

Е.А.Рославцева, Н.Ю.Каширская, Н.И.Капранов, К.С.Ладодо, Г.О.Гришина

ДИЕТОТЕРАПИЯ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ФЕРМЕНТОТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Институт питания РАМН, Москва; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы) — МВ — наследственное заболевание, при котором имеется характерный для всех эпителиальных клеток организма дефект секреции, первично — для хлоридных ионов со вторичным снижением общего объема секреции. Клинические проявления муковисцидоза являются следствием закупорки протоков экзокринных желез вязким содержимым, которое образовано гелями или преципитатами макромолекул в концентрированном растворе секрета. Определяющими для жизни больного являются характер и степень поражения легких, а также желудочно-кишечного тракта, прежде всего — поджелудочной железы и печени.

Панкреатическую недостаточность, по данным различных авторов [3,7,9], имеют 85% больных. Она проявляется в нарушении ассимиляции жира и стеаторее той или иной степени. Остальные 15% больных составляют группу с относительно сохранной функцией поджелудочной железы и без нарушения усвоения жира. Однако у половины из них нарушена секреция зимогенов (жидкости и бикарбонатов при стимуляции). Течение заболевания значительно легче у второй группы больных; бронхолегочные изменения у них обычно менее выражены.

Поражение поджелудочной железы обнаруживается уже в антенатальном периоде и выражается в задержке развития ацинусов. У новорожденных междольковые протоки расширены и заполнены слизью, к концу первого года жизни экзокринные элементы ткани поджелудочной железы прогрессивно замещаются соединительной тканью и жировыми отложениями. Эндокринные элементы долгое время остаются относительно сохранными, однако у более старших больных вся ткань железы постепенно замещается фиброаденозной субстанцией, что нередко приводит к сахарному диабету (у 2—8% больных старше 10 лет).

Помимо поражения поджелудочной железы при МВ наблюдаются нарушения деятельности других пищеварительных органов. Низкая скорость продвижения кишечного содержимого в результате высокой концентрации белка в меконии приводит у части новорожденных к мекониальному илеусу, к эпизодам интестинальной обструкции в старшем возрасте. При гистологическом исследовании обнаруживаются кишечные крипты, расширенные и заполненные слизью. Однако структура кишечных ворсинок и эпителия не нарушены. Дисахаридазная активность в большинстве случаев нормальна или даже повышенная [7].

Типичное поражение печени — фокальный или мультилобулярный билиарный цирроз; при этом обнаруживается множественная точечная обструкция мелких желчных протоков эозинофильным содержимым.

Поражение печени и желчных путей клинически может проявляться у новорожденных в затяжной холестатической желтухе, гепатоспленомегалии, у ряда больных — в декомпенсированном циррозе печени, портальной гипертензии, желчекаменной болезни (10% больных).

По наблюдениям нашего Центра по лечению и профилактике МВ, у 92% больных наблюдается отставание в физическом развитии, у 54% — значительное [26]. У больных МВ, отношение веса к росту которых соответствует норме, показатели легочных функций значительно лучше по сравнению с больными, имеющими гипотрофию [5]. В клинике г.Торонто, где нутритивный статус больных приближается к нормальному, показатели продолжительности жизни были значительно выше, чем в других клиниках: 80% больных доживали до 20 лет и 60% больных — до 30 лет [7]. Этого в значительной мере удается достичь путем применения современных микросферических заместительных ферментов.

Причинами нарушения нутритивного статуса больных МВ являются: мальдигестия и мальабсорбция, повышенные энерготраты, неадекватное поступление энергии вследствие плохого аппетита больных во время обострения [8].

1. МАЛЬАБСОРБЦИЯ

Панкреатическая недостаточность считается основной причиной мальабсорбции жира при МВ. Известно, однако, что при полном отсутствии панкреатической липазы усвоение жира приближается к 50—60%. Этот уровень обусловлен наличием желудочной и слюнной (подъязычной) липаз, относительно сохраняющих свою активность.

