веса (за исключением маленьких детей).

Для системного лечения подразумевается перорально, внутри, либо внутривенно (в\венно).

Список является демонстративным, так как назначение антибиотика происходит на основании антибиотикограммы. Для других бакт *Haemophilus influenzae* - обычно цефалексин или котримаксозол; для *Achromobacter xylosoxidans* и *Stenotrophomonas maltophilia* - антибиотики, что и для *Ps aeruginosa*.

«контроля» хронической инфекции дыхательных путей (месяцами\годами). Эффективность доказана различными исследованиями: уменьшение количества

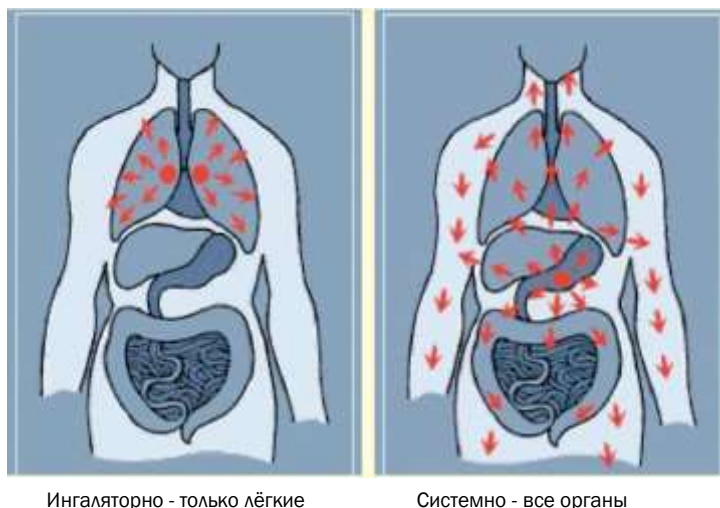
обострений инфекции, улучшение или стабилизация состояния дыхательной системы.

Внутривенный: является наиболее эффективным способом, так как он обеспечивает самые высокие концентрации антибиотиков в легких и имеет большое значение, особенно в случае значительных повреждений легких и обострений хронических респираторных инфекций. В некоторых центрах лечение «хронических» респираторных инфекций основано на внутривенных курсах антибиотикотерапии, проводимых в плановом порядке каждые три или четыре месяца (независимо от наличия симптомов), при возможном сочетании с аэрозольной антибиотикотерапией между курсами. Антибиотики обычно применяются в комбинации из двух препаратов, вводятся два или три раза в день, а продолжительность цикла может варьироваться от десяти до четырнадцати дней. В некоторых случаях, внутривенный способ введения требуется, если препараты для перорального применения неэффективны против данной бактерии. Внутривенное введение предусматривает приготовление раствора антибиотика, который вводится в течение определенного периода времени (капельно): как правило, это выполняется в лечебном центре, но можно проводить эту процедуру и на дому, избегая госпитализации. Педиатр или участковый врач в таких ситуациях может оказать значительную помощь.

При всех путях введения важно помнить, что **при муковисцидозе дозировка антибиотиков гораздо выше (иногда в два раза), чем в обычных случаях. Повышенная дозировка, прежде всего необходима для большего проникновения антибиотика в дыхательные пути, заполненные гнойным содержимым.**

В *таблице 6* представлены основные антибиотики и их дозировка.

рисунок 9 – Распределение лекарственных препаратов в организме в зависимости от способа введения.



3.9.2. Аэрозольная терапия

Аэрозоль - это распылённые в воздухе (как «туман») твердые или жидкие частицы: частицы или капли могут быть лекарственными препаратами (антибиотики, муколитики, кортикостероиды, бронходилататоры и т.д.), таким образом, могут быть «ингалированы», то есть, их можно вдохнуть и при этом они осаждаются непосредственно в дыхательных путях. Преимуществом аэрозолей, по сравнению с другими способами введения, является получение большей концентрации лекарственного средства в глубоких отделах дыхательных путей, что сводит к минимуму вредные побочные эффекты на другие органы, которые возможны при «системных» путях введения (внутрь, внутримышечно,

внутривенно) (рисунок 9 на стр. 109). Это особенно важно для некоторых антибиотиков, которые, например, оказывают определенное токсическое действие на почки и слуховой аппарат (аминогликозиды).

Аэрозольная терапия, безусловно, утомительна, потому что её, как правило, следует делать в несколько ежедневных сеансов (обычно два), у маленьких детей требует участия кого-то из взрослых членов семьи, у самих взрослых пациентов - требует инструктирования и навыков самостоятельного использования. Требуется тщательная очистка и дезинфекция оборудования.

Некоторые общие правила:

- перед ингаляцией антибиотиков следует проводить сеанс дыхательной физиотерапии, что поможет освободить дыхательные пути от выделений и, следовательно, обеспечить большую «восприимчивость» к препарату.
- при необходимости предварительно ингалируется препарат-бронходилататор, чтобы предотвратить возможный спазм бронхов, вызванный лекарственным средством у некоторых людей с повышенной чувствительностью, и лучше «открыть» дыхательные пути.
- необходимо тщательно мыть руки перед работой с небулайзером (распылителем) и проведением дезинфекции приборов (ампула, трубки, мундштук или маска) после каждой процедуры.

Устройства, используемые для ингаляций, бывают различных типов, наиболее распространенными являются компрессорного типа (например, Nebula или PARI LC), менее распространены электронные (например, E-flow). Для некоторых препаратов (бронходилататоры, кортикостероиды и антихолинергические) обычно используются спреи (флаконы), для антибиотиков и муколитиков наиболее эффективные концентрации в легких достигаются при использовании компрессионных (струйные распылители) или электронных приборов. Электронные являются значительно более дорогими, однако, по сравнению со струйными, имеют преимущество в том, что позволяют значительно уменьшить (приблизительно на 50%) время введения. Выбор наиболее подходящего устройства производится в каждом случае индивидуально вместе с врачами и физиотерапевтами в центре с учетом различных факторов: типа терапии, возраста, стоимости, времени введения и индивидуальных предпочтений пациента. Однако следует помнить, что производительность распылителей уменьшается с течением времени.

Согласно общему правилу, чем меньше размер частиц препарата, тем больше будет их способность проникать в бронхиальное дерево, а, следовательно, тем активнее будет их действие. Для того, чтобы частицы препарата достигали самых дальних отделов бронхиального дерева, необходимо, чтобы эти вдыхаемые частицы были размером 2-5 микрон (1 микрон = 1 тысячная миллиметра). Благодаря современному оборудованию, это доступно для многих препаратов, используемых при муковисцидозе.

- **Антибиотиками**, наиболее часто используемыми ингаляторно, являются колимицин и тобрамицин, последний показал себя эффективным и хорошо переносимым средством при хронической инфекции, вызванной *Синегнойной палочкой*. Оба антибиотика требуют введения два раза в день, время, необходимое для введения, отличается в зависимости от имеющегося в наличии устройства и типа раствора, который используется, и составляет в пределах от 10-15 мин для струйных небулайзеров, до 6-7 минут для «Е-потока» (E-flow).
- Недавно появились в продаже другие аэрозольные антибиотики, активные в отношении *Синегнойной палочки* (азтреонам лизин, фторхинолоны, амикацин).
- Наиболее часто используемый **муколитический** препарат (тот, который в состоянии сделать бронхиальный секрет более жидким, следовательно, более легко удаляемым), это ДНКаза, или альфа-Дорназа (торговое название- Пульмозим). Недавно была доказана эффективность в качестве муколитика «солевого гипертонического раствора»: это раствор соли (хлорида натрия,

концентрацией до 7%) в воде, который имеет преимущество в том, что он очень экономичный, однако может оказывать некоторое раздражающее действие у части пациентов и до сих пор не был достаточно испытан у детей младшего возраста.

3.9.3 Физиотерапия и дыхательная реабилитация

Дренирующая физиотерапия. Дыхательная физиотерапия является важным дополнительным лечением, целью которого является поддержание дыхательных путей свободными от выделений: при муковисцидозе удаление густой и вязкой слизи из дыхательных путей означает, прежде всего, уменьшение возможности развития инфекций (многие микроорганизмы находят в этих скоплениях слизи идеальные условия для развития). Кроме того, поддержание дыхательных путей свободными от слизи улучшает дыхательную функцию и способствует лучшей работе лекарств.

Существуют различные техники дыхательной физиотерапии на основе разных механизмов, которые помогают собрать и вывести (дренировать) выделения из лёгких. Очень важно, чтобы для каждого пациента была подобрана индивидуальная программа физиотерапии с участием лечащего врача, физиотерапевта, родителей пациента. Следует учитывать возраст ребёнка, его способность принимать эти процедуры, тип патологического процесса в лёгких, наличие осложнений, а для взрослых - их предпочтения и образ жизни.

На следующей странице перечисляются основные техники, применяемые для дренирования секрета из бронхов, и следует иметь в виду, что на сегодняшний день нет какого-либо явного превосходства одной техники над другими.

Техники дренирующей терапии

Постуральный дренаж: это метод пассивного «освобождения», при котором для облегчения выведения содержимого бронхов из различных отделов используются различные позы тела и сила тяжести, дополненные откашливанием.

Перкуссия (постукивание) грудной клетки: ладонями, сложенными чашечкой, выполняются ритмичные постукивания по грудной клетке, чтобы помочь мокроте «оторваться» от стенок бронхов. Обычно эта методика используется совместно с постуральным дренажом у маленьких детей и в другом возрасте при обострениях.

