

«Перекрёстки» пульмонологии и гастроэнтерологии

Лукашевич Г.М.

ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица, к.мед.н.

Моногарова Н.Е.

ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, зав. кафедрой факультетской терапии им. А.Я. Губергрица, д.мед.н.

Клочков А.Е.

Главный врач ГПТД г. Донецка МЗ ДНР, д.мед.н.

Крюк М.А.


ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица, к.мед.н.

Шалаева И.В.

ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица, к.мед.н.

Фоменко П.Г.


ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица, к.мед.н.



Муковисцидоз — одно из самых распространенных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, характеризующееся полиорганной патологией, вызываемое мутацией гена, кодирующего мембрано-ассоциированный белок, называемый муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости (CFTR).

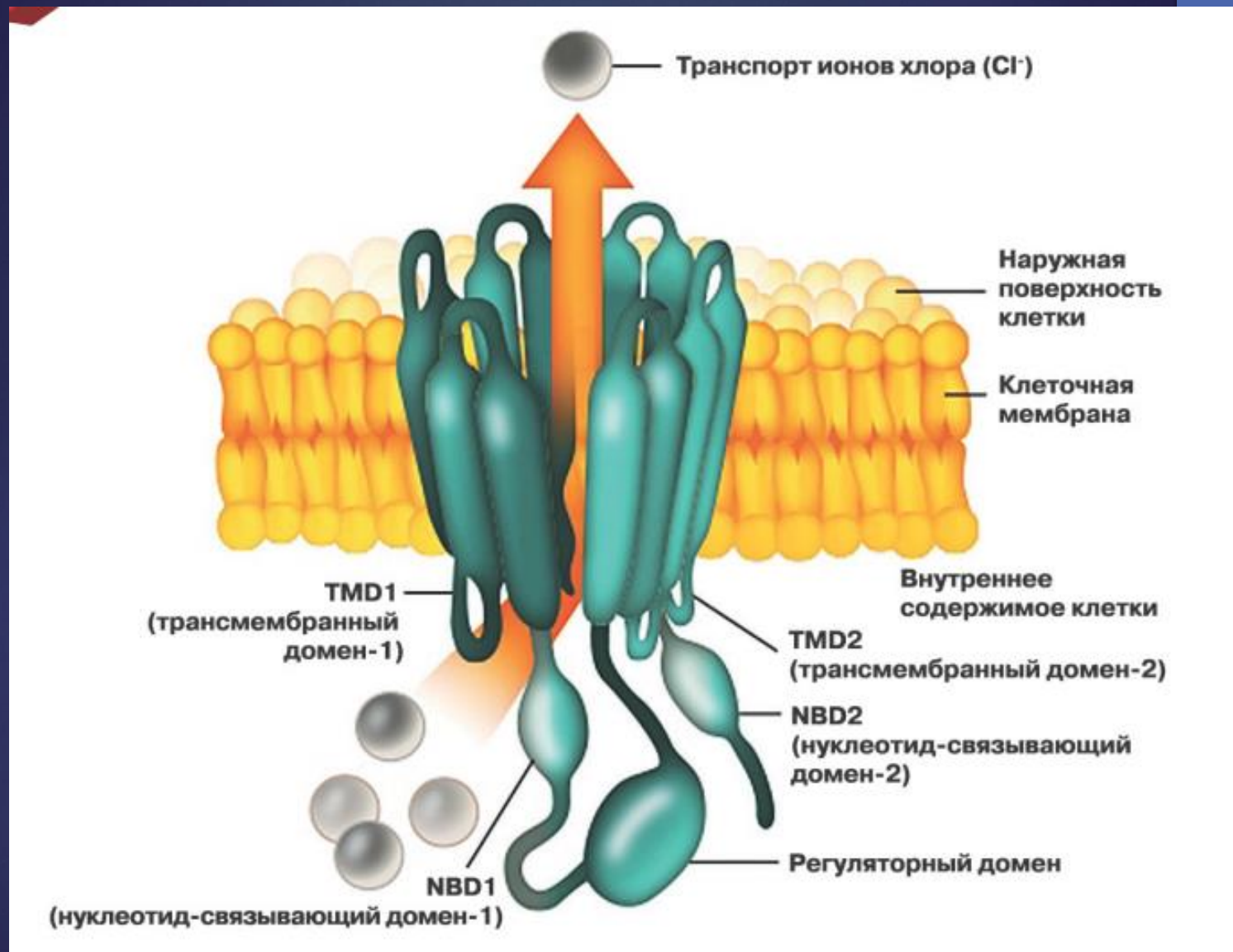
CFTR представляет собой трансмембранный хлоридно (Cl^-) – бикарбонатный (HCO_3^-) ионный канал, который экспрессируется на апикальной мембране эпителиальных клеток различных экзокринных органов, где он регулирует гомеостаз соли и жидкости.