Однако множество факторов может ухудшить усвоение жира, в результате чего эффективность заместительной ферментотерапии у больных существенно различается. Так, гиперсекреция соляной кислоты в желудке и поступление ее в двенадцатиперстную кишку в условиях сниженной секреции бикарбонатов ведет к снижению рН кишечного содержимого. При этом падает активность липазы, а желчные кислоты преципитируются, не выполняя функции эмульгаторов,

и теряются с каловыми массами. Кроме того, в просвете кишок желчные соли связываются с белковолипидными комплексами и также выбывают из циркуляции. По-видимому, увеличенная толщина интестинального пристеночного слизистого слоя также является препятствием для всасывания жира [17].

2. ПОВЫШЕННЫЕ ЭНЕРГОЗАТРАТЫ

Энергозатраты больного с МВ увеличены не только в связи с повышенными потерями, но и в связи с частыми респираторными инфекциями, легочными обострениями и дыхательной недостаточностью.

Больные со сниженным нутритивным статусом в отсутствие острых симптомов легочного заболевания при адекватной заместительной ферментотерапии имеют удовлетворительные темпы прибавки в весе, получая 120% от рекомендуемой суточной потребности в энергии.

3. НЕАДЕКВАТНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ ЭНЕРГИИ

Факторами, снижающими аппетит и количество поступающей пищи, могут быть:

- эзофагит и гастроэзофагальный рефлюкс, который часто сопровождается легочное обострение вместе с анорексией и рвотой, провоцируемой приступами кашля;
- дистальная проходящая интестинальная обструкция, которая вызывает схваткообразные боли в животе, больные часто связывают их начало с употреблением пищи;
- осложнения основного заболевания: панкреатит, билиарная обструкция, холангит, тяжелые запоры, цирроз печени, также сопровождающийся анорексией и снижением потребления энергии.

Если пациенты с МВ нормально развиваются и заместительная ферментная терапия позволяет полностью справиться со стеатореей, то энергетические затраты соответствуют рекомендованным для этого возраста и пола. Если же отмечается отставание в физическом развитии, то ежедневные энергетические затраты (ЕЭЗ) должны рассчитываться по следующим формулам, разработанным специальной комиссией экспертов-диетологов (1989) [7].

Ступень 1. Расход энергии (ккал) на основной обмен (РЭОО) в зависимости от веса — Р (кг) — для здоровых мужчин и женщин.

Возраст, годы	Женщины	Мужчины
0—3	61,0Р-51	60,9Р-54
3—10	22,5Р+449	22,7Р+495
10—18	12,2Р+746	17,5Р+651
18—30	14,7Р+496	15,3Р+679
30—60	8,7Р+829	11,6Р+879

Ступень 2. Расчет суточной энергетической потребности (СЭП), учитывая основной обмен, коэффициент активности (КА) и коэффициент от тяжести болезни (КТБ).

1. Прикован к постели $КА = РЭОО \times 1,3$
2. С ограничением нагрузки $КА = РЭОО \times 1,5$
3. Активный $КА = РЭОО \times 1,7$

При дальнейшем расчете СЭП принимается определенное значение КТБ в зависимости от функционально-жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

1. ФЖЕЛ = 80%, КТБ = 0
 $СЭП = РЭОО \times (КА + 0)$
2. ФЖЕЛ = 40—79%, КТБ = 0,2
 $СЭП = РЭОО \times (КА + 0,2)$
3. ФЖЕЛ = 40%, КТБ = 0,3
 $СЭП = РЭОО \times (КА + 0,3)$

0,3 может быть увеличено до 0,5 при очень тяжелом состоянии, если измерение функции внешнего дыхания (ФВД) не проводится по какой-либо причине, то легочная функция оценивается клинически.

Ступень 3. Подсчет ежедневных энергетических затрат (ЕЭЗ) в зависимости от суточной энергетической потребности (СЭП), учитывая стеаторею

1. С сохранной поджелудочной железой (включая пациентов с коэффициентом всасывания жира больше 93% от количества потребленного жира)
 $ЕЭЗ = СЭП$.
2. С панкреатической недостаточностью.
 $ЕЭЗ = СЭП \times 0,93 / КВЖ$ (КВЖ — коэффициент всасывания жиров).

Если невозможно подсчитать соотношение жира в стуле к потребленному жиру, то можно использовать при подсчете $КВЖ = 0,85$.