Аутогенный дренаж: комбинируются различные режимы дыхания, чтобы помочь отхождению слизи; при этом следует научиться контролировать свое дыхание, стараясь усилить поток выдыхаемого воздуха так, чтобы он выводил избыток слизи.

Метод форсированного выдоха (FET): это повторные акты форсированного выдоха с полужакрытой голосовой щелью, при котором используется динамическое сжатие грудной клетки, чтобы «выдавить» мокроту.

Цикл активных дыхательных методик: он состоит из четырех этапов: расслабленное дыхание, глубокое дыхание, напряжённое дыхание («пыхтение»), откашливание.

Управляемый кашель: чтобы мобилизовать мокроту, можно использовать произвольный кашель; действительно, на самом деле, если происходит серия кашлевых толчков, они способны дренировать достаточно глубокие дистальные (отдалённые) отделы дыхательных путей, вызывая, своего рода, «прогрессирующее сжатие».

ПЕП- маска: с помощью маски создаётся сопротивление потоку воздуха изо рта: при медленном выдохе против этого сопротивления дыхательные пути остаются «открытыми» и, таким образом, облегчается удаление мокроты. Этот метод хорошо переносится, широко используется и применим к любому возрасту (с некоторыми трудностями в случаях с маленькими детьми, неспособными участвовать в процедуре).

Флаттер: выполняется медленный выдох против переменного сопротивления, создаваемого осциллирующим шаром, который попеременно открывает или закрывает систему: таким образом, достигается переменное изменение давления внутри бронхов, способствующее удалению мокроты.

Физическая активность: регулярную физическую активность, бесспорно, следует рассматривать как эффективный метод физиотерапии при условии, что она выполняется регулярно и в сочетании с другими методами, когда это необходимо. Особенно важно приучать детей с младшего возраста к

очень активному образу жизни на открытом воздухе, в том числе, к спорту: физические упражнения, с одной стороны, способствуют гармоничному развитию больного человека, улучшая самооценку и контроль собственного тела, с другой стороны, облегчает удаление мокроты и улучшает дыхательную функцию.

Промывание (лаваж) полости носа. В практику дыхательной терапии входит также туалет носовой полости. Частая непроходимость хоан и придаточных пазух, как одно из проявлений риносинусита и/или полипоза, приводит к необходимости освобождать, насколько это возможно, полость носа, как и бронхи, от застойных выделений. Наиболее широко распространенной практикой, к которой пациенты должны привыкать с первых месяцев жизни, - является промывание носа (смотрите стр. 23).

Следует подчеркнуть, что независимо от используемых методик как для дыхательной физиотерапии, так и промывания полости носа, в первую очередь, важна регулярность выполнения, чтобы обеспечить постоянную проходимость дыхательных путей и, насколько это возможно, сохранить стабильную дыхательную функцию.

Физическая активность и спорт. Невозможно преувеличить и переоценить то, насколько важно, чтобы ребёнок с муковисцидозом с раннего возраста привыкал к подвижным играм на открытом воздухе без лишней одежды. Это позволяет сформировать правильное отношение к физической активности и спорту в дальнейшей жизни. Физическая активность, в том числе интенсивная, имеет много полезных свойств: косвенно, через сотрясения грудной клетки, она помогает удалять бронхиальные выделения, способствует и укрепляет кардио-респираторную функцию, обеспечивает уверенный контроль своего тела, развивает уверенность в себе, облегчает социализацию, общение с другими людьми.

3.9.4. Лечение системы пищеварения

3.9.4.1. Заместительная ферментная терапия

Основным видом лечения недостаточности поджелудочной железы является назначение панкреатических ферментов (смотрите «Дополнительные сведения» на странице 114).

3.9.4.2. Адекватное питание

Это одна из основ лечения больных с муковисцидозом.

Хорошее питание является фундаментальным вопросом, так как обеспечивает не только регулярную прибавку веса и роста, но и способствует лучшему функционированию иммунной системы, улучшает функции легких, и, таким образом, общее течение заболевания.

Для того, чтобы обеспечить нормальный рост у детей с панкреатической недостаточностью, необходимы: высокая калорийность (**гиперкалорийная** диета) с высоким содержанием **жиров** (содержащих весомую долю «ненасыщенных») жиров, что обеспечивают такие продукты, как рыба и некоторые семена: кукуруза, подсолнечник) в сочетании с **витаминами** (особенно важно обеспечение «жирорастворимыми», такими, как витамины E, A, D, K), с дополнительным количеством соли (особенно у маленьких детей, в жаркую погоду, при лихорадке и интенсивных физических упражнениях).

Приём **ферментов поджелудочной железы** каждым приеме пищи, позволяет восполнить потребность в тех ферментах, которые поджелудочная железа не производит.

Повышенная калорийность пищи уместна также для пациентов, у которых поджелудочная железа функционирует нормально. У детей очень важен регулярный контроль развития с измерением веса и роста в сравнении с весом и высотой детей того же возраста и того же пола (*смотрите Рисунок 1 на стр. 30: Кривые роста по массе и росту в таблице процентилей*).

3.9.5. Другие виды лечения

Воспалительный процесс в лёгких в определённых случаях можно лечить кортикостероидами или другими **противовоспалительными** препаратами (такими как, например, ибупрофен). Кроме того, существуют специфические способы лечения отдельных осложнений: «аллергического бронхолёгочного аспергиллёза», кровохарканья, пневмоторакса, диабета, кишечной непроходимости, остеопороза, поражения печени и его осложнений (варикоза).

Дополнительные сведения

Ферменты поджелудочной железы как заместительная терапия

Выявление у пациента недостаточности поджелудочной железы требует применения «заместительной терапии». Это приём фармацевтического препарата, содержащего ферменты, которые поджелудочная железа сама не производит. Иногда клинические данные (наличие болей в животе, вздутие живота, понос, задержка роста) позволяют врачу начать заместительное лечение ферментами без получения результатов лабораторных панкреатических функциональных тестов, но, тем не менее, их следует проводить, и как можно скорее, чтобы по возможности избежать ненужного и дорогостоящего лечения.

Поджелудочная железа вырабатывает ферменты, которые являются белками, способными расщеплять на более мелкие фрагменты молекулы трёх основных типов веществ, поступаемых с пищей: это белки, жиры, углеводы. Только после того, как они подверглись действию ферментов, то есть, переварены, эти вещества могут быть поглощены из кишечника и использованы нашим организмом.

Поджелудочная железа способна в реальном времени производить ферменты необходимые для пищеварения в зависимости от количества и типа поступающей пищи. Нехватка ферментов поджелудочной железы является особенно вредным при переваривании жиров. Без действия ферментов, поступивший жир не переваривается, выводится с каловыми массами, которые становятся частыми, жирными, размягчёнными, обильными. Кроме того появляются боли, вздутие живота, замедляется рост.

Препараты ферментов поджелудочной железы, поставляемые фармацевтической промышленностью, извлекаются из поджелудочной железы свиньи, и в определённых количествах помещаются в капсулы. Наиболее часто используемый препарат называется Креон и подразделяется на Креон 5000, 10000 и 25000: эти числа означают количество единиц липазы, содержащихся в одной капсуле. Недавно был создан препарат, ферменты поджелудочной железы которого производятся методом «генной инженерии» (по технологии рекомбинантной ДНК, при которой ген, который должен производить фермент, вводят в бактерии). Преимуществами этого препарата, который пока ещё не поступил в продажу, является высокая степень очистки и точности дозировки ферментов в содержимом капсул.

Продуктов, которые не требуют приёма ферментов для переваривания, мало: фрукты, овощи, фруктовые соки, мед, сахар, конфеты, сладкие напитки, шербет и фруктовое мороженое.

Важно помнить, что ферменты поджелудочной железы следует принимать даже при незначительных приёмах пищи (круассаны, булочки, тосты, пицца, готовые полдники), используя при этом меньшие дозы, чем при основных приёмах пищи.

Правильная доза

Необходимое количество ферментов, принимаемых внутрь, варьируется от человека к человеку, потому что есть компенсаторные механизмы в отношении мальдигестии, которые отличаются от случая к случаю. Не существует математической формулы - доза подбирается на основании функциональных тестах поджелудочной железы и ответа на приём ферментных препаратов : если доза достаточна, то кишечные симптомы исчезают, нормализуется стул и регулярность роста.

Недостаточная доза ферментов приводит, прежде всего, к потере жира с калом; длительный же избыток ферментов может привести, в некоторых случаях, к хроническому воспалению толстой кишки, при этом стенка её утолщается, а проходимость и эластичность (« Фиброзирующая колонопатия») уменьшается. Результатом становится затруднённое продвижение каловых масс по кишке. Подходящая дозировка ферментов подбирается и назначается в соответствующем Центре муковисцидоза. Есть некоторые тесты, которые позволяют установить, сколько жира теряется с калом (см. тест функционального состояния поджелудочной железы). Не следует превышать 8000-10000

единиц липазы на кг массы тела в сутки или 2000-2500 единиц на килограмм веса за один прием пищи.

Пример: ребенок, массой 10 кг максимальная доза 80-100,000 единиц в день (что соответствует 8-10 капсулам Креона 10000), или 20-30.000 единиц на один прием пищи (что соответствует 2 -3 капсулам Креона 10000).

