

По ощущению общего благополучия преобладали пациенты, в целом удовлетворенные своим состоянием, только 18 (22 %) человек считают его «плохим» и «очень плохим». Как «хорошее» и «очень хорошее» оценили его 27 (34 %) пациентов, как умеренное — 35 (44 %).

При оценке жизни в целом за последние 7 дней удовлетворенность ею отметили 53 (66 %) пациента, «плохой» и «очень плохой» — только 5 % из данной группы пациентов, остальные 29 % отмечали умеренный уровень удовлетворенности.

По поводу удовлетворенности медикаментозным лечением и подобранными препаратами ответы пациентов распределилась следующим образом: 74 % (59 человек) человек считают их «хорошими» и «очень хорошими», 14 пациентов (17 %) — «плохими» и «очень плохими».

По опроснику SDS на вопрос «насколько проявления заболевания мешали работе?» 28 пациентов ответили, что «не мешали совсем», 16 — что мешали незначительно, 25 — что мешали «значительно или чрезвычайно», остальные отмечали умеренный уровень.

На вопрос о степени затруднения в общении из-за заболевания 33 (41 %) пациента ответили, что «не мешает совсем», это может быть обусловлено низкой потребностью в общении и эмоционально-волевыми нарушениями. 13 человек считали, что заболевание мешает «значительно», остальные — что мешает «умеренно» и «незначительно».

Почти половина пациентов данной группы (41,5 %) считали, что заболевание совсем не затрудняет их способность справиться с повседневными (домашними, семейными — в оригинале опросника) делами. 28 (35 %) — что заболевание умеренно мешает выполнению домашних дел, 12 (16 %) — что заболевание сильно влияет на данный вид деятельности.

Большинство пациентов считает, что при имеющемся уровне активности и востребованности их заболевание не снижает их трудоспо-

собности: 79 % пациентов отмечали отсутствие дней со сниженной трудоспособностью в течение текущей недели, еще 18 % указали 1–3 таких дня, только 8 % пациентов ответили, что всю текущую неделю их трудоспособность была снижена. Пропущенных для обычной занятости дней не отметили 87 % пациентов.

Заключение

В целом пациенты с шизофренией, находящиеся в доме-интернате психоневрологического профиля, отмечают умеренную удовлетворенность основными жизненными показателями. Некоторые показатели являются достаточно высокими, это: способность справиться с повседневными жизненными проблемами, удовлетворенность препаратами и жизнью в целом. Данные факты, вероятно, обусловлены сочетанием дефицитарной психопатологической симптоматики и способностью адаптироваться. Достаточно высокая доля пациентов с низкой удовлетворенностью работой, занятостью и связанным с этим благополучием свидетельствует о необходимости развития реабилитационных методов, основанных на занятости и использовании остаточных способностей к труду.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Европейский план действий по охране психического здоровья. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. — Чешме, Турция, 16–19 сентября 2013 г. (оригинал англ.) — 26 с.
2. Дементьева, Н. Ф. Социальная адаптация в системе реабилитации лиц с отклонениями в психическом здоровье, находящихся в психоневрологических интернатах / Н. Ф. Дементьева // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2008. — № 3. — С. 32–34.
3. Демчева, Н. К. Новые подходы к оценке показателей качества жизни и социального функционирования психически больных и возможности их применения в эпидемиологических исследованиях / Н. К. Демчева // Российский психиатрический журнал. — 2005. — № 5. — С. 30–38.
4. Березанцев, А. Ю. Качество жизни больных шизофренией в различных группах населения (клинико-социальный и гендерный аспекты) / А. Ю. Березанцев, О. И. Митрофанова // Российский психиатрический журнал. — 2009. — № 3. — С. 26–34.
5. Ritsner, M. S. Predicting 10-year quality-of-life outcomes of patients with schizophrenia and schizoaffective disorders / M. S. Ritsner, A. Lisker, A. Grinshpoon // Psychiatry Clin Neurosci. — 2014. — Jan 9. doi: 10.1111/pcn.12135.