Помимо энергетического дефицита, у больных МВ закономерно развивается дефицит жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К), эссенциальных жирных кислот, а также некоторых микроэлементов. Рекомендуемые дозы витаминов для постоянного ежедневного приема: А — 5—10 тыс. ЕД, Д — 400—800 ЕД, Е — 25 мг в возрасте 0—6 мес., 50 мг — в 6—12 мес., 100 мг в 1—4 года, 100—200 мг — в 4—10 лет, 200—400 мг — старше 10 лет. Витамин К назначается при клинических проявлениях недостаточности, 2—5 мг 1—2 раза в неделю в возрасте до 1 года, при лечении антибиотиками 5 мг 2 раза в неделю в возрасте старше 1 года. Эти витамины должны даваться в специальных водорастворимых формах.

Описаны дефициты цинка, селена, меди, молибдена, значение которых требует дальнейшего изучения [3,5].

Гораздо чаще, даже у леченых больных, наблюдается железodefицитная анемия с одновременным снижением уровня сывороточного ферритина, механизм возникновения которой не изучен.

У больных, получающих аминокликозиды, возрастает риск гипомagneзиемии с усилением судорожной готовности.

Клиническое наблюдение за нутритивным статусом у больного МВ предусматривает при первичном осмотре и последующем наблюдении (1 раз в 3—6 мес.):

- 1) оценку физического развития: измерение роста, веса, толщины кожной складки (над трицепсом), толщины конечности (середина предплечья)

- 2) оценку питания
 - расчет питания по данным 24-часовой записи, проведенной под контролем врача-диетолога
 - 3-суточный баланс жира
 - 3) лабораторные исследования
 - общий анализ крови, при анемии также определение сывороточного железа, ОЖСС, ферритина
- По показаниям:
- уровни сывороточного или плазменного ретинола, токоферола,
 - протромбиновое время,
 - профиль эссенц. жирных кислот,
 - уровень сывороточного альбумина,
 - уровень электролитов и КЩС.

ДИЕТОТЕРАПИЯ

До настоящего времени существуют два подхода к диетическому лечению больных МВ. Эти подходы различаются по наличию у врача возможностей и способности больного компенсировать стеаторею с помощью панкреатических заменителей.

При любом подходе общим является активное увеличение больным энергопотребления.

Это достигается увеличением частоты приемов высококалорийной пищи (5—6 раз в день). Например: 2 завтрака, обед, полдник, ужин, прием пищи перед сном с обязательным приемом панкреатических ферментов. Больных детей необходимо поощрять съедать больше, чем едят их здоровые сверстники.

Необходимо помнить о дополнительном подсаливании пищи (от 1 до 5 г. в зависимости от возраста), в особенности в условиях жаркого климата, при легочных обострениях, гипертермии, полифекалии [10].

Для первого, относительно “устарелого” подхода к организации диетотерапии больных МВ [1,2,4] характерно ограничение жира, увеличение квоты белка на 10—15% от возрастной нормы и увеличение энергообеспечения в основном за счет легкоусваиваемых углеводов (моно- и дисахаридов). Этот подход применяется при невозможности компенсировать стеаторею (панкреатическую недостаточность) имеющимися в распоряжении врача панкреатическими заменителями.

Путем снижения квоты жира до 30—20% от общего калоража удается достигнуть нормализации стула, уменьшить вздутие и боли в животе, стеаторею, предупредить выпадение прямой кишки.

У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко с добавлением панкреатина во время каждого кормления. При смешанном и искусственном вскармливании могут использоваться коммерческие белковые препараты: “Энпит” производства Сибайского молочно-консервного комбината и “Унипит белковый”, разработанный ВНИКМИ и Институтом питания АМН СССР.

В первые месяцы жизни объем питания составляет около 200 мл/кг в сутки, с 4 месяцев — приблизительно 150 мл/кг в сутки (с момента введения прикорма). Прикорм может вводиться с 3—4 месяцев, некоторым больным раньше из-за низкой прибавки в весе. Первые

блюда прикорма — каши, фруктовые пюре, далее вводится тощее мясо, картофель, овощные пюре. Рекомендуется пюре из курицы, индюшки, нежирной рыбы. Между 8 и 9 месяцами вводится желток, богатый жиром, но являющийся превосходным источником белка. После 10 месяцев дают по 3—4 яйца в неделю на фоне панкреатина.