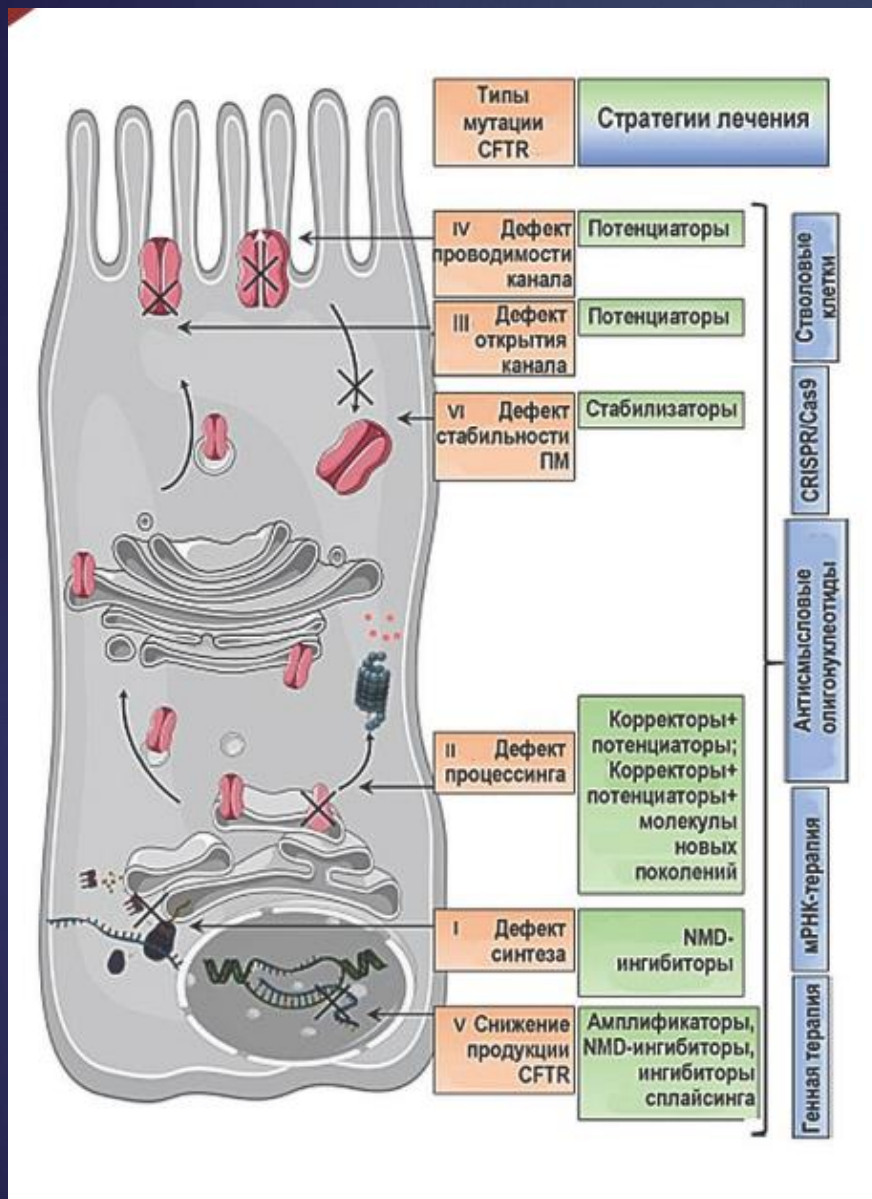
1. Cystic Fibrosis Foundation. CFTR structure and regulation. 2019. <http://www.cftr.info/about-cf/genetics-and-cell-biology-of-cftr/cftr-structure-and-regulation/>.
2. Linsdell P. Functional architecture of the CFTR chloride channel. Mol. Membr. Biol. 2014. Vol. 31. P. 1–16.