Поступила 13.05.2015

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616-002.17-002.191-053.2/.6

МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ

С. С. Ивкина, Л. В. Кривицкая, Т. А. Латохо, Л. А. Хмылко, И. Ф. Зимелихина

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная клиническая больница**

Работа посвящена актуальным вопросам одного из наиболее частых наследственных заболеваний у детей — муковисцидозу. Приведенные данные о частоте муковисцидоза в Белоруссии, критериях диагностики, патофизиологических аспектах, лечении. Рассмотрены современные направления в заместительной ферментотерапии, борьбе с нарушениями бронхолегочной системы. Приведен случай из практики.

Ключевые слова: кистозный фиброз, муковисцидоз, дети.

MUCOVISCIDOSIS IN CHILDREN

S. S. Ivkina, L. V. Krivitskaya, T. A. Latoho, L. A. Hmylko, I. F. Zimelikhina

Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Hospital

The work is dedicated to the topical questions of one of the most prevalent children's inherited diseases — mucoviscidosis. It gives data on the mucoviscidosis incidence rate in Belarus, diagnostic criteria, pathophysiological and therapeutic aspects, and treatment. The paper covers current trends in replacement enzyme therapy, management of bronchopulmonary disorders, gives a clinical case.

Key words: cystic fibrosis, mucoviscidosis, children.

Введение

Муковисцидоз или кистозный фиброз поджелудочной железы или болезнь Ландштейнера-Фанкони. Это наследственная системная экзокринопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся ранней манифестацией клинических проявлений с преимущественным поражением органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и ряда других органов и систем.

Муковисцидоз встречается с частотой 1 случай на 2 тыс. новорожденных. В РБ 129 человек страдают этой болезнью. В Гомельской области 27 человек наблюдаются по поводу муковисцидоза, из них 21 ребенок до 18-летнего возраста.

Этиология и патогенез муковисцидоза

В 1989 г. был выявлен ген муковисцидоза, который расположен в середине длинного плеча 7 аутосомы. В настоящее время известно более 500 мутаций этого гена, который регулирует синтез особого белка, так называемого трансмембранного регулятора. Чаще других встречается ген Δ F508. Частота гетерозиготных носителей гена муковисцидоза составляет 3–4 %. В России насчитывается более 5 млн. носителей этого гена, а во всем мире – 275 млн. [1, 4]. Патологический белок (МВТР) при муковисцидозе нарушает работу хлоридного канала, расположенного в апикальной (верхушечной) части клеток экзокринных желез, в результате чего из просвета выводных протоков органов внутрь клетки устремляются ионы натрия, а за натрием следует вода. Таким образом, в результате потери воды из просветов экзокринных желез повышается вязкость их секретов и это приводит к обтурации органов и нарушению их функций. Именно этот процесс и лежит в основе патоморфоза муковисцидоза.

Симптомы муковисцидоза

Заболевание муковисцидозом чаще проявляется в грудном возрасте. Несмотря на полиморфизм клинических проявлений, типична триада синдромов: респираторный, кишечный (с типичным стулом) и дистрофический (по типу гипотрофии).

При осмотре у этих больных выражена дистрофия (у 90 %), задержка роста (у 60 %), блед-

ность кожных покровов, цианоз, вплоть до акроцианоза, большой вздутый живот, деформация грудной клетки. Нередко имеется деформация пальцев рук («барабанные палочки») и ногтей («часовые стекла»), как следствие тяжелой хронической гипоксии. Типичен обструктивный синдром, коклюшеподобный кашель. Увеличена печень и селезенка, характерно выпадение прямой кишки. Стул у больных муковисцидозом жидкий, обильный, частый, зловонный. В копрограмме — выражена стеаторея, креаторея и очень низкая активность трипсина кала.

В настоящее время диагноз «Муковисцидоз» основывают на следующих критериях, предложенных di Sanl'Agnese:

- хронический бронхолегочный процесс;
- характерный кишечный синдром;
- повышенное содержание электролитов в поте;
- семейный анамнез (наличие братьев и сестер, больных муковисцидозом).

