УДК 616 – 003. 218 – 008. 817 – 056. 7 – 053. 2

1Сенаторова А.С., 1Черненко Л.Н., 2Муратов Г.Р., 2Башкирова Н.В., 3Яновская А.А.

**Типичные и атипичные формы муковисцидоза у детей**

1Харьковский национальный медицинский университет

Кафедра педиатрии №1 и неонатологии

2КУОЗ «Областная детская клиническая больница»

3КУОЗ «Харьковский специализированный медико-генетический центр»

***Резюме.*** В статье приведены современные данные литературы об этиологии, клинических проявлений, диагностике и лечению муковисцидоза у детей. Представлено собственное наблюдение атипичного течения легочной формы муковисцидоза у ребенка 4 лет.

***Ключевые слова:*** муковисцидоз, диагностика, лечение, собственные наблюдения.

**Муковисцидоз (Cystic Fibrosis)** – наследственное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (МВТР), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем, имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Мутации гена МВТР в гомозиготном состоянии приводят к нарушению синтеза белка, формирующего хлорный канал в мембранах эпителиальных клеток, через который происходит пассивный транспорт ионов хлора.

Согласно последним данным первичный повреждающий эффект мутаций гена муковисцидоза на молекулярном уровне может реализовываться в результате нарушения следующих процессов:

1. Синтеза белка трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза.
2. Процессинга белка – гликозилирование, фосфорилирование.
3. Регуляции функции белка трансмембранного регуляторного белка муковисцисцидоза.
4. Проведения ионов хлора.
5. Снижение уровня нормальной РНК или белка.

Частота муковисцидоза (МВ) в мире в среднем составляет 1:2500 – 3000 новорожденных, в Украине – 1:2300 новорожденных.

На ранних этапах изучения МВ его причисляли к безусловно летальным заболеваниям, поскольку продолжительность жизни не превышала несколько лет. Благодаря развитию новейших программ терапии и активного мониторинга существенно возросла продолжительность и качество жизни больных. Сегодня МВ рассматривают как важную медико-социальную проблему. Основой комплексных программ лечения МВ является раннее выявление больных и координированная через сеть специализированных центров, четко налаженная унифицированная система медицинской и социальной помощи больным с МВ.

МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Клинические проявления заболевания развиваются только у гомозигот по аномальному гену МВТР, у его носителей обычно не выявляется никаких симптомов заболевания. Ген МВТР был изолирован в 1989 г. Он содержит 27 экзонов, охватывает 250000 пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7 хромосомы. На сегодняшний день выделено более 1000 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов МВ. Мутации гена МВТР следует подразделять на классы в зависимости от типа и тяжести первичного повреждающего эффекта (табл. 1).

**Таблица 1**

**Классификация мутаций МВТР**

**по тяжести фенотипического проявления (Kerem, 1996)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **«тяжелые»** | **«мягкие»** | **«варьирующие»** |
| ∆F508G542XG551DR553XW128 2XN1303K1677delTA621+1G-A1717-1G-A | R117H3849+10kbC→TR 374PT3381G551S | G85ER334W5T |

Таким образом, выявление первичных эффектов мутаций гена МВ имеет не только научное, но и практическое значение. Прежде всего, это относится к выбору рациональной схемы лечения каждого больного, так как в зависимости от типа мутаций объектом коррекции могут быть разные процессы: созревание, транспорт или функции самого белка, трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза.

**Патогенез**. Термин «муковисцидоз» введен в связи с тем, что секрет экзокринных желез становится особенно вязким, что объясняет большинство патологических процессов, лежащих в основе патогенеза заболевания (рис. 1).

Патологический ген

 Дефект ионного транспорта

 (дефект канала для ионов хлора)

Обструкция слизью Билиарный цирроз

 Обструкция панкреатических протоков

Легочная инфекция Панкреатическая недостаточность

Тканевое воспаление

Бронхоэктазы Белково-энергетическая

 недостаточность,

 истощение

Конечная стадия фиброза легких

Рис. 1. Схема патогенеза муковисцидоза

**Клиника**. Клиническая картина муковисцидоза полиморфна – от легких, стертых, атипичных форм до тяжелых, протекающих с полиорганной недостаточностью. Под маской рецидивирующего бронхита, дискинезии желчевыводящих путей, панкреатопатии, бесплодия у мужчин, снижения фертильности у женщин и т.п. может протекать МВ. Ниже приводим перечень заболеваний, требующих исключения муковисцидоза.

1. Бронхолегочные заболевания:

- повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением;

- абсцедирующие пневмонии, особенно у детей раннего возраста;

- бронхоэктазы, особенно двусторонние;

- бронхиальная астмы, рефрактерная к традиционной терапии;

- рецидивирующие бронхиты, бронхиолиты, особенно с высевом P.aeruginosa.