CFTR обнаружен в различных органах и тканях, включая бронхи, легкие, поджелудочную железу, слюнные железы, пищевод, желудок, желчевыводящие пути, потовые железы, кишечник, почки, сердце, семявыносящие протоки. Уровень экспрессии CFTR в этих органах значительно варьирует: в слизистой оболочке желудка экспрессия CFTR наименьшая, тогда как на апикальной мембране холангиоцитов, проксимальных интралобулярных панкреатических протоках она наиболее высока. Поэтому течение муковисцидоза часто осложняется развитием экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, подтверждающей важность функции CFTR в физиологии поджелудочной железы.

Структура CFTR (по материалам сайта CFF, 2019).

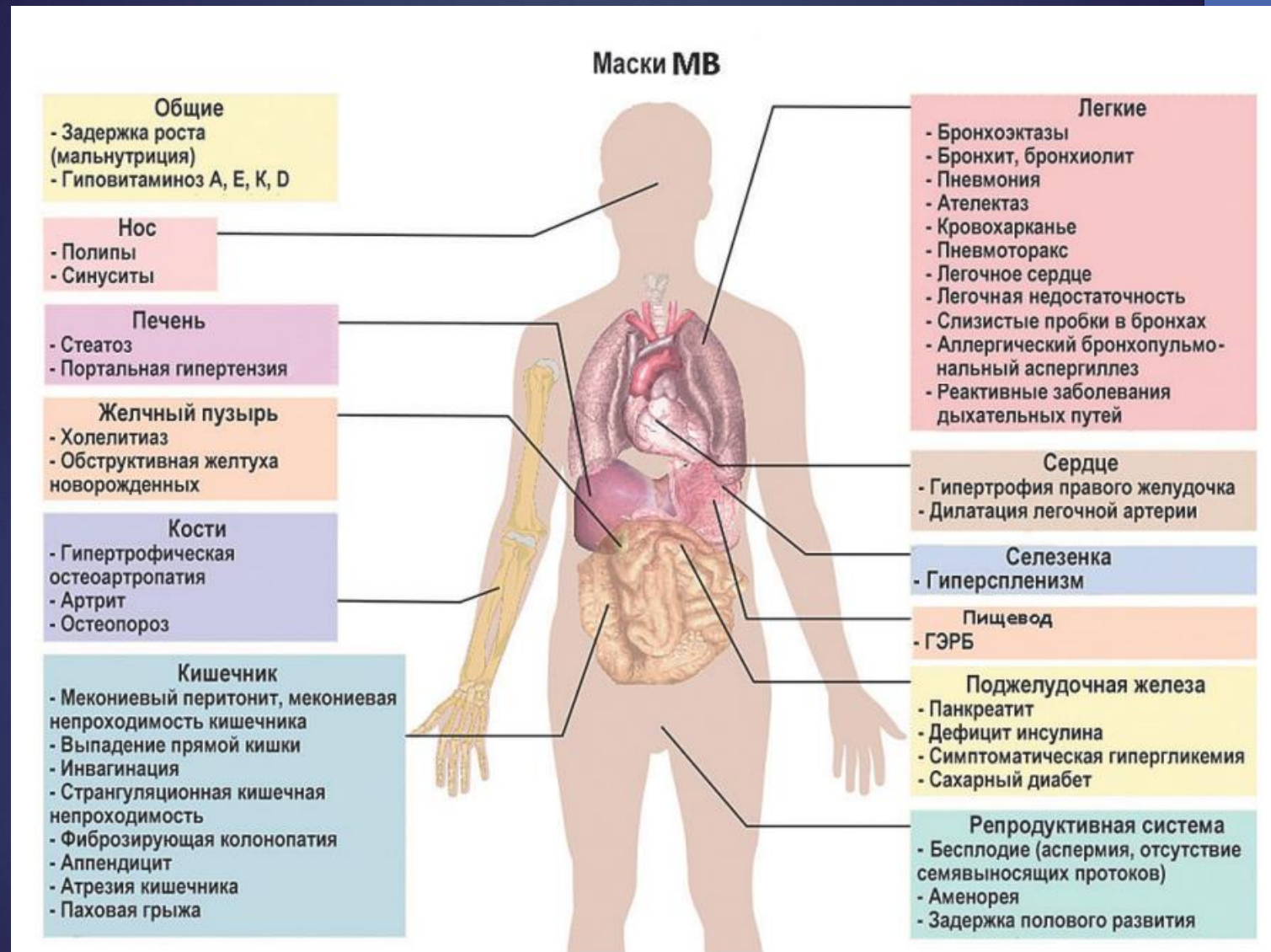




Виды дефектов синтеза белка CFTR при муковисцидозе и соответствующие способы коррекции.

ПМ — плазматическая мембрана;
NMD — nonsense-mediated mRNA decay (нонсенс-опосредованный распад микроРНК).

Возможные клинические манифестации муковисцидоза



Описание клинического случая


Пациентка Б., 23 лет, вокалистка, с 14 лет отмечает периодические приступы болей в эпигастральной области, с приемом пищи четко не связанные.

Обследовалась и лечилась амбулаторно и стационарно по поводу панкреатита.


Наследственный анамнез отягощен со стороны родственников отца по злокачественным заболеваниям различной локализации (головной мозг, желудок, органы малого таза, система кроветворения). Вредных привычек нет. Имеет старшего брата и младшую сестру, у которых нет значимых проблем со здоровьем.

Объективно

При осмотре общее состояние удовлетворительное, активна, сознание ясное. Нормостеник. Рост — 168 см, масса тела — 59,3 кг, ИМТ — 21,0 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски, обращает на себя внимание красный дермографизм. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Температура тела — 36,7°C. Щитовидная железа в размерах не увеличена. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии, активные и пассивные движения в суставах сохранены в полном объеме.