Панкреатические ферменты принимаются в дозах, предписанных лечебным центром, при каждом приеме пищи, разделив на порции для приёма в начале и середине приёма пищи.

В первые дни после начала приёма ферментов у детей, которые до этого имели обильные и частые испражнения, могут появиться запоры: это является результатом хорошего эффекта от применения ферментов из-за резкого снижения объема содержимого кишечника. По этой причине, не следует совершать ошибку, снижая дозу ферментов. Если запор сохраняется, прежде чем изменить дозу, следует проконсультироваться с врачом.

Хранение ферментов

Капсулы, содержащие ферменты поджелудочной железы должны храниться в сухом прохладном месте и использоваться в установленный срок, в противном случае они могут потерять свою эффективность. То количество, которое планируется использовать в течение дня, можно поместить в контейнер для таблеток (в кармане, сумке, рюкзаке), чтобы он доступен во время приёма пищи вне дома.

Мужское бесплодие может преодолеваться вспомогательными методиками оплодотворения.

Пересадка лёгких при далеко зашедшем поражении лёгких с необратимой дыхательной недостаточностью, позволяет продлить жизнь. Вероятность благоприятного исхода при пересадке значительно увеличилась в последние годы.

Об этих методах лечения мы поговорим в главах, посвящённых отдельным этапам жизни, на которых их появление более вероятно. Ещё следует сказать несколько слов о так называемых **Альтернативных методах лечения** - это неофициальные методы, к которым порой прибегают многие пациенты, особенно когда дело касается хронических заболеваний.

Пару слов об альтернативном лечении

Потребность прибегать к другим, отличным от официальных, лечебным практикам широко распространена (особенно у людей с хроническими заболеваниями). Это не столько недоверие к традиционным методам лечения (которые при этом также могут использоваться), сколько потребность полагаться на средства, имеющие обоснования в глубоко укоренившиеся народных традициях, особенно когда дело касается заболеваний, имеющих неизбежную долю неопределенности в выборе терапевтических решений. Муковисцидоз является одним из таких заболеваний и полагаем, что не только больной человек (но даже здоровые люди), рано или поздно, в той или другой степени сталкивается с какими-то настоями из трав, некими гомеопатическими препаратами, «продуктами естественного происхождения», позволяющими «значительно укрепить иммунную систему», «вывести шлаки», «скорректировать окислительный стресс» и многое другое.

Рынок альтернативной медицины предлагает широкий ассортимент продуктов, как правило, достаточно дорогих, расхваливаемых с особыми свойствами и универсальным действием. Как правило, заявляется их эффективность при многих патологических состояниях и трудно представить, чтобы в этот круг не попала и наша проблема. Нередко некоторые пациенты хотят попробовать какое-либо

Чары альтернативного лечения



..осторожно, они могут быть опасны!

средство (как правило, «натурального» происхождения), которое может иметь некоторый терапевтический эффект, но которое ещё не прошло строгий отбор клинических исследований. Убедившись, что подобное средство оказывает эффект, пациенты начинают делиться информацией с другими, например, через интернет и получается самодеятельный альтернативный лечебный эксперимент

Некоторые из этих лечебных практик имеют древнюю традицию, имеют профессиональных последователей и пользователей, достаточно упомянуть гомеопатию.

Гомеопатия является системой лечения, которая использует бесконечно малые разведения определенных веществ: приготовление препаратов или «средств» основано на 30-кратном последовательном разведении (при интенсивном перемешивании) каждый раз в пропорции 1 к 99, лекарственного вещества, что означает получение на практике раствора, вообще лишённого какого-либо растворённого лекарственного вещества. Убеждение, что гомеопатическое лечение может быть эффективным, если не учитывать возможного эффекта плацебо, к сожалению, не поддерживается научными исследованиями и достоверностью результатов. Идея, лежащая в основе гомеопатической практики, диаметрально противоположна тому, что является основой современных фармакологических знаний. Отсутствие очевидной научной обоснованности и явное противоречие научным принципам, с точки зрения традиционной медицины, приводит к заключению, что гомеопатическое лечение - это в лучшем случае плацеботерапия, в худшем случае - чистый эмпиризм.

Те, кто практикует гомеопатию, как и практикующие любую другую альтернативную медицину (например, ауроведение, фитотерапия, макробиотика и т.д.), и рекомендуют приостановить лечение согласно требованиям официальной медицины, что они «несовместимы» с альтернативной медициной, достойны поощрения. Это может представлять опасность для здоровья пациента. К сожалению, опыт последних лет сообщает о драматических событиях, иногда даже со смертельным исходом, для некоторых пациентов с муковисцидозом. Следует также сказать, что, по данным социологических исследований, использование альтернативной и комплементарной медицины возросло в последнее время, что мотивируется не столько отказом от традиционной медицины, сколько в связи с желанием подключить её (в качестве «дополнительной» терапии) в условиях серьёзной тяжести заболевания. Из-за этого часто возникают трудности в общении с «традиционными» врачами (например, из центра лечения муковисцидоза) в обсуждении успехов и неудач лечения и попыток развеять опасения за будущее. В сущности, трудность общения по вопросам течения хронической болезни и ее развития связана с потребностью надеяться на нечто, «на самом деле» эффективное. Вместе с тем, необходимо, чтобы канал связи по-прежнему оставался открытым, как со стороны пациентов, так и лечащих врачей, даже при выборе вариантов лечения, отличающихся от официально предлагаемых.

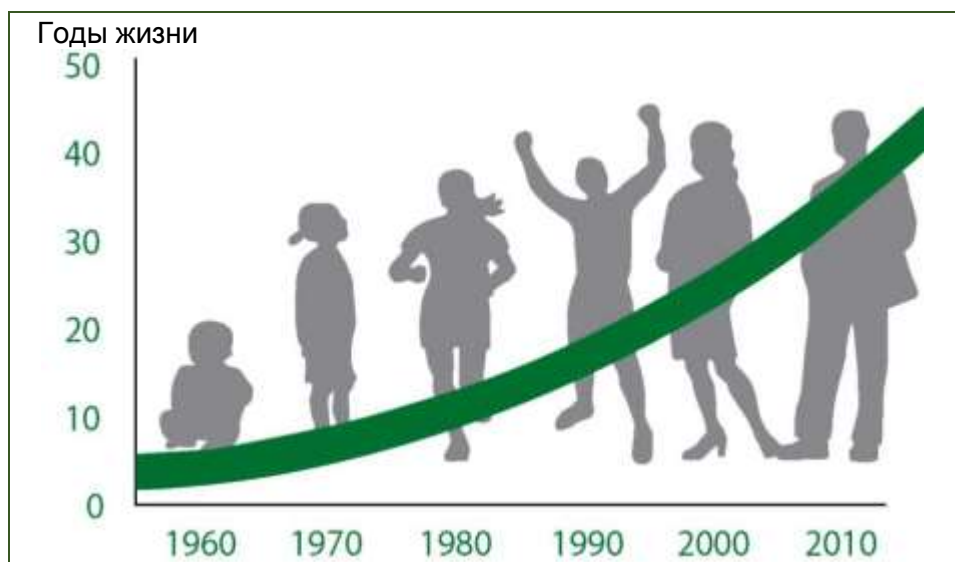
3.10. Чем всё это закончится?

Достаточно много исследований пыталось ответить на этот вопрос, исследуя различных группы и характеристики отдельных больных. Результаты выражаются в терминах «средняя продолжительность жизни» и / или «средней жизни» и «кривой выживания» (рисунок 10 на стр. 118). Все результаты трудно применить к конкретному человеку, поэтому мы предпочитаем дать общий ответ: **тому, кто рождается сегодня с муковисцидозом, суждено стать взрослым в подавляющем большинстве случаев. Сколько лет отведено во взрослом возрасте, никто знать не может но, конечно, продолжительность жизни увеличивается все больше и больше, вплоть до приближения к зрелому возрасту и старости. Этого не происходило раньше. Лечение и организация лечебных центров значительно увеличили продолжительность жизни и продолжают увеличивать, вплоть до того, что сегодня многие врачи и исследователи считают, что муковисцидозу, как болезни, суждено потерять его характер серьезного и неизбежно смертельного заболевания детского возраста, чтобы стать «хроническим заболеванием взрослого возраста».** Доступные в

настоящее время методы лечения являются сложными, ежедневными, направленными на симптомы заболевания, а не на генетический дефект, лежащий в его основе. Возлагаются большие надежды на открытие новых радикальных методов лечения, направленных на последний, с целью его устранения. Радикальное средство, способное исправить генетический дефект, уже разработано и утверждено для использования (май 2012): оно называется Калидеко (Kalydeco) и оно эффективно против одной из мутаций CFTR. Но путь открыт также для других мутаций и достигнутый результат означает фундаментальный поворот в истории заболевания.

Кроме увеличения продолжительности, по сравнению с прошлым, также значительно улучшилось качество жизни пациента с муковисцидозом. **Сегодня большинство пациентов ходят в школу, участвуют в общественной жизни, работают, строят планы на будущее, могут создать свою собственную семью.** Конечно, на поздних стадиях заболевания, при тяжёлой дыхательной недостаточности, это качество становится очень низким. В этих условиях встают трудные вопросы, например, о пересадке лёгких, но если будут открыты новые лекарства, этих вопросов можно будет избежать или отложить во времени.

