

**CYSTIC FIBROSIS IN THE LIGHT OF CONTEMPORARY MEDICAL-GENETIC ADVANCES  
(A CLINICAL CASE STUDY)**<sup>1</sup>Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)<sup>2</sup>Poltava Regional Pathoanatomical Bureau (Poltava Ukraine)[b.fylenko@pdmu.edu.ua](mailto:b.fylenko@pdmu.edu.ua)

*The development of cystic fibrosis is based on a hereditary pathology of the universal molecular structure of CFTR channels in the membranes of glandular epithelium. The variety of systemic manifestations of the disease requires a comprehensive diagnostic approach. The aim of the conducted study is to improve the diagnosis of cystic fibrosis through a retrospective clinical and pathomorphological investigation of a fatal case of the disease and to highlight current scientific knowledge of the disease's pathogenesis at the molecular level. A literature review on the pathology was performed; a retrospective analysis of the autopsy protocol and microscopic preparations of internal organs, stained with hematoxylin and eosin, was conducted on a 10-year-old deceased child who suffered from cystic fibrosis with pancreatic insufficiency. It was established that pulmonary acidosis was the cause of death in this clinical case. Pulmonary acidosis resulted from impaired gas exchange at the alveolar level, caused by bacterial pneumonia. Secondary changes in the islet apparatus of the pancreas led to the development of diabetes mellitus. The defect of CFTR channels in the glands of the small intestine wall resulted in impaired digestive and regenerative function. Focal replacement of parenchyma with adipose tissue, arteriolar hyalinosis, and fibrosis of the arterial walls were observed.*

**Key words:** cystic fibrosis, CFTR-channel, pulmonary acidosis, fibrosis and pancreatic cyst.

**Connection of the publication with the planned research work.**

The work is a fragment of the research work of the Department of Anatomy with Clinical Anatomy and Operative Surgery «Pathogenetic mechanisms of post-stress disorders under conditions of exogenous influences and wartime factors and search for methods of their correction». State registration number 0124U003313.

**Introduction.**

The diagnosis of tumor and non-tumor pathologies that pose a life-threatening risk is a critical task for medicine in general and pediatrics in particular, to prevent mortality in childhood [1, 2]. One such pathology is cystic fibrosis (CF).

CF is widespread across continents without significant racial correlation. It is most commonly seen in Northern Europe, North America, and Australia, where approximately 1 in 20 people carry the genetic mutation for CF, and 1 in 3,500-5,000 newborns are affected by its manifestations [3, 4].

As is known, CF is a genetically determined disease with an autosomal recessive inheritance mechanism. It is passed on from a parent who carries the mutated gene that encodes the protein found in CFTR channels of cell membranes, causing a disruption in transmembrane water and electrolyte transport. The disease alters the physicochemical properties of cellular secretions, leading to impaired drainage functions in the affected organ [5, 6]. The mechanical pressure of cystically dilated glands filled with mucus on blood vessels worsens tissue oxygenation, causing tissue alteration and inflammation, inducing fibrosis development, and impairing the specific function of the organ. The universality of the molecular structure of the chloride channels, which have undergone structural changes, explains the systemic nature of the disease's spread throughout the body. Pulmonary insufficiency,

gastrointestinal dysfunctions, and even disturbances in heart function are the primary causes of mortality among pediatric patients.

To prevent fatal cases in childhood, it has become essential to implement a wide range of diagnostic measures, primarily genetic counseling during family planning, screening of at-risk children, and clinical diagnostic methods. The modern approach to preventing CF and managing patients sets new tasks – not only extending the life expectancy of affected individuals but also enabling them to plan for their own families in the future.

**The aim of the study.**

To conduct a retrospective analysis of a fatal case resulting from hereditary tubulopathy in a pediatric patient, associated with dysfunction of ion channels in the cell membrane.

**Object and research methods.**

The following methods were used:

A retrospective analysis of the autopsy protocol of a deceased patient with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency.

A retrospective analysis of microsections of internal organs with a thickness of 5 μm using overview microscopy of histological sections stained with hematoxylin and eosin.

**Research results.**

A 10-year-old female child, living with her parents in a rural area, was admitted to the anesthesiology and intensive care unit of the city children's hospital, referred by the district hospital with the diagnosis: «Cystic fibrosis with pancreatic insufficiency, severe course, exacerbation period. Delayed physical development.» She was transported by an ambulance crew with oxygen support. Medical history: the child fell ill 10 days ago, developing

hyperthermia up to 39°C and increasing dyspnea. After consulting a doctor, dexamethasone and euphyllin were prescribed. At the time of hospitalization: temperature – 36.8°C, heart rate – 145 bpm, blood pressure – 110/70 mmHg, SpO<sub>2</sub> – 90%, respiratory rate – 26-28 breaths per minute. A nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 was negative. Initial examination by an anesthesiologist: complaints at the time of the examination included dyspnea and a cough with thick sputum.

The child was conscious, lethargic, and able to engage in verbal communication. The skin and mucous membranes were pale, skin turgor was preserved, and there was no edema. Finger deformities of both hands were noted, resembling «drumsticks,» with nail changes resembling «watch glass.» Axillary temperature ranged between 37.6-38.2°C. Breathing was spontaneous, with the girl oxygen-dependent and exhibiting tachypnea, with retraction of the intercostal spaces and involvement of accessory muscles in the act of breathing. A cough with thick brown sputum was noted. Inhalation with humidified oxygen via nasal cannula was administered, respiratory rate – 48-50 per minute, SpO<sub>2</sub> – 84-87%. On auscultation: breath sounds over the lungs were harsh, markedly weakened in the lower sections of the right lung, and large bubbly and conductive rales were heard. That evening, with the progression of respiratory failure, the child was provided with respiratory support using the «Hamilton C3» device. Hemodynamics were stable, heart sounds were muffled but rhythmic, heart rate – 167-180 bpm, blood pressure – 148/92 mmHg, with a trend toward hypertension. She tolerated enteral feeding, with no vomiting. Diuresis was preserved, and urine was concentrated.

Laboratory test results:

1) Complete blood count: Hb – 128 g/L, erythrocytes –  $5.15 \times 10^{12}$ , platelets – 667 thousand/mm<sup>3</sup>, leukocytes –  $31.7 \times 10^9$ , ESR – 22 mm/h, band neutrophils – 13%, segmented neutrophils – 75%, lymphocytes – 10%, monocytes – 2%.

2) Urinalysis: color – light yellow, specific gravity – 1014, protein – 0.02 g/L, glucose – 2 mmol/L, ketones – +++, erythrocytes – 0-1 cells/ $\mu$ L, leukocytes – 2-3 cells/ $\mu$ L.

3) Biochemical blood analysis: pH – 7.45, PCO<sub>2</sub> – 44 mmHg, HCO<sub>3</sub> – 31.2 mmol/L, BE<sub>b</sub> – 6.2, urea – 4.3 mmol/L, creatinine – 56.0  $\mu$ mol/L, total protein – 10.9 g/L, K<sup>+</sup> – 4.82 mmol/L, Na<sup>+</sup> – 126 mmol/L, Ca<sup>+</sup> – 2.56 mmol/L, Cl<sup>-</sup> – 100.0 mmol/L, aspartate aminotransferase – 38, C-reactive protein – 24 mg/L, glucose – 16.3 mmol/L.

Chest X-ray: multiple focal shadows in both lungs, sinuses are clear.

Established clinical diagnosis: cystic fibrosis with pancreatic insufficiency, severe course, exacerbation period. Bronchiectasis in both lungs. Chronic respiratory failure, grade II. Chronic colonization with *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus*. Cystic fibrosis-related diabetes, optimal glycemic profile. Secondary pulmonary hypertension, grade II. Heart failure, stage IIA. Delayed physical development. Somatogenic subnanism. Thoracic spine kyphosis. Bodyweight deficiency.

The patient was prescribed treatment according to the protocol, but her condition progressively worsened to ASA class III. It was decided to perform bronchoscopy after stabilizing the child's condition. Due to worsening respiratory failure and oxygen saturation dropping to 70%, the child was intubated and placed on mechanical

ventilation using a «Hamilton C3» ventilator in PSIMV mode. A large amount of purulent, viscous, brown sputum was suctioned from the trachea.

Despite the treatment provided, the child's condition rapidly deteriorated due to the development of multiple organ failure and worsening respiratory failure, and the child passed away.

Results of the Pathological Examination. The lumen of the upper respiratory tract is filled with thick yellow mucus. The lungs are enlarged, firm to the touch, and dark reddish-brown in color, with a granular appearance on sectioning. A thick green pus is secreted from the small bronchi. Retrospective microscopic examination shows: exudate in the alveolar lumen consisting of neutrophilic granulocytes mixed with mucus; disruption of the alveolar septa structure; hemorrhages in the respiratory parenchyma; bronchi filled with dense eosinophilic homogeneous masses; congestion of the mucosal vessels; atelectasis of lung tissue (fig. 1).