Грудная клетка цилиндрической формы, при пальпации безболезненна. Частота дыхательных движений — 17 в минуту. Перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочной звук с коробочным оттенком, аускультативно — ослабленное везикулярное дыхание, единичные рассеянные сухие хрипы, преимущественно на выдохе. При осмотре предсердной области патологической пульсации не выявлено, пульс — 68 ударов в 1 минуту, удовлетворительных свойств, ритмичный. Перкуторно границы относительной сердечной тупости находятся в пределах физиологической нормы. Тоны сердца звучные, деятельность ритмична, шумов нет. Частота сердечных сокращений — 68 ударов в 1 минуту. АД — 110/70 мм рт. ст.



Язык чистый, влажный. Живот округлой формы, симметричный, в размерах не увеличен, активно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный, при глубокой пальпации — чувствительный в зоне Губергрица–Скульского. Отрезки толстой кишки обычных пальпаторных свойств. Нижний край печени у края правой реберной дуги, эластичный, ровный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Пузырные симптомы и симптомы раздражения брюшины отрицательны. Симптом Пастернацкого отрицателен с двух сторон.


Данные обследования

В контрольном клиническом, биохимическом анализах крови все показатели соответствовали нормативным значениям.

Проведена потовая проба — определено количество хлорид-ионов в поте, их содержание составило 60 ммоль/л (при норме до 59 ммоль/л).

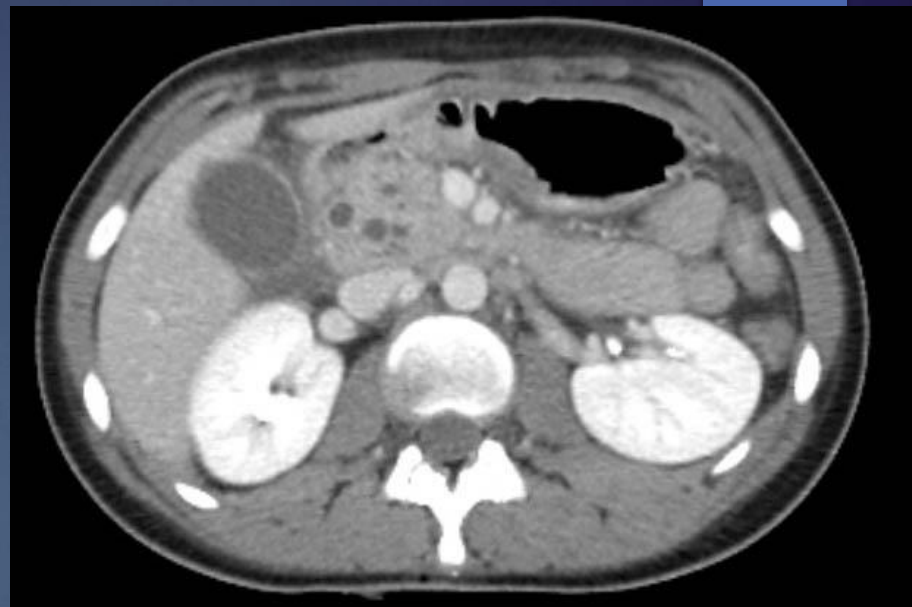
Выполнено определение уровня IgG4, его сывороточная концентрация — 468 мг/л — полностью соответствовала нормативным значениям (52–1250 мг/л).

