КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

УДК 616 - 056.7 - 053.2.

Гаймоленко И.Н., Опарина А.Г., Петрова А.И., Плеско Д.П.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме: *Своевременная диагностика муковисцидоза все еще относится к разряду нерешенных проблем отечественного здравоохранения. Это связано с недостаточной информированностью о данной патологии, как врачей амбулаторного звена здравоохранения, так и врачей стационаров. В статье представлен клинический случай муковисцидоза, который был установлен ребенку в возрасте 2,5 лет, в то время как характерные клинические симптомы наблюдались уже в первые месяцы жизни.*
Ключевые слова: *муковисцидоз, диагностика, дефицит витамина К, витамин К-зависимая коагулопатия.*

Gaymolenko I.N., Oparina A.G., Petrova A.I., Plesko D.P.

DIFFICULTIES OF DIAGNOSTIC CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract: *An early diagnosis of mucoviscidosis is still one of the unsolved problems for the public health care system in Russia. This fact is accounted for by insufficient information about this pathology of both general practitioners, and medical doctors at hospitals. The article describes clinical case of cystic fibrosis, in which the diagnosis was made when the patient was 2,5 years old, while characteristic clinical symptoms could be observed as soon as on the first months life.*
Key words: *cystic fibrosis, diagnosis, vitamin K deficiency, vitamin K-dependent coagulopathy.*

Муковисцидоз (МВ) – моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным путем наследования, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез. Данная нозология впервые была описана в 1938 г. патологоанатомом Д. Андерсен, которая предложила термин “кистозный фиброз” (англ. cystic fibrosis). Другое наименование — “муковисцидоз” предложил С. Фарбер в 1944 г. (лат. mucus – “слизь”, viscus – “вязкий”), указывая на роль повышения вязкости секрета экзокринных желез [1].

Частота заболевания в разных популяциях, нациях и этнических группах существенно варьирует, составляя в среднем 1:2000 - 2500 новорожденных у представителей белой расы и 1:9000 - 10000 у представителей африканской расы [2]. В России этот показатель составляет 1:10000 новорожденных. По данным Национального регистра число больных МВ в Забайкальском крае на 31.12.2016 года составило 22 человека.

Основной причиной МВ является мутация гена 7й хромосомы, который обозначается как трансмембранный регулятор проводимости (CFTP — cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). В норме ген CFTP контролирует секреторные процессы в системах организма. Функционируя как ц-АМФ зависимый хлорный канал, белок CFTR регулирует работу других хлорных и натриевых каналов, участвует в проведении воды, аденозитрифосфата и выполняет ряд других важных функций. При мутации данного гена секрет большинства желез внешней секреции сгущается, эвакуация его затрудняется, и в органах возникают вторичные патологические изменения [2]. В настоящее время описано около 2000 мутаций и более 200 полиморфизмов в гене CFTR, частота которых широко варьируют в разных этнических группах. Диагностически значимыми мутациями для пациентов с муковисцидозом в Забайкальском крае являются delF508 (45,5%), CFTRdele2,3 (21kb) (9,2%), W1282X (4,5%),

CFTR2143delT (4,5%). В Российской Федерации доминирующими мутациями являются - F508del аллельная частота 52,06%, dele2,3 (21kb) – 5,7%, E92K – 2,67% [3].

Нарушение функции CFTP в эпителиальных клетках органов мишеней блокирует транспорт ионов хлора и увеличивает абсорбцию ионов натрия, следствием чего является снижение или полное прекращение секреции жидкости через апикальную мембрану эпителиальных клеток, что приводит к различным патогенетическим изменениям в разных органах [2].

В легких вырабатываемый в бронхах секрет обезвоживается и становится более густым и вязким, нарушается клиренс слизи на поверхности реснитчатого эпителия. Биохимические нарушения, обусловленные основным дефектом при МВ, провоцируют развитие бактериальной инфекции, которая не связана с первичным повреждением клеточной и гуморальной защитных систем. Хроническое инфицирование дыхательных путей патогенными микроорганизмами приводит к различным морфологическим изменениям бронхиального дерева и интерстиция легких: типичными изменениями при МВ являются бронхоэктазы, очаги интерстициального фиброза, буллезные изменения и ателектазы.