The pancreas, macroscopically, appeared as a fibrous cord, with the parenchyma indistinguishable. Microscopically, the pancreatic tissue revealed isolated Langerhans islets amidst diffuse fibrous tissue proliferation. Cystically dilated interlobular and intralobular ducts, lined with cuboidal epithelium, are filled with dense eosinophilic homogeneous masses. The walls of these ducts are partially destroyed. The walls of blood vessels are thickened due to fibrosis; the acini of the gland are absent in most histological sections. Venous vessels are congested (fig. 2a). The epithelium of the Langerhans islets shows hydropic dystrophy (fig. 2b).

The liver is enlarged in size, with a smooth capsule. The parenchyma has a firm-elastic consistency, dark brown color, is homogeneous, and congested. Microscopic examination reveals: congestion of the sinusoids and central veins; mixed type of fatty degeneration of hepatocytes, predominantly in the third zone of the hepatic lobule, and lobular disorganization.

The content of the small and large intestines is minimal and corresponds to their anatomical sections. The mucosa is corrugated and pale pink. Microscopic findings include desquamation of the epithelium in the distal parts of the intestinal crypts; leukocytic inflammatory infiltration of the lamina propria tissue together with the crypts, and congestion. There is an absence of acini in the submucosal base of the intestinal crypts and proliferation

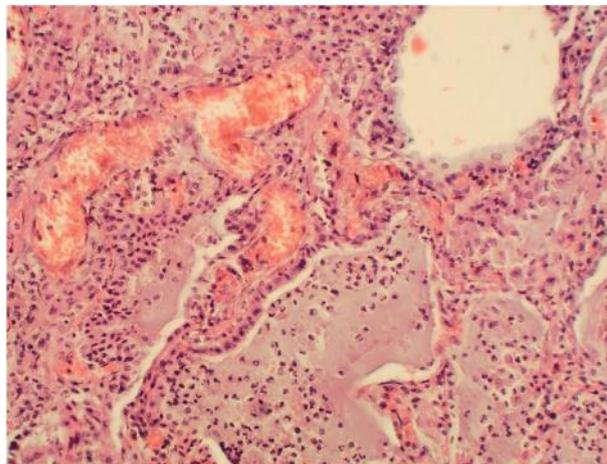


Figure 1 – Pulmonary complications in cystic fibrosis. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification:  $\times 100$ .

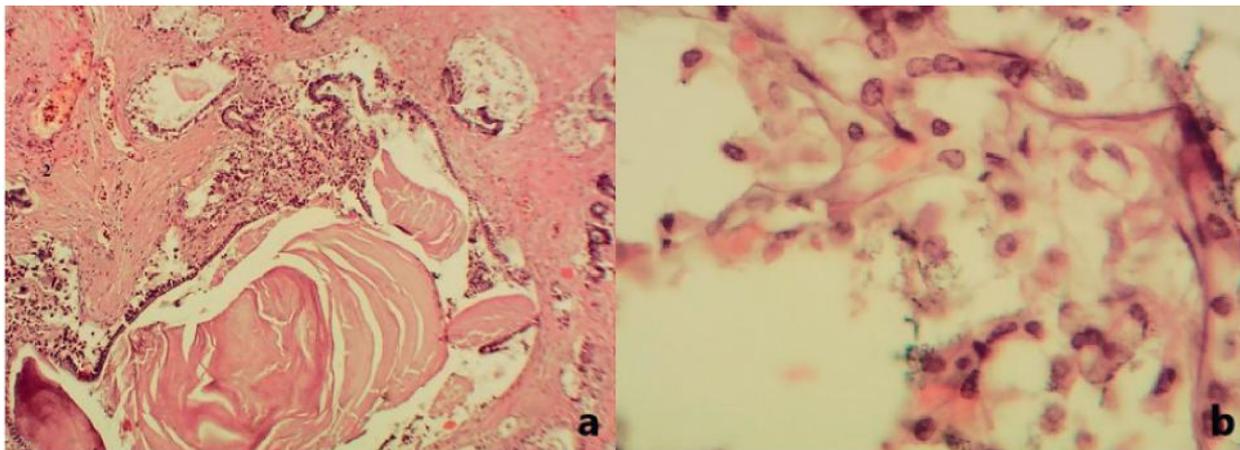


Figure 2 – Pathomorphological changes in the pancreas in cystic fibrosis: a – cystic fibrosis of the pancreas (magnification:  $\times 40$ ); b – islet apparatus of the pancreas in cystic fibrosis (magnification:  $\times 400$ ). Staining: hematoxylin and eosin.

of fatty tissue in this area. Arteries have thickened walls, arterioles are hyalinized; the histological structure of the muscular layer is preserved.

The heart is correctly formed, with dimensions of  $8 \times 6.5 \times 4$  cm and weighs 60 g. The major vessels arise from their respective chambers. The epicardium is thin and smooth. The right ventricular cavity contains dark red blood clots. The endocardium, heart valves, and vascular walls are thin and smooth. The myocardium appears pink, elastic, and homogeneous on dissection. The thickness of the left ventricular wall is 0.8 cm, and the right ventricular wall is 0.2 cm. The width of the pulmonary artery at the valve level is 4.8 cm, and the aorta is 4.5 cm. The coronary vessels are thin-walled.

Microscopic findings: venous congestion, perivascular edema, focal fragmentation of cardiomyocytes

#### Discussion of the research results.

The first documented mention of cystic fibrosis – a disease that mysteriously claims the lives of children – was published in 1955 by Dr. Dorothy Anderson. In the same year, Doris Tulcin and Winn Sharpless founded the Cystic Fibrosis Foundation. Later, in 1989, with the support of the Foundation, the defective gene responsible for cystic fibrosis, the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), and its protein product were identified, laying the groundwork for understanding the primary cause of the disease [6].

The development of the disease in a child is associated with the presence of a mutated gene in both parents or when both parents are affected by CF. The genetic basis of the disease involves mutations on the seventh chromosome, specifically the CFTR gene (7q31.2), caused by the deletion of its genetic material, leading to a deficiency in phenylalanine molecules and a loss of sensitivity to control by cyclic AMP [3, 6, 7, 8]. To date, up to 2000 variants of this gene mutation have been verified. Common CFTR gene alleles and geographically specific ones have been identified: the F508del trans-allele is prevalent in Western Ukraine (causing the classic form of CF with high chloride (Cl<sup>-</sup>) concentration in sweat) [9]; A1006E-pwCF is found in Mediterranean regions of Spain and Italy (a form of CF predominantly affecting the pancreas with a milder progression) [10]; p.Gly473GlufsX54 is dominant in Saudi Arabia; p.Phe508del is found in Latin America [11], among others. The formation of stable mutation variants with geographical specificity is attributed to consanguinity [9, 10, 12].

Important diagnostic methods include complete sequencing of the CFTR gene. The discovery of numerous mutation variants associated with deletions of chromosome or DNA regions, exons, and introns has led to the implementation of various molecular-level treatments and the development of new therapeutic technologies [3, 11, 13, 14, 15]. Additionally, the multiplex allele-specific PCR method is used to detect gene mutations using allele-specific primers—starting points for DNA replication with multiple amplification of a specific fragment. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) testing can reveal copy number variations in the examined genomic region [16].

Geographical specificity of disease-causing alleles in CF is utilized to identify mutations specific to certain sensitive populations. For instance, the 2184insA mutation, found in the western regions of Ukraine, is also prevalent in the northeastern regions of Hungary, hence the name «Hungarian mutation.» Diagnostic testing is recommended for more than 75% of infants worldwide by the age of 2 [17].

In the absence of mutations, genetic information is implemented through the synthesis of proteins that are components of CFTR ion channels in the membranes of secretory epithelial cells. In the gland, secretion begins with acinar epithelium. Along with Na<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-K<sup>+</sup> transporters (K<sup>+</sup> cations return to the cytoplasm) and apically located Cl<sup>-</sup> channels (Cl<sup>-</sup> anions are transported to the apical surface of the cell), a negative transmembrane electrical potential is created. This facilitates the passive removal of H<sub>2</sub>O and Na<sup>+</sup> cations, which join the components of the secretion within the acinus of the gland. The secretion formed has physical and chemical properties that allow it to pass through the duct system and perform its specific function. The epithelium of the intralobular ducts possesses a Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> symporter that performs the reverse function. In the pancreas, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ions are exchanged for Cl<sup>-</sup> in the secretion, increasing its osmolarity and attracting H<sub>2</sub>O and Na<sup>+</sup>, thus maintaining its alkaline environment. Cl<sup>-</sup> returning to the cell cytoplasm is facilitated by ORCC-type (Onward Rectifying Cl<sup>-</sup> Channel) and CFTR membrane channels. Additionally, the protein encoded by the CFTR gene ensures intracellular and extracellular water-electrolyte balance by influencing the epithelial Na<sup>+</sup> transporter channel and is affected by Ca-dependent kinases. The function of CFTR channels is regulated by

phosphorylation and cAMP-dependent phosphokinases [5, 6].

