

Муковисцидоза – старо заболяване, изискващо модерен мултидисциплинарен подход, част II

Д-р Гергана Петрова

Детска клиника, УМБАЛ „Александровска“, София

Муковисцидозата е най-честото автосомно-рецесивно, летално заболяване на бялата раса. В Европа се среща от 1:2500 до 1:3500 живородени.² Данните за България не са много точни, но (базирано на математически изчисления по законите на популационната генетика) се приема, че на 3000-3500 новородени едно е с муковисцидоза, т. е. годишно се раждат около 20-30 деца с това заболяване. Общият брой на пациентите в България е около 180.³

Диагнозата се поставя при 10% от пациентите още при раждането – наличие на мекониум илеус при доносно новородено от майка-недиабетичка в 98% се дължи на муковисцидоза.⁴ До навършване на една година 60-70% от пациентите са диагностицирани. Стандартизираните критерии за диагноза от 1998 година включват: 2-кратно измерени повишени стойности на хлоридите в потта („златен стандарт на диагноза“), наличие на две мутации в CFTR гена, отговорен за заболяването, една или няколко клинични изяви (хронично синупулмонално засягане; нутритивни и гастроинтестинални аномалии; синдром на загуба на сол; obstructivна азооспермия за мъжете) или фамилен анамнез, положителен неонатален скрининг (имунореактивен трипсин), абнормен назален епителен йонен транспорт. За дефинитивно доказване на диагнозата е необходимо покриване на поне 2 от посочените критерии (единият от които задължително да е положителен потен тест или доказани две мутации).⁵

Отговорният ген за заболяването – CFTR, ген на трансмембрания регулатор на кистичната фиброза (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), е картиран на дългото рамо на хромозома 7 (7q31,2) и клониран през 1989 г. Този ген кодира MTR – протеин на муковисцидозата, който изпълнява ролята на йонен канал, селективен за хлоридни йони. Мутации на гена водят до: нарушен йонен транспорт и силно намаление на хлоридната пропускливост на епителните абсорбиращи и секретирани клетки; дехидратация; повишен риск за колонизиране на мултирезистентни микроорганизми. MTR се разполага на апикалната мембрана на епителните клетки на жлъчните и панкреатичните канали, в интестиналните крипти, в трахеобронхиалното дърво, бъбречните канали, семенпро-

водите и потните жлези. До момента в света са доказани над 1000 мутации в MTR гена, разделени в 6 големи групи: липса на синтеза на белтъка (клас I); дефектна матурация на протеина и преждевременна деградация (клас II); нарушена регулация (клас III); дефектно пропускане на хлора или блок на канала (клас IV); намален брой MTR транскрипции или сплайсинг-аномалии (клас V); повишено износване на канала на клетъчната повърхност (клас VI), което

Хронично синупулмонарно заболяване

Персистираща колонизация/инфекция с типични за муковисцидозата патогени, Включващи:

- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa* (мукоген и немуккоген)
- *Haemophilus influenzae*
- *Burkholderia cepacia*

Ендобронхиално заболяване, манифестиращо се с кашлица, експекторация, „свирене“ и „задържане на въздух“, рентгенологични изменения, „барабани пръсти“, обективизирана бронхиална обструкция на ФИД

Хронично заболяване на синусите: назални полипи, рентгенови изменения

Нутритивни/гастроинтестинални аномалии

- Мекониум илеус
- Екзокринна панкреатична недостатъчност
- Синдром на дистална чревна обструкция
- Пролапс на ректума
- Рекурентен панкреатит

Хронично жлъчно-чернодробно заболяване, доказано клинично и/или лабораторно:

- Фокална билиарна цироза
- Мутилобуларна цироза

Невиреене (протеинно-калорийна малнутриция)

Хипопротеинемия (отоци)

Дефицит на мастноразтворими витамини

Обструктивна азооспермия

Синдроми на загуба на сол

Хронична метаболитна алкалоза

Табл. 1. Белези, откривани при муковисцидоза (по Gibson, RL, 2003)⁷

обулавя голямата фенотипна вариабилност.⁶ В табл. 1 са изброени белезите, открити при пациентите с муковисцидоза.⁷

Макар и с точно и ясно дефинирани критерии, диагностиката на муковисцидозата се затруднява от наличието на тъй наречените атипични форми. Например: установени две мутации в гена, с нормален потен тест при пациенти, носители на мутацията 3849+10kbC→T (при която е налице алтернативен сплайсинг). Най-често откриваната мутация е *delF508*, но поради фенотипната вариабилност са установени пациенти-хомозиготи по *delF508* със съхранена панкреасна функция. Тези особености са причина за хипотези относно връзката между клиничната изява и основния дефект. Например: установяване на генотип F508/A455E е асоциирано с абнормен потен тест и по-късно начало на белодробното засягане,⁸ наличието на P205S също е описано при пациенти с леко изразена симптоматика на заболяването.⁹ Независимо от усилените проучвания в тази насока, все още не е установена сигурна връзка между степента на белодробното засягане и типа мутация (в практиката се срещат пациенти, хомозиготи по *delF508* със сравнително леко до средно тежко протичане на заболяването, и пациенти със същата мутация и изключително тежко протичане на заболяването с ранен фатален изход). Генетиците продължават търсенето на наличие на гени-модификатори, които биха могли да обяснят различната симптоматика и клиничен ход при еднакви мутации.