рисунки 10 – **Ожидаемая средняя продолжительность жизни постоянно увеличивается**



3.11. Научные исследования

Научные исследования в области муковисцидоза, имеют две основные цели. Во-первых, улучшить и оптимизировать лечение, которое мы имеем сегодня. Эти «традиционные» лекарства действуют, предотвращая или снижая последствия генного дефекта, возникающие на уровне различных органов. Это позволяет продлить жизнь больных и улучшить её качество. Вторая цель состоит в том, чтобы найти «радикальное» лечение, позволяющее полностью излечить от

муковисцидоза или значительно улучшить исход. Эти действия направлены на первую причину заболевания, мутантный ген CFTR и дефектный белок CFTR. Ниже описаны те направления в лечении муковисцидоза, в которых ведутся исследовательские работы в Италии и за рубежом.

Области исследования по вопросам муковисцидоза

Область клинических исследований и эпидемиологии

Речь идёт об исследованиях, которые непосредственно связаны с больными и непосредственными аспектами заболевания: качество диагностики и совершенствование существующих методов лечения, все работы вспомогательных служб. Пациенты проходят лечение в различных центрах согласно терапевтическим протоколам, включающих антибиотикотерапию, физиотерапию, ингаляционную терапию. Эти протоколы постоянно пересматриваются и сравниваются согласно научным методикам для того, чтобы оценить результаты и применения и изучить инновационные пути. Это позволяет собрать общую информацию о болезни, прогнозе и эффективности медицинской помощи. Неоценимым инструментом в этой работе является **Национальный реестр** и **Европейский реестр** больных муковисцидозом.

Исследования новых препаратов, влияющих на основной дефект, лежащий в основе муковисцидоза, продолжают все более интенсивными темпами, благодаря образованию крупных сетей сотрудничества между лабораториями, лечебными центрами, ассоциациями пациентов и научных обществ. Некоторые инновационные препараты переходят от лабораторных экспериментов к применению на пациентах, сначала на узком круге, а затем, при подтвержденных хороших результатах, в более крупном масштабе.

Область генетики

Эта область посвящена идентификации все еще неизвестных мутаций гена CFTR, поиску различных генов, отличных от гена CFTR, которые могут в большей или меньшей степени повлиять на тяжесть заболевания (модификаторы генов), изучению функциональных изменений при различных мутациях (какое количество белка CFTR они позволяют производить и какая часть этого количества работоспособна), определению взаимосвязи между типом мутации и степенью выраженности болезни и разработке точных генетических тестов для диагностики заболевания и состояния носительства.

В частности, **Общественная Генетика** занимается поиском эффективных стратегий для распространения общей осведомленности населения о болезни и использовании теста на носительство муковисцидоза.

Область патофизиологии белка CFTR и новые методы лечения основного дефекта

Эти исследования включают в себя исследования, имеющие конечной целью узнать, как функционирует ген и белок CFTR, нормальный и дефектный (**патофизиология**), под воздействием генетической мутации. С момента открытия гена муковисцидоза, в 1989 году, полученные знания позволили создать лекарственные средства, которые в лаборатории или на животных - моделях показали себя способными активировать, усилить или исправить дефекты белка CFTR (потенциаторы и корректоры мутантного CFTR) или активировать пути, альтернативные каналу CFTR для компенсации секреции электролитов и воды. **Эти препараты, как правило, моделируются с учетом типа генетической мутации.**

Некоторые из них уже находятся в различных стадиях лабораторных исследований и применения у больных (**Ata-luren или PTC124, Vertex VX-770, VX-809, Moli-1901, Denufosol, Miglustat**). Один из них (**Vertex VX770**) прошел все лабораторные испытания и испытания на пациентах с определённой мутацией (G551D), показав исключительные результаты (нормализация результатов потового теста, улучшение функции легких). Он поступил в продажу под названием Kalyedco (лекарства для принятия внутрь), есть надежда, что это открывает путь также для лечения других CFTR мутаций. Ещё есть исследования возможности переноса в клетки больного нормального гена CFTR для получения нормального белка CFTR (генная терапия). Исследования показали, что **генная терапия** может быть эффективной, когда они преодолели серию препятствий, состоящих сегодня главным образом в определении безопасных векторов (переносчиков) для переноса, и способности поддерживать нормальную функцию гена в клетке. Новые перспективы для исследований в этой области, по всей видимости, предлагают **стволовые клетки**. Стволовые клетки (от самого пациента или из других источников), должным образом обработанные в пробирке в процессе генной терапии, могут в дальнейшем быть введены и перемещены в лёгкие больных, и размножаясь, создавать популяцию генетически нормальных, функционирующих клеток дыхательной системы (генно-клеточная терапия).

Вопросы воспалительных реакций

Это исследования механизмов, которые приводят к воспалению в легких при муковисцидозе. Воспалительные реакции при муковисцидозе имеют особенности, из-за которых они являются очень преждевременными, чрезмерными (они несоизмеримы с потребностями в защите) и очень разрушительными. Конечная цель заключается в разработке новых лекарственных средств,

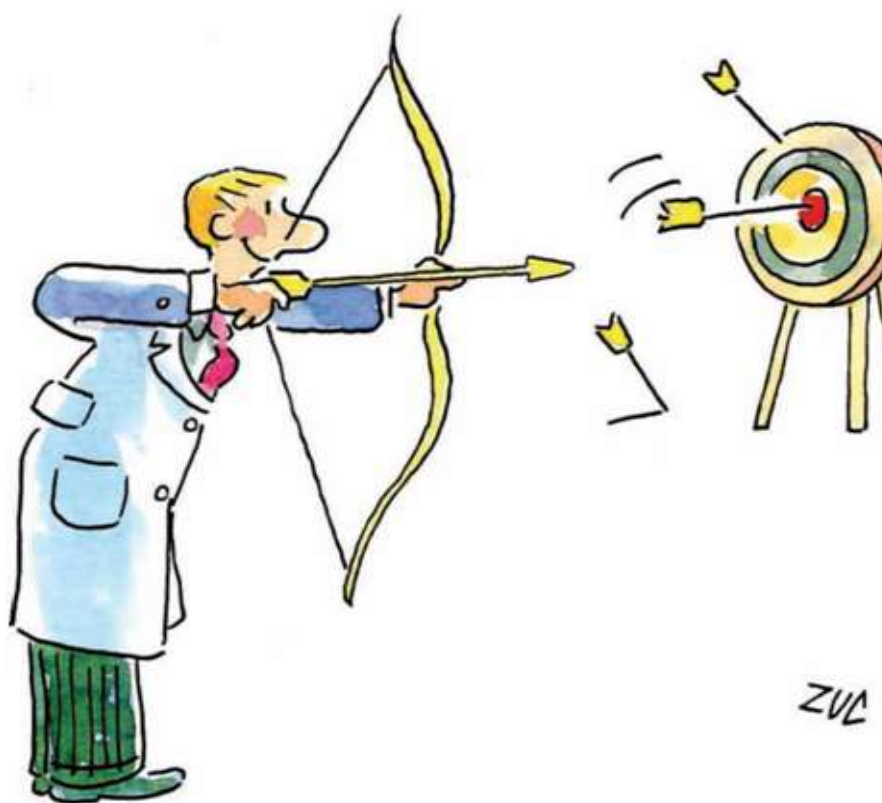
способных противостоять этому воздействию, и, соответственно, предотвратить прогрессирование поражения легких, которое поддерживается и усугубляется из-за самого воспаления как такового.

Область микробиологии

Эти исследования направлены на изучение характеристик, которые позволяют некоторым бактериям глубоко внедряться в легкие при муковисцидозе, вызывая инфекцию и воспаление. Таким образом изучается развитие, вирулентность, устойчивость бактерий к антибиотикам (это область **Фундаментальной микробиологии**). Она основана на моделировании в лабораторных исследованиях и на животных. Целью является производство новых антибиотиков, совершенно отличных от тех, которые используются в настоящее время, или даже вакцин. Другие исследования включают микробиологические аспекты, которые имеют более непосредственное отношение к пациентам: исследование эффективности мер профилактики и лечения инфекций, риска бактериальной передачи (это область **Клинической микробиологии**).

Информацию о научно-исследовательских проектах, финансируемых Фондом исследований муковисцидоза, уже выполненных, или находящихся в работе, для каждой конкретной области, можно найти в разделе «Исследовательские проекты» на веб-сайте www.fibrosicisticaricerca.it. В финансировании этих проектов участвует много людей (в основном, семьи больных муковисцидозом) и многие компании.

Научные исследования....



.. рано или поздно, но
своей цели достигнут.

Приложение

СЛОВАРЬ ОСНОВНЫХ ТЕРМИНОВ

Aeruginosa: смотрите Pseudomonas.

CFTR: с английского «Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator»- Трансмембранный регулятор кистозного фиброза. Это аббревиатура, которая обозначает белок, в нормальных условиях выполняющий роль «канала» для хлора, обеспечивающий транспортировку хлора внутрь и наружу из клетки. Повреждения этого белка лежат в основе муковисцидоза.

Алель: так называется каждая из двух копий одного гена, которая определяет какой-либо признак организма, например, цвет глаз, форма волос (прямые или вьющиеся). Так как у нас имеются две копии каждой хромосомы- одна копия от отца, другая от матери, каждый ген, отвечающий за какую-либо отдельную функцию, имеется у нас в двух экземплярах, и каждый из этой пары называется «алель», выполняет одну и ту же функцию, но имеет свои индивидуальные особенности.