Достаточно сочетания любых 2 признаков. Разработаны и предложены для внедрения новые критерии диагностики муковисцидоза, включающие 2 блока:

- один из характерных клинических симптомов, либо случай муковисцидоза в семье, либо положительный результат неонатального скрининга по иммунореактивному трипсину;
- повышенная концентрация хлоридов пота (> 60 ммоль/л), или 2 идентифицированные мутации, или значение разности назальных потенциалов в пределах от -40 до -90 мВ [1, 3].

Диагноз считают подтвержденным, если имеет место хотя бы один критерий из каждого блока.

Для диагностики муковисцидоза используют ряд методов, различающихся по информативности и трудоемкости. К ним относят определение концентрации натрия и хлора в поте, копрологическое исследование, ДНК-диагностику, измерение разности назальных потенциалов, определение активности эластазы-1 в кале.

Основанием для постановки диагноза «Муковисцидоз», как правило, становятся типичные клинические проявления заболевания в сочетании с высоким содержанием хлорида натрия в секрете потовых желез.

Анамнез

Большое значение для диагностики муковисцидоза придают семейному анамнезу, в ходе сбора которого необходимо уточнить наличие:

- установленного диагноза или симптомов муковисцидоза у родных братьев или сестер;
- схожих клинических проявлений у близких родственников;
- смертей детей на первом году жизни.

Физикальное обследование

При тщательном обследовании пациентов можно обнаружить учащенное дыхание, увеличение переднезаднего размера грудной клетки и слабо-выраженное, но стойкое втяжение нижних межреберных мышц. При аускультации можно выслушать сухие и влажные мелко- и крупнопузырчатые хрипы. Нередко патологических изменений при аускультации легких обнаружить не удается.

Лабораторные исследования

Потовая проба — наиболее специфичный диагностический тест муковисцидоза. По стандартной методике пробу пота берут после предварительного проведения ионофореза с пилокарпином на исследуемом участке кожи. Концентрация хлорида натрия в секрете потовых желез в норме не превышает 40 ммоль/л. Результат проведения потовой пробы считают положительным, если концентрация хлорида натрия в исследуемом образце превышает 60 ммоль/л. Потовую пробу следует провести повторно, если первая потовая проба:

- положительная;
- сомнительная;
- отрицательная, но клинические проявления позволяют с высокой вероятностью предполагать наличие муковисцидоза.

Для окончательной постановки диагноза необходимо получить положительные результаты при проведении 2–3 потовых проб. Ложноотрицательные результаты проведения потовой пробы чаще всего связаны с:

- проведением потовой пробы у новорожденных;
- техническими ошибками медперсонала, допущенными при проведении пробы, неаккуратностью при сборе и транспортировке пота, очистке кожных покровов, взвешивании и определении концентрации электролитов (чаще всего подобные ошибки возникают в лабораториях, редко проводящих анализ потовых проб);
- взятием образцов пота у пациентов с гипопропротеинемическими отеками или гипопропротеинемией (у пациентов с муковисцидозом потовая проба становится положительной после исчезновения отеков).

Копрологическое исследование. Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, выражающаяся в крайне низкой активности или полном отсутствии панкреати-

ческих ферментов (липазы, амилазы и трипсина) в двенадцатиперстной кишке, характерна для абсолютного большинства больных муковисцидозом. При этом в ходе простого копрологического исследования можно обнаружить выраженную стеаторею (вплоть до обнаружения в кале капель нейтрального жира) [3, 6].

Инструментальные исследования

Рентгенография грудной клетки. При анализе рентгенограмм грудной клетки можно выявить уплотнение стенок бронхов, а также различной степени уплотнение или повышенную воздушность легочной ткани. Кроме того, можно обнаружить признаки ателектазов сегментов и долей легких, причем поражение правой верхней доли — один из важных критериев диагностики муковисцидоза.