У большинства детей, страдающих муковисцидозом, развивается экзокринная недостаточность поджелудочной железы, проявляющаяся нарушением всасывания жира, стеатореей, дефицитом массы тела, отставанием в физическом развитии. Пациенты, не получающие соответствующее лечение, страдают дефицитом витаминов А, Е, Д, К, а в результате вовлечения в патологический процесс β- клеток островков Лангерганса у 1/5 больных муковисцидозом развивается сахарный диабет [3].

Патологические изменения в печени встречаются реже, характеризуются закупоркой печеночных протоков, сопровождающейся воспалительной инфильтрацией, разрастанием междольковой соединительной ткани с формированием мелкоузлового билиарного цирроза. Приблизительно у 30% пациентов имеет место жировой гепатоз. У 25% больных описаны изменения со стороны желчного пузыря в виде его гипоплазии, часто с образованием камней [4].

Таким образом, клинические проявления МВ очень разнообразны. В связи с этим достаточно часто возникают ситуации, когда дети длительное время состоят на диспансерном учете у педиатров и узких специалистов (хирургов, гастроэнтерологов, ЛОР-врачей, аллергологов, эндокринологов) с другими диагнозами. Изолированно регистрируются такие типичные проявления заболевания, как хроническая респираторная патология, гипотрофия, мекониальный илеус, инвагинация кишечника, выпадение прямой кишки, хронический холецистит, ЖКБ, электролитные нарушения (ацетонемическая рвота), полипоз носа и сахарный диабет. Данная ситуация, несомненно, требует пристального внимания со стороны специалистов, наблюдающих детей с подозрением на МВ, так как ранняя диагностика — главное условие продления жизни для этих пациентов.

Значительный вклад в улучшение ранней диагностики и, как следствие, начала лечения, а также улучшения прогноза для пациентов с МВ принадлежит внедрению в РФ государственной программы неонатального скрининга, к выполнению которого приступили с 2006 г. в ряде регионов, а с 1 января 2007 г. — во всех субъектах РФ [5]. Однако, до настоящего времени сохраняются объективные сложности при ранней диагностике заболевания, связанные с клинической гетерогенностью проявлений основного дефекта. Часто своевременно нераспознанный муковисцидоз протекает под «маской» других заболеваний [1, 4], что как раз и демонстрирует представленный ниже клинический случай муковисцидоза, который был установлен ребенку в возрасте 2,5 лет, в то время как характерные клинические симптомы наблюдались уже в первые месяцы жизни.

Цель: демонстрация клинического случая поздней диагностики муковисцидоза, связанной с особенностями течения и организационными трудностями проведения неонатального скрининга.

Девочка А., 2016 года рождения, родилась весом 3420 гр. на сроке 40 недель от 1 беременности. Неонатальный скрининг не проводился в связи с отсутствием реактивов для определения уровня иммунореактивного трипсина. Со слов мамы, у ребенка с рождения на-

блюдалась дисфункция желудочно-кишечного тракта в виде неустойчивого стула со стеатореей, снижение аппетита, недостаточная прибавка веса. С 2-х недель жизни отмечались геморрагические корочки в носу, кровотечений не было. С 1 месяца спонтанные экхимозы за ухом, на спине, проходили самостоятельно бесследно. В возрасте 2 месяцев у девочки появилось беспокойство, вялость, во время кормления грудью мама заметила асимметрию лица за счет отека правой щеки. Бригадой СМП были доставлены в ЦРБ. При поступлении обращала на себя внимание асимметрия лица, за счет отека правой щеки, экхимоз на щеке 0,5 х 0,5 см, гематома на слизистой щеки 0,5 х 0,5 см. В динамике гематома увеличивалась, отмечалась кровоточивость из мест инъекций, в геммограмме прогрессировала анемия, нарастала бледность кожных покровов. На фоне заместительной терапии свежезамороженной плазмой и эритроцитарной массой клинико-лабораторные нарушения купированы. Бригадой санитарной авиации ребенок был доставлен в ГУЗ КДКБ. В коагулограмме выявлено снижение активности протеина С, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ), при этом количество тромбоцитов было в норме.

На данном этапе генез анамнестической кровоточивости был расценен как врожденный, связанный с дефицитом протеина С. Выставлен клинический диагноз: «Врожденная коагулопатия, дефицит протеина С. ДВСК-синдром. Имбибирование мягких тканей правой щеки кровью. Анемия смешанного генеза, средней степени тяжести. Белково-энергетическая недостаточность 1 степени. Перинатальное поражение центральной нервной системы, смешанного генеза, восстановительный период. Функциональная кардиопатия. Функционирующее овальное окно и артериальный проток». По данному диагнозу проведена соответствующая терапия, ребенок выписан в удовлетворительном состоянии, с положительной весовой динамикой. До настоящего времени состоит на диспансерном учете у гематолога, ежеквартально производится контроль гемограммы, уровня протеина С, витамина К.

