

А.А. Лисица

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ МУКОВИСЦИДОЗА

Научный руководитель: ст.преп. Е.В. Шуляк

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.A. Lisitsa

FEATURES OF ETIOPATHOGENESIS OF GASTROENTEROLOGICAL COMPLICATIONS OF CYSTIC FIBROSIS

Tutor: senior lecturer K.V. Shuliak

Department of Pathological Physiology

Belarussian State Medical University, Minsk

Резюме. На основании данных ретроспективного анализа историй болезни пациентов с диагнозом муковисцидоз определены наиболее встречающиеся осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, изучен патогенез и этиология. Был проведен анализ информации, имеющейся в современных источниках, описывающих данную патологию.

Ключевые слова: муковисцидоз, патогенез, осложнения, желудочно-кишечный тракт.

Resume. Based on the data of a retrospective analysis of the medical histories of patients diagnosed with cystic fibrosis, the most common complications from the gastrointestinal tract were identified, pathogenesis and etiology were studied. The analysis of the information available in modern sources describing this pathology is carried out.

Keywords: cystic fibrosis, pathogenesis, complications, gastrointestinal tract.

Актуальность. Муковисцидоз является наиболее распространенным аутосомно-рецессивным заболеванием. В Республике Беларусь частота муковисцидоза оставляет 1 на 8000 новорожденных детей. Открытие мутировавшего гена, кодирующего дефектный хлоридный канал в эпителиальных клетках, названного регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), улучшило понимание этиологии и патогенеза заболевания и облегчило диагностику, но в то же время указало на тяжесть заболевания. Малый объем информации о гастроэнтерологических осложнениях муковисцидоза подчеркивает необходимость дальнейших исследований, позволяющих разработать более эффективную терапию для улучшения качества жизни пациентов и увеличения продолжительности жизни.

Цель: изучить этиопатогенетические аспекты гастроэнтерологических осложнений муковисцидоза.

Задачи:

1. Установить этиологию муковисцидоза.
2. Провести ретроспективный анализ сопутствующих патологий желудочно-кишечного тракта у пациентов с муковисцидозом.
3. Изучить патогенез наиболее часто встречающихся гастроэнтерологических осложнений муковисцидоза.

Материалы и методы. Использовались современные научные данные литературы о патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта,

ассоциированных с муковисцидозом. В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ 125 историй болезни пациентов с клиническим диагнозом «Муковисцидоз», наблюдавшихся в УЗ «3-я городская детская клиническая больница г.Минска» за период 2018-2022гг. База данных сформирована с помощью программы Microsoft Excel. Все исследования выполнены с соблюдением правил биомедицинской этики (сохранение врачебной тайны и конфиденциальность информации).

Результаты и их обсуждение. Муковисцидоз – генетическое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator — регулятор трансмембранной проводимости муковисцидоза). Ген CFTR расположен на длинном плече хромосомы 7, кодирует одноименный АТФ-связывающий белок, входящий в состав хлоридного канала в апикальной мембране эпителиальных клеток[1].

Генетические варианты I, II и III классов приводят к полному или почти полному прекращению функции хлорного канала, и относятся к «тяжелым», тогда как при вариантах IV-VI классов сохраняется остаточная функция хлорного канала, что позволяет их объединить в группу «мягких» вариантов. «Тяжесть» генетического варианта определяет степень нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы. «Мягкие» варианты доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа[2].

В ходе изучения материалов историй болезни пациентов с диагнозом муковисцидоз были выявлены мутации и распределены по частоте распространения(рис.1).