2. Изменения желудочно-кишечного тракта:

- мекониальный илеус и его эквиваленты;

- синдром нарушенного кишечного всасывания неясного генеза;

- желтуха обструктивного типа у новорожденных с затяжным течением;

- циррозы печени;

- сахарный диабет;

- гастроэзофагальный рефлюкс;

- холелитиаз;

- выпадение прямой кишки.

3. Изменения других органов и систем:

- нарушение роста и развития;

- задержка полового развития;

- мужское бесплодие;

- хронический синусит;

- полипы носа;

4. Сибсы из семей, в которых есть больные муковисцидозом.

Муковисцидоз, особенно его атипичные, стертые, легкие формы могут дебютировать вариабельностью клинической симптоматики и в различные возрастные периоды (табл. 2).

Таблица 2

**Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения муковисцидоза в зависимости от возраста**

|  |
| --- |
| **В грудном возрасте:*** Рецидивирующие или хронические симптомы, такие как кашель или одышка
* Рецидивирующая пневмония
* Отставание в физическом развитии
* Хроническая гипоэлектролитемия
* Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями
* Гипопротеинемия – отеки
* Мекониальный илеус, длительная желтуха
 |
| **У детей дошкольного возраста:*** Стойкий кашель с или без гнойной мокроты
* Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка
* Отставание в весе и росте
* Гипоэлектролитемия и метаболический алкалоз
* Ректальный пролапс (выпадение прямой кишки)
 |
| **У детей школьного возраста:*** Хронические респираторные симптомы неясной этиологии
* Pseudomonas aeruginosa в мокроте
* Хронический синусит
* Назальный полипоз
* Бронхоэктазы
* Симптом «барабанных палочек»
 |
| **У подростков и взрослых:*** Гнойное заболевание легких неясной этиологии
* Симптом «барабанных палочек»
* Отставание в весе и росте
* Задержка полового развития
* Стерильность с азооспермией у лиц мужского пола
* Снижение фертильности у лиц женского пола
 |

**Классификация муковисцидоза – МКБ 11 (ВОЗ, 2002 г.):**

- классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью

- классический муковисцидоз с не нарушенной функцией поджелудочной железы

- атипичный муковисцидоз

- изолированная обструктивная азооспермия

- хронический панкреатит

- аллергический бронхолегочный аспергиллез

- диссеминированные бронхоэктазы

- диффузный панбронхиолит

- склерозирующий холангит

- неонатальная гипертрипсиногенемия.

**Выделяют основные клинические формы МВ:**

1. Смешанная – поражение бронхолегочной системы и желудочно-кишечный тракт (75-80%)
2. Преимущественно легочная (15-20%)
3. Преимущественно кишечная (5%).

Кроме того, некоторые авторы выделяют: **печеночную** форму с развитием цирроза, портальной гипертензии и асцита; **изолированную** **электролитную (псевдосиндром Барретта); микониевую непроходимость;** **атипичные** и **стертые** формы МВ.

В клинической картине доминируют бронхолегочные изменения, определяющие течение и прогноз болезни у 95% больных. Сочетание гиперсекреции чрезмерно вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою мокроты в мелких дыхательных путях. Обычно воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное поражение носоглотки, гортани, трахеи, неизбежно ведущее к гибели клеток мерцательного эпителия и активации бактериальной микрофлоры. Развивается порочный круг: обструкция – воспаление – чрезмерная секреция мокроты. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхиолитов, бронхитов, пневмоний.

Клиническая картина МВ разнообразна и зависит от возраста ребенка, тяжести поражения отдельных органов и систем, продолжительности болезни и ее осложнений, а также адекватности терапии. Для большинства детей грудного возраста характерно наличие триады синдромов:

- респираторного;

- кишечного (диарея со стеатореей);

- отставания физического развития (выраженная гипотрофия).

Панкреатическая недостаточность, по данным различных авторов, имеется у 85% больных. Она проявляется в основном нарушением ассимиляции жира и стеатореей той или иной степени.

Если в норме в ацинусах поджелудочной железы вырабатывается жидкий секрет, богатый ферментами и другими белковыми веществами, то у больных с МВ из-за нарушенного анионного транспорта в белковый субстрат не поступает необходимое количество жидкости. Он становится более вязким, и скорость его продвижения существенно замедляется. В связи с этим белки преципитируются на стенках мелких выводных протоков, вызывая их обструкцию и полную закупорку. Именно за счет этого и происходят со временем деструкция и атрофия ацинусов и выводных протоков. Клинические признаки поражения поджелудочной железы следующие: мекониальный илеус; стеаторея; выпадение прямой кишки; синдром дистальной интестинальной обстркуции (эквивалент мекониального илеуса); панкреатит; диабет.