Аминокислоты: это особые органические кислоты, которые в различных комбинациях соединяются в длинные цепи, формируя молекулы **белков**, из которых могут отщепляться при пищеварении. Могут также встречаться в свободном виде в различных органических жидкостях.

Анализ газового состава крови: тест, который измеряет концентрацию углекислого газа и кислорода в крови. Это очень важно для диагностики дыхательной недостаточности. Он может быть выполнен путем взятия пробы капиллярной крови из пальца (способ малоболезненный, но не очень точный), либо из лучевой артерии на запястье.

Антибиотикограмма: лабораторный метод исследования, при котором выделенный при культуральном методе микроорганизм подвергается воздействию группы антибиотиков, для выяснения, в какой мере каждый из этих антибиотиков способен воздействовать на микроорганизм. Микроорганизм при этом может быть чувствительным или устойчивым к воздействию каждого из проверяемых антибиотиков. При муковисцидозе антибиотикограмма часто используется при выделении микрофлоры из **мокроты** пациента.

Антибиотик: лекарственное вещество, обычно производимое микроорганизмами (например, плесневыми грибами), либо искусственно синтезированное, которое способно уничтожать бактерии либо препятствовать их росту

Артрит: воспалительное заболевание суставов.

Аспергиллы: (Aspergillus): род грибов, широко распространённых в природе, которые можно обнаружить в дыхательных путях пациентов с муковисцидозом; наиболее значимый вид- это Aspergillus fumigatus, который может вызвать развитие аспергиллёза

Аспергиллёз: осложнение, обусловленное наличием грибка *Aspergillus fumigatus* в дыхательных путях. Наиболее частая форма аспергиллёза - это Аллергический бронхолёгочный аспергиллёз (АБЛА): комплексная хроническая аллергическая реакция организма на вещества, выделяемые Аспергиллами.

Аспират: при муковисцидозе используется взятие аспирата из «подглоточного пространства». Это взятие образца секрета с помощью пластиковой трубочки- зонда из подглоточного пространства. Подглоточное пространство - это анатомическая зона, которая находится сразу под видимой частью глотки (зева). Во взятом оттуда секрете выявляются микроорганизмы, вызывающие респираторные инфекции.

Ателектаз: это участок легкого, в который не попадает воздух. Это случается по причине закупорки бронха пробкой густой слизи, при этом воздух, зашедший ранее, рассасывается.

Атипичная (форма): форма «отличающаяся от обычной», ненормальная, необычная. Так называются формы муковисцидоза, которые в отличие от классической формы, могут давать проявления только со стороны одного органа или единичных органов и обычно имеющие более доброкачественное течение.

Атрезия: врождённое отсутствие просвета в каком-либо органе или протоке (ещё используется термин «агенезия»). Например, при муковисцидозе встречается атрезия семявыносящих протоков.

Азооспермия: отсутствие сперматозоидов в семенной жидкости.

Аэрозоль: распыление в воздухе (создание «облачка») твёрдых частиц и/или мелких капелек жидкости. Этими частичками могут быть лекарственные препараты, которые таким образом можно вдохнуть и, следовательно, доставить непосредственно в лёгкие.

Бактерии: одноклеточные организмы, распространённые в природе, участвуют во множестве биологических и химических процессов, многие из них живут внутри человеческого тела. Иногда вызывают различные нарушения и болезни (в этих случаях они являются «патогенными»).

Белки: крупные молекулы, состоящие из длинных цепочек **аминокислот**. Они составляют три четверти сухой массы всего организма и участвуют в построении всех его структур, гормонов, ферментов, в сокращении мышц, в иммунных реакциях и всех основных жизненных функциях.

Бесплодие: Неспособность иметь детей естественным путем. Это может быть патологией со стороны мужчины или женщины. Муковисцидоз является частой причиной мужского бесплодия из-за атрезии (смотрите) семявыносящих протоков у мужчин.

Биофильм: Слизистый пласт, вырабатываемый **Синегнойной палочкой**. Представляет собой полужидкое вещество, напоминающее плесень, которое позволяет бактериям собираться в колонии, в которых они как в «крепости» защищены от воздействия антибиотиков и защитных сил организма.

Бронхит: Острое или хроническое воспаление бронхов.

Бронхоэктазы: необратимое расширение одного или нескольких бронхов, стенки которых теряют свою эластичность и первоначальную форму. Обычно возникают как следствие продолжительных инфекционных или воспалительных процессов.

Бронхоскопия: исследование, которое позволяет произвести прямой осмотр гортани, трахеи, бронхов, при этом через полость носа или рта вводится оптиковолоконный зонд, который позволяет исследовать дыхательные пути и взять образцы бронхиального содержимого или тканей. У детей эта процедура проводится обычно под общим наркозом, у взрослых может проводиться с местным обезболиванием. Вводя через трубку физиологический раствор, можно промывать дыхательные пути или набирать материал для различных исследований (БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж).

Буркхолдерия цепакия (*Burkholderia cepacia*): группа бактерий (называемая также «Буркхолдерия цепакия-комплекс» или ВВС, включающая в себя не менее десяти родственных видов), которая может вызывать серьезные нарушения в лёгких у пациентов с муковисцидозом. Наиболее часто встречающийся вирулентный вид - *Буркхолдерия ценоцепакия (*Burkholderia cenocepacia*)*.

Варикоз: необратимое расширение просвета вен. Очень часто встречается на нижних конечностях, но есть и другие локализации: геморрой, варикозное расширение вен носовой перегородки, пищевода (последнее при муковисцидозе является следствием цирроза печени, при котором увеличивается давление в кровотоке воротной вены).

Вилоцентез: тест, который включает в себя взятие фрагмента плаценты (хорионические ворсинки), как правило в раннем периоде беременности (на десятой-двенадцатой неделе). Он используется в пренатальной диагностике некоторых заболеваний, в том числе муковисцидоза.

Вирулентность: способность возбудителя (вирусов, бактерий и т.д.) преодолевать защитные барьеры организма-хозяина и размножаться внутри него, с образованием токсичных веществ и вызывая воспаление и более или менее серьезные повреждения.

Витамины: органические соединения, встречающиеся в природе, которые имеют важное значение для нормального функционирования организма. Они должны постоянно приниматься с пищей, потому что они не производятся человеческим организмом. Существуют **водорастворимые** витамины и другие, растворимые в жирах, но нерастворимые в воде (смотрите **жирорастворимые**).

Водорастворимый: вещество, которое растворяется в воде (например, витамины группы В и витамин С).

Воспаление: защитный механизм, с помощью которого организм пытается защитить себя от повреждений, вызванных физическими агентами (например, температурным воздействием, механической травмой), химическими (например, едкими, токсичными веществами), биологическими (например, бактериями). Оно направлено на устранение повреждений и восстановление нормального состояния. При муковисцидозе, как правило, наблюдается чрезмерный воспалительный процесс в легких, зачастую принимающий хроническое течение.

Выдох: выведение воздуха из лёгких наружу. Каждый дыхательный акт состоит из двух фаз: вдох, когда воздух поступает внутрь, и выдох, когда воздух выводится наружу.

Гастростомия: наложение искусственного соустья из желудка наружу для доставки пищи, реализуемая смешанным эндоскопическим и хирургическим путём (чрескожная и эндоскопическая гастростомия).

Гемофтис (или кровохарканье): кровотечение в дыхательные пути вследствие разрыва кровеносных сосудов бронхов.

Генотип: обычно термин, относящийся к конкретному гену или группе генов с их индивидуальными характеристиками (нормальных или мутированных). При муковисцидозе под генотипом, как правило, подразумевается комбинация мутаций генов CFTR.

Гены: представляют собой участки ДНК, которые формируют хромосомы, в свою очередь, содержащиеся в ядре всех клеток организма. Они контролируют различные наследственные признаки, определяя или влияя на физиологические и анатомические особенности, характерные для каждого человека. Ответственный за развитие муковисцидоза - это подвергшийся мутации ген CFTR (смотрите также **аллели**).

Гетерозигота: человек, гетерозиготный по какому-либо гену, имеет две разные **аллели** этого гена. В случае муковисцидоза, это может быть нормальная аллель в сочетании с мутированной аллелью (человек «гетерозигота» или здоровый носитель); либо это могут быть две по-разному мутированные аллели. В этом случае человек имеет две различные мутации в своём генотипе (это ещё называется «смешанная гетерозигота»). Такой человек является больным, потому что наличие двух мутаций у одного человека как раз и определяет развитие болезни.

Гиперкалорийность: качество питания, которое обеспечивает большее количество калорий по сравнению с нормальными потребностями.

Гипертонический: понятие относится к раствору, в котором концентрация электролитов (как правило, натрия и хлора) превосходит концентрацию в плазме крови человека (который определен как изотонический раствор). Гипертонический раствор при введении его в организм имеет способность «притягивать» воду, благодаря феномену под названием «осмос». При муковисцидозе для ингаляций используется «гипертонический солевой раствор» с целью разжижения мокроты. Этот раствор имеет концентрацию соли в 6-7 раза больше, чем физиологический раствор, который является изотоническим раствором по отношению к плазме крови (то есть, имеет такое же осмотическое давление, как и плазма крови).