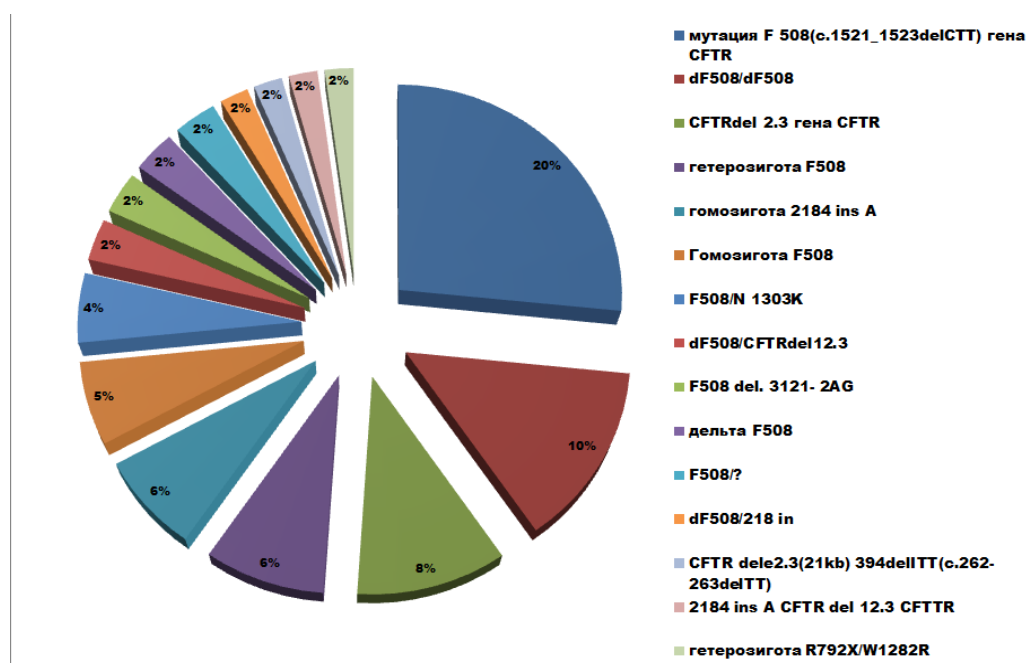


Рис. 1 – Частота встречаемости мутации гена CFTR среди исследуемых.

Ген экспрессируется во многих системах органов, что объясняет широкий спектр заболеваний, с которыми сталкиваются люди с МВ, влияющих на легочную, эндокринную, желудочно-кишечную, поджелудочную, желчную и репродуктивную системы.

Недостаток функции белка при МВ приводит к нарушению работы хлоридного канала, расположенного в апикальной части клеток экзокринных желез. В результате этого дефекта анионы хлора задерживаются в клетке, усиливают абсорбцию катионов натрия и воды. Потеря воды из просветов экзокринных желез ведет к повышению вязкости их секрета, обтурации органов и нарушению их функций.

Гастроэнтерологические патологии, выявленные при анализе данных пациентов с муковисцидозом, распределились в следующем соотношении: экзокринная недостаточность поджелудочной железы – 100% (N=125), патологии печени – 72% (N=90), гастроэзофагеальный рефлюкс – 35%(N=44), меконеальный илеус – 14% (N=18), сахарный диабет — 10%(N=13) (рис.2).

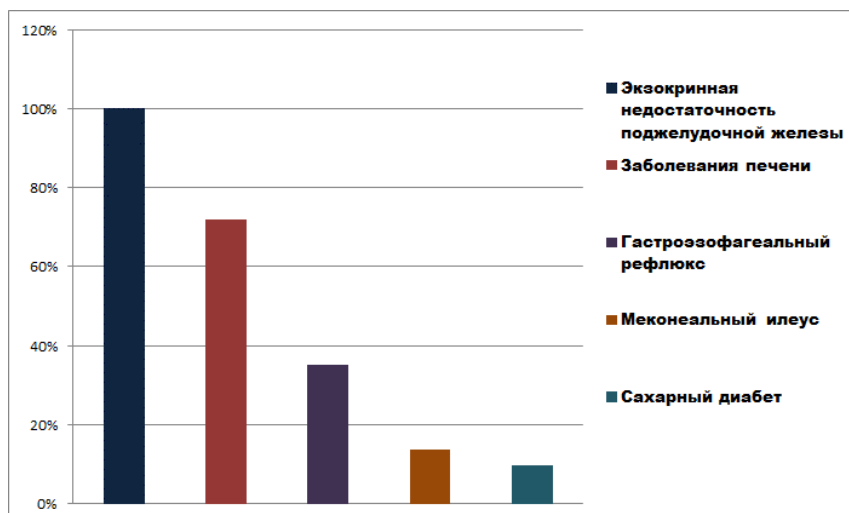


Рис. 2 — Частота встречаемости гастроэнтерологических патологий при муковисцидозе.

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы является следствием нарушения транспорта ионов хлора и синтеза бикарбонатов в протоках, что приводит к снижению поступления жидкости в ферментный субстрат, а, следовательно, к повышению вязкости и снижению скорости продвижения секрета. В результате происходит преципитация ферментов на стенках мелких выводных протоков, приводящая к обструкции и полной закупорке их просвета. При обструкции протоков ферменты вырабатываются в ацинусах в нормальном количестве, но не способны выделяться в просвет двенадцатиперстной кишки. Накопление панкреатических ферментов потенцирует аутолиз ткани поджелудочной железы с формированием на более поздних стадиях типичного фиброзно-кавернозного панкреатита, явлений стеатореи, мальабсорбции и сопутствующей недостаточности жирорастворимых витаминов А, D, Е, К, приводящей к отставанию в физическом развитии[3].