Старшим детям рекомендуется включать в рацион высокобелковые продукты (мясо, птица, рыба, яйцо, творог) не менее 3 раз в день, молоко и кисломолочные продукты от 500 до 800 мл в день. Не рекомендуются жирные сорта мяса, птицы и рыбы. Исключаются тугоплавкие животные жиры, колбасы.

Энергетический дефицит восполняется за счет углеводов. Углеводы обеспечивают 60—70% суточной энергетической потребности. Дисахариды, в том числе сахар, в большинстве случаев хорошо переносятся. В диету включают фрукты, соки, сладкие напитки, мед, варенье, конфеты. Расщепление крахмала зависит от панкреатической амилазы, поэтому он усваивается хуже, чем другие углеводы. С пищей, богатой крахмалом (каши, хлеб, картофель), должны давать панкреатин. Непереваренный крахмал в толстом кишечнике сбраживается кишечной микрофлорой, что ведет к газообразованию, болям в животе. Не рекомендуется также пища, богатая клетчаткой и волокнами (бобовые, каши из цельного зерна, отруби, косточки, кожица от фруктов, сухофрукты), которые вызывают метеоризм и увеличивают объем каловых масс.

Более современным является подход, при котором количество жира не ограничивается, а наоборот увеличивается, путем добавления к блюдам нескольких ложек сливок, сливочного масла или других легкоусваиваемых жиров, употребления высококалорийных “перекусов” (бутербродов, печенья с маслом, шоколада и т.п.).

Диета должна быть нормальной для данной возрастной группы, но более вкусной и высококалорийной. Обязательной считается психологическая работа с ребенком, стимуляция, поощрение его к еде.

Этот подход основан на возможности компенсации стеатореи и восстановлении адекватной ассимиляции жира путем применения высокоэффективных современных панкреатических заменителей в микрокапсулированной форме типа креон, панкреаз [5,7]. При их применении в большинстве случаев удается компенсировать стеаторею и улучшить нутритивный статус больных без применения специализированных лечебных добавок.

Однако в ряде случаев специализированные лечебные продукты являются незаменимыми. В особенности для искусственно вскармленных детей грудного и раннего возраста. Это в первую очередь касается смесей на основе триглицеридов со средней длиной углеродной цепи (C₆—C₁₂). Такие триглицериды являются легкодоступным источником энергии, т.к. они не нуждаются в эмульгации и гидролизе панкреатической липазой и легко всасываются, минуя лимфатическую систему, прямо в кровеносные сосуды системы воротной вены. Их получают путем фрак-

ционирования кокосового масла [18]. Они входят в состав лечебных смесей на основе цельных белков молока ("Portagen", США; "Humana mit MCT", Германия), а также многих смесей на основе гидролизатов белка, выпускаются как монокомпонент т.н. элементных диет (Liquigen, MCT-oil), входят в состав лечебных маргаринов.

Мы опробовали у 25 детей, больных МВ, смеси "Portagen" и у 15 детей "Humana mit MCT". Дети были в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Нами были получены очень хорошие результаты: практически все дети прибавили в весе (от 10 до 60 г/сутки). Особенно показательными были результаты у детей грудного возраста, когда при приеме смеси и адекватных доз ферментов удавалось полностью нормализовать нутритивный статус. У некоторых детей удалось добиться существенного снижения доз панкреатических заместителей на фоне диетотерапии.

Применение смесей на основе гидролизатов белка в качестве белкового эквивалента не нашло широкого распространения при МВ, однако может быть оправдано при выраженной гипотрофии и мальабсорбции (смеси типа "Pregestimil", "Alimentum") [12].

Если же увеличение частоты и энергетической ценности пищи, оптимизация заместительной ферментной терапии, удаление всех возможных психологических стрессов окажутся неэффективными в течение трех месяцев или весо-ростовой показатель упадет ниже 85% от идеального, необходимо более серьезное вмешательство. Весо-ростовой индекс рассчитывается следующим образом:

$$\frac{\text{Фактический вес}}{\text{Идеальный вес по росту и полу}} \times 100\%$$

Показания к назначению дополнительного энтерального питания разработаны специальной комиссией экспертов-диетологов [5].

Пациенты моложе 5 лет

Весо-ростовой индекс менее 85% от идеального веса к стандартному росту, потеря веса более двух месяцев и/или остановка нарастания веса в течение 2—3 месяцев.