Из анамнеза жизни у ребёнка с раннего возраста часто наблюдались заболевания дыхательной системы: ОРВИ, острый фарингит, бронхит, двусторонняя пневмония. В 10 месяцев диагностировано инородное тело бронхов (фольга), которое удалено при проведении бронхоскопии. С этого времени стали беспокоить постоянный влажный кашель, периодическая одышка. В возрасте 2,5 лет ребенок был направлен в КДКБ в отделение гастроэнтерологии с жалобами на разжижение и учащение стула до 3-5 раз в день, выпадение прямой кишки из анального отверстия. Физическое развитие ребенка на момент поступления соответствовало мезосоматическому типу (вес - 12,5 кг; рост - 92 см; ИМТ – 14,2). При обследовании, в общем анализе крови: умеренный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, умеренный моноцитоз. В биохимическом анализе крови выявлено умеренное повышение уровня трансаминаз – АЛТ - 50 ЕЛ/л, АСТ - 68 ЕД/л, повышение щелочной фосфатазы - 276 ммоль/л, остальные показатели в норме. В иммунограмме показатели гуморального иммунитета в норме. При копрологическом исследовании выявлена стеаторея (+++). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости отмечается умеренное увеличение лимфоузлов брюшной полости, диффузные изменения паренхимы печени, уплотнение стенок желчного пузыря. Колоноскопическое исследование - слизистая оболочка прямой и сигмовидной кишки отёчна, блестящая, местами на стенках белая слизь, ранимая при контакте. Взята биопсия – морфологические изменения характерны для хронического колита. Клинически колит у пациента сопровождался выпадением прямой кишки, что по данным литературы возникает у 25% пациентов с МВ, чаще в возрасте 1–2 лет. У детей старше 5 лет этот симптом встречается значительно реже. К выпадению прямой кишки предрасполагают приступы кашля на фоне: измененного стула; отставания в физическом развитии; ослабленного мышечного тонуса; вздутия кишечника; эпизодически возникающего запора. При компьютерной томографии придаточных пазух носа выявлены КТ признаки, характерные для полипозных разрастаний в гайморовых и решётчатых пазухах, в органах грудной клетки - хронический деформирующий бронхит с формированием мешотчатых бронхоэктазов, ателектаз средней доли справа, лимфоаденопатия внутригрудных лимфатических узлов. Пробы на туберкулез отрицательные.

Таким образом, на основании анамнеза (хроническое течение заболевания практически с рождения), наличия полисистемного поражения – рецидивирующие инфекционные заболевания бронхо-легочной системы с формированием хронического деформирующего бронхита с бронхоэктазами, наличие полипозного поражения придаточных пазух носа, патология желудочно-кишечного тракта (диффузные изменения паренхимы печени с увеличением активности трансаминаз, уплотнение стенок желчного пузыря, хронический колит с выпадением стенки прямой кишки) с развитием синдрома мальабсорбции и умеренным дефицитом массы тела (ИМТ - 14,2) выставлен клинический диагноз: ***Муковисцидоз, смешанная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит, вне обострения. ДН 0ст. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелой степени. Полипозный риносинусит. Бронхоэктаз S2, S3 справа, S 5 слева.*** С целью подтверждения диагноза двукратно проведена потовая проба (уровень хлоридов составил 124 и 127 ммоль/л при норме до 60 ммоль/л) и молекулярно-генетическое исследование. Выявлены две мутации в гене CFTR предположительно в компаунд-гетерозиготном состоянии: F508del и CFTRdele2,3(21kb).

Ребенок консультирован специалистом научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ МГНЦ, выставлен **заключительный диагноз:** Муковисцидоз, смешанная форма, среднетяжелое течение. Хронический бронхит, вне обострения. ДН 0ст. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелой степени. Полипозный риносинусит. Бронхоэктаз S2, S3 справа, S 5 слева.

Микробиологический диагноз: не известно.

Генетический диагноз: F508del /dele2,3(21kb).

Осложнения: Выпадение прямой кишки (от 09.2018 года). Геморрагический синдром, дефицит витамина К (от 06.2016 года). Ателектаз средней доли справа.