Эндокринная недостаточность поджелудочной железы стала привлекать внимание ученых в последнее десятилетие, так как раньше она считалась крайне редким явлением, что было обусловлено малой продолжительностью жизни больных. Нарушение толерантности к глюкозе встречается у 50-75% больных МВ, а клиническая манифестация сахарного диабета – у 5-15%.

Поражение печени является прямым следствием базисного дефекта при МВ. Печеночный секрет становится вязким и плохо растворимым. Обструкция желчных протоков вызывает серию нежелательных реакций: задержку гепатотоксичных желчных кислот, продукция медиаторов воспаления – цитокинов и свободных радикалов – при усилении перекисного окисления липидов. В свою очередь, это утяжеляет уже имеющееся поражение печени. В дальнейшем это чревато развитием фиброза печени, у 5-10% больных – с развитием билиарного цирроза печени и портальной гипертензии.

У большинства пациентов клинические признаки МВ выявляются на первом году жизни, хотя известны случаи более позднего, вплоть до зрелого возраста, развития заболевания. Симптоматика МВ в значительной степени зависит от типа мутации. Наиболее распространенной является мутация ∆F508, которая в большинстве случаев связана с ранней манифестацией заболевания и неблагоприятным исходом.

Следует отметить особенности клинических проявлений в зависимости от возраста ребенка.

***Неонатальный период.*** В неонатальном периоде МВ проявляется признаками интестинальной обструкции (мекониальный илеус) и, в ряде случаев, перитонитом, связанным с перфорацией кишечной стенки. На рентгенограмме определяются характерные пузырьки и вздутие петель кишки при отсутствии уровня жидкости. Длительная желтуха в неонатальном периоде, выявляющаяся у 50% больных с мекониальным илеусом, также может быть первым клиническим признаком МВ.

***Первый год жизни.*** В типичных случаях у грудного ребенка отмечается стойкий сухой кашель, обильный зловонный жирный стул, задержка физического развития. Однако такая типичная клиническая картина с выраженными признаками мальабсорбции и стеатореи отмечается не у всех пациентов – в некоторых случаях единственным симптомом может быть отставание в физическом развитии. Респираторные симптомы включают в себя кашель, в начале сухой и редкий, в дальнейшем прогрессирующий до хронического, резкого, частого и малопродуктивного. Таким больным часто ставят аллергический трахеит, рецидивирующий бронхит, обструктивный бронхит. Тем более, что появление кашля может инициироваться инфекцией верхних дыхательных путей. Наличие у грудного ребенка признаков респираторного синдрома и/или кишечного синдрома, задержки физического развития является показанием к исключению МВ.

Иногда родители ребенка замечают чрезмерно соленый вкус пота или кристаллики соли на коже ребенка. Повышенное выделение солей с потом – важное клиническое проявление заболевания. Большая потеря солей через кожу у детей с МВ может приводить к истощению запасов натрия и хлора, хронической гипоэлектролитемии (псевдосиндром Барретта). У 5% больных МВ может манифестировать выпадением прямой кишки.

**Дошкольный возраст.** Хотя у большинства больных МВ появляются уже на первом году жизни, в ряде случаев первые признаки заболевания прогрессируют в дошкольном возрасте. Могут развиваться такие проявления МВ, как отставание в росте и весе, нарастающие изменения стула вплоть до выпадения прямой кишки (ректальный пролапс). Такие пациенты приходят к гастроэнтерологу с различными диагнозами: синдром мальабсорбции, синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагальный рефлюкс, хронический холецистохолангит. При отсутствии соответствующего лечения ректальный пролапс отмечается у 25% больных, как правило 1-2 лет.

**Школьный возраст.** Чаще диагностируют МВ в этот период с «мягкими» мутациями и относительной «сохранностью» функции поджелудочной железы и легкими клиническими симптомами. При этом обычно выявляются признаки недостаточности питания, нарушения стула, персистирующие респираторные симптомы, иногда изменения на рентгенограмме и влажные хрипы в легких. Каждому ребенку с «плохо контролируемой астмой», сопровождающейся изменениями на рентгенограмме и признаками инфекции, должна быть проведена потовая проба. Требуют внимания в плане исключения МВ дети с вазомоторными ринитами. У некоторых пациентов школьного возраста развиваются тяжелые инфекции дыхательных путей: гнойные синуситы, абсцедирующая пневмония. К атипичным симптомам МВ в школьном возрасте относят рецидивирующие кишечные колики, пальпируемые каловые массы и напряжение в правом нижнем квадранте живота, ацетонемические состояния, запоры.