Гипоксемия: патологическое состояние, которое состоит в пониженной концентрации кислорода в артериальной крови и которое включает в себя снижение доступности кислорода для органов. Термин «гипоксия» используется, чтобы описать более общее состояние пониженного присутствия кислорода во вдыхаемом воздухе, в артериальной крови и тканях.

Глюкоза: наиболее важный из углеводов, который является главным источником энергии, как животного, так и растительного происхождения. Это разновидность простых сахаров - состоит из одной молекулы сахара (моносахарида), она хорошо растворяется в воде, очень широко распространена в природе. Быстро всасывается после приёма внутрь и, таким образом, представляет собой легкодоступную пищу для всех клеток.

Гомозигота (гомозиготное лицо), человек, который имеет две **аллели**, одинаковые по данной характеристике. В случае муковисцидоза, две аллели (связанные с геном CFTR) могут быть либо обе нормальными (без мутации, здоровая гомозигота) или разными (одна с мутацией, а другая нет, гетерозиготный здоровый носитель), или оба мутированные (гомозиготный больной).

Диабет: заболевание, связанное со снижением производства инсулина поджелудочной железой с повышением уровня сахара в крови (концентрация выше 1,8 г/л спустя 2 часа после приёма стандартной порции раствора глюкозы). Кроме того, сахар появляется в моче. Диабет приводит к повреждению клеток и тканей, в дальнейшем - к развитию различных осложнений со стороны многих органов (сердце, кровеносные сосуды, нервы, почки, сетчатка глаз).

Дистальная кишечная непроходимость: закупорка концевых отделов тонкой кишки, связанная с чрезмерной вязкостью кишечной слизи.

ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) : является материалом, из которого состоят гены и, следовательно, содержит генетический «код» каждого из нас.

Желчь: жёлто-зеленоватый секрет, вырабатываемый печенью, играющий важную роль в переваривании жиров в просвете кишечника.

Жирорастворимый: вещество, которое растворяется в жирах и не растворяется в воде (например, витамины А, Е, D, К).

Жиры (или липиды): большие молекулы, состоящие из различных комбинаций глицерина с жирными кислотами. Наиболее распространенные, поступающие с пищей, - это триглицериды, состоящие из жирных кислот (например, олеиновая, пальмитиновая, стеариновая и т.д.) и глицерина. Жиры являются наиболее мощными поставщиками энергии для многих метаболических процессов. По массе обеспечивают в два раза больше калорий, чем белки и углеводы. Некоторые жиры называются «**основными**» или «**эссенциальными**».

Золотистый стафилококк (Staphylococcus aureus): широко распространенный микроорганизм, обычный обитатель придаточных пазух носа, кожи и ротоглотки даже у полностью здоровых людей. Он может вызывать инфекции во всех возрастах. Он может вызывать некоторые лёгочные инфекции у больных муковисцидозом. Стафилококк, устойчивый к пенициллину, называется MRSA (метициллин-резистентный Staphylococcus aureus).

Илеус: конечная часть тонкой кишки. Термин «илеус» также часто используется как общий синоним кишечной непроходимости по различным причинам, в том числе меконияльный илеус (смотрите).

Инфекция: воздействие на организм или его часть со стороны инфекционного агента, способного размножиться и вызвать повреждение ткани или органа, в которые он проник. Оно сопровождается защитным более или менее выраженным ответом со стороны организма, называемым **воспалением**. Инфекция может быть острой (ограниченной во времени, днями или неделями) или хронической (с очень длительным течением, более 3-4 недель).

ИРТ (иммунореактивный трипсин): фермент поджелудочной железы, обнаруживаемый в крови иммунологическим методом (с использованием антител против трипсина). Этот тест используется в качестве скринингового теста для новорожденных (при муковисцидозе уровень этого фермента выше, чем обычно).

Кандида альбиканс (Candida Albicans): это грибок, который наиболее часто выделяется из образцов мокроты пациентов с муковисцидозом, обычно - достаточно безобидный.

Кишечная непроходимость: состояние непроходимости или нарушения проходимости в желудочно-кишечном тракте, например, из-за чрезмерной плотности каловых масс, которые имеют тенденцию к застою, особенно в концевом отделе тонкой кишки (подвздошной кишке) и в начале толстой кишки, в так называемый «слепой кишке». Это также называется «синдром дистальной кишечной непроходимости», полной или неполной.

Клапиринг: метод дренирования (освобождения) бронхов от содержимого, при котором производятся ритмичные похлопывания по грудной клетке ладонями, сложенными чашечкой. Служит для облегчения отделения и выведения мокроты. У маленьких детей обычно применяется вместе с **постуральным дренажом**.

Колонизация: длительное пребывание какого-либо микроорганизма в дыхательных путях или других органах.

Кровохарканье: смотрите **гемофиз**.

КТ (компьютерная осевая томография): диагностический метод, при котором используются рентгеновские лучи, проходящие через тело под разными углами (и в различных поперечных сечениях оси тела). Информация собирается с помощью прибора (детектор), который посылает сигналы в компьютер, который, в свою очередь, переводит эти сигналы в изображение. Для легких, как правило, используют КТ высокого разрешения (КТВР).

Культуральное исследование: лабораторный метод, который позволяет выращивать (культивировать) на искусственных жидких или твердых питательных средах бактериальные клетки, вирусы, взятые из различных частей организма, например, глотки (мазок из зева), мокроты, кала (копрокультура), мочи (урокультура), крови (гемокультура).

Лангерганса (островки): группы клеток поджелудочной железы, которые являются «эндокринными» (которые секретируют свои продукты непосредственно в кровь). Они производят гормоны инсулин и глюкагон.

Мазок из зева: процедура, которая состоит из взятия содержимого со стенок глотки, дотрагиваясь палочкой, заканчивающейся ватным тампоном, до задней стенки глотки и поверхности миндалин. Она служит для выделения присутствующих микробов и культурального исследования собранного материала.

Мальабсорбция: состояние, при котором уменьшается всасывание пищи из кишечника в кровь и нарушается транспортировка по лимфатическим сосудам. Невсосанная пища теряется с калом. Наиболее распространенными причинами являются недостаточность поджелудочной железы (при муковисцидозе и других заболеваниях поджелудочной железы) или внутреннее повреждение слизистой кишечника (при целиакии).

Мальдигестия: снижение переваривания пищевых продуктов в кишечнике, как правило, из-за недостатков пищеварительных ферментов поджелудочной железы.

Мальнутриция (недоедание): следствие плохого всасывания питательных веществ или недостаточности либо отсутствия приема пищи. Это проявляется в остановке роста и набора веса и недостаточностью различных важных веществ в крови и тканях.

Мекониальный илеус: непроходимость тонкой кишки из-за изменения кишечного содержимого у новорожденного (так называемого «мекония»). При муковисцидозе меконий становится особенно плотным и вязким, закупоривает нижний отдел тонкой кишки (подвздошную кишку) и препятствует выходу первородного кала (мекония) после рождения. Это опасное состояние для ребенка и часто требует хирургического вмешательства.

Меконий (первородный кал): содержимое кишечника плода и новорожденного. Оно состоит из слизи и отработанных остатков слизистой оболочки кишечника.

Модификаторы (гены): гены, которые изменяют (усиливают или ослабляют) эффекты мутации гена CFTR и, соответственно, течение болезни. Они наследуются независимо от гена CFTR. Пациенты с абсолютно одинаковыми мутациями CFTR (например братья) могут иметь различные формы заболевания именно потому, что они унаследовали различные гены модификаторы.

Мокрота: вещество, секретируемое железами слизистых оболочек дыхательных путей и выводящееся при кашле. При муковисцидозе она используется для обнаружения бактерий, вызывающих инфекции. Она может быть слизистой (как слюна) или гнойной (вязкой, иметь желтый или зеленоватый оттенок, из-за присутствия белых кровяных телец и других воспалительных компонентов), или слизисто-гнойной (смешанный вид слизистой и гнойной).

Муколитик: вещество, которое способно разжижать слизь.

Муковисцидоз (кистозный фиброз): генетическое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator или трансмембранный регулятор проводимости кистозного фиброза) который кодирует белок, состоящий из 1480 аминокислот, и располагающийся на клеточной мембране эпителиальных клеток. В норме этот белок выполняет функцию транспортировки хлора (и, как следствие, транспортировку воды) через поверхностную мембрану клетки в дыхательных путях, поджелудочной железе, кишечнике, желчевыводящих путях, потовых железах, семявыносящих протоках. Основным таким образом, дефект, - это нарушение транспорта хлора через клеточную мембрану в клетках вышеуказанных желез наружной секреции и органов с эпителиальной выстилкой. Как следствие, в этих органах выделяется трудновыводимый секрет с повышенной вязкостью. В поражаемых органах густой, вязкий секрет обуславливает закупорку основных протоков, вызывая основную часть типичных клинических проявлений заболевания, таких как появление рецидивирующих инфекций дыхательных путей, недостаточность поджелудочной железы, стеаторея, нарушения пищеварения, цирроз печени, кишечная непроходимость, мужское бесплодие.

Мутация: искажение последовательности ДНК, которая составляет ген, таким образом, что она начинает отличаться от последовательности в нормальном гене. Мутация изменяет функцию, за которую этот ген отвечает.