Пациенты от 5 до 18 лет

Весо-ростовой индекс менее 85% от идеального веса к стандартному росту, потеря веса более двух месяцев и/или остановка нарастания веса в течение 6 месяцев.

Показатели веса от 90 до 110% являются нормальными; 85—89% — начальная недостаточность питания; 80—84% — малая недостаточность питания; 75—79% — средней тяжести; 75% — тяжелое нарушение питания [13].

Энтеральное зондовое питание (назогастральное зондирование, еюно- и гастростома) дает во многих случаях очень хорошие результаты, выражающиеся в прибавлении веса от 2 до 8 кг в течение 1,5—2 месяцев. В зарубежных центрах наиболее широкое применение

находит прием пищи через гастростому, особенно ночное введение пищи во время сна (ночная гипералиментация). В нашей практике мы применяем пока только зондовое питание. Основной рекомендацией является сначала постепенное увеличение концентрации (калорийности) вводимой пищи с последующим увеличением ее количества. Питательные режимы должны быть индивидуальными и гибкими. В ночное кормление обычно вводится от 1/4 до 1/3 дополнительно к суточному калоражу. Необходимо уделить внимание положению пациента во время кормления, может понадобиться возвышенное положение головного конца кровати. Следует следить за толерантностью к глюкозе и электролитным балансом.

Только в тяжелых случаях приходится прибегать к частичному или полному парентеральному питанию (ночная парентальная гипералиментация). Однако в настоящее время энтеральный путь введения дополнительного питания считается предпочтительным по ряду причин. С одной стороны, это дороговизна парентерального питания и его серьезные осложнения (септические, циркуляторные, обменные); с другой — доказано, что сохранение энтерального пути введения пищевых веществ способствует сохранению и стимуляции деятельности собственных пищеварительных желез и энтероцитов [15].

Для энтерального питания используют вышеперечисленные специализированные смеси и элементы диеты.

Коррекция нарушений функции поджелудочной железы осуществляется путем применения панкреатина и комбинированных препаратов, содержащих панкреатин, кишечные ферменты, липотропные вещества, улучшающие расщепление и всасывание пищевых продуктов.

Большинство традиционно назначаемых ферментов получают из поджелудочной железы крупного рогатого скота и применяют либо в неочищенном виде, либо после экстракции и высушивания. Ферментные препараты содержат липазу, амилазу и протеазу в различных соотношениях. Существенно различаются лекарственные формы (таблетки, капсулы, гранулы, драже, порошки), размеры, химический состав, физические характеристики. Данные об активности ферментов приводятся в различных единицах измерения (МЕ, ЕД, FIP, USP, UNF, WWI, ЛЕ), что создает для врачей трудности в решении клинических вопросов: какой препарат лучше назначить больному, как варьировать дозу в зависимости от характера и частоты приема пищи. Все это и обуславливает эмпирический характер проводимой терапии.

Долгое время полагали, что проводимая заместительная ферментная терапия в стандартных дозировках является адекватной. Проведенный нами анализ эффективности ферментной терапии у 10 детей, страдающих смешанной формой МВ, показал, что все дети принимали панкреатин в сочетании с другими ферментными препаратами (панзинорм, трифермент, мезим-форте, дигестал, солизим). Доза их составляла в среднем 1—2 таблетки на прием пищи, что в сутки не превышало 3—4 г панкреатина. Даже у тех больных,

которые придерживались ограничения жира в питании (8 чел.), проводимую терапию нельзя было признать эффективной. При анализе причин неэффективности ферментной терапии было выявлено, что, помимо приема малых доз ферментов, трое детей принимали ферменты в раздробленном виде, четверо детей не принимали ферментов с дополнительным приемом пищи. В результате суточная доза была повышена и составила 6—10 г панкреатина в сутки. При этом удалось достичь определенного улучшения клинических симптомов: ослабления болевого симптома, улучшения характера кала. Частота стула нормализовалась у половины детей. Однако при копрологическом исследовании нейтральный жир определялся у 70% детей, а усвоение жира, определяемое с помощью метода Van de Kamer, составило в среднем 59%.

Как показали наши наблюдения, повышение дозы ферментных препаратов до рекомендуемых значений, уменьшая клинические проявления мальдигестии, не в состоянии эффективно корректировать ее. В период нарастания активности бронхолегочного процесса, сопровождающегося, как правило, усилением мальдигестии и мальабсорбции, несмотря на проводимую ферментную терапию, усвоение жира снижалось до 38—45% [4].