**Подростковый возраст.**  Случаи манифестации МВ в подростковом возрасте, как и в зрелом, без каких-либо симптомов заболевания в анамнезе встречаются крайне редко и характеризуются менее типичными клиническими проявлениями. Врача должно насторожить наличие гнойного заболевания легких неясной этиологии с признаками хронической гипоксии в виде «барабанных палочек», отставание в физическом развитии, а также изменений со стороны половой системы (задержка полового развития, стерильность с азооспермией у лиц мужского пола, снижение фертильности у лиц женского пола), хронический гайморит, синуситы.

**Для подтверждения диагноза МВ обязательными являются специальные исследования:**

1. Потовая проба. Проводят методом пилокарпинового ионофореза с определением концентрации электролитов в поте (классический метод Гиббсона-Кука, 1959 г.). Для выполнения теста необходимо собрать минимум 100 мг пота. В норме содержание натрия и хлора в потовой жидкости не превышает 40 ммоль/л. Сомнительным (пограничным) считается результат в пределах 40-60 ммоль/л, что требует повторного проведения теста. Диагностически значимым для установления диагноза МВ является 60 ммоль/л. При положительном результате потовую пробу следует повторить: для окончательного диагностического заключения требуется 2-3 положительные пробы и достоверные клинические проявления заболевания.
2. Молекулярно-генетическое исследование типа мутации муковисцидозного трансмембранного регулятора.

**В программу углубленного обследования при выявлении МВ входят следующие исследования:**

- антропометрические данные;

- клинический анализ крови, мочи;

- клинический анализ мокроты;

- копрограмма;

- бактериологический посев мокроты;

- трипсин кала;

- эластаза-1 кала;

- исследование функции внешнего дыхания;

- печеночные пробы;

- протеинограмма;

- электролиты крови;

- липидный спектр;

- кислотно-основной состав крови;

- креатинин, мочевина крови;

- коагулограмма;

- глюкоза крови, глюкозотолерантный тест;

- определение суточной потери жира с калом;

- рентгенография или компьютерная томография органов грудной полости;

- ФГДС для исключения портальной гипертензии;

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;

- ЭКГ, ДопплерЭхоКГ с подсчетом центральной гемодинамики, среднего давления в легочной артерии;

- консультации специалистов: гастроэнтеролога, пульмонолога, кардиолога, эндокринолога, ЛОР-врача, иммунолога;

**Лечение муковисцидоза.** Целями терапии больного МВ являются поддержание образа жизни пациента, максимально приближенного к жизни здоровых детей, контроль над респираторными инфекциями, обеспечение адекватного питания.

**Обязательными составляющими лечения больных МВ являются:**

- лечебная физкультура (физиотерапия, кинезотерапия)

- муколитическая терапия

- антибактериальная терапия

- ферментотерапия препаратами поджелудочной железы

- витаминотерапия

- диетотерапия

- лечение осложнений МВ.

При диетическом питании больных МВ необходимо учитывать следующие особенности организма: нарушение переваривания и всасывания (мальдигестия и мальабсорбции), повышенные энергетические затраты, недостаточное энергетическое обеспечение организма вследствие плохого аппетита во время обострения заболевания. Основным принципом диеты является увеличение энергетической ценности пищи на 20-50% выше нормы. Это достигается увеличением частоты приемов пищи высокой энергетической ценности (5-6 раз в день); 45-55% суточной энергетической потребности организма покрывается за счет жиров, 15% - за счет белков и 45-50% - за счет углеводов. Важным моментом, о котором необходимо помнить, является постоянное подсаливание пищи. Рекомендуемые дозы хлорида натрия для детей следующие: 0-1 год – 2 ммоль/кг/сут (раствор натрия хлорида); 1-5 лет – 600 мк/сут; 6-10 лет – 1200 мг/сут; старше 11 лет – 1800 мг/сут.

Помимо энергетического дефицита, у больных с МВ закономерно развивается дефицит жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К), эссенциальных жирных кислот, а также некоторых микроэлементов. Суточная доза жирорастворимых витаминов для больных МВ должна превышать стандартную рекомендуемую дозу для здоровых детей в 2 и более раз (табл. 3). Желательно использование витаминов в водорастворимой форме.