In the pancreas, CFTR-type channels open for Cl<sup>-</sup> ions under the influence of secretin. The molecular structure and function of CFTR channels determine their function regardless of localization. The epithelium, whose secretory function is supported by CFTR channels, is part of the exocrine glands of the respiratory tract, stomach, intestines, and other organs. The exit of negatively charged Cl<sup>-</sup> and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ions to the extracellular space and the entry of Na<sup>+</sup> cations into the cell cytoplasm increase the osmolarity of the secretion and attract H<sub>2</sub>O [6, 7].

A genetically-induced dysfunction of CFTR channels results in the blockage of transmembrane movement of Cl<sup>-</sup> anions in the secretory epithelium. This leads to changes in the physical and chemical properties of the secretion, such as increased viscosity, and impairs the gland's drainage function. These changes are due to the failure to open the channel's lumen for Cl<sup>-</sup> and are associated with disrupted phosphorylation in the defective CFTR molecule under the initiating effect of protein kinase A. As a result, Cl<sup>-</sup> and water molecules accumulate in the epithelial cytoplasm, disrupting the secretion's fluid saturation. Additionally, in the epithelial cells of the intralobular ducts, the process of transmembrane Cl<sup>-</sup> transport to the epithelial cytoplasm in exchange for HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> is blocked. This disorder leads to a decrease in the secretion's alkaline properties. The stagnation and accumulation of secretion cause cystic dilation of acini and ducts, hypoxia of surrounding tissue, and the development of connective tissue fibrosis. Stagnation of glandular secretion is accompanied by bacterial flora activation and inflammation development [6, 11].

The universality of the fluid transport mechanism and the systematic arrangement of CFTR channels lead to a similar molecular mechanism of pathology development in target organs, disrupting their secretory function, while its specificity affects the particularities of pathomorphological changes. For instance, in the intestines, there is over-distension of the wall due to obstruction, leading to the development of malabsorption syndrome; in the bronchial tree – obstructive changes and inflammation; in the liver – impaired bile excretion and cirrhosis; in the pancreas – impaired exocrine function and diabetes mellitus.

Data also exist on cardiovascular system involvement in CF patients, which is caused by the complex impact on the heart muscle and the presence of an isoform of the CFTR protein in the sarcolemma of ventricular cardiomyocytes [5].

The most common and life-threatening form of CF is pulmonary. This is due to the impairment of mucociliary clearance, dehydration of the bronchial mucosa surface, stagnation of viscous mucus, obstruction of the airways, and activation of infection [18].

Suspensions of CF arise with increased sweating and elevated levels of Cl<sup>-</sup> in sweat secretions (a criterion is a level  $\geq 30$ -60 mmol/L) [9, 14, 18]. In 50-70% of fetuses, increased echogenicity of the intestine may be detected by ultrasound, which is associated with changes in the consistency of meconium due to impaired digestion, specifically of lipids, caused by impaired pancreatic secretory function. Insufficient exocrine function of the organ also leads to steatorrhea as a result of impaired absorption of fats and fat-soluble vitamins

[11]. Confirmation of exocrine pancreatic insufficiency is through the analysis of fecal elastase-1 [9].

Genetic disorders, specifically the 2184insA mutation, are associated with increased susceptibility to infections: *P. aeruginosa* and *S. aureus*, and less so to *H. influenzae* [9].

A significant aspect in various clinical forms of cystic fibrosis is the alteration of inflammatory nature, activation of reactive oxygen species (ROS) – products of neutrophil granulocytes, which cause a destructive effect on pathogenic flora and also activate survival pathways of the secretory epithelium in this disease [19, 20, 21]. The consequences of impaired tissue regeneration include fibrotic changes, which underlie the irreversible aggressive impact of cystic fibrosis on the human body and the development of fatal organ failure.

The main treatment approaches for CF include gene correction, transcript and protein modulation (CFTR modulators), and stimulation of alternative ion transport pathways [4]. Oxygenation plays a crucial role in overcoming the critical effects of mucociliary dysfunction in the pulmonary form of CF [4, 6, 11].

This clinical case is related to the short duration of the patient's stay (2 days), due to the progressive deterioration of her condition. The inflammatory process in the lung alveoli (bacterial pneumonia) impaired the gas exchange function of the organ at the alveolar level, causing severe pulmonary acidosis (due to impaired carbon dioxide removal during respiration (hypercapnia)). The compensatory factor in the buffer system was bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), which increased in the patient's peripheral blood.

Clinically, tachypnea and tachycardia were observed without signs of arrhythmia; involvement of accessory muscles in breathing; auscultation revealed diminished breath sounds, and dry and moist fine crackles in the lungs.

The aforementioned signs indicate a pulmonary type of terminal condition that developed in the patient and caused acute respiratory failure, which was the direct cause of death.

The development of the terminal condition was based on parenchymal pneumonia against a background of airway obstruction by mucus, atelectasis in a patient with CF.

The manifestation of insufficient pancreatic function, which underlies digestive disturbances in the intestine and changes in metabolic processes due to the atrophy of the islet apparatus, includes clinically diagnosed delayed physical development of the child, somatogenic dwarfism, thoracic kyphosis, and weight deficiency.  $\alpha$ -Amylase and lipase are produced in an activated state, and thus, in the event of secretory stasis, can cause damage to the duct wall of the gland. The disruption of bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) flow into the secretions in the intralobular ducts impedes the maintenance of their pH at a level optimal for enzyme activation. This also worsens the neutralizing effect on HCl of the gastric chyme by pancreatic secretions in the duodenum, with a risk of developing ulcerative defects. Insulin deficiency underlies the development of diabetes mellitus, which was present in the patient and required insulin replacement therapy.

The manifestation of CF in the respiratory system includes disturbances in the hydration and drainage of secretions from the glands of the terminal bronchi and

bronchioles, with the molecular mechanism associated with the morpho-functional pathology of CFTR channels in the epithelial cells of bronchial glands. The impairment of the drainage function, combined with the acidification of the secretions, creates favorable conditions for microorganisms. The disruption of mucociliary clearance, which physiologically underpins the removal of environmental dust and cells to be disposed of from the respiratory tract, promotes the activation of pathogenic and opportunistic microflora, leading to intoxication and damaging effects on the respiratory tissue, as indicated by other researchers [7, 18, 22].

The aforementioned events cause alteration changes in the terminal bronchi, an inflammatory reaction that has become aggressive, leading to pneumonia.

The prolonged course of these changes results in fibrosis and atelectatic changes in lung tissue, impairing its respiratory function. This, in turn, has a generalized impact on the child's body in the form of chronic hypoxia. Clinical symptoms of the latter include the presence of «clubbed fingers» and «watch-glass» appearance in the upper limbs of the patient.

Neutrophilic exudate in the alveolar lumen, along with bacterial toxins, are damaging factors for the respiratory parenchyma of the lungs. They led to progressive disruption of the lung buffer system with CO<sub>2</sub> accumulation in peripheral blood, a critical shift in the body's acid-base balance towards acidosis, development of seizures, and loss of consciousness.

Atelectatic changes in lung tissue and fibrosis, as complications of the pulmonary manifestation of cystic fibrosis, increased the load on the right side of the heart and venous congestion in the inferior vena cava and,

correspondingly, in the central veins of the liver lobules. Hypoxic alteration of hepatocytes around these veins resulted in their fatty degeneration and disruption of the lobular architecture.

Pathohistological changes in the wall of the small intestine, such as dystrophy and necrobiosis of the mucus-secreting epithelium of the acini in the submucosal glands, were consequences of defects in CFTR channels in the cytoplasmic membrane of cells. In response, an inflammatory reaction occurred with the formation of reactive oxygen species, leading to the failure of the regenerative function of the epithelial cells of the glandular structures of the organ. As a result, hyalinization of arteriolar walls, fibrosis of arteries occurred, contributing to the development of chronic hypoxia and local replacement of intestinal parenchyma with fatty tissue. This results in impaired digestive function of the intestine.

#### Conclusions.

Multiorgan failure in cystic fibrosis is linked to the unity of the mechanism regulating the electrolyte and mineral composition of secretions in target organ glands, with a single gene-CFTR, located on chromosome 7, and its variant mutations being indirectly involved. CFTR channels in cell membranes, associated with the development of cystic fibrosis, are organ non-specific, localized in epithelial intra-acinar ducts, and are involved in the hydration of secretions and their buffering properties.