Исследование функции внешнего дыхания. ФВД — один из основных критериев тяжести поражения дыхательной системы. У больных муковисцидозом ее используют и как ранний объективный критерий оценки эффективности лечения. У детей старше 5–8 лет исследование ФВД имеет значительно большую диагностическую ценность. Исследование ФВД позволяет определить реакцию бронхов на бронходилататоры и выявить больных, которым назначение данных препаратов будет целесообразно [3, 5].

У детей с муковисцидозом иногда появляется гиперреактивность бронхов. По мере прогрессирования хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе снижается объем форсированного выдоха за 1 с, жизненная емкость легких и форсированная жизненная емкость легких. Деструкция паренхимы легких и нарастание рестриктивных расстройств приводят к резкому снижению этих показателей на поздних стадиях заболевания.

Измерение разности назальных потенциалов. Это информативный метод дополнительной диагностики муковисцидоза у детей старше 6–7 лет и взрослых. Он направлен на выявление основного дефекта, обуславливающего развитие муковисцидоза. Суть метода состоит в измерении разности биоэлектрического потенциала слизистой оболочки носа и кожи предплечья. Показатели разности потенциалов у здоровых людей варьируют от -5 до -40 мВ, у больных муковисцидозом — от -40 до -90 мВ.

Генетический анализ

Проведение генетических тестов на все известные мутации (обнаружено уже более 1000 мутаций, обуславливающих развитие муковисцидоза) нецелесообразно из-за слишком высокой стоимости каждого исследования. Кроме того, при исключении 10 наиболее часто встречающихся в данном регионе мутаций вероятность наличия муковисцидоза у данного пациента значительно снижается.

Пренатальная диагностика

Вероятность повторного рождения больного муковисцидозом ребенка довольно высока — 25 %. ДНК-диагностика позволяет выявить это заболевание еще на этапе внутриутробного периода. Решение о сохранении или прерывании беременности принимает семья, однако до наступления беременности следует провести ДНК-диагностику всем ее членам (ребенку с муковисцидозом, обоим родителям) и проконсультироваться у врача-генетика. При возникновении каждой новой беременности семье следует обратиться в центр дородовой диагностики не позднее восьмой недели беременности. Для диагностики муковисцидоза у плода можно провести генетическое (на 8–12 нед. беременности) либо биохимическое (на 18–20 нед. беременности) исследование. Отрицательные результаты тестов позволяют в 96–100 % случаев гарантировать рождение здорового ребенка [2, 6].

Неонатальная диагностика

Неонатальный период у больных муковисцидозом нередко протекает бессимптомно (даже при его тяжелом течении в последующем) или клиническая картина настолько смазана, что не позволяет врачу заподозрить это заболевание.

В 70-е годы XX в. ученые обнаружили, что в плазме крови больных муковисцидозом повышена концентрация иммунореактивного трипсина. Это открытие позволило разработать и внедрить программу массового скрининга новорожденных на муковисцидоз.

На первом этапе скрининга определяют концентрацию иммунореактивного трипсина в высушенной капле крови новорожденного. Тест, проведенный в течение первой недели жизни обследуемого, весьма чувствителен (85–90 %), но неспецифичен. Поэтому повторный тест, позволяющий исключить ложноположительный результат первого, проводят на 3–4-й нед. жизни обследуемого. «Золотой стандарт» прижизненной диагностики муковисцидоза — проведение потовой пробы используют в качестве основного этапа неонатального скрининга в подавляющем большинстве протоколов.

К сожалению, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении муковисцидоза, при развитии клинической картины заболевания на первом году жизни, своевременно диагноз ставят лишь трети всех пациентов.

Протокол скрининга на муковисцидоз включает четыре этапа, причем только первые три являются обязательными:

- первое определение концентрации иммунореактивного трипсина;
- повторное определение концентрации иммунореактивного трипсина;
- проведение потового теста;
- ДНК-диагностика.