Таблица 3

**Рекомендуемые суточные дозы жирорастворимых витаминов**

 **для больных МВ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Витамин  | Возраст  | Суточная доза |
| витамин А | - | 5-10 тыс. ЕД |
| витамин Д | - | 400-800 ЕД |
| витамин Е | 0-6 месяцев6-12 месяцев1-4 года4-10 лет10 лет | 25 мг50 мг100 мг100-200 мг200-400 мг |
| витамин К\* | * 1. год

старше 1 года | * 1. мг
	2. г
 |

\* - витамин К назначается больным, получавшим антибактериальную терапию и при поражении печени

В основе медикаментозной коррекции синдромов мальдигестии и мальабсорбции лежит заместительная терапия ферментами поджелудочной железы. Использование для коррекции экзокринной панкреатической недостаточности современных ферментных препаратов (креон), а также диеты высокой энергетической ценности позволяет в значительной мере нормализовать нутрицивный статус больных. Ферментные препараты представляют собой микросферические гранулы в кислотоустойчивой оболочке, помещенные в желатиновую капсулу (табл. 4).

Таблица 4

**Состав микросферических ферментных препаратов (1 капсула)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Название препарата | Липаза, МЕ | Протеаза, МЕ | Амилаза, МЕ |
| Креон 10 000 | 10000 | 600 | 8000 |
| Креон 25 000  | 25000 | 1000 | 18000 |

 Дозу ферментных препаратов устанавливают индивидуально, руководствуясь следующими принципами:

- начальная доза составляет 4000-5000 МЕ активности липазы/ в сутки;

- у больных с тяжелым течением МВ и выраженной недостаточностью функции поджелудочной железы дозу необходимо постепенно увеличить до 8000-10000 МЕ активности липазы/кг в сутки;

- критерием адекватности дозы является купирование симптомов панкреатической недостаточности – полифекалии, стеатореи и т.д.;

- дозу распределяют между всеми приемами пищи (основными и дополнительными), рассчитывая разовую дозу исходя из содержания жира в рационе;

- ферментный препарат необходимо принимать непосредственно перед едой.

Необходимость дальнейшего увеличения дозы ферментных препаратов выше 10000 МЕ активности липазы МЕ/кг в сутки требует детального обследования больного и анализа причин рефрактерности стеатореи и других симптомов мальабсорбции. Известно, что дозы ферментов выше 10000-15000 МЕ активности липазы/кг в сутки повышает риск серьезного осложнения ферментной терапии – фиброзирующей колонопатии. Легкие, атипичные формы МВ могут не подвергаться ферментотерапии.

Несмотря на значительный прогресс в ведении больных МВ, наиболее трудной задачей остается сохранение функции легких. Именно прогрессирование бронхолегочного процесса с формированием пневмосклероза, пневмофиброза и легочного сердца является основным фактором, определяющим ограничение продолжительности жизни пациента.

Основными действиями, направленными непосредственно на сохранение функции легких, являются:

 - очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты;

- подавление бактериальной инфекции;

- противовоспалительная терапия.

Основными клиническими симптомами обострения МВ являются изменение характера кашля, появление ночного кашля, увеличение количества мокроты и изменение ее характера, нарастание одышки, лихорадка, тахикардия, ухудшение аппетита, снижение массы тела, снижение толерантности к физической нагрузке, цианоз, ухудшение физикальной и рентгенологической картины в легких, показателей функции внешнего дыхания, признаки воспаления по данным лабораторных методов исследования.

Выбор антибактериальной терапии определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета и их чувствительностью к препаратам (табл. 5). Микробиологический анализ мокроты следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца.

Таблица 5

**Антибактериальные препараты, применяемые у больных с муковисцидозом**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Доза, мг/кг/сут | Путь введения | Число приемов в дунь |
| Ципрофлоксацин  | 20-40 | внутрь | 2 |
| Тобрамицин  | 10-20 | внутривенно | 1-2 |
| Цефтазидим  | 150-300 | внутривенно | 2 |
| Азтреонам  | 150-250 | внутривенно | 4 |
| Имипенем  | 50-75 | внутривенно | 3-4 |
| Тиенамицин  | 50-75 | внутривенно | 4 |
| Меропенем  | 50 | внутривенно | 2 |
| Цефепим  | 150 | внутривенно | 2 |
| Амикацин  | 30-35 | внутривенно | 1 |
| Коломицин  | 50-75 | внутривенно | 3 |

Зачастую используют антибактериальную терапию ингаляционно через небулайзер (табл. 6).