#### Prospects for further research.

Further study of the clinical and morphological manifestations and pathogenesis of cystic fibrosis will allow us to improve the methods of treatment of this disease.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-600-610

УДК 616.43-098.9-06-07

<sup>1</sup>Ніколенко Д. Є., <sup>1</sup>Прилуцький О. К., <sup>1</sup>Филенко Б. М., <sup>2</sup>Дяченко Л. В.,

<sup>1</sup>Прилуцька Н. О., <sup>1</sup>Старченко І. І., <sup>1</sup>Ройко Н. В., <sup>1</sup>Проскурня С. А.

### МУКОВІСЦИДОЗ У СВІТЛІ СУЧАСНИХ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЯГНЕНЬ (КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД)

<sup>1</sup>Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

<sup>2</sup>Полтавське обласне патологоанатомічне бюро (м. Полтава, Україна)

[b.fylenko@pdmu.edu.ua](mailto:b.fylenko@pdmu.edu.ua)

*В основі розвитку муковісцидозу лежить спадкова патологія універсальної молекулярної структури каналів CFTR в мембранах залозистого епітелію. Різноманітність системних проявів захворювання вимагає комплексного діагностичного підходу. Метою проведеного дослідження є покращення діагностики муковісцидозу шляхом ретроспективного клініко-патоморфологічного дослідження летального випадку захворювання та висвітлення сучасних наукових знань про патогенез захворювання на молекулярному рівні. Проведено огляд літератури з даної патології, ретроспективний аналіз протоколу розтину та мікроскопічних препаратів внутрішніх органів, забарвлених гематоксилином та еозином, померлої 10-річної дитини, яка страждала на муковісцидоз з панкреатичною недостатністю. Було встановлено, що причиною смерті в цьому клінічному випадку став легеневий ацидоз. Легеневий ацидоз виник внаслідок порушення газообміну на альвеолярному рівні, спричиненого бактеріальною пневмонією. Вторинні зміни в острівцевому апараті підшлункової залози призвели до розвитку цукрового діабету. Дефект CFTR-каналів у залозах стінки тонкої кишки призвів до порушення травної та регенеративної функції. Спостерігалось вогнищеве заміщення паренхіми жировою тканиною, артеріолярний гіаліноз, фіброз стінок артерій.*

**Ключові слова:** муковісцидоз, CFTR-канал, легеневий ацидоз, фіброз та кіста підшлункової залози.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри анатомії з клінічною анатомією та оператив-

ною хірургією «Патогенетичні механізми постстресових розладів в умовах екзогенних впливів і факторів воєнного часу та пошук методів їх корекції». Номер державної реєстрації 0124U003313.

**Вступ.**

Діагностика пухлинної та непухлинної патології, що загрожують життю – актуальне завдання медицини загалом та педіатрії зокрема для попередження смертності в дитячому віці [1, 2]. Однією з таких патологій є муковісцидоз (МВ), або кістозний фіброз.

МВ широко розповсюджений на континентах без суттєвої расової кореляції. Найчастіше муковісцидоз зустрічається в північній Європі, північній Америці, Австралії, де приблизно 1 з 20 людей є носієм генетичної патології МВ, а 1 з 3500-5000 новонароджений страждає від її проявів [3, 4].

Як відомо, МВ є генетично-обумовленим захворюванням з аутосомно-рецесивним механізмом успадкуванням. Передача здійснюється від батька-носія мутованого гену, що кодує білок у складі CFTR-каналів мембран клітин, викликаючи порушення трансмембранного проведення води та електролітів. Захворювання змінює фізико-хімічні властивості секрету клітин, приводить до розладу дренажної функції ураженого органу [5, 6]. Механічний тиск кістозно-розширених залоз із слизом на кровоносні судини погіршує оксигенацію тканини, викликаючи її альтерацію та запальний процес, індукує розвиток фіброзу, порушує специфічну функцію органу. Універсальність молекулярної структури хлорних каналів, що зазнали структурних змін, є причиною системного характеру розповсюдження даної патології в організмі людини. Легенева недостатність, розлади функції шлунково-кишкового тракту, навіть серцевого м'язу – причина летальності серед пацієнтів дитячого віку.

З метою попередження летальних випадків в дитячому віці доцільним стало застосування широкого спектру діагностичних заходів і насамперед генетичної консультації при плануванні сім'ї, скринінг дітей з групи ризику, клінічні методи діагностики. Надсучасна тактика попередження муковісцидозу та ведення пацієнтів, ставить нові завдання – не лише подовження життєздатності людини, а й планування його власної сім'ї в майбутньому.

**Мета дослідження.**

Провести ретроспективний аналіз летального випадку внаслідок тубулопатії спадкового характеру, що мала місце у пацієнтки дитячого віку, та пов'язана з дисфункцією іонних каналів клітинної мембрани.

**Об'єкт і методи дослідження.**

Було використано такі методи:

1) ретроспективний аналіз протоколу розтину померлої хворої від муковісцидозу з панкреатичною недостатністю;

2) ретроспективний аналіз мікропрепаратів внутрішніх органів товщиною 5 мкм після застосування оглядової мікроскопії гістологічних зрізів, пофарбованих гематоксиліном та еозином.

**Результати дослідження.**

Дитина жіночої статі 10 років, що мешкала з батьками в сільській місцевості, поступила за направленням районної лікарні до відділення анестезіології та інтенсивної терапії міської дитячої лікарні з діагнозом: «Муковісцидоз з панкреатичною недостатністю, важкий перебіг, період загострення. Затримка фізичного розвитку». Доставлена бригадою швидкої допомоги на кисневій підтримці. З анамнезу захворювання: дитина захворіла 10 днів тому, коли з'явилась гіпертермія до 39°C, задуха, що наростала. Після звернення до лікаря, призначено дексаметазон, еуфілін. На момент госпіталізації: температура – 36,8°C, ЧСС – 145/хв., АТ –

110/70 мм.рт.ст. SpO<sub>2</sub> – 90%, ЧДР – 26-28/хв. Виконано мазок з носоглотки на SARS-CoV-2 – результат негативний. Первинний огляд лікаря-анестезіолога: скарги на момент огляду – задуха, кашель з густим мокротинням.

Дитина притомна, млява, доступна вербальному контакту. Шкіра та слизові покриви блідого кольору, тургор збережений, набряки відсутні. Відмічається деформація пальців обох рук за типом «барабаних паличок» та зміна нігтів за типом «годинникові скельця». Аксиллярна температура підвищена – 37,6-38,2 °C. Дихання самостійне, дівчинка кисневозалежна, зберігається тахіпноє, відмічаються втягнення міжреберних проміжків та участь допоміжної мускулатури в акті дихання. Відмічається кашель з виділенням густого мокротиння коричневого кольору. Проводилась інгаляція зволеним киснем через носові канюлі, ЧДР – 48-50 за хв. SpO<sub>2</sub> – 84-87%. Аускультативно: над легеньми дихання жорстке, різко ослаблене над нижніми відділами правої легені, вислуховуються вологі великопухирцеві та провідні хрипи. Того ж дня ввечері при наростанні явищ дихальної недостатності, дитині проводиться респіраторна підтримка апаратом «Hamilton C3». Гемодинаміка стабільна, серцеві тони приглушені, ритмічні, ЧСС – 167-180 за 1 хв., АТ – 148/92 мм.рт.ст, з тенденцією до гіпертензії. Ентерально вигодовування засвоює, блювоти не було. Діурез збережений, сеча концентрована.

Данні лабораторного обстеження.

1) Загальний аналіз крові: Hb – 128 г/л, еритроцити – 5,15×10<sup>12</sup>, тромбоцити – 667 тис/куб.мм., лейкоцити – 31,7×10<sup>9</sup>, ШОЕ – 22 мм/год., паличко ядерні нейтрофіли – 13%, сегментоядерні нейтрофіли – 75%, лімфоцити – 10%, моноцити – 2%.

2) Загальний аналіз сечі: колір – світло-жовтий, питома вага – 1014, білок – 0,02 г/л, глюкоза – 2 ммоль/л, кетони – +++, еритроцити – 0-1 клітин/мкл, лейкоцити – 2-3 клітин/мкл.

3) Біохімічний аналіз крові: pH-7,45; PCO<sub>2</sub> – 44 мм.рт.ст; HCO<sub>3</sub> – 31,2 ммоль/л, BEB-6,2, сечовина – 4,3 ммоль/л, креатинін – 56,0 мкмоль/л, загальний білок – 10,9 г/л, K<sup>+</sup> – 4,82 ммоль/л, Na<sup>+</sup> – 126 ммоль/л, Ca<sup>+</sup> – 2,56 ммоль/л, Cl<sup>-</sup> – 100,0 ммоль/л, аспартатамінотрансфераза – 38, С-реактивний білок – 24 мг/л, глюкоза – 16,3 ммоль/л.

Рентгенограма органів грудної клітки: численні вогнищеві тіні обох легень, синуси вільні.