Для проведения потовой пробы успешно применяют 2 системы, позволяющие измерить электрическую проводимость пота. Система для сбора и анализа пота «Макродакт» в комплексе с потовым анализатором «Sweat-Chek» фирмы «Вексор» (США) позволяет провести потовую пробу вне лаборатории (время сбора пота составляет 30 мин), успешно применяется у детей с первых месяцев жизни. Специально для обследования новорожденных фирмой «Вексор» был разработан аппарат «Нанодакт». Благодаря минимальному количеству необходимой для теста потовой жидкости — всего 3–6 мкл, этот аппарат незаменим при обследовании новорожденных в рамках массового скрининга.

При положительном результате потовой пробы (менее 40 ммоль/л при классическом методе Гибсона-Кука и (или) 60 ммоль/л при работе с потовыми анализаторами) ребенка в течение первого года жизни наблюдают по месту жительства с диагнозом «Неонатальная гипертрипсиногенемия» для исключения случаев гиподиагностики. При получении пограничных результатов потового теста (40–60 ммоль/л по методу Гибсона-Кука и 60–80 ммоль/л при использовании потовых анализаторов) потовую пробу следует повторить 2–3 раза. Кроме того, для подтверждения диагноза в таких случаях целесообразно провести ДНК-диагностику. При положительном результате потовой пробы, а также при обнаружении мутаций гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (при пограничном результате потовой пробы) ребенку ставят диагноз «Муковисцидоз».

Для надлежащего контроля за состоянием больных муковисцидозом, в том числе без симптомов заболевания необходимо регулярное наблюдение их специалистами Центра муковисцидоза. Новорожденных младше 3 мес. следует осматривать каждые 2 нед., до достижения ребенком 6 мес. — 1 раз в месяц, до завершения грудного возраста — 1 раз в 2 мес., в более старшем возрасте — ежеквартально. Регулярные осмотры позволяют динамически оценивать прибавку массы тела и следить за темпами физического развития, с необходимой частотой проводить лабораторные исследования:

- копрологическое — не реже 1 раза в месяц в течение первого года жизни ребенка;
- определение концентрации панкреатической эластазы-1 в кале — 1 раз в 6 мес. при изначально нормальных результатах;
- микроскопическое исследование мазков из ротоглотки — 1 раз в 3 мес.;
- клинический анализ крови — 1 раз в 3 мес.

При развитии хронического инфекционно-воспалительного процесса в легких необходимо более углубленное обследование (рентгенография грудной клетки или КТ, липидограмма кала, биохимический анализ крови, протеинограмма и др.).

Дифференциальная диагностика муковисцидоза

Муковисцидоз необходимо дифференцировать с другими заболеваниями, при которых может быть положительна потовая проба:

- псевдогипоальдостеронизм;
- врожденная дисфункция коры надпочечников;
- недостаточность функции надпочечников;
- гипотиреоз;
- гипопаратиреоз;
- нефрогенный несахарный диабет;
- синдром Мориака;
- нервная анорексия;
- гликогеноз II типа;
- недостаточность глюкозо-6-фосфатазы;
- атопический дерматит;
- СПИД;
- синдром Дауна;
- синдром Клайнфелтера;
- семейный холестатический синдром;
- фукозидоз;
- мукополисахаридоз;
- хронический панкреатит;
- гипогаммаглобулинемия;
- целиакия.

Среди клинических форм муковисцидоза хорошо изучены 3 типичные формы: легочная — 43 %, кишечная — 12 % и смешанная — 45 %.

Клиническая картина

Легочная форма муковисцидоза — клинически протекает как тяжелая хроническая пневмония, непрерывно рецидивирующая, с выраженным синдромом обструкции дыхательных путей. Рецидивирующее течение бронхолегочной патологии обусловлено развитием так называемого порочного круга. Суть его в том, что накапливаемый в просвете дыхательных путей вязкий секрет приводит к obturации дыхательных путей, которая, в свою очередь, способствует развитию хронического воспаления. Склонность к хроническому воспалению объясняется нарушением гуморального иммунитета у этих больных (снижение уровня секреторного иммуноглобулина А) и клеточного. Следствием нарушения бронхиальной проходимости и воспаления являются ателектазы, хроническая эмфизема, деформация бронхов, бронхоэктазы. В микробном пейзаже легких доминирует золотистый стафилококк, гемофильная и синегнойная палочки. Предполагается, что дефектный белок при муковисцидозе (МВТР), кодируемый геном, влияет на состав сахаров на поверхности клеток дыхательных путей, что создает благоприятные условия для колонизации микробов и особенно синегнойной палочки. Плохим прогностическим признаком является хроническая колонизация *P. сарапа* и особенно *P. аег*.