Таблица 6

**Антибактериальные препараты, применяемые у больных с муковисцидозом ингаляционно через небулайзер**

|  |  |
| --- | --- |
| Препарат | Доза |
| Амикацин  | до 2-х лет: 20 мг \* 2 раза в сутки2-8 лет: 40 мг \* 2 раза в суткистарше 8 лет: 80 мг \* 2 раза в день |
| Тобрамицин  | максимально по 160 мг \* 2 раза в сутки |
| Коломицин  | до 2-х лет: 250 тыс. ед. \* 2 раза в сутки2-8 лет: 500 тыс. ед. \* 2 раза в суткистарше 8 лет: 1 млн. ед. \* 2 раза в день |
| Цефтазидим  | максимально по 1 гр. \* 2 раза в сутки |

Определенные надежды на более успешную борьбу с P.aeruginosa появились при длительном назначении субтерапевтических доз макролидов, подавляющих продукцию алгината, а также разрушающих биофильм, защищающий микроколонии P.aeruginosa, что замедляет прогрессирование хронического бронхолегочного процесса и позволяет рекомендовать применение макролидов больным с хронической колонизацией синегнойной палочкой.

Наряду антибактериальной терапией у больных с МВ целесообразно использование препаратов, способных корректировать чрезмерный иммунный ответ организма, ограничивать воспалительную реакцию в легочной ткани, замедлять прогрессирование бронхолегочных изменений. Основными являются глюкокортикоиды местного (будесонид, флютиказон) и системного действия (преднизолон), а также нестероидные противовоспалительные средства.

Физические методы эвакуации мокроты подбираются индивидуально в зависимости от возраста, тяжести и обратимости легочных изменений, периода заболевания. Применяют: постуральный дренаж, вибрационный массаж, аутогенный массаж, кинезотерапия, лечебную физкультуру с применением активного цикла дыхания.

Однако физические методы очищения дыхательных путей при обострении бронхолегочного процесса недостаточны. Их следует сочетать с муколитиками. Наиболее эффективным муколитиком считают ацетилцистеин, действие которого связано с наличием свободной сульфагидрильной группы, разрывающей дисульфидные связи составляющих бронхиального секрета, тем самым разжижая его. Препарат применяется перорально или ингаляционно, суточная доза составляет:

- до 3-х лет – 150 мг;

- 3-7 лет – 300 мг;

- 7-10 лет – 450 мг;

- старше 10 лет – 600 мг.

Хорошим муколитическим эффектом обладают препараты амброксола гидрохлорида, который является активным метаболитом бромгексина, обладающий выраженным секретолитическим и секретокинетическим действием, так как стимулирует функцию цилиарного эпителия, активирует образование сурфактанта альвеолами. Суточная доза амброксола гидрохлорида составляет 1,2-1,6 мг/кг, в тяжелых случаях – доза может быть увеличена до 3-4 мг/кг.

Для иллюстрации диагностики атипичного течения легкой формы муковисцидоза приводим выписку из истории заболевания **мальчика Р., 4-х лет.**

Мать с ребенком обратились в пульмонологический центр с жалобами на заложенность носа, длительный кашель, частые простудные заболевания.

**Из анамнеза жизни и заболевания** известно, что ребенок от третьей беременности путем экстракорпорального оплодотворения, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 1 триместре, тромбофлебита (лечение фраксипарином). 1 беременность - искусственный аборт по желанию матери, 2 беременность – самопроизвольный аборт на ранних сроках. Роды первые в сроке 39 недель гестации, путем операции кесарево сечения. Масса тела при рождении 4010 гр. Закричал сразу. Выписан домой на 10 сут. в удовлетворительном состоянии. Растет и развивается соответственно возрасту. Привит по календарю. Грудное вскармливание до 7 месяцев. Аллергический анамнез не отягощен. Мать – 48 лет, страдает тромбофлебитом вен нижних конечностей. Отец – 49 лет, ликвидатор ЧАЭС, среди хронических заболеваний: дисциркуляторная энцефалопатия, дискинезия желчевыводящих путей, язвенная болезнь 12-перстной кишки, вазомоторный ринит, в анамнезе хронический бронхит. У бабушки по материнской линии – рак яичников (умерла в 60 лет), у дедушки по материнской линии – патология сосудов (умер в 68 лет). У прабабушки по материнской линии – умер ребенок в раннем возрасте (без уточнения возраста и причины). У дедушки по отцовской линии – рак предстательной железы.

Считается больным с 3-х летнего возраста, когда после начала посещения детского сада отмечались частые респираторные заболевания (7-8 раз в год), бронхиты (3-4 раза в год), фарингиты, риниты, отит, конъюнктивит, характеризующиеся затяжным течением. В грудном возрасте отмечались запоры, эпизоды блестящего жирного стула кашицеобразной консистенции. На протяжении последнего года переносит 3-хкратно пневмонию. В грудном возрасте наблюдался у невролога по поводу гидроцефального синдрома, синдрома тонусных нарушений, синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Перенес ветряную оспу.