Инактивирующее действие соляной кислоты и пепсина вынуждает применять большие, порой "астрономические" дозы ферментов, что, с одной стороны, делает лечение дорогостоящим, а с другой — оказывает повреждающее воздействие на почки в связи с гиперурикемией. Это требует включения в терапию препаратов типа цимитидина и ранитидина или антацидов, снижающих кислотность желудочного сока.

Новые возможности открылись с появлением инкапсулированных гранулированных ферментов с рН-чувствительной оболочкой (Креон, Панзитрат, Пропилаза, Панкреаза, Ультраз, Зимаза и т.д.). Кишечнорастворимая оболочка этих ферментов состоит из рН-чувствительного полимера, который высвобождает ферменты только при значениях рН близких к 5,5. Таким образом, липаза, заключенная в нем, защищена от инактивации в кислой среде желудка. Вместе с тем обеспечивается максимальная активность липазы в двенадцатиперстной кишке, т.е. там, где наиболее активно протекают процессы расщепления и всасывания питательных веществ. Маленькие размеры гранул (1,4—3,0 мм) способствуют лучшему смешиванию с пищей. Для более удобного применения гранулы помещают в капсулу, которая растворяется в желудке. Дозы варьируют от 2—5 тыс. ЕД/кг в сутки (по активности липазы) до 15—20 тыс. ЕД/кг и даже выше.

Мы применяли новый ферментный препарат "ПРОЛИПАЗУ" фирмы "Cilag" у 70 детей в возрасте от 1 года до 12 лет, страдающих смешанной формой МВ, вне обострения бронхолегочного процесса. Сопутствующая терапия включала прием желчегонных препаратов, муколитических средств, витаминов.

Сравнительное исследование показало, что на фоне приема меньшей суточной дозы липазы (суточная доза уменьшилась на 1/3 от дозы традиционно принимаемых

препаратов) отмечалось улучшение как клинических, так и копрологических показателей у 80% детей. Аппетит существенно не изменился ни у одного ребенка. Самочувствие детей улучшилось в связи с уменьшением числа принимаемых капсул, уменьшением явлений метеоризма, купированием болей в животе, ликвидацией осложнения в виде выпадения прямой кишки. Частота стула нормализовалась у 80% больных. Отсутствие нейтрального жира в копрологическом исследовании кала отмечалось у 70% детей, у 80% больных усвоение жира повысилось с 54,1 до 77%. У 5 детей в наших наблюдениях потребление жира превысило рекомендуемое суточное потребление в среднем на 36%, при этом усвоение жира составило в среднем 85,6%. Таким образом, с учетом сохраняющихся потерь (около 15%) усвоенное количество жира составило от 90 до 112% рекомендуемого потребления жира, в среднем 100,2%.

Необходимо соблюдать правила приема ферментов. Панкреатические ферменты даются с любой пищей (включая сладости) и многими напитками (такими как молоко, фруктовые соки с мякотью, исключение составляют минеральные воды). Ферменты необходимо принимать непосредственно перед едой или распределить между различными блюдами, особенно если ребенок долго ест. Желательно таблетки и драже проглатывать целиком, при их дроблении активность препаратов резко снижается из-за инактивации в желудке. При применении гранулированных ферментов дробление недопустимо, даже новорожденные дети быстро привыкают к глотанию мелких гранул.

В связи со всем вышеизложенным хотелось бы отметить, что:

1. В оценку состояния больных МВ необходимо включать антропометрические показатели.
2. В процессе диспансерного наблюдения необходимо дифференцированно подходить к назначению диетотерапии.
3. Для полноценной комплексной терапии больных МВ жизненно необходимыми являются современные микрокапсулированные ферменты, производство которых необходимо наладить в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей.— М.: Медицина, 1987.— С.425—426.
2. Вельтищев Ю.Е., Каганов С.Ю., Таль В.М. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей.— М.: Медицина, 1986.— С.187—188.
3. Капранов Н.И. Течение и исход муковисцидоза у детей при современных методах лечения и реабилитации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1986.
4. Хусейханова О. Диетотерапия при муковисцидозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1989.
5. Consensus Conferences. Cystic Fibrosis Foundation. Sect. V.— Chicago, 1990.— Vol.1.— P.1—14.
6. Corey M., Mc Laughlin F., Williams M. // J. Clin. Epidemiol.— 1988.— Vol.41.— P.558-563.
7. Forsiner G., Durie P. // Pediatr. Gastrointest. Dis.— 1991.— Vol.2.— P.1179—1197.
8. Hodges P., Saurid D., Man S. // J. Amer. Diet. Assoc.— 1984.— Vol.84, № 6.— P.664—669.