Кишечная форма муковисцидоза — характеризуется диспептическим синдромом с ти-

пичным стулом (полифекалия, стеаторея, креаторея). Это связано с выраженной ферментативной недостаточностью поджелудочной железы: дефицитом липазы, трипсина, амилазы. Из других клинических проявлений может быть выпадение прямой кишки, гастроэзофагальный рефлюкс. Моносимптомным проявлением муковисцидоза является мекониальный илеус или мекониальная непроходимость. Возникновение мекониальной непроходимости связано с низкой скоростью продвижения вязкого мекония по кишечной трубке (вязкость мекония повышена за счет большого количества белка в каловых массах).

Мекониальная непроходимость встречается у детей периода новорожденности с частотой от 1,5 до 5 %. На 2–3-й день жизни у ребенка появляется беспокойство, вздутие живота, срыгивание, рвота после первых 4–6 кормлений, наблюдается отсутствие мекония. При пальпации живота в кишечнике определяются каловые массы, выражен сосудистый рисунок на коже живота, при перкуссии — тимпанит, при аускультации — отсутствие перистальтики. Развивается токсикоз с эксикозом, адинамией. В диагностике мекониального илеуса, наряду с клинической симптоматикой, имеют значение данные рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта: определяется уровень жидкости в расширенной кишечной петле с медленным изменением его (при смене положения тела ребенка). При рентгеноконтрастном исследовании толстой кишки выявляется симптом тонкой-толстой кишки, то есть уменьшение толстой кишки в диаметре. Окончательный диагноз муковисцидоза ставится при обнаружении высокой концентрации хлоридов пота.

Редкие моносимптомные формы муковисцидоза:

— Отечно-анемическая форма — у детей периода новорожденности, проявляющаяся отеками, выраженной бледностью кожи и слизистых, желтухой, увеличением печени, несколько позже присоединяются кишечные расстройства.

— Дистрофическая форма — у детей дошкольного возраста значительное отставание в физическом развитии, дистрофия, анорексия при отсутствии явных поражений желудочно-кишечного тракта и органов дыхания.

— Коллаптоидная форма — обусловлена нарушениями водно-электролитного баланса и развитием метаболического алкалоза. В клинике — судороги, гипертермия, нарушение сознания, рвота, гипонатриемия, гипохлоремия.

— Печеночная форма — сопровождается клиникой гепатита, цирроза печени.

— Септикоподобная форма — сочетание сепсиса с муковисцидозом. У 30 % детей раннего возраста муковисцидоз сопровождается сеп-

тическими проявлениями. Эта форма представляет наибольшие трудности в диагностике и нередко выявляется только на аутопсии [2, 5].

— Латентная форма — выявляется у сибсов больных детей при медико-генетическом консультировании. У этих больных наблюдается удовлетворительное физическое развитие и отсутствуют какие-либо жалобы. В то же время показатели хлоридов пота высокие — более 60 мэкв/л.

Учитывая большую распространенность гена муковисцидоза, следует целенаправленно обследовать на муковисцидоз следующие группы больных:

— с бронхолегочными поражениями: повторными и рецидивирующими пневмониями с затяжным течением, абсцедирующими пневмониями, особенно у детей грудного возраста, хроническими пневмониями, особенно двухсторонними, бронхиальной астмой, рефрактерной к традиционной терапии, рецидивирующими бронхитами и бронхолитами;

— с изменениями желудочно-кишечного тракта: мекониевыми илеусом, синдромом нарушенного кишечного всасывания неясного генеза, желтухой обструктивного типа с затяжным течением у новорожденных детей, циррозом печени, сахарным диабетом, гастроэзофагальным рефлюксом, холелитиазом, привычными выпадениями прямой кишки;

— с изменениями других органов и систем: нарушениями роста и развития, задержкой полового развития, мужским бесплодием, полипами носа, сибсами из семьи больных муковисцидозом [2, 3].