Встановлений клінічний діагноз: Муковісцидоз з панкреатичною недостатністю, тяжкий перебіг, період загострення. Бронхоектатична хвороба. Бронхоектази обох легень. Хронічна дихальна недостатність II ступеня. Хронічна колонізація синегнійної палички та стафілококу. Цукровий діабет, пов'язаний з муковісцидозом, оптимальний глікемічний профіль. Вторинна легенева гіпертезія II ст. Серцева недостатність II А. Відставання фізичного розвитку. Субнанізм соматогенний. Кіфоз грудного відділу хребта. Дефіцит ваги тіла.

Пацієнтці було призначено лікування відповідно до протоколу проте її стан прогресивно погіршувався до статусу, що відповідає класу ASA III. Було вирішено провести бронхоскопію після стабілізації стану дитини. У зв'язку із наростанням дихальної недостатності, сатурацією до 70%, дитина заінтубована та переведена на штучну вентиляцію легень апаратом «Hamilton C3» в режимі PSIMV. З трахеї санувалася велика кількість гнійного в'язкого мокротиння бурого кольору.

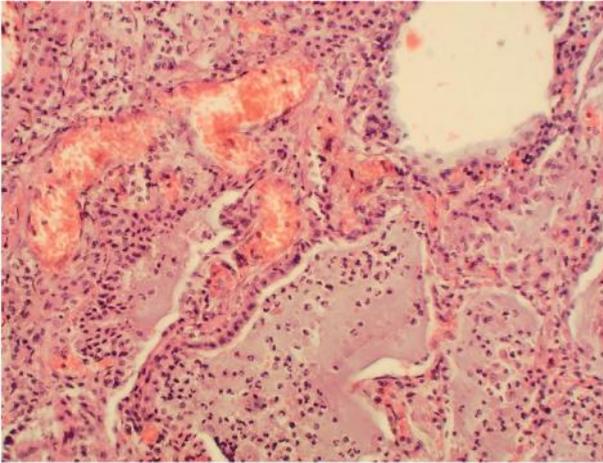


Рисунок 1 – Легеневі ускладнення при муковісцидозі. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Збільшення:  $\times 100$ .

Незважаючи на проведене лікування, стан дитини різко погіршився за рахунок розвитку синдрому поліорганної недостатності та посилення дихальної недостатності і дитина померла.

Результати патологоанатомічного дослідження. Просвіт верхніх дихальних шляхів заповнений густим жовтим слизом. Легені збільшені, на дотик щільні, темно-вишневого кольору, поверхня розтину зерниста, з дрібних бронхів виділяється густий зелений гній. Дані ретроспективного мікроскопічного дослідження: екссудат у просвіті альвеол, що складався з нейтрофільних гранулоцитів з домішкою слизу; порушення структури альвеолярних перетинок; крововиливи в респіраторну паренхіму; бронхи заповнені густими еозинофільними гомогенними масами, повнокров'я судин слизової оболонки; ателектази легеневої тканини (рис. 1).

Підшлункова залоза макроскопічно мала вигляд фіброзного тяжа, паренхіма не розрізнялась. Мікроскопічно в тканині підшлункової залози виявлено поодинокі острівці Лангерганса серед дифузного розростання фіброзної тканини. Також зустрічаються кістозно-розширені міжчасточкові та внутрішньочасточкові протоки, вистелені кубічним епітелієм, заповнені густими еозинофільними гомогенними масам. Стінка останніх частково зруйнована. Стінки кровоносних судин потовщені за рахунок фіброзу; ациноси залози на більшості гістологічних зрізах відсутні. Венозні судини повнокровні (рис. 2a). Епітелій острівців Лангерганса в стані гідропічної дистрофії (рис. 2b).

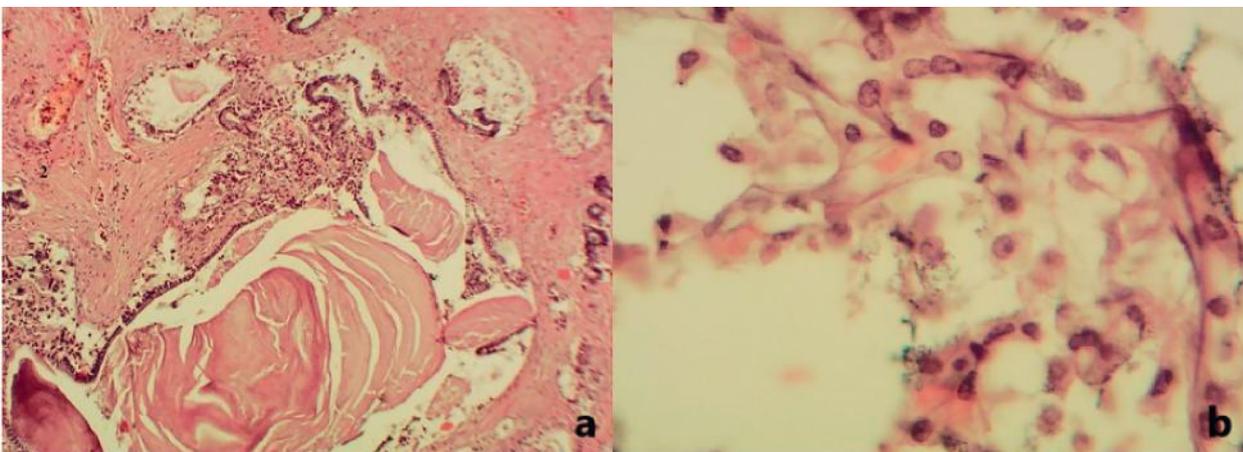


Рисунок 2 – Патоморфологічні зміни підшлункової залози при муковісцидозі: а – муковісцидоз підшлункової залози (збільшення  $\times 40$ ); б – острівцевий апарат підшлункової залози при муковісцидозі (збільшення  $\times 400$ ). Забарвлення: гематоксилін та еозин.

Печінка розмірами збільшена, капсула гладка, паренхіма щільно-еластичної консистенції, темно-коричневого кольору, однорідна, повнокровна. При мікроскопічному дослідженні: повнокров'я синусоїдів і центральних вен; змішаний тип жирової дистрофії гепатоцитів переважно третьої зони печінкової часточки, балочна дисконфлексія.

Вміст тонкого і товстого кишечника незначний, відповідає його анатомічним відділам, слизова оболонка складчаста, блідо-рожевого кольору. Мікроскопічно виявляється десквамація епітелію дистальних відділів кишкових крипт; лейкоцитарна запальна інфільтрація тканини власної пластинки слизової оболонки разом із криптами, її повнокров'я. Відсутність ацинусів кишкових крипт підслизової основи та розростання в ній жирової тканини, артерії мають потовщену стінку, артеріоли – гіалінізовані; гістологічна будова м'язового шару збережена.

Серце сформовано правильно, розмірами:  $8 \times 6,5 \times 4$  см, вагою – 60 г. Магістральні судини відходять від відповідних порожнин. Епікард тонкий, гладкий. Порожнина правого шлуночка містить темно-червоні згортки крові. Ендокард, клапани серця і судин тонкі, гладкі. Міокард на розтині рожевого кольору, пружний, однорідний. Товщина стінки лівого шлуночка – 0,8 см, правого – 0,2 см, ширина легеневої артерії на рівні клапанів – 4,8 см, аорти – 4,5 см. Коронарні судини тонкостінні.

Мікроскопічно: венозне повнокров'я; периваскулярний набряк; осередки фрагментації кардіоміоцитів.

#### Обговорення результатів дослідження.

Вперше в історії згадка про муковісцидоз – хворобу, яка загадковим шляхом забирає життя дітей була опублікована в 1955 році доктором медицини Дороті Андерсон. В тому ж році, Доріс Тутьцин та Уїнн Шарпліс заснували Фонд боротьби з муковісцидозом. Згодом, у 1989 році, за підтримки Фонду встановлено дефектний ген Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) кістозного фіброзу, та його білковий продукт, що стало підґрунтям розуміння основної причини захворювання [6].

Розвиток хвороби у дитини пов'язаний з носійством мутованого гену обома батьками, або коли обидва хворіють на МВ. Генетичною основою захворювання є мутація в сьомій хромосомі, а саме CFTR-гені (7q31.2), що обумовлено делецією його генетичного матеріалу, викликаючи дефіцит молекул фенілалані-

ну та втрату чутливості до контролю з боку циклічної АМФ [3, 6, 7, 8]. Верифіковано до 2000 варіантів мутацій даного гену. Встановлено загальні алелі гену-CFTR та географічно-специфічні: транс-алель F508del – західна Україна (обумовлює класичну форму МВ з високою концентрацією хлоридів ( $\text{Cl}^-$ ) у поті) [9]; A1006E-rwCF – середньоземноморські райони Іспанії та Італії (форма МВ з переважним ураженням підшлункової залози, легкий перебіг) [110]; p.Gly473GluFSX54 домінує в Саудівській Аравії; p.Phe508del – Латинській Америці [111], та інші. Формування стійких варіантів мутації гену з географічною специфічністю обумовлено спорідненими шлюбами [9, 10, 12].