Рекомендовано:

I. Диспансерное наблюдение в отделении пульмонологии ГУЗ КДКБ 1 раз в 3 месяца, по показаниям чаще.

II. Обследование:

1. Клинический анализ крови (1 раз в 3 месяца);
2. Общий анализ мочи (1 раз в 3 месяца);
3. Копрограмма (1 раз в месяц);
4. КТ ОГК, придаточных пазух носа (1 раз в год, по показаниям чаще);
5. Посев мокроты с определением чувствительности к антибиотикам (не менее 1 раза в 3 месяца);
6. Биохимический анализ крови (белок, альбумин, глюкоза, определение уровня электролитов, АСТ, АЛТ, билирубин, холестерин, щелочная фосфатаза, витамин Д, железо = ЖЗСС) (1 раз в 3 месяца);
7. УЗИ органов брюшной полости (2 раза в год, по показаниям чаще);
8. ЭКГ (1 раз в год);
9. Кал на панкреатическую эластазу.

III. Лечение:

1. Режим общий, ограничение контактов с инфекционными больными.
2. Кормление с увеличением калорийности до 150%. Дополнительно - высококалорийные смеси 1 раз в день. Подсаливание пищи в жаркое время года и при гипертермии.
3. Заместительная ферментная терапия: Креон по 10 000 МЕ по 1,5 капсулы, на основной прием пищи в начале каждого приема пищи, 0,5-1 капсула в перекус постоянно. Коррекция дозы по результатам копрограммы, характеру стула.
4. Муколитическая терапия: ингаляции Пульмозим (Дорназа-альфа) 2,5 мл 1 раз в день (Pulmozyme 0,0025/2,5 мл) через небулайзер Pari + 1 раз в день 2,5 мл через небулайзер Pari Sinus в обед, через 2 часа – кинезитерапия.
5. Ингаляции гипертонического раствора NaCl 3% по 2,5 мл 2 раза в день утром и вечером, при плохой переносимости (приступообразный кашель, затрудненное дыхание,

шумное дыхание) перед ингаляцией Беродуал 10 капель + 1,0 мл 0,9% NaCl через небулайзер. После проведенной ингаляции активный дренаж.

6. При обструктивном бронхите: (беродуал 1-2 капля на кг) – 10 капель на 1-2 мл физ. раствора + пульмикорт (будесонид) 250 мкг 2 раза в день, 7-10 дней.
7. Назонекс (Авамис) 1 впрыскивание в каждый носовой ход 1 раз в день утром 1 месяц, через месяц курс повторить (запланировать 6 курсов в год).
8. Антибактериальная терапия: при ОРВИ курсы антибактериальной терапии не менее 14 дней, в максимально возрастных дозировках, прием per os – клацид 15 мг/кг 2 раза в день, 14 дней, аугментин 60 мг/кг (по амоксициллину). При обострении бронхолегочного процесса внутривенное введение не менее 2 антибиотиков в условиях специализированного стационара по чувствительности микрофлоры.
9. Витаминотерапия: витамин Е 50 ЕД – 10% (100 мг/мл) 16 капель во время еды, витамин Д3 (аквадетрим) 2 капли/сут. (1000 ЕД), витамин А (1 мл масляного раствора 3,44 % - 100000 МЕ, в 1 капле – 5000 МЕ – 1 раз в три дня (1500 ЕД доза суточная) постоянно, во время еды. Возможна замена на DEKAs, Cystisorb, Аквадекс в возрастных дозировках постоянно.
10. Урсофальк 250 мг - 5 мл, по 5 мл на ночь.
11. Кинезитерапия: клопф-массаж 1-2 раза в день, PEP-маска, PED-система.
12. При появлении **симптомов синдрома Псевдо-Барттера**: слабости, потери массы тела, отказе от еды (на фоне повышения температуры тела, в жаркое время года, диареи и др.), рвоте – соленое питье (раствор Рингера) до 200 - 300 мл, калия хлорид 10% - 2-4 мл в сутки, определение электролитов и по показаниям - госпитализация в стационар.