 **При поступлении в специализированное отделение:** состояние удовлетворительное. Самочувствие не нарушено – мальчик активный, доступен контакту. Температура тела на нормальных цифрах. Масса тела 18 кг. Рост 110 см. ЧДД 24-25 в минуту. ЧСС 100-115 в минуту. Сатурация кислорода 96-97%. Объем двигательной активности достаточный. Тонус мышц удовлетворительный. Отеков нет. Тургор тканей удовлетворительный. Голос громкий. Телосложение правильное. Физическое развитие среднее по массе, росту, гармоничное. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Кожные покровы бледные, свободные от высыпаний. Периорбитальные тени. Микроциркуляторные нарушения не выражены. Слизистая зева розовая, влажная, чистая. Рыхлость миндалин. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы – до 1 см в диаметре, передне- и заднешейные, паховые – до 0,5-0,7 см в диаметре, подвижные, неспаянные, безболезненные. Носовое дыхание затруднено, слизистое отделяемое. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторно легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно жесткое дыхание. Область сердца без видимых деформаций. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, доступен пальпации, безболезненный. Печень +1,5 см ниже края реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул оформлен, без патологических примесей (периодически отмечаются эпизоды запоров). Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез адекватный.

 **Данные дополнительных исследований.**

Клинический анализ крови: гемоглобин – 112 г/л, эр. – 3,7 \*1012/л, ретик. - 80/00,тромб. - 303\*109/л,лейкоц. – 8,4\*109/л, эоз. – 1%, п/я – 1%, с/я – 27%, лимф. – 66%, мон. – 5%, СОЭ – 3 мм/час. Клинический анализ мочи – без особенностей. Гельминты и простейшие в кале не обнаружены. Биохимическое исследование крови: АЛТ – 0,13 (N=0,06-0,14 ммоль/ч∙л), АСТ – 0,12 (N=0,06-0,14 ммоль/ч∙л); В-липопротеиды 32 (норма 35-55), холестерин 4,4 (норма 3,15-6,29), щелочная фосфатаза 2800 (норма 1200-6300), белок крови – 74,3 г/л (N=65-85 г/л), глюкоза крови 5,08 ммоль/л. Острофазовые показатели: сиаловые кислоты – 80 ед. (норма до 200 ед.), гаптоглобин 0,8 (норма 0,7-1,4), СРБ – отриц. Иммунологическое исследование крови: лейкоциты 7,6 тыс. (норма 7,8-9,8), нейтрофилы 58% (норма 49-56%), 4,40 тыс. (норма 3,8-5,7), лимфоциты 42% (норма 43-51%), 3,20 тыс. (3,35-5,0), CD3 64% (норма 62-69%), 2,05 тыс. (норма 1,8-3,0), CD4 40% (норма 30-40%), 1,28 тыс. (норма 1,0-1,8), CD8 25% (норма 25-32), 0,80 тыс. (норма 0,8-1,5), CD16 12% (норма 8-15%), 0,38тыс. (норма 0,2-0,6), CD21 20% (21-28%), 0,64 тыс. (0,7-1,3), Т-лимфоциты CD25 16% (норма 10-18), 0,51 тыс. (норма 0,54-1,36), фагоцитоз с латексом 59% (норма 45-65%), 2,60 тыс. (норма 1,7-3,6), фаг.число 3,7 (норма более 1), общий комплемент СН50 57 (норма 40-80), ЦИК с 3,5% ПЭГ 6,4 (норма 10±2), НСТ спонтанный 31% (норма 9,34±0,4), индекс активности нейтрофилов спонтанный 0,58 ед. (норма 0,13±0,006), НСТ стимулированный 69% (норма 40-80), индекс активности нейтрофилов стимулированный 1,39 ед. (0,5-1,5), лизосомально-катионные белки 0,89 ед. (норма 1,23±0,015), IgA 0,78 г/л (норма 0,57-0,97), Ig M 0,98 г/л (норма 0,44-0,84), Ig G 9,44 г/л (норма 6,53-10,29). Ребенок обследовании на TORCH комплекс (вирусы герпеса I и II типов, ЦМВ, ТОХО, Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumonia, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumonia) методом иммуноферментного анализа Ig G (парные сыворотки) и полимеразной цепной реакции. Выявлены АТ Ig М к вирусу Эпштейна-Барра к капсидному белку (0,340≥К=0,207), АТ Ig G к вирусу Эпштейна-Барра к раннему антигену (0,340≥К=0,207), АТ Ig G к цитомегаловирусу (0,401≥К=0,206). Бактериологический посев из зева и носа – S.hаemolyticum 104, Neisseriаe с гемолитическими свойствами 104/мл, S.аureus 5\*105/мл. Из носа - S.аureus 104/мл. B.cаtаrrhаlis 104. Копрограмма - мышечные волокна переваренные немного, нейтральный жир местами, переваримая клетчатка много. Трипсин кала - активность трипсина в норме.