Нарушение толерантности к глюкозе: состояние, при котором уменьшается способность доставки глюкозы в клетки из-за недостатка инсулина. В результате этого уровень сахара в крови (концентрация глюкозы в крови) превышает нормальные значения после нагрузки глюкозой, но не достигает значений, характерных для диабета (которые обычно составляют более 180 мг% через 2 часа после стандартной нагрузки глюкозой): «тест толерантности к глюкозе» оценивает это состояние.

Недостаточность поджелудочной железы: снижение экзокринной функции поджелудочной железы, которая включает в себя снижение или отсутствие переваривания определенных питательных веществ (особенно жиров и белков), из-за отсутствия ферментов поджелудочной железы (мальдигестия) и, следовательно, снижение всасывания пищи в кишечнике (мальабсорбция). Она проявляется такими симптомами, как диарея, боли в животе и стеаторея. Следствием недостаточности является прекращение или замедление роста и нарушение многих функций организма.

Носитель гена муковисцидоза: человек, который имеет патологический ген, отвечающий за развитие муковисцидоза, и один нормальный ген (смотрите **гетерозигота**). У такого человека болезнь не развивается и не проявляет никаких симптомов, но человек может передать поврежденный ген своим детям (имеет 50% вероятность его передачи).

Обострение: повторное проявление в развернутой форме какого-либо заболевания, находящегося до этого в «спокойном», стабильном состоянии (состоянии «компенсации»). При муковисцидозе важны обострения хронических инфекций в легких.

Одышка: затрудненное дыхание.

Отрицательный (негативный): как правило, это понятие относится к нормальным результатам какого-либо диагностического теста. Речь идет о «истинно отрицательном» результате в том случае, когда человек, который подвергается исследованию на самом деле свободен от выявляемого параметра (например, отсутствие определенных бактерий или данного заболевания); «ложноотрицательный» результат - это тот случай, когда человек, который подвергается исследованию, только кажется лишенным данной характеристики (а в действительности он ей обладает: наличие бактерий, болезни).

Оксиметрия (кожная): называется также пульсоксиметрией: это тест, который измеряет насыщение гемоглобина кислородом в эритроцитах. Насыщение зависит от концентрации кислорода в крови. Это неинвазивное исследование газов крови (смотрите), оно осуществляется с помощью небольшого прибора под названием «оксиметр» посредством применения прищепкообразного датчика на мочке уха или на кончике пальца.

Остеопороз: состояние, которое характеризуется разрежением костной структуры со снижением устойчивости к травмам и повышенным риском переломов. Для обозначения пониженной кальцификации и костной плотности используется термин «остеопения» (бедность кости).

ОФВ1 (FEV1): объем воздуха, выведенный в течении первой секунды форсированного выдоха, после глубокого полного вдоха. Измеряется во время проведения спирометрического исследования. Показывает степень проходимости крупных и средних отделов дыхательных путей.

Панкреатит: воспаление поджелудочной железы. В своей острой форме он проявляется сильной опоясывающей болью в животе, которая распространяется также в спину, и повышением уровня ферментов поджелудочной железы в крови (амилазы, трипсина, липазы).

Патоген (возбудитель): любой фактор (физический, химический, биологический), способный вызвать заболевание. Бактерии, способные вызывать инфекцию, называют патогенными.

Пеп маска: маска Положительного Давления на Выдохе - это мягкая маска на лицо, создающая сопротивление прохождения воздуха на выдохе. Она прикладывается к лицу пациента (охватывая нос и рот) и обеспечивает небольшое сопротивление давлению выдоха, таким образом, обеспечивая более высокое давление внутри бронхов, что препятствует их спадению, тем самым облегчая отхождение мокроты. Она является частью методов **физиотерапии**.

Печёночная недостаточность: снижение или прекращение функции печени.

Поджелудочная: железа (панкреас): расположенная в забрюшинном пространстве железа, вблизи начальной части тонкой кишки (двенадцатиперстная кишка). Это отчасти **экзокринная железа** и **частично эндокринная**. Часть эндокринной железы производит панкреатический сок, который поступает в двенадцатиперстную кишку и содержит бикарбонат и ферменты, необходимые для переваривания пищи, расщепления белков, жиров и углеводов на более мелкие фрагменты, пригодные для всасывания организмом. Эндокринная часть (**панкреатические островки Лангерганса**) вырабатывает **инсулин**.

Портальная гипертензия: повышение давления в кровеносной системе воротной вены, которая несет кровь к печени от органов брюшной полости; как правило, является следствием цирроза печени и может привести к увеличению селезенки и формированию варикоза (с возможным кровотечением) на уровне пищевода, желудка, ануса (также смотрите «**варикоз**»).

Постуральный дренаж («позиционирование с использованием силы тяжести»): физиотерапевтический метод пассивного опорожнения бронхов, при котором используется изменение положения тела (и, следовательно, различных бронхиальных ветвей) и сила тяжести для содействия дренажу выделений из отдельных участков легких с помощью кашля. В «осушенных» зонах легких увеличивается поток воздуха. Обычно метод сочетается с хлопываниями (клаппинг) и нажатиями – вибрацией, выполняемыми руками на определённые области грудной клетки

Придаточные (пазухи носа, или синусы): полости, расположенные внутри костей лицевого скелета и сообщающиеся с носовыми ходами. Они, как правило, пусты и имеют функцию нагрева и увлажнения вдыхаемого воздуха, а также придают особый тембр голосу. Их инфицирование / воспаление называется синусит.

Проток: трубочка, по которой наружу из железы выводятся произведённые в ней выделения (например, протоки поджелудочной железы, желчные протоки, протоки потовых желез).

Процентили (кривые): также называемые «кривые роста». Они представляют собой графики, которыми пользуются, чтобы оценить регулярность роста ребенка. Они могут отражать многие параметры, но чаще всего используются вес и рост. Они показывают взаимосвязь между ростом и весом с возрастом конкретного ребенка и позволяют сравнить их с показателями для популяции здоровых детей того же возраста и пола. Если ребенок показывает «25-ю процентиль для роста», это означает, что среди 100 детей этого возраста и пола 25 имеют такой же рост, или меньше, а 75 детей - более высокий рост. Графики процентилей используются в основном для контроля развития ребёнка и позволяют отследить, когда и насколько вес и рост начинают отклоняться от процентильной линии, характеризовавшей ребёнка с момента рождения. Обычно процентиль веса подобен процентилю роста, если процентиль веса превышает ростовой, то это говорит о склонности к ожирению (избыточному весу). Если же значение процентиль веса значительно ниже, чем показатели роста, то это может говорить о тенденции к недостаточности питания (дефицит массы по отношению к росту).

Перкуссия грудной клетки: смотрите клаппинг.

Пилокарпин: вещество, которое стимулирует выработку пота. Именно поэтому используется для потового теста.

Пневмопатия: общий термин, используемый для обозначения заболеваний легких.

Пневмоторакс: наличие воздуха в плевральной полости в результате травмы или из-за разрыва поверхностных альвеол легких.

Полипоз: обычно термин относится к образованию наростов (полипов), чаще округлой формы, возникающих на слизистых оболочках стенок органов. Полипоз носа - это наличие полипов в носовой полости. Кишечный полипоз - это наличие полипов в кишечнике.

Положительный (позитивный): как правило, этот термин относится к аномальным результатам диагностического теста. Принято говорить об «истинно-положительном» результате, если человек, который проходит тест на самом деле имеет искомую характеристику, (наличие бактерий, болезни) и «ложноположительном» результате, это тот случай, когда человек, который подвергается исследованию, только кажется имеющим данную характеристику (а в действительности он ей не обладает: отсутствие бактерий, болезни).

Потовый тест: тест, во время которого измеряется концентрация хлора и натрия в поте. Потовыделение стимулируется с действием **пилокарпина**. Это основной тест для диагностики муковисцидоза.

Потовые железы: экзокринные железы, служащие для производства пота, и, следовательно, регулирования температуры тела.

Пренатальная (дородовая)(диагностика): Исследования, позволяющие определить наличие или отсутствие различных типов патологии у плода. Выполняются во время беременности в виде амниоцентеза (взятие амниотической жидкости в поздней стадии беременности) или биопсии хориона (см. **вилоцентез**). Она используется для диагностики муковисцидоза или его исключения у плода при высоком риске муковисцидоза.

Рост и развитие: качественное и количественное увеличение различных тканей от периода новорожденности до взрослого состояния. При муковисцидозе это основополагающий показатель, подлежащий контролю (рост и вес), так как характеризует состояние питания и состояние здоровья.

СДКН: синдром дистальной кишечной непроходимости (см. **кишечная непроходимость**).

Секретия: Процесс производства и выделения клетками желез различных веществ. Выделяемое при этом вещество называется «секрет».

Скрининг: в буквальном смысле подразумевает «фильтрацию», «просеивание» населения в поисках определенного параметра. В медицинской сфере является процессом, направленным на то, чтобы подвергнуть медицинскому обследованию как можно большее количество людей, чтобы выявить возможные наличие серьезного заболевания, прежде чем оно проявится через свои симптомы, таким образом, позволяя принять меры, которые могут снизить его тяжесть (например, скрининг новорожденных на наличие муковисцидоза). В случае скрининга на носительство муковисцидоза целью является не выявление самого заболевания, но здорового носительства гена заболевания, для того, чтобы здоровый человек знал о возможном риске рождения детей с муковисцидозом.