9. *Kashirskaja N., Kapranov N., Toorkina T. et al.* // European Cystic Fibrosis Conference, 17-th.— Copenhagen, 1991.— P.104.
10. *Kennedy I., Dinwiddie R., Daman-Willems C. et al.* // Arch. Dis. Child.— 1990.— Vol.65.— P.786—787.
11. *Levy L., Durie P., Pencharz P. et al.* // J. Pediatr.— 1985.— Vol.107.— P.225—230.
12. *Lloyd-Still J., Smith A., Sullivan D., Wessel H.* // Nutrition for Special Needs in Infancy.— New York, 1985.— P.257—267.
13. *Luder E., Kattan M., Tanzer-Torres G. et al.* // Am. J. Dis. Child.— 1990.— Vol.144.— P.1153—1156.
14. *Moore B., Durie P., Forstner G., Pencharz P.* // Nutr. Res.— 1985.— Vol.57.— P.97—99.
15. *Orenstein S.* // J. Pediatr.— 1986.— Vol.109, № 2.— P.277—286.
16. *Shepherd R., Holt T., Thomas B. et al.* // Ibid.— P.788—794.
17. *Slomiany B., Murthy V., Carter S., Slomiany A.* // Digestion.— 1986.— Vol.34, № 4.— P.275—280.
18. *Watkins L.* // Pediatrics.— 1985.— Vol.53, Suppl.— P.151—156.

Поступила 23.04.93.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.24-055.5/7

М.О.Мхеидзе, Т.В.Ивчик, А.Н.Кокосов, А.К.Фридланд

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования;
Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

GENETIC MARKERS AND CHRONIC PULMONARY DISEASES

M.O.Mheidze, T.V.Ivchik, A.N.Kokosov, A.K.Freedland

Summary

In 78 patients with chronic pulmonary diseases (CPD) and in their relatives of I and II degree (38 subjects) and in 425 donors the following genetic markers determined by 8 autosomal locuses were studied: alfa-1-inhibitor of proteasas (alfa-1-IP), blood groups of AB0 and Rh-factor systems, superoxiddismutasa, cholinestherasa (two locuses: Che₁ and Che₂), ceruloplasmin and cerumen. The polymorphism in all investigated markers was revealed. Correlation between some clinical symptoms of CPD and AB0 and Rh-system and between alfa-1-IP forms and cholinestherasa variants was observed.

Резюме

У 78 больных с хроническими болезнями органов дыхания (БОД) и их родственников I и II степеней родства (38 человек), а также у 425 доноров изучены следующие генетические маркеры, детерминированные 8 аутосомными локусами: альфа-1-ингибитор протеаз (альфа-1-ИП), группы крови системы AB0 и Rh-фактор, супероксиддисмутаза (СОД), холинэстераза (ХЭ, два локуса: Che₁, Che₂), церулоплазмин (ЦП) и ушная сера (Сгм). Выявлен полиморфизм по всем исследованным маркерам. Прослежены корреляции некоторых клинических симптомов БОД с AB0 и Rh-системой, альфа-1-ИП формами и вариантами холинэстеразы.

Изучению роли генетических факторов в развитии хронической патологии органов дыхания уделяется серьезное внимание [11,24,26]. Внедрение генетического подхода к анализу этой патологии продиктовано высокой частотой в популяции поражений органов дыхания, влекущих за собой большие социально-экономические и моральные потери. Прогрессивно ухудшающаяся экологическая ситуация приводит к

разбалансированию системы генотип—среда и клиническим проявлениям болезни даже у гетерозиготных носителей мутантных аллелей.

По данным разных авторов [4,15,17,18,25], в специализированных пульмонологических стационарах у 20—50% пациентов с различными клиническими формами болезней органов дыхания (БОД) прослеживается в той или иной форме генетическая компонента в