Важливим методом діагностики є повне секвенування гену CFTR. Відкриття численних варіантів його мутацій, пов'язаних з делецією частини хромосоми або ДНК, екзонів та інтронів, спонукає до впровадження різних варіантів лікування на молекулярному рівні і розробки нових терапевтичних технологій [3, 11, 13, 14, 15]. Також застосовується мультиплексний алель-специфічний ПЦР метод – виявлення мутацій гену з використанням алельспецифічних праймерів – початкових пунктів реплікації ДНК з багаторазовим подвоєнням визначеного фрагменту. Мультиплексна лігазозалежна ампліфікація (MLPA тест) дозволяє виявити розбіжності в кількості копій в досліджуваній ділянці геному [16].

Географічну специфічність хворобо-утворюючих алелей при МВ використовують для виявлення мутацій специфічних для окремих чутливих популяцій. Так мутація 2184insA, що виявлена в західних регіонах України розповсюджена і на північно-східні території Угорщини, звідки й назва – угорська мутація. Діагностичному тестуванню в віці до 2 років підлягає >75% малюків в усьому світі [17].

За відсутності мутацій, реалізація генетичної інформації відбувається через синтез протеїнів, що входять до складу іонних CFTR-каналів мембрани секреторних епітеліальних клітин. В залозі виведення секрету розпочинається з ацинарного епітелію. Разом з  $\text{Na}^+$ -2 $\text{Cl}^-$ - $\text{K}^+$ -переносниками (катіони  $\text{K}^+$  повертаються до цитоплазми), та через апікально-розташовані клітинні  $\text{Cl}^-$  канали (аніони  $\text{Cl}^-$  транспортуються до апікальної поверхні клітини назовні), утворюючи від'ємний трансмембранний електричний потенціал. Останнє сприяє пасивному виведенню  $\text{H}_2\text{O}$  та катіонів  $\text{Na}^+$  які приєднуються до компонентів секрету у просвіті ацинусу залози. Утворюється секрет, чий фізико-хімічні властивості, дозволяють здійснювати його пасаж по протоковій системі та обумовлювати її специфічну функцію. Епітелію внутрішньочасткових проток властивий сімпорт  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , що виконує зворотну функцію. Так, в підшлунковій залозі іони  $\text{HCO}_3^-$  в обмін на  $\text{Cl}^-$  входять до складу секрету, збільшуючи його осмолярність та приєднуючи до себе  $\text{H}_2\text{O}$  та  $\text{Na}^+$ , таким чином забезпечується його лужне середовище. Повертання  $\text{Cl}^-$  до цитоплазми клітини забезпечують мембранні канали ORCC-типу (Onward Rectifying  $\text{Cl}^-$  Channel) та CFTR. Крім того білок, кодований CFTR-геном, забезпечує внутрішньо- та позаклітинний водно-електролітний баланс шляхом впливу на епітеліальний канал-транспорт  $\text{Na}^+$  та зазнає впливу Са-залежних кіназ. Функція CFTR-каналів регульована фосфорилуванням та цАМФ-залежними фосфокіназами [5, 6].

В підшлунковій залозі CFTR-тип каналів відкривається іонам  $\text{Cl}^-$  під впливом секретину. Молекулярна структура та функція CFTR-каналів обумовлює їх функ-

цію незалежно від локалізації. Епітелій, чия секреторна функція забезпечується CFTR-каналами, входить до складу екзокринних залоз дихальних шляхів, шлунку, кишечника та інших органів. Вихід негативно заряджених іонів  $\text{Cl}^-$  та  $\text{HCO}_3^-$  до позаклітинного простору та вхід катіонів  $\text{Na}^+$  до цитоплазми клітини збільшують осмолярність секрету та притягує до нього  $\text{H}_2\text{O}$  [6, 7].

Наслідком генетично-обумовленого розладу функції CFTR-каналів є блокування трансмембранного переміщення аніонів  $\text{Cl}^-$  в секреторному епітелії. Останнє приводить до зміни фізико-хімічних властивостей секрету у вигляді підвищення його в'язкості і порушує дренажну функцію залози. Вищезазначені зміни обумовлені невідкриттям просвіту каналу для  $\text{Cl}^-$  та пов'язані з порушенням фосфорилування в неповноцінній CFTR-молекулі під ініціюючим впливом протеїнкінази А. Наслідок – затримка  $\text{Cl}^-$ , молекул води в цитоплазмі епітелію, порушення насичення рідиною секрету. Причому в клітинах епітелію внутрішньочасткової протоки блокується процес трансмембранного транспортування  $\text{Cl}^-$  до цитоплазми епітелію у обмін на вихід  $\text{HCO}_3^-$ . Даний розлад призводить до зниження лужних властивостей секрету. Застій і накопичення секрету спричиняє кістозне розширення ацинусів та проток; гіпоксію тканини навколишнього інтерстицію і розвиток фіброзу сполучної тканини. Застій секрету залоз супроводжується активацією бактеріальної флори, розвитком запалення [6, 11].

Універсальність механізму транспортування рідини та системність розташування CFTR-каналів обумовлюють схожий молекулярний механізм розвитку патології в органах-мішенях, що порушує їх секреторну функцію, а її специфічність впливає на особливості патоморфологічних змін. Так, в кишечнику відбувається переростання його стінки внаслідок непрохідності, розвиток синдрому мальабсорбції; у бронхіальному дереві – обструктивні зміни, запалення; в печінці – порушення виведення жовчі, цироз; в підшлунковій залозі – порушення екзокринної функції, цукровий діабет.

Відомі дані й про ураження серцево-судинної системи у хворих на МВ, що обумовлено комплексним впливом на серцевий м'яз, а також наявністю ізоформи протеїну CFTR в сарколемі кардіоміоцитів шлуночків [5].

Найчастішою і життєво-небезпечною формою МВ є легенева. Остання обумовлена порушенням мукоциліарного кліренсу, зневодненням поверхні слизової оболонки бронхіального дерева, застоєм в'язкого слизу, обструкцією просвіту дихальних шляхів та активацією інфекції [18].

Підозра на МВ виникає при підвищеній пітливості пацієнта та збільшення кількості  $\text{Cl}^-$  в секреті поту (критерієм є показник  $\geq 30$ -60 ммоль/л) [4, 14, 18]. У 50-70% плодів можливе виявлення підвищеної ехогеності кишечника при ультразвуковому дослідженні, що пов'язують зі зміною консистенції меконію внаслідок порушення травлення, а саме ліпідів, спричиненого порушенням секреторної функції підшлункової залози. Недостатність екскреторної функції органу також призводить до жирової діареї, як наслідок порушення всмоктування жирів та жиророзчинних вітамінів [11]. Підтвердженням недостатності екзокринної функції підшлункової залози є аналіз на фекальну еластазу-1 [9].

З розладами на генетичному рівні, а саме з мутацією 2184insA, пов'язують підвищену чутливість

до інфекції: *P. Aeruginosa* та *S. aureus* і менше до *H. Influenzae* [9]. Дана мутація ще відома як венгерська, оскільки поширена в західній Україні та Венгрії.

Велике значення при різних клінічних формах муковісцидозу приділяється альтерації запального характеру, активації реактивних форм кисню  $O_3$  – продукту нейтрофільних гранулоцитів, що викликає руйнівний ефект патогенної флори, а також активує шляхи виживання секреторного епітелію при даному захворюванні [19-21]. Наслідки порушеної регенерації тканини – її фіброзні зміни, які лежать в основі незворотного агресивного впливу муковісцидозу на організм людини та розвитку летальної органної недостатності.

Основні напрямки лікування МВ – корекція гену, транскрипту, білка (модулятори CFTR), стимулювання альтернативних шляхів іонного транспорту [4]. Важлива роль оксигінації для здолання критичних наслідків мукоциліарної дисфункції при легеневої формі МВ [4, 6, 11].

Даний клінічний випадок пов'язаний з короткочасним перебуванням пацієнтки (2 доби), що обумовлено прогресуючим погіршенням її стану. Запальний процес в альвеолах легень (бактеріальна пневмонія) порушив на рівні альвеол газообмінну функцію органу викликавши тяжкий легеневий ацидоз (внаслідок погіршення виведення при диханні вуглекислоти (гіперкапія). Компенсуючим фактором буферної системи слугував бікарбонат  $HCO_3^-$ , зростання якого спостерігалось в периферичній крові пацієнтки.

Клінічно спостерігались тахіпноє та тахікардія без явищ аритмії; участь допоміжної мускулатури в диханні; аускультативно – ослаблене дихання, сухі та вологі дрібнопухирчасті хрипи в легенях.

Вищеперелічені ознаки свідчать про легеневої тип термінального стану, що розвнувся у пацієнтки та викликав гостру дихальну недостатність, яка є безпосередньою причиною смерті.