Слизь: жидкость, которая обычно увлажняет дыхательные пути, полость носа, рта и кишечника, производимая железами, которые находятся в этих органах. На уровне носа и бронхов этот секрет, вместе с ресничками на поверхности эпителиальных клеток, помогает удалять пыль, загрязняющие вещества, бактерии и прочее. При муковисцидозе, будучи особенно вязкой и трудноудаляемой, она застаивается, способствуя развитию различных инфекций.

Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*): одна из самых частых бактерий, участвующих в легочных инфекциях у пациентов с муковисцидозом. Это микроорганизм «оппортунист», который не наносит вреда, если человек является здоровым, но при благоприятных условиях (например, снижение иммунной защиты) становится патогенным. При муковисцидозе его присутствие обусловлено особыми характеристиками бронхиального дерева при муковисцидозе (застой вязкой слизи, дефектный белок CFTR). Со временем она имеет тенденцию к изменению, становится все более агрессивной (вирулентной) и устойчивой к антибиотикам.

Синусит: острый или хронический воспалительный процесс на слизистых оболочках околоносовых **пазух** (см.).

Слизистый (тип), (мукоид): у пациентов с муковисцидозом *Синегнойная палочка* может быть «неслизистого» типа который, как правило, определяет переходящую легочную инфекцию или «слизистого», определяющего состояние колонизации / хронической инфекции. «Мукоидом» называется желатиноподобный материал (альгинат), вырабатываемый бактериями в целях самозащиты.

Слизистая оболочка: защитный слой, образованный из специальных клеток (смотрите «эпителий»), который покрывает изнутри полые органы, непосредственно взаимодействующие со внешней средой (например, полость рта, носа, пищевод, желудок, кишечник, гортань, трахея, бронхи и др.).

СОЭ: лабораторный тест, который оценивает скорость, с которой клеточные компоненты крови (эритроциты) отделяются от плазмы. Его значение увеличивается во время инфекций и воспаления.

Виброкомпрессия: техника пассивного дренирования (опорожнения) мокроты из бронхиального дерева, выполняется путём вибрационных и сдавливающих движений рук на грудной клетке.

Спирометрия: тест, при котором измеряется объем воздуха, который человек успевает вдохнуть и выдохнуть из легких в различные фазы дыхательного акта (объемные показатели), и способности по перемещению этих объемов воздуха (потоковые показатели).

СРБ (С-реактивный белок): белок, вырабатываемый в печени и в крови; его уровень возрастает в случае бактериальных инфекций или воспалительных заболеваний: его уровень в крови выше, чем значение 10 мг / мл свидетельствует о бактериальной инфекции. Анализ проводят на крови, взятой из вены.

Стеаторея: патологическое состояние, которое характеризуется наличием непереваренного жира в каловых массах, которые становятся «сальными». Это является следствием недостаточности поджелудочной железы, которая не производит достаточное количество ферментов для переваривания жиров.

Стероиды: класс органических соединений, которые присутствуют в природе, а также промышленно синтезируются для получения фармакологических веществ (например, кортизон). Стероиды в основном получают из холестерина, основного компонента биологических мембран. Среди стероидов есть желчные кислоты, половые гормоны, гормоны, вырабатываемые надпочечниками (кортизол, кортизон, альдостерон), предшественник витамина D.

Трипсин: фермент, вырабатываемый экзокринной частью поджелудочной железы, служит для расщепления белков на составляющие их аминокислоты для последующего всасывания в кишечнике.

УЗИ (ультразвуковое исследование): исследование, при котором используются высокочастотные звуковые волны (ультразвук), чтобы исследовать различные органы, записывая отражение этих волн (эхо), которое изменяется по интенсивности при отражении от различных нормальных или патологических структур органов. В отличие от рентгеновского обследования, в данном случае отсутствует радиоактивное излучение (рентгеновское излучение).

Фенотип: совокупность всех признаков, которые проявляются у конкретного человека. При муковисцидозе обозначает основные характеристики, которыми проявляется болезнь у конкретного пациента, совокупность симптомов, например, наличие или отсутствие недостаточности поджелудочной железы, частота инфекций дыхательных путей, и т.д. Фенотип более или менее тесно связан с понятием **генотипа**.

Фермент (энзим): белок, который регулирует скорость биохимических реакций. Ферменты в пищеварительных процессах помогают расщепить пищу, так, чтобы она могла быть всосана, использована или выведена.

Ферменты поджелудочной железы: это **ферменты** (см. **фермент**), необходимые для переваривания жиров, длинноцепочечных углеводов (крахмалов) и белков. Основные из них: трипсин (расщепляет белки на пептиды и аминокислоты), липаза (расщепляет жиры, называемые ещё триглицеридами, на жирные кислоты и глицерин), амилаза (расщепляет крахмал на смесь простых сахаров, всасывающихся на слизистой оболочке кишечника).

Физиотерапия: совокупность методик и оборудования, которые применяются для лечения ряда патологических состояний, вызванных нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата, центральной нервной системы, сердца, системы дыхания. В случае муковисцидоза, применяются методики дыхательной физиотерапии (смотрите также: **клаппинг**, **постуральный дренаж**, **флаттер**, **пеп-маска**). Эти методики служат для освобождения бронхов от вязкого секрета, характерного для данного заболевания. Если мокрота удалена, то воздух лучше проникает в лёгкие, дыхание облегчается, снижается вероятность развития инфекций (многочисленные микроорганизмы находят в мокроте идеальные условия для размножения), повышается доступность для ингаляционных лекарств.

Флаттер: метод удаления (или дренирования) бронхиального секрета, проводится с помощью устройства карманного размера (Флаттер VRP, состоящий из мундштука, пластмассового конуса, стального шарика и перфорированной крышки), которое во время фазы выдоха создаёт внутри бронхов положительное колебательное давление при помощи прерывистых прерываний потока воздуха.

Хоаны (носовые): две полости, оканчивающиеся двумя устьями верхней части глотки; соединяют полость носа с полостью рта. В носовые хоаны открываются также околоносовые **синусы** (смотрите).

Хромосомы: образования, имеющие более- менее палочковидную форму, присутствующие в ядрах всех клеток, состоящие из генов, содержащих наследственную информацию. Каждая хромосома представляет собой спиралеобразную двойную нить - молекулы ДНК, накрученную вокруг белковых молекул. Человек имеет 23 пары хромосом, из которых 22 являются гомологичными парами (имеют схожую форму в парах, называются аутосомами), и одна пара половых хромосом (гетеросомы), которые называются X и Y.

Центр муковисцидоза: Комплексное учреждение здравоохранения, задачей которого является диагностика, лечение, уход за больными муковисцидозом. Осуществляет также научно- исследовательскую деятельность.

Цепация: смотрите **Буркхолдерия**.

Цирроз: нарушение структуры и функции печени. Наиболее важное осложнение- это «**портальная гипертензия**». При муковисцидозе развивается разновидность цирроза печени, называемая билиарным циррозом (bile- желчь), потому что развивается в связи с застоем густой желчи внутри желчных протоков.

Чрескожная эндоскопическая гастростомия: смотрите **гастростомия**.

Экзокринная железа: это железа, выделения которой выводятся непосредственно во внешнюю среду (например, потовые железы), в полость, имеющую сообщение с внешней средой, например, кишечник (печень, поджелудочная железа и т.д.), в бронхиальное дерево (подслизистые железы) или полость рта (слюнные железы).

Экстракты поджелудочной железы (или панкреатические ферменты): лекарственные препараты, содержащие ферменты поджелудочной железы, выделенные в промышленных условиях из поджелудочной железы свиньи и выпускаемые в продажу в форме капсул с различным содержанием ферментов. Используются для заместительной терапии при недостаточности поджелудочной железы.

Эластаза: фермент, вырабатываемый в поджелудочной железе. Определение количества эластазы в кале (эластазы-1) представляет собой тест для оценки функционального состояния (наличия или отсутствия недостаточности) поджелудочной железы: фермент отсутствует или присутствует в очень малом количестве при недостаточности поджелудочной железы.

Эндокринная железа: это железа, производимые вещества которой (гормоны), выводятся не наружу или в прилегающие полости, а поступают непосредственно в кровь (например, щитовидная железа, гипофиз, надпочечники, островки Лангерганса в поджелудочной железе), в отличие от **экзокринных желез**.

Эпителий: слой клеток, выстилающих полости, протоки (в том числе воздухоносные) внутренних органов, которые взаимодействуют в той или иной степени с внешней средой (см. **Слизистая оболочка**). Эпителием также называется тонкий наружный слой кожи (эпидермис). Многие железы (железы внешней секреции) имеют свои внутренние каналы и они выстланы эпителием (поджелудочная железа, слюнные железы, бронхиальные подслизистые железы, желчные протоки в печени, потовые железы и т.д.). Клетки эпителия расположены в виде ковра, в один или несколько слоев. Функций у эпителия несколько: прежде всего, это защитная и ещё другие, дифференцированные в зависимости от органов, например, одна из наиболее распространенных- это выделительная (выведение воды, слизи, ферментов, солей и т.д.).

Эссенциальные (жирные кислоты): речь идёт о жирах (липидах), которые организм не в состоянии синтезировать самостоятельно, и которые поэтому должны поступать с пищей, например, линолевая кислота, которая содержится в некоторых семенах (льна, кукурузы, подсолнечника). Они являются основой для синтеза холестерина, обеспечения эластичности кожи, продукции гормонов, и т.д.