Пациентка консультирована пульмонологом, оценена функция внешнего дыхания, выявлено нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу 1-й степени.

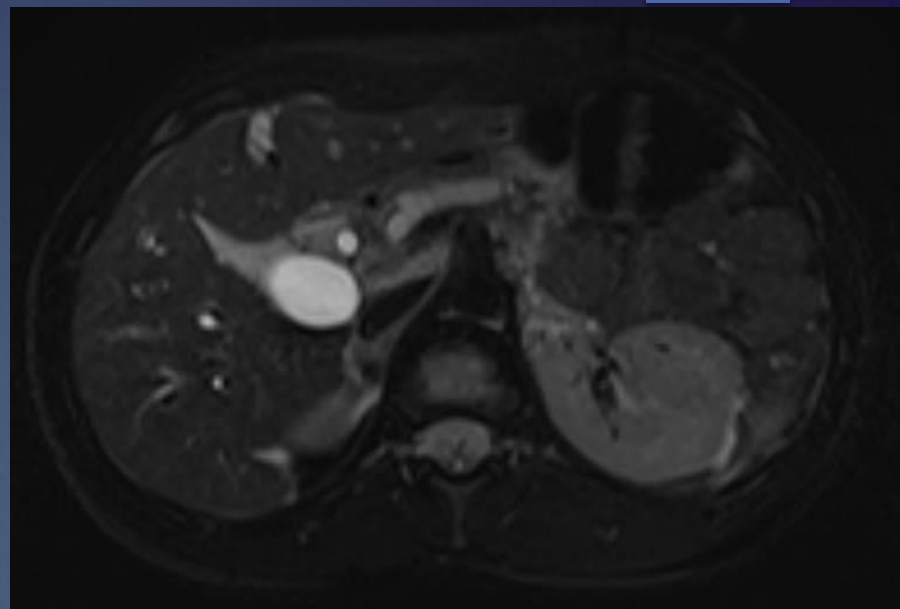
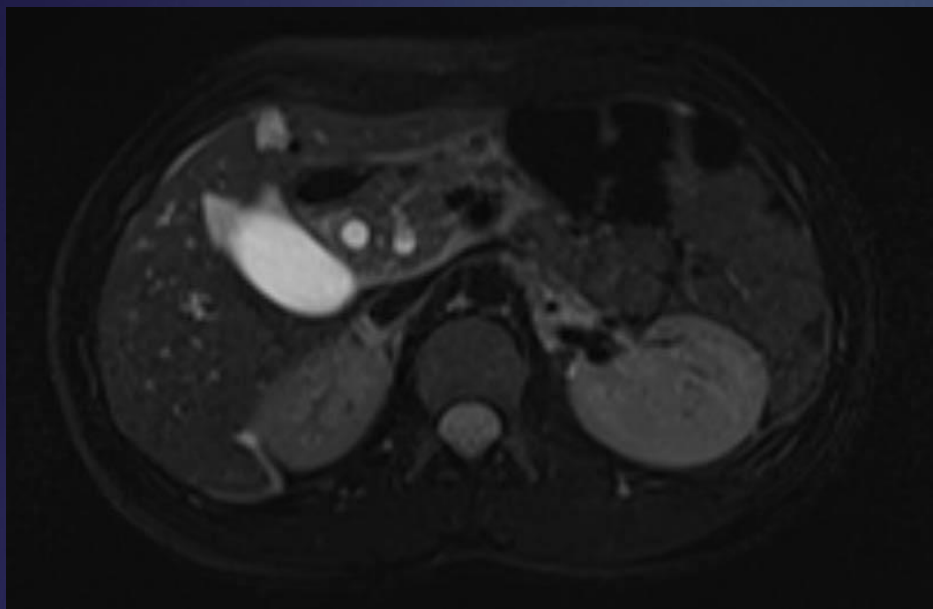