В основе развития сахарного диабета, ассоциированного с муковисцидозом, лежит нарушение структуры островков Лангерганса поджелудочной железы, возникающее за счет фиброза и жирового перерождения железы. Предполагается, что в патогенезе сахарного диабета при муковисцидозе играет роль и инсулинорезистентность. Резистентность к инсулину снижается в результате хронической инфекции, высокого уровня кортизола, выделяемого при хронической инфекции, как стрессовой ситуации, а также вследствие частого применения кортикостероидов[4].

Механизм возникновения гастроэзофагеального рефлюкса (далее–ГЭР) при муковисцидозе до конца не изучен, но было описано несколько теорий, позволяющих оценить взаимосвязь патологий. Повышенная частота транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, и задержка опорожнения желудка приводят к высокому градиенту давления в желудочно-пищеводном тракте, что повышает риски развития ГЭР при муковисцидозе. Хронический кашель является основным фактором повышения внутрибрюшного давления, вызывающего более высокое стояние желудка и приводящего к аспирации и рефлюксу. В ходе исследования выявлено, что пол, индекс массы тела или диабетический статус не влияют на частоту ГЭР у пациентов с муковисцидозом.

Мекональный илеус является самым ранним клиническим проявлением муковисцидоза. Непроходимость кишечника меконием связана с наличием вязкой слизи в кишечнике. При этом состоянии меконий содержит большое количество белка и становится чрезвычайно густым, вызывая непроходимость терминального отдела подвздошной кишки. Осложненная мекониевая непроходимость может вызвать заворот кишечника, атрезию, некроз, перфорацию, мекониевый перитонит и образование псевдокисты.

Из 125 исследованных пациентов 90 имели патологии печени, среди которых гепатопатия – 42%(N=38), цирроз печени – 14%(N=13), фиброз 1 степени – 30%(N=27), фиброз 1-2 степени – 4%(N=4), фиброз 2-3 степени – 4%(N=4), стеатоз печени – 4%(N=4) (рис.3).

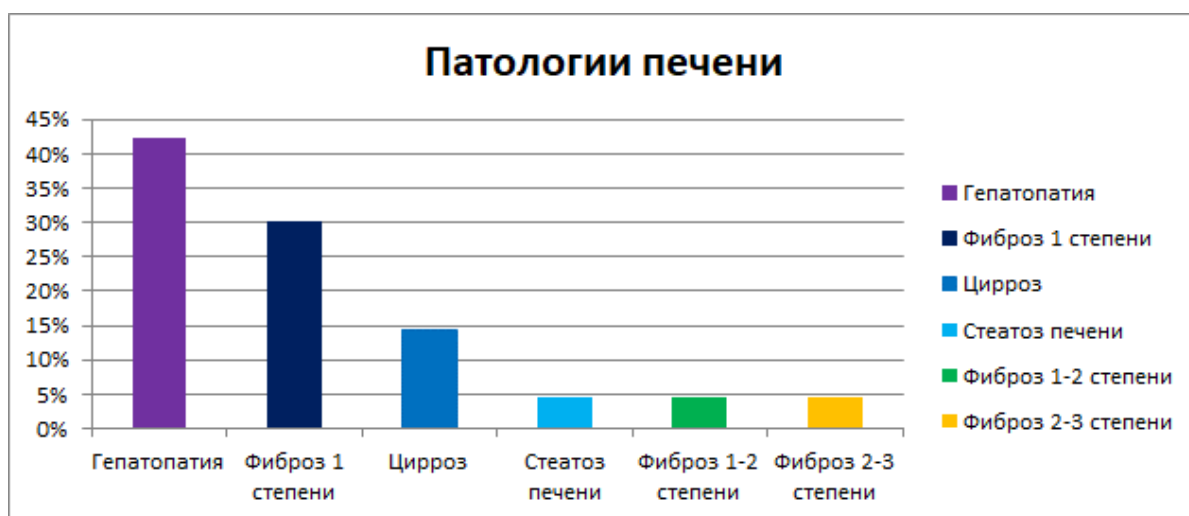


Рис. 3 — Патологии печени у пациентов с муковисцидозом.