Выводы. Настоящее наблюдение демонстрирует, что подозрение на муковисцидоз возникло у врачей на третьем году жизни ребенка, хотя клиническая картина с развитием кишечного синдрома, дефицита массы тела наблюдалась уже с рождения. Со второго полугодия жизни присоединились бронхо-легочные нарушения в виде одышки, кашля. По данным Национального консенсуса одной из клинических особенностей проявлений МВ у детей раннего возраста является повышенная кровоточивость, связанная с нарушением всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, E, K). При дефиците витамина К нарушается карбоксилирование глутаминовых остатков ряда факторов свертывания крови, что необходимо для их функционирования. К витамин К-зависимым относятся факторы II, VII, IX и X, протеин С и протеин S. Вследствие этого нарушается работа как внутреннего, так и внешнего каскада свертывания крови, и удлиняются как ПВ, так и АЧТВ. Тромбоцитарное звено гемостаза не страдает [6, 7]. Таким образом, развивается вторичная коагулопатия, связанная с дефицитом витамина К. В представленном случае геморрагический синдром в первом полугодии жизни был обусловлен вторичной коагулопатией, обусловленной синдромом мальабсорбции.

Представленный клинический случай отражает позднюю диагностику наследственного заболевания, которое имело клинические проявления с первых месяцев жизни пациента. Проведение неонатального скрининга с большой долей вероятности позволило бы своевременно установить диагноз. Однако организационно-экономические трудности его проведения не позволили получить результат скрининга у больного ребенка. Течение болезни привело к развитию коагулопатии и развитию геморрагического синдрома, который редко встречается при муковисцидозе. Это вызвало трудности в диагностике заболевания при первой госпитализации в 3-месячном возрасте. Одной из особенностей течения муковисцидоза у данного пациента явилось попадание инородного тела в дыхательные пути в возрасте 10 месяцев, что всегда сопровождается вторичным бактериальным воспалением. Данное сопутствующее состояние вновь затруднило диагностический поиск, что и способствовало поздней диагностике заболевания. Известно, что своевременная диагностики муковисцидоза напрямую связана с благоприятным прогнозом заболевания. В связи с этим первоочередное значение имеет своевременное выявление муковисцидоза по клиническим проявлениям заболевания. Необходимо улучшить освещение проблемы муковисцидоза среди врачей амбулаторно-поликлинического звена и стационаров. Раннее комплексное лечение, включающее приме-

нение антибактериальных, муколитических и бронхолитических препаратов в сочетании с ферментотерапией, кинезотерапией, лечебной физкультурой приводит к улучшению состояния и замедлению развития необратимых процессов в бронхолегочной, гепатобилиарной системе, следовательно, определяет и более высокую продолжительность жизни пациентов.

Литература:

1. Баранов А.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. и др. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России. Педиатрическая фармакология. 2014. 11 (6). 16–23.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И., Каширская Н.Ю., Рославцева Е.А., Горинова Ю.В., Красовский С.А., Селимзянова Л.Р. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2015. 12 (5). 589–604.
3. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: 2016.
4. Мановицкая Н.В., Бородина Г.Л. Современные представления о муковисцидозе. Лечебное дело. 2016. 2 (48). 63-69.
5. Дерябина С.С. Неонатальный скрининг: этические вопросы расширения спектра скринируемых заболеваний. Вопросы современной педиатрии. 2015. 14 (6). 714–723.
6. Лашкова Ю.С. Ребенок с геморрагическим синдромом. Педиатрическая фармакология. 2015. 12. 2. 201-203.
7. Нароган М.В., Карпова А.Л., Строева Л.Е. Витамин К-дефицитный геморрагический синдром у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015. 3. 74–82.

References:

1. Baranov A.A., Kapranov N.I., Kashirskaya N.Y., et al. Diagnostic Problems of Mucoviscidosis and Ways of Solution in Russia. Pediatric pharmacology. 2014. 11 (6). 16–23.
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Simonova O.I., Kashirskaya N.Y., Roslavtseva E.A., Gorinova Y.V., S. A. Krasovskiy S.A., Selimzyanova L.R. Contemporary Understanding of Diagnosis and Treatment of Children with Cystic Fibrosis. Pediatricheskaya farmakologiya. 2015. 12 (5). 589–604.
3. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Y., Kapranov N.I. National consensus "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy". M.: 2016.
4. Manovickaya N.V., Borodina G.L. Modern representations of cystic fibrosis. Lechebnoe delo. 2016. 2 (48). 63-69.
5. Deryabina S.S. Neonatal screening: some ethical issues of expanding spectrum for genetically determined diseases. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2015. 14 (6). 714–723.
6. Lashkova Y.S. A child with hemorrhagic syndrome. Pediatricheskaya farmakologiya. 2015. 12 (2). 201-203.
7. Narogan M.V., Karpova A.L., Stroeva L.E. Vitamin K-deficient hemorrhagic syndrome in newborns and children in the first months of life. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2015. 3. 74–82.