В основі розвитку термінального стану була паренхіматозна пневмонія на фоні обтурації дихальних шляхів слизом, ателектазів у пацієнта з МВ.

Проявом недостатньої функції підшлункової залози, що лягло в основу порушення травлення в кишечнику та зміни обмінних процесів у зв'язку атрофією острівцевого апарату, є клінічно-діагностовані затримка фізичного розвитку дитини, субналізм соматогенний, кіфоз грудного відділу хребта, дефіцит ваги тіла.  $\alpha$ -амілаза та ліпази утворюються в активованому стані, тому при застої секрету спричиняють пошкодження стінки протоки залози. Порушення надходження бікарбонату  $HCO_3^-$  до секрету у внутрішньодолькових протоках заважає підтримці їх рН значення на рівні, оптимальному для активізації ферментів. Також погіршує нейтралізуючий ефект на HCl шлункового харчового хімусу панкреатичним секретом в цибуліні дванадцятипалої кишки з ризиком розвитку виразкового дефекту. Дефіцит утворення інсуліну лежить в основі розвитку цукрового діабету, якій мав місце у пацієнтки, та потребував замісної терапії інсуліном.

Проявом МВ з боку дихальної системи є порушення гідратації та виведення секрету залоз термінальних бронхів та бронхіол, чий молекулярний механізм пов'язаний з морфо-функціональною патологією CFTR-каналів епітелію бронхіальних залоз. Порушення дренажної функції, що разом з закисленням секрету, створило сприятливі умови для мікроорганізмів.

Порушення функції мукоциліарного кліренсу, який фізіологічно лежить в основі очищення дихальних шляхів від пилу навколишнього середовища, клітин, що підлягають утилізації, сприяв активації патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, розвитку інтоксикації та є фактором пошкоджуючого впливу на тканину респіраторного відділу дихальних шляхів, на що вказують і інші дослідники [7, 18, 22].

Вищезазначені події є причиною альтеративних змін термінальних бронхів, запальної реакції, що набула агресивного характеру з розвитком пневмонії.

Довготривалий перебіг вищезазначених змін – причина розвитку фіброзу та ателектатичних змін легеневої тканини з порушенням її респіраторної функції. Звідси і генералізований вплив на організм дитини у вигляді хронічної гіпоксії. Клінічними симптомами останнього є визначений симптом «барабанних паличок» та «годинникових стекол» пальців верхніх кінцівок пацієнтки.

Нейтрофільний ексудат в просвіті альвеол поряд з бактеріальними токсинами – пошкоджуючі чинники для респіраторної паренхіми легень. Вони привели до прогресуючого порушення легеневої буферної системи з накопиченням  $CO_2$  в периферичній крові, критичного зсуву кислотно-лужного балансу організму у бік його ацидозу, розвитку судом, втрати свідомості.

Ателектатичні зміни легеневої тканини та фіброз, як ускладнення легеневого прояву муковісцидозу, сприяли підвищенню навантаження на праві відділи серця та венозному повнокров'ю в порожнистій вені і, відповідно, в центральних венах печінкових часточок. Гіпоксична альтерація гепатоцитів навколо даних вен завершилась їх жировою дистрофією та порушенням балочної архітектоники.

Патогістологічні зміни стінки тонкої кишки у вигляді дистрофії та некробіозу слизутворюючого епітелію ацинусів залоз підслизового шару, стали наслідком дефекту CFTR-каналів цитоплазматичної мембрани клітин. У відповідь відбувалась запальна реакція з утворенням активних форм кисню, що призвело до неспроможності регенераторної функції епітелію залозистих структур даного органу. Як наслідок – гіаліноз стінок артеріол, фіброз артерій, що сприяло розвитку хронічної гіпоксії і локальному заміщенню паренхіми кишечника на жирову тканину. Наслідком є порушення його травної функції.

#### **Висновки.**

Поліорганна недостатність при муковісцидозі пов'язана з єдністю механізму регулювання електrolітного та мінерального складу секрету в залозах органів-мішенів, в чому опосередковано приймає участь єдиний ген – CFTR, розташований в 7-мій хромосомі та його варіаційні мутації. CFTR-канали мембран клітин, асоційовані з розвитком муковісцидозу, оганонеспецифічні, локалізовані в епітеліальній внутрішньоацинарних проток, задіяні в гідратації секрету та його буферних властивостях.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Подальше вивчення клініко-морфологічних проявів та патогенезу муковісцидозу дозволить удосконалити методи лікування цього захворювання.

## References / Література

- Sovhyria SM, Starchenko II, Vynnyk NI, Filenko BM, Royko NV, Diachenko LV. Suprasellar intracranial mature teratoma in an adolescent: A case report. *Azerbaijan Med. J.* 2021;2:125-130. DOI: [10.34921/amj.2021.2.018](https://doi.org/10.34921/amj.2021.2.018).
- Bubyr LM, Kryuchko TO, Nesina IM, Filenko BM, Pedchenko TO. Endoscopic and morphological characteristics of the upper gastrointestinal tract in children with food hypersensitivity. *Child's Health.* 2021;16(2):145-151.
- Azoicai AN, Lupu A, Trandafir LM, Alexoae MM, Alecsa M, Starcea IM, et al. Cystic fibrosis management in pediatric population- from clinical features to personalized therapy. *Front Pediatr.* 2024;12:1393193. DOI: [10.3389/fped.2024.1393193](https://doi.org/10.3389/fped.2024.1393193).
- Shah PH, Lee JH, Salvi DJ, Rabbani R, Gavini DR, Hamid P. Cardiovascular System Involvement in Cystic Fibrosis. *Cureus.* 2021;13(7):e16723. Available from: <https://www.cureus.com/articles/62735-cardiovascular-system-involvement-in-cystic-fibrosis>.
- Cystic Fibrosis Foundation. Our history. Maryland: Cystic Fibrosis Foundation. Available from: <https://www.cff.org/about-us/our-history>.
- Dransfield M. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: Roles in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(6):631-40. DOI: [10.1164/rccm.202109-2064TR](https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2064TR).
- McDonald CM, Reid EK, Pohl JF, Yuzyuk TK, Padula LM, Vavrina K, et al. Cystic fibrosis and fat malabsorption: Pathophysiology of the cystic fibrosis gastrointestinal tract and the impact of highly effective CFTR modulator therapy. *Nutr Clin Pract.* 2024;39:S57-S77. Available from: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hcp.11122>.
- Makukh H, Křenková P, Tyrkus M, Bober L, Hančárová M, Hnateyko O, et al. A high frequency of the Cystic Fibrosis 2184insA mutation in Western Ukraine: Genotype–phenotype correlations, relevance for newborn screening and genetic testing. *J Cyst Fibros.* 2010;9(5):371-5. DOI: [10.1016/j.jcf.2010.06.001](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.06.001).
- Mondejar-Lopez P, Zolin A, Garcia-Marcos PW, Pastor-Vivero MD, Rosa-Silvestre M, De Asis Sanchez-Martinez F, et al. Geographic distribution and phenotype of European people with cystic fibrosis carrying A1006E mutation. *Respir Med.* 2022;192:106736. DOI: [10.1016/j.rmed.2022.106736](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106736).
- Banjar H, Al-Mogarrri I, Nizami I, Al-Haider S, AlMaghamsi T, Alkaf S, et al. Geographic distribution of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in Saudi Arabia. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2021;8(1):25-8. DOI: [10.1016/j.ijpam.2019.12.002](https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.12.002).
- Lukasziak A, Zajac M. The Distribution and Role of the CFTR Protein in the Intracellular Compartments. *Membranes.* 2021;11(11):804. DOI: [10.3390/membranes11110804](https://doi.org/10.3390/membranes11110804).
- Bardin E, Pranke I, Hinzpeter A, Sermet-Gaudelus I. Traitements de la mucoviscidose: Révolution clinique et nouveaux défis. *médecine/sciences.* 2024;40(3):258-67. DOI: [10.1051/medsci/2024014](https://doi.org/10.1051/medsci/2024014).
- Sheridan MB, Aksit MA, Pagel K, Hetrick K, Shultz-Lutwyche H, Myers B, et al. The clinical utility of sequencing the entirety of CFTR. *J Cyst Fibros.* 2024;23(4):707-715. DOI: [10.1016/j.jcf.2024.04.018](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.04.018).
- Raiaigh KS, Aksit MA, Hetrick K, Pace RG, Ling H, O'Neal W, et al. Complete CFTR gene sequencing in 5,058 individuals with cystic fibrosis informs variant-specific treatment. *J Cyst Fibros.* 2022;21(3):463-70. DOI: [10.1016/j.jcf.2021.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.10.011).
- Ivány G, Koczok K, Madar L, Gombos E, Toth I, Gyori K, et al. Molecular Analysis of Cystic Fibrosis Patients in Hungary – An Update to the Mutational Spectrum/Molekularna Analiza Obolelih Od Cistične Fibroze U Mađarskoj – Dopune Spektra Mutacija. *J Med Biochem.* 2014;34(1):46-51. DOI: [10.2478/jomb-2014-0055](https://doi.org/10.2478/jomb-2014-0055).
- Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care.* 2020;65(2):233-51. DOI: [10.4187/respcare.06697](https://doi.org/10.4187/respcare.06697).
- Wine JJ, Kuo E, Hurlock G, Moss RB. Comprehensive Mutation Screening in a Cystic Fibrosis Center. *Pediatrics.* 2001;107(2):280-6. DOI: [10.1542/peds.107.2.280](https://doi.org/10.1542/peds.107.2.280).
- McBennett KA, Davis PB, Konstan MW. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: Advances and challenges. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(S1):5-12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.25733>.
- Cho D, Zhang S, Norwood TG, Skinner D, Hollis TA, Ehrhardt ML, et al. Hypoxia-induced cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction is a universal mechanism underlying reduced mucociliary transport in sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2024;14(6):1058-69. DOI: [10.1002/alr.23309](https://doi.org/10.1002/alr.23309).
- Galiniak S, Motoń M, Rachel M. Links between Disease Severity, Bacterial Infections and Oxidative Stress in Cystic Fibrosis. *Antioxidants.* 2022;11(5):887. DOI: [10.3390/antiox1105088](https://doi.org/10.3390/antiox1105088).
- Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. Taichman DB, editor. *N Engl J Med.* 2023;389(18):1693-707. DOI: [10.1056/NEJMra2216474](https://doi.org/10.1056/NEJMra2216474).
- Johansson C, Kirsebom FCM. Neutrophils in respiratory viral infections. *Mucosal Immunol.* 2021;14(4):815-27. DOI: [10.1038/s41385-021-00397-4](https://doi.org/10.1038/s41385-021-00397-4).