Частота вовлечения гепатобилиарной системы в патологический процесс по данным ретроспективного анализа составляет 72%. Белок CFTR локализуется в апикальных мембранах эпителиальных клеток желчных протоков, где развиваются изменения электролитного транспорта, подобные изменениям в бронхолегочной системе. В результате этого желчь становится вязкой, развивается гепатоцеллюлярный и канальцевый холестаз, который приводит к целой серии патологических реакций: с одной стороны, к задержке гепатотоксичных желчных кислот, продукции медиаторов воспаления, цитокинов и свободных радикалов, усилению перекисного окисления липидов и повреждению клеточных мембран; с другой стороны, к избыточному поступлению желчи в кровь и ткани и к уменьшению

количества или даже отсутствию желчи в кишечнике. В связи с этим наблюдается белково-энергетическая недостаточность различной степени тяжести, повышение трансаминаз в биохимическом анализе крови, гепатоспленомегалия, портальная гипертензия, нарушение синтетической функции печени. Гепатоспленомегалия обычно вызвана стеатозом, фиброзом или циррозом печени. Характерной морфологической картиной поражения печени при МВ является фокальный билиарный фиброз с явлениями отека, хронической воспалительноклеточной инфильтрацией, пролиферацией желчных протоков, скоплениями эозинофильных масс во внутривнутрипеченочных протоках[7].

Выводы:

1. Преобладающим этиологическим фактором муковисцидоза в исследуемой популяции является мутация F 508(c.1521_1523delCTT) гена CFTR.
2. Наиболее часто встречающимися осложнениями муковисцидоза со стороны желудочно-кишечного тракта стали экзокринная недостаточность поджелудочной железы, патологии печени (цирроз, фиброз), сахарный диабет, меконеальный илеус, гастроэзофагеальный рефлюкс.
3. Среди выявленных патологий печени распространёнными оказались гепатопатия, фиброз и цирроз.
4. Гастроэнтерологические патологии значительно отягчают течение муковисцидоза и состояние пациентов.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Петрова Н.В., Зинченко Р.А., Куцев С.И. Клинико-генетическая характеристика больных муковисцидозом и функциональная оценка работы хлорного канала с впервые описанным патогенным вариантом d579y (C. 1735g>t) / Е.И. Кондратьева, Ю.Л. Мельяновская, Н.В. Петрова, Р.А. Зинченко, С.И. Куцев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – №15. – С. 166-169.
2. Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Поляков А.В., Иващенко Т.Э., Павлов А.Е. и др. Особенности спектра патогенных генетических вариантов гена CFTR у больных муковисцидозом из Российской Федерации / Н.В. Петрова, Е.И. Кондратьева, А.В. Поляков, Т.Э. Иващенко, А.Е. Павлов и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – №2. – С. 47-59.
3. Липов Д.С., Скворцов В.В., Лукина М.А., Горшенина М.В., Луговкина А.А., Салтовская Т.А. Муковисцидоз / Д.С. Липов, В.В. Скворцов, М.А. Лукина, М.В. Горшенина, А.А. Луговкина, Т.А. Салтовская // Медицинская сестра. – 2017. – №4. – С. 22-30.
4. Сенаторова А.С., Тельнова Л.Г., Черненко Л.Н., Долгарева С.Б. Муковисцидоз и сахарный диабет у подростка / А.С. Сенаторова, Л.Г. Тельнова, Л.Н. Черненко, С.Б. Долгарева // Український журнал дитячої ендокринології. – 2018. – №1. – С. 61-64.
5. Mousa, H. M., Woodley, F. W. Gastroesophageal Reflux in Cystic Fibrosis: Current Understandings of Mechanisms and Management / H.M. Mousa, F.W. Woodley // Current Gastroenterology Reports. – 2012. – №14. – P.226-235.
6. Oliveira M.C.L.A, Reis F.J.C., Monteiro A.P.A.F., Penna F.J. Effect of meconium ileus on the clinical prognosis of patients with cystic fibrosis. / M.C.L.A. Oliveira, F.J.C. Reis, A.P.A.F. Monteiro, F.J. Penna // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2002. – №35. – P.31-38.
7. Кондратьева О. В., Рылова Н. В. Состояние гепатобилиарной системы у детей с муковисцидозом/ О.В. Кондратьева, Н.В. Рылова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – №93. – С. 122-125.