Освен пораженията върху дихателната система, муковисцидозата оставя своя отпечатък и върху другите органи и системи. Най-ранната изява на заболяването е мекониум илеус. Характерна за пациентите е и екзокринна панкреасна недостатъчност, изискваща заместителна ензимна терапия с 600-2000 Е липаза/кг при хранене. Безопасната доза е до 10-15 000 Е дневно, поради риск от фиброзираща колонопатия (коремни болки и кървава диария) при предозирание на препаратите. За най-точен ориентир се приема броят и макроскопският вид на изпражненията и изследване на стеатореята. Липсата на липаза обуславя неусвояване на мазнините, което от своя страна води до клинична изява на дефицити на мастноразтворими витамини, хипотрофия, дори кахексия. Ето защо, добавки на мастноразтворими витамини и хранителни добавки са неизменна част от терапията на пациентите с муковисцидоза. По отношение на нивото на мазнини в храната, през 1988 година са съпоставени две кохорти от стотици пациенти в Бостън и Торонто. Наблюдаващите специалисти са установили, че пациентите на диета, обогатена на мазнини, имат с 10 години по-дълга средна продължителност на живот, в сравнение с пациентите на диета с ниско съдържание на мазнини.¹⁰ При пациенти със затруднения при приемането на храна се налага поставянето на назогастрална сонда или гастростома.

Черният дроб на пациентите с муковисцидоза е стеатозен и при над 8% от тях на даден етап от живота се установява тежка цироза, с класи-

ческа клинична картина, усложнена с портална хипертония. Последната може да доведе до животозастрашаващи кръвоизливи от езофагеалните или (по-рядко) ректалните варици. При пациентите с муковисцидоза, при които черният дроб е значително увреден, се провежда и хепатопротективна терапия. През последните години се въвежда комбинираните трансплантации на черен дроб с панкреас или само на черен дроб за пациенти с муковисцидоза. Мекел и сътрудници описват резултатите при подобни операции със 100% 1-годишна преживяемост и при двата типа, 83% 5-годишна преживяемост при само чернодробна трансплантация и значително по-висок процент при комбинираната трансплантация. Пациентите с трансплантиран панкреас не се нуждаят от ензимно заместване и инсулин, ако са били инсулинозависими преди операцията. Друга особеност е, че пациентите само с чернодробна трансплантация имат по-висока вероятност след време да развият инсулинозависим диабет в сравнение с общата популация пациенти с муковисцидоза.¹¹

Около 85% от всички пациенти с муковисцидоза са с екзокринна панкреатична недостатъчност и повече от 34% от тях на даден етап изявяват и ендокринна такава. При пациентите с диабет, свързан с муковисцидозата (CFRD), е установена 6 пъти по-висока смъртност в сравнение с пациентите без диабет. При CFRD са налице няколко особености: налице е инсулинопения, поради изключително ниската продукция на глюкагон кетоацидозата е изключително рядка за тази популация. CFRD се потвърждава чрез орален глюкотолерантест (ОГТТ). Европейските стандарти за обгрижване на пациенти с муковисцидоза изискват ежегодно провеждане на ОГТТ при всички пациенти с муковисцидоза над 10-годишна възраст и недиагностициран диабет преди това. Единственото лечение за MRD е инсулин заедно с определена диета. За разлика от другите типове захарен диабет, в диетата на пациентите с CFRD не се ограничават мазнините, вносът на солите е повишен, не се препоръчва внасяне на фибри и енергийната стойност е по-голяма.¹² Различията са представени в табл. 2.

С удължаване на живота на пациентите с муковисцидоза се появяват и нови проблеми и нозологични единици. Такъв пример е костната болест, свързана с муковисцидозата. Описанията на костно засягане при пациентите с муковисцидоза,

	<i>Захарен диабет</i>	<i>Диабет при муковисцидоза</i>
<i>Енергия</i>	100% калории	120-150% калории
<i>Мазнини</i>	30% (ограничение на наситени)	40% (без ограничение)
<i>Въглехиграти</i>	Ограничено по план	Само леко намаление на захарите
<i>Фибри</i>	ДА	НЕ е препоръчително
<i>Сол</i>	Намален внос	Повишен внос

Табл. 2. Особенности в диетата при пациент с CFRD в сравнение с други диабетно-болни