Двукратное определение содержания фекальной эластазы-1 (186 мкг/г, 178 мкг/г; норма — более 200 мкг/г) подтвердило наличие легкой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, что соответствовало отсутствию нарушения стула.

При проведении КТ органов грудной клетки и ОБП отмечена тяжесть легочного рисунка, выявлены участки повышенной воздушности (эмфиземы), зафиксировано локальное расширение вирсунгианова протока в области перешейка поджелудочной железы.



КТ ОБП (09.11.2016 г.) пациентки Б. с внутривенным болюсным контрастированием (портальная фаза). Отмечается диффузное увеличение размеров поджелудочной железы, неравномерное снижение плотности и неоднородное контрастирование ее паренхимы, инфильтрация парапанкреатической клетчатки, неравномерное расширение панкреатического протока, более выраженное в области головки и тела.




МРТ ОБП T2-В/И STIR (10.11.2016 г.) пациентки Б. Определяется диффузное увеличение размеров поджелудочной железы, инфильтрация парапанкреатической клетчатки, неравномерное расширение панкреатического протока, более выраженное в области головки и тела.

Обнаружены две мутации F508del и 2184insA гена CFTR в гетерозиготном состоянии (генотип F508del/2184insA).


Основной диагноз: муковисцидоз (генотип F508del/2184insA), смешанная форма, с преимущественным поражением поджелудочной железы: хронический панкреатит; органов дыхания: хронический бронхит; умеренная активность, среднетяжелое течение.

Осложнения: легкая внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Эмфизема легких. ЛН I ст.



Наша пациентка является полной противоположностью типичной картины муковисцидоза: первые предположения о возможном наличии муковисцидоза высказаны по достижении больной взрослого возраста. Кроме того, она имеет средний рост, достаточную массу тела, ее ИМТ находится в пределах нормативных значений.

Полное отсутствие жалоб и клинических признаков легочной недостаточности, профессия пациентки (вокалистка), казалось бы, категорически исключали версию об изменениях, вызванных муковисцидозом. Выявление рентгенологических признаков вовлечения в патологический процесс легких в виде усиления легочного рисунка и эмфиземы лишь частично соответствовало типичному описанию заболевания. Исключительно панкреатические проявления, рецидивирующая абдоминальная боль без характерных поражений кишечника также не совпадали с классической клинической картиной муковисцидоза.