Лечение муковисцидоза у детей

Основу лечения составляет диетотерапия. Общим положением диетотерапии детей с муковисцидозом является активное увеличение энергообеспечения, достижение хорошего нутритивного статуса. Это достигается увеличением калорийности пищи на 20–25 %.

У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко с добавлением креона во время каждого кормления. При смешанном и искусственном вскармливании обязательно добавление в рацион белкового Энпита или Унипита. Пища прикорма может вводиться несколько раньше (с 3–4 мес.). В качестве первого прикорма лучше всего подходит каши как более калорийная пища, затем овощное пюре, мясо, с 10 мес. 3–4 яйца в неделю. У детей более старшего возраста увеличивается частота приема высококалорийной пищи (5–6 раз в день): два завтрака, обед, полдник, ужин и пища перед сном — с обязательным приемом ферментов. Детей надо поощрять съедать больше, чем едят их здоровые сверстники. Необходимо помнить и о дополнительном подсаливании пищи (от 1 до 5 г) [3, 4].

Старшим детям обязательны в рационе молоко или кисломолочные продукты (500–

800/сут.). Энергетический дефицит восполняется за счет углеводов (каши, фрукты, картофель). Традиционные подходы к диетотерапии при муковисцидозе включают ограничения в рационе жира, однако современные рекомендуют увеличивать количества жира, добавляя в пищу сливки, сливочное масло. Такая диета, богатая белками и жирами, способствует компенсации стеатореи, нормализации стула, ассимиляции жира.

Базисная медикаментозная терапия муковисцидоза основана на применении ферментных препаратов. В настоящее время рекомендуется прием инкапсулированных, микрогранулированных лекарственных форм ферментов, таких как панцитрат, панкреаза, зимаза, пролипаза, креон. Ферменты следует давать при каждом кормлении, непосредственно перед приемом пищи. Дозы ферментов очень вариабельны — от 2000 до 5000 ЕД (в среднем 3000) на кг/сут. Более высокие дозы этих ферментов могут вызвать осложнение — стриктуру толстой кишки или колит. Следует отказываться от таких ферментов, как панкреатин (для коррекции ферментного статуса требуется очень большие дозы панкреатина, что сопряжено с поражением желудка, почек в результате развития гиперурикемии).

В лечении микробно-воспалительных процессов при муковисцидозе требуется применение резервных антибиотиков нового поколения — фторхинолоны, карбапенемы, аминогликозиды в максимальных дозах, муколитические средства — АЦЦ и др., а также глюкокортикоиды, НПВС (при обострении процесса).

Об эффективности комплексной терапии свидетельствует улучшение нутритивного статуса, удовлетворительная прибавка массы тела.

Научные разработки в лечении муковисцидоза: во Франции при лечении легочной формы муковисцидоза применяется трансплантация органов (легкие – сердце), проводятся исследования в области генной терапии [2, 3].

Случай из практики

Ребенок, девочка Ксения, родилась 21.05.2009 г., находилась на стационарном лечении в детском гастроэнтерологическом отделении (с 11.04.2014 по 30.04.2014 гг.) и детском пульмонологическом отделении (с 04.06.2014 по 24.06.2014 гг.).

Ребенок от первой неотягощенной беременности, вес при рождении 2750 г. Находился на грудном вскармливании, после введения прикорма (гречневая каша) появился жирный стул. Амбулаторно проводилось исследование кала на дисбиоз и копрологию: расценено как явления кишечного дисбиоза и синдром мальабсорбции, назначены биопрепараты, ферменты, после чего стул нормализовался. В последующем мать отмечает склонность к учащенному послабляющему стулу, в копрологии —

нейтральный жир. На первом году жизни ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом, масса тела в 1 год — 10 кг.