приемани за казуистика до преди 20-30 години,¹³ в съвременната литература са все по-често споменавани и описвани. Елкин и кол. през 2002 година обобщават данните на няколко изследвания и правят извода, че фрактурите при жените на възраст 16-34 години са 2 пъти по-високи при популацията от пациенти с муковисцидоза в сравнение с общата популация. Същата е ситуацията и при пациентите мъже на възраст 25-45 години. При 17% от пациентите с муковисцидоза се откриват гръбначни изкривявания. От остеогензометрията се установява, че 25% от мъжете и 13% от жените са с T-score <-2.5 в поясната зона, а 13% са със Z-score <-2.¹⁴ За поддържане на оптимално костно здраве пациентите с муковисцидоза трябва да приемат витамини К и Д, да е повишен приемът на калций, за да се постигне оптимална телесна маса и контрол на белодробните инфекции. Нивото на зазуба на костна плътност е в правопрпорционална зависимост от броя на приложените парентерални антибиотици.¹⁵

Друг сравнително „нов“ проблем е въпросът, засягащ създаването на поколение. Поради терапевтичния режим и многото медикаменти, приемани от майки с муковисцидоза, нивото на фетални аномалии е много по-високо в сравнение с общата популация. Като фертилност жените с муковисцидоза не са по-малко фертилни от останалите. За да се износи обаче бременността, без това да се отрази на белодробната функция, е необходимо изходно FEV₁>50% и бъдещата майка да е с оптимално телесно тегло. Наличието на захарен диабет, колонизация с *V. serasia*, тежка панкреатична екзокринна недостатъчност и ниски показатели от ФИД са лоши прогностични фактори за успешно приключване на бременността. При мъжете с муковисцидоза се наблюдава нормална сексуална функция, но по-големият процент са инфертилни. Опции за тези мъже да станат бащи са няколко: осиновяване, изкуствено осеменяване на партньорката или с донорска сперма, или със собствена сперма, аспирирана от епидидима. Тези процедури обаче изискват много време, разбиране и търпение от страна на партньора и значителни финансови средства.

В съвременните условия на живот все повече се обръща съществено внимание и на психологическите проблеми на пациентите с муковисцидоза и на семейството им. Качеството на живот на хронично болните и техните близки прогресивно се влошава с естествения ход на заболяването. От психологична гледна точка заболяването има 6 фази. Първата фаза е свързана с диагностицирането на заболяването, когато преваляващата емоция е шок. Следва първата година след диагностицирането, която е период на адаптация. Третата фаза трае до първата екзацербация на заболяването и се характеризира с надежда, но следващата я фаза отново поставя пациента и семейството му в емоционален шок. Петата фаза е фаза на все повече и повече усложнения и е доминирана от интензивните грижи за пациента, до момента на финалния

етап – смъртта. До 1965 г. средната продължителност на живота при засегнатите от муковисцидоза е била 2 години, а през 1993 г. 50% от пациентите са били все още живи на 25 години. Счита се, че вероятно те ще преживеят и до 40 години (прогнозата за момчетата е по-добра). Тъжен, но реален факт е, че оцеляването е по-дълго при семейства с по-висок икономически стандарт.¹⁶

Не по-маловажен е и проблемът с преминаването на „порасналите“ пациенти от педиатричната практика към интернистите. Процесът трябва да започне постепенно още от 14-годишнината на пациента и да продължи плавно до 18 му рожден ден. По този начин се изгражда доверие към интерниста, по-лесно разделяне с педиатъра и по-адекватно поемане на терапията в бъдеще. Това е мъчителен период за четири страни: педиатър, пациент, родител на пациента и интернист. В случай на липса на център за обслужване на възрастни пациенти с муковисцидоза или при пациент в терминален стадий този процес не се предприема.

Целите, които трябва да обслужва центърът по муковисцидоза, са: превенция на инфекциите, минимализиране на спада на белодробната функция и поддържане на добър нутритивен статус. Според Европейския консенсус за стандартни грижи при пациенти с муковисцидоза центърът трябва да е приобщен към университетска болница, да осигурява 24 часа в денонощието помощ, да разполага със спешен телефон, с 3 до 5 разделени легла за 50 пациенти (не в една стая) и да има консултативно звено, както и звено за амбулаторно проследяване. При нормално функционираща система на центъра, всеки пациент на всеки 3 месеца се консултира с пулмолог, физиотерапевт, психолог, диетолог, извършва се ФИД и се изследва хрчка микробиологично. Годишно се провеждат рентгенография, ехокардиография, изследване на лабораторни показатели: ПКК, биохимия, нива на витамини, ОГТТ (наг 10 години), изследване за аспергилоза и антители за Псевдомонас. Тези стандарти в по-голяма степен се покриват от повечето световни центрове за муковисцидоза.¹⁷

Но колкото и перфектни грижи да се осигурят на болните, муковисцидозата е фатално заболяване, скъсяващо значително продължителността на живота. Ролята на лекаря и психолога в лекуващия екип е да подготвят психологически пациента и семейството му за неизбежния край, защото е необходимо да сме „честни с децата. Позволете на децата да се сбогуват с родителите си, както и на родителите да се сбогуват с тях“.¹⁸

Защото (според незнаен мислител от XV век) лекарят трябва да „лекува понякога, да облекчава често и да умешава винаги“.¹⁹

Литература

1. Welsh, M. & Smith, A. (1995). Cystic fibrosis. *Scientific American*. 273. 52-58.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.