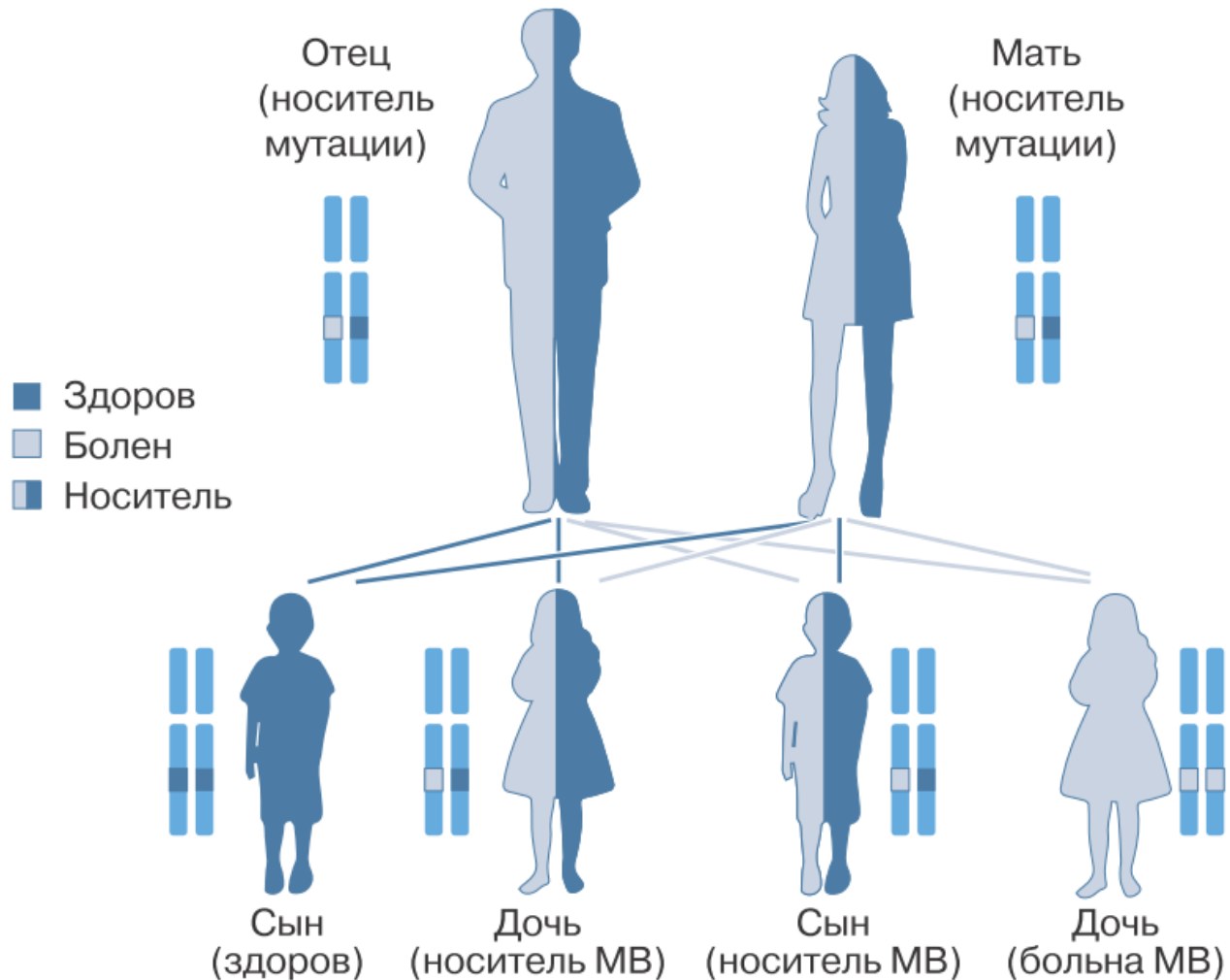


И только генетический анализ, выполненный почти два года спустя от его первоначального назначения и выявивший две мутации в искомом гене CFTR, сделал возможным окончательную констатацию диагноза муковисцидоза.

Немаловажным компонентом, на первый взгляд, также выступавшим против диагноза муковисцидоза, является неотягощенный наследственный анамнез по этому генетическому заболеванию и отсутствие признаков патологии у брата и сестры нашей больной. Однако особенности наследования муковисцидоза — аутосомно-рецессивное — делают возможным такое избирательное поражение пациентки.


Особенности наследования муковисцидоза

Аутосомно-рецессивное наследование МВ



Выводы

- Муковисцидоз — это самое распространенное аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное мутацией гена CFTR, имеющее множество различных клинических проявлений.
- Несмотря на то, что типичные проявления муковисцидоза предполагают поражение органов дыхания, поджелудочной железы и кишечника, заболевание может протекать под различными «масками», в т. ч. под «маской» идиопатического панкреатита.
- Простым диагностическим тестом, способным подтвердить диагноз муковисцидоза, является потовая проба. При получении сомнительных результатов потовой пробы необходимо проведение генетического анализа для выявления распространенных мутаций CFTR.

- 
- В зависимости от выявленной мутации CFTR, могут назначаться разнообразные виды генной терапии.
 - Назначение заместительной ферментной терапии показано всем больным муковисцидозом, как взрослым, так и детям. Целесообразно в лечении таких больных использовать минимикросферические препараты панкреатина с энтеросолюбильной оболочкой, как лекарственные средства, имеющие наивысший уровень доказательности.
 - Высокая вероятность нарушения эндокринной функции поджелудочной железы и развития муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета определяет необходимость проведения скрининга уровня гликемии и гликозилированного гемоглобина.

Спасибо за внимание!