## МУКОВІСЦИДОЗ У СВІТЛІ СУЧАСНИХ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЯГНЕНЬ (КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД)

Ніколенко Д. Є., Прилуцький О. К., Филенко Б. М., Дяченко Л. В.,  
Прилуцька Н. О., Старченко І. І., Ройко Н. В., Проскурня С. А.

**Резюме.** В основі розвитку муковісцидозу лежить спадкова патологія універсальної молекулярної структури каналів CFTR у мембранах залізного епітелію. Різноманітність системних проявів захворювання потребує комплексного діагностичного підходу.

**Мета дослідження** – покращити діагностику муковісцидозу шляхом ретроспективного клініко-патоморфологічного дослідження летального випадку захворювання та висвітлити сучасні наукові знання про патогенез захворювання на молекулярному рівні.

**Об'єкт і методи дослідження.** Проведено огляд літератури з патології, ретроспективний аналіз протоколу розтину та мікроскопічних препаратів внутрішніх органів, пофарбованих гематоксиліном та еозином, померлої 10-річної дитини, яка страждала на муковісцидоз з недостатністю підшлункової залози.

**Результати дослідження.** Встановлено, що причиною смерті в даному клінічному випадку став легенеий ацидоз. Легенеий ацидоз виник унаслідок порушення газообміну на альвеолярному рівні, спричиненого бактеріальною пневмонією. Розвиток пневмонії посилювалося вродженою патологією хлоридних каналів CFTR бронхіальних залоз, що призводило до порушення дренажної функції бронхів та активації мікрофлори. Дисфункція епітеліальних іонних каналів проток підшлункової залози виявилася затримкою розвитку пацієнта, що призвела до соматогенної карликовості. Причиною було уповільнене проходження травних ферментів і, певною мірою, їх активація через порушення гідратації секрету та його буферних властивостей, спричинених внутрішньоклітинною затримкою іонів Cl<sup>-</sup> та бікарбонатів у протоковій системі залози. Фіброз та утворення кіст були результатом хронічної зміни тканин. Побічні зміни в острівцевому апараті підшлункової залози призвели до розвитку цукрового діабету. Дефект CFTR-каналів у залозах стінки тонкої кишки призвів до порушення травної та регенеративної функції. Спостерігалися осередкове заміщення паренхіми жировою тканиною, гіаліноз артеріол та фіброз стінок артерій.

**Висновки.** Поліорганна недостатність при муковісцидозі пов'язана з єдністю механізму регуляції електролітного та мінерального складу секретів у залозах органів-мішеней з єдиним геном – CFTR, розташованим на хромосомі 7, і його варіантними мутаціями, які опосередковано залучені. Канали CFTR у клітинних мембра-

нах, пов'язані з розвитком муковісцидозу, є органонеспецифічними, локалізуються в епітеліальних інтраацинарних протоках і беруть участь у гідратації секретів та їх буферних властивостях.

**Ключові слова:** муковісцидоз, CFTR-канал, легеневий ацидоз, фіброз та кіста підшлункової залози.

**CYSTIC FIBROSIS IN THE LIGHT OF CONTEMPORARY MEDICAL-GENETIC ADVANCES (A CLINICAL CASE STUDY)**

Nikolenko D. E., Prylutskiy O. K., Fylenko B. M., Dyachenko L. V.,

Prylutska N. O., Starchenko I. I., Roiko N. V., Proskurnia S. A.

**Abstract.** The development of cystic fibrosis is based on a hereditary pathology of the universal molecular structure of CFTR channels in the membranes of glandular epithelium. The variety of systemic manifestations of the disease requires a comprehensive diagnostic approach.

*The aim of the study* is to improve the diagnosis of cystic fibrosis through a retrospective clinical and pathomorphological investigation of a fatal case of the disease and to highlight current scientific knowledge of the disease's pathogenesis at the molecular level.

*Object and research methods.* A literature review on the pathology was performed; a retrospective analysis of the autopsy protocol and microscopic preparations of internal organs, stained with hematoxylin and eosin, was conducted on a 10-year-old deceased child who suffered from cystic fibrosis with pancreatic insufficiency.

*Research results.* It was established that pulmonary acidosis was the cause of death in this clinical case. Pulmonary acidosis resulted from impaired gas exchange at the alveolar level, caused by bacterial pneumonia. The development of pneumonia was potentiated by the congenital pathology of the CFTR chloride channels of the bronchial glands, leading to impaired bronchial drainage function and activation of microflora. Dysfunction of the epithelial ion channels in the pancreatic ducts manifested in the patient's developmental delay, leading to somatogenic dwarfism. The cause was the delayed passage of digestive enzymes and, to some extent, their activation due to impaired secretion hydration and its buffering properties, caused by intracellular retention of Cl<sup>-</sup> ions and bicarbonates in the ductal system of the gland. Fibrosis and cyst formation were the result of chronic tissue alteration. Secondary changes in the islet apparatus of the pancreas led to the development of diabetes mellitus. The defect of CFTR channels in the glands of the small intestine wall resulted in impaired digestive and regenerative function. Focal replacement of parenchyma with adipose tissue, arteriolar hyalinosis, and fibrosis of the arterial walls were observed.

*Conclusions.* Multiorgan failure in cystic fibrosis is linked to the unity of the mechanism regulating the electrolyte and mineral composition of secretions in target organ glands, with a single gene-CFTR, located on chromosome 7, and its variant mutations being indirectly involved. CFTR channels in cell membranes, associated with the development of cystic fibrosis, are organ non-specific, localized in epithelial intra-acinar ducts, and are involved in the hydration of secretions and their buffering properties.

**Key words:** cystic fibrosis, CFTR-channel, pulmonary acidosis, fibrosis and pancreatic cyst.

**ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:**

Nikolenko D. E.: <https://orcid.org/0000-0003-3079-5644><sup>ADE</sup>

Prylutskiy O. K.: <https://orcid.org/0000-0002-1717-5347><sup>AF</sup>

Fylenko B. M.: <https://orcid.org/0000-0002-8659-2267><sup>BEF</sup>

Dyachenko L. V.: <https://orcid.org/0000-0003-0110-7178><sup>BC</sup>

Prylutska N. O.: <https://orcid.org/0009-0003-7378-1530><sup>BC</sup>

Starchenko I. I.: <https://orcid.org/0000-0002-6666-1448><sup>ADE</sup>

Roiko N. V.: <https://orcid.org/0000-0001-7478-0773><sup>AE</sup>

Proskurnia S. A.: <https://orcid.org/0000-0003-2675-9843><sup>BC</sup>

**Conflict of interest / Конфлікт інтересів:**

The authors of the article confirm that they have no conflict of interest. / Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

**Corresponding author / Адреса для кореспонденції**

Fylenko Borys Mykolayovych / Филенко Борис Миколайович

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: 0996208870 / Тел.: 0996208870

E-mail: [b.fylenko@pdmu.edu.ua](mailto:b.fylenko@pdmu.edu.ua)

**A** – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

**Received 10.07.2024 / Стаття надійшла 10.07.2024 року**  
**Accepted 15.11.2024 / Стаття прийнята до друку 15.11.2024 року**