**Результаты пилокарпиновой пробы, проведенной трехкратно:** 65 мэка - 70 мэка - 74,6 мэка.

**Ультразвуковое исследование:** печень +2,5 см, умеренный холестаз. Вены норма. КВР правой доли 95 мм, косой вертикальный размер левой доли 36 мм, косой поперечный размер левого доли 24 мм. Желчный пузырь – гипотоничный, стенка контрастна, зернистая. Поджелудочнаяжелеза – зернистость паренхимы, умеренная дилатация протоков. Селезенканорма. Почки – умеренная солевая инкрустация лоханок, уростаза нет.

**Допплероэхокардиография:** Заключение: размеры камер и сосудов в пределах нормы. Аномальная хорда левого желудочка. Сократительная способность миокарда удовлетворительная.

**Электрокардиограмма**: вариант нормы.

На основании данных приведенного обследования был установлен диагноз: **рецидивирующий бронхит, период обострения. Хронический аденоидит. Аденоидные вегетации 3 ст. Персистирующая ВЭБ-инфекция. Лимфаденопатия. Иммунная недостаточность по клеточному типу. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Аномальная хорда левого желудочка. Муковисцидоз?**

**Даны рекомендации:**

* **Наблюдение:** педиатра, пульмонолога, генетика, ЛОР-врача, гастроэнтеролога, иммунолога.
* Консультация вспециализированном медико-генетическом центре
* В динамике контроль пилокарпиновой пробы, электролитов крови, копрограммы, исследование жирового обмена, исследование функции поджелудочной железы

Ребенок консультирован в Харьковском специализированном медико-генетическом центре, получены результаты проведенных исследований:

хлориды пота 55,9 ммоль/л; гомоцистеин крови 10,97 (норма до 5 мкмоль/л); фолиевая кислота 3 (норма 4,6-18,7 нг/мл); гамма-глютамилтранспептидаза 18, 84 (норма ˂18 Ед/л); мочевина мочи 241 (норма 133-200 ммоль/л); лактатдегидрогеназа423,32 (норма 0-345 Ед/л).

Тонкослойная хроматография аминокислот крови и углеводов, уровни глюкозы, креатинфосфокиназы, мочевой кислоты, АСТ, АЛТ, билирубина, щелочной фосфатазы, общего белка, кальция, магния – в пределах нормы.

УЗИ внутренних органов: печень +1-2 см, нерезкие диффузные изменения паренхимы. Перегиб желчного пузыря. Неоднородная структура поджелудочной железы. Селезенка + 0,5 см. Почки: деформация почечных синусов, венозное полнокровие. Метаболические изменения (включения 1,7 мм). Калиэктазии 7 мм. Надпочечники не увеличены.

Неврологический статус: черепно-мозговая иннервация без особенностей; легкая гипотония мышц; рефлексы средней живости, без разницы сторон.

**Установлен диагноз:** муковисцидоз, легочная форма. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот, гипергомоцистеинемия. Соединительнотканная дисплазия.

**Рекомендовано:** диетотерапия, рациональный питьевой режим. Кинезотерапия – ежедневно. Медикаментозно:

 - пиридоксаль-фосфат 1 капсула в сутки №20

 - фолацин ½ таблетки в сутки №20

 - стомак-суппорт (Виталайн) 1 капсула в сутки №20

 - наблюдение у пульмонолога;

- контроль копрограммы, бактериологических посевов мокроты, биохимических показателей крови;

- наблюдение в динамике.

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует случай легочной формы муковисцидоза, протекающий под маской рецидивирующей респираторно патологии, с не нарушенной функцией поджелудочной железы. Несмотря на очевидные успехи в решении проблемы диагностики, лечения, реабилитации и медико-социальной адаптации больных муковисцидозом, остается много нерешенных вопросов, включая юридические и финансовые, требующие неотложного решения в нашей стране. Неотъемлемым элементом успешного лечения больного муковисцидозом является организация постоянного профессионального наблюдения. Больные нуждаются в комплексной медицинской помощи при активном участии врачей различных специальностей: пульмонологов, гастроэнтерологов, физиотерапевтов, диетологов, психологов и социальных работников. В решении проблемы муковисцидоза определяющими моментами являются ранняя диагностика заболевания, адекватное лечение и реабилитация, что обеспечивает более высокий терапевтический эффект, улучшают качество жизни и увеличивают ее продолжительность.