Муковисцидоз у детей – проблемы диагностики / Сенаторова А.С., Черненко Л.Н., Шипко А.Ф., Омельченко Е.В., Тельнова Л.Г., Урываева М.К., Ищенко Т.Б., Бужинская Н.Р., Цюра О.Н., Стрелкова М.Н. // Журнал им. Н.А,Джавахишвили «Экспериментальная и клиническая медицина». – №2. – 2015. – С. 12-17.

Сенаторова А.С., Черненко Л.Н., Шипко А.Ф., Омельченко Е.В., Тельнова Л.Г., Ищенко Т.Б., Урываева М.К., Бужинская Н.Р., Цюра О.Н., Стрелкова М.И.

**Муковисцидоз у детей – проблемы диагностики**

Харьковский национальный медицинский университет

Кафедра педиатрии №1 и неонатологии

КУОЗ «Областная детская клиническая больница», г. Харьков

**Cystic fibrosis in children - diagnostic problems**

Senatorova G.S., Chernenko L.M., Shypko A.F., Omelchenko O.V., Telnova L.G., Ishchenko T.B., Uryvaeva M.K., Buzhinskaya N.R., Tsyura O.N., Strelkova M.I.

Kharkiv National Medical University

Department of Pediatrics No.1 and Neonatology

Public Health Care Institution «Kharkov Regional Clinical Children Hospital»

**Summary.** The article describes the clinical observation of cystic fibrosis in a child 4 years of age with severe cystic fibrosis mutation in the transmembrane regulator (711+1G>A). In the literature review presents current data on classification, clinical manifestations, diagnosis, and treatment algorithms. Particular attention is paid to the necessity of the cystic fibrosis exclusion in sickly children.

**Key words:** cystic fibrosis, children, late diagnosis.

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

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.

**Клиника**. Клиническая картина муковисцидоза полиморфна – от легких, стертых, атипичных форм до тяжелых, протекающих с полиорганной недостаточностью. Муковисцидоз, особенно его атипичные, стертые, легкие формы могут дебютировать вариабельностью клинической симптоматики и в различные возрастные периоды (табл. 1).

Таблица 1

**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 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; пилокарпиновая пробы; 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; молекулярно-генетическое исследование.

**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:** диетотерапия и витаминотерапия; ферментотерапия препаратами поджелудочной железы; лечебная физкультура (физиотерапия, кинезотерапия); муколитическая терапия, антибактериальная терапия; лечение осложнений МВ.

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. 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.

В основе медикаментозной коррекции синдромов мальдигестии и мальабсорбции лежит заместительная терапия ферментами поджелудочной железы.

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.

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.

Выбор антибактериальной терапии определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета и их чувствительностью к препаратам.

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 и системного действия, а также нестероидные противовоспалительные средства.

Для иллюстрации диагностики легкого течения легочной формы муковисцидоза приводим выписку из истории заболевания. **Мальчик Р., 4-х лет,** находился на обследовании в пульмонологическом отделении многопрофильного стационара. При поступлении мать ребенка предъявляла жалобы 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 граммов. Закричал сразу. Выписан домой на 10 сутки в удовлетворительном состоянии. Рос и развивался соответственно возрасту. Аллергический анамнез не отягощен. Мать – 48 лет. Отец – 49 лет, ликвидатор ЧАЭС. Анамнез отягощен по мультифакториальным и онкологическим заболеваниям: тромбофлебит вен нижних конечностей, дисциркуляторная энцефалопатия, дискинезия желчевыводящих путей, язвенная болезнь 12-перстной кишки, вазомоторный ринит, в анамнезе хронический бронхит, рак яичников, рак предстательной железы. У прабабушки по материнской линии – умер ребенок в раннем возрасте (без уточнения возраста и причины).

Мать считает ребенка больным с 3-х летнего возраста, когда после начала посещения детского дошкольного учреждения отмечались частые респираторные заболевания до 8 раз в год, бронхиты до 4 раз в год, пневмония трижды на протяжении последнего года, фарингиты, риниты, отит, конъюнктивит, ветряная оспа. В грудном возрасте отмечались запоры, эпизоды блестящего жирного стула кашицеобразной консистенции.

 **При поступлении в специализированное отделение:** состояние удовлетворительное. Самочувствие не нарушено – мальчик активный, доступен продуктивному контакту. Не лихорадит. Физическое развитие среднее по массе, росту, гармоничное. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Частота дыхания 24-25 в минуту. Пульс 100-115 в минуту. Сатурация кислорода 96-97%. Тонус мышц и тургор тканей удовлетворительный. Кожные покровы бледные, свободные от высыпаний. Периорбитальные тени. Слизистая зева розовая, влажная, чистая. 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. 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. 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 – в пределах возрастной нормы. Клинический анализ мочи – без особенностей. Биохимическое исследование крови: функциональные пробы печени, протеинограмма, острофазовые показатели – без изменений. Иммунологическое исследование крови: - иммунная недостаточность по клеточному типу. Исследование на маркеры вирусной инфекции методом иммуноферментного анализа: положительные Ig G к капсидному белку вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) (0,340≥К=0,207) и Ig G к раннему антигену вируса Эпштейна-Барра (0,340≥К=0,207). Бактериологический посев из зева и носа – Staphylococcus hаemolyticum, Neisseriаe с гемолитическими свойствами, Staphylococcus аureus. Из носа – Staphylococcus аureus, Branhamellacаtаrrhаlis. Копрограмма - мышечные волокна переваренные немного, нейтральный жир местами, переваримая клетчатка много. Трипсин кала - активность трипсина в норме.

**Результаты пилокарпиновой пробы натрия пота, проведенной трехкратно:** 65 мэка; 70 мэка; 74,6 мэка.

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:** печень +2,5 см, умеренный холестаз. Вены норма. Вертикальный косой размер правой доли 95 мм, косой вертикальный размер левой доли 36 мм, косой поперечный размер левой доли 24 мм. Желчный пузырь – гипотоничный, стенка контрастна, зернистая. Поджелудочнаяжелеза – зернистость паренхимы, умеренная дилатация протоков.

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

**Электрокардиограмма**: вариант нормы.

**Компьютерная томография органов грудной полости** – выявлен фиброз нижней доли правого легкого с множественными бронхоэктазами с обеих сторон.

Учитывая данные проведенного обследования (анамнез, результаты пилокарпиновой пробы), ребенок направлен в специализированный медико-генетический центр (МГЦ) для подтверждения диагноза муковисцидоза. При обследовании в МГЦ: хлориды пота 65,9 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.

Получены результаты молекулярно-генетического исследования в лаборатории CYSTIC FIBROSIS TEST xTAGR Cystic Fibrosis Assays (США) – выявлена **мутация 711+1G>A.**

Сочетание неблагоприятных факторов, а именно: частые бронхолегочные заболевания, отягощенный семейный анамнез, положительная пилокарпиновая проба, фиброзные изменения трахеобронхиального дерева, выявленная мутация МВТР позволила установить окончательный **диагноз**: муковисцидоз, легочная форма, легкое течение. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот, гипергомоцистеинемия. Хронический аденоидит. Аденоидные вегетации 3 ст. Персистирующая ВЭБ-инфекция. Лимфаденопатия. Иммунная недостаточность по клеточному типу. Аномальная хорда левого желудочка.

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует случай легочной формы муковисцидоза, протекающий под маской рецидивирующей респираторной патологии, с не нарушенной функцией поджелудочной железы. 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.