С полутора лет ребенок проживал в РФ, где и находился под наблюдением. Из медицинской документации: за второй год жизни перенесла острый бронхит, в 1 год 10 месяцев и в 2 года — бронхиолит, сохранялся длительный кашель. С 2 лет отмечается неустойчивый мазевидный стул до 8 раз в день, вздутие, боли в животе, в копрограмме — стеаторея, задержка физического развития. Диагностика муковисцидоза не проводилась.

В возрасте 5 лет ребенок поступил под наблюдение детской поликлиники г. Гомеля, откуда был направлен на консультацию к детскому гастроэнтерологу областной консультативной поликлиники, после чего ребенка госпитализировали.

При поступлении: вес 16 кг, рост 96 см; ребенок вялый, сонливый, аппетит снижен, кожные покровы землисто-бледные, подкожно-жировая клетчатка истончена, периорбитальные тени, язык густо обложен белым налетом, влажный, периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет, грудная клетка несколько вздута, живот увеличен в объеме, по передней брюшной стенке выражена венозная сеть. Над легкими легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно: дыхание жесткое равномерно проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются. ЧД — 24–27 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке и в 5 точке. ЧСС — 110–120 в минуту. Перкуторно границы сердца не расширены. При пальпации: живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, печень — +1,5 см, селезенка не пальпируется. Стул — 8 раз в сутки, мазевидный, плохо смывается со стенок унитаза. Диурез достаточный.

Было проведено обследование.

Общий анализ крови 15.04.2014 г.: Л — $8,7 \times 10^9$ /л, Эр — $4,02 \times 10^{12}$ /л, анизоцитоз, гипохромия умеренно выражена, Нб — 63 г/л, Тг — 394×10^9 /л, п — 2 %, с — 71 %, э — 2 %, м — 3 %, л — 22 %, СОЭ — 18 мм/ч; 30.04.2014 г.: Л — $8,3 \times 10^9$ /л, Эр. — $4,94 \times 10^{12}$ /л, анизоцитоз, гипохромия умеренно выражена, Нб — 105 г/л, Тг — 194×10^9 /л, п — 4 %, с — 61 %, э — 2 %, м — 4 %, л — 29 %, СОЭ — 5 мм/ч.

Общий анализ мочи 14.04.2014 г.: светло-желтая, прозрачная, реакция щелочная, относительная плотность — 1029, белок — отр., глюкоза — отр., эпителий — 0–1–2, Л — 0–1–2, Эр — 0 в поле зрения; 30.04.2014 г.: светло-желтая, прозрачная, реакция кислая, относительная плотность — 1013, белок — отр., глюкоза — отр., эпителий — 0, Л — 1–2–3, Эр — 0 в поле зрения.

Копрограмма 15.04.2014 г.: кал неоформленный желтый кашицеобразный, рН — 5,0, мышечные волокна — 0–1, нейтральный жир —

значительное количество, мыла — значительное количество, крахмальные зерна — 1–2, неперевариваемая клетчатка 0–1, перевариваемая клетчатка 0–1. 25.04.2014 г. — кал неоформленный желтый кашицеобразный, рН 6,0, мышечные волокна 0–1, нейтральный жир 0, мыла — значительное количество, крахмальные зерна 1–2, неперевариваемая клетчатка — 0–1, перевариваемая клетчатка 0–1.

Исследование фекалий на дисбактериоз 17.04.14 г.: патогенные микроорганизмы — не обнаружены, *E. Coli* — 10^8 , золотистый стафилококк — $1,3 \times 10^5$, бифидобактерии — 10^8 , лактобактерии — 10^7 ; 05.06.2014 г.: кишечная палочка — 10^8 , цитробактер — 10^2 , бифидобактерии — 10^8 , лактобактерии — 10^6 .

Монотест кала 15.04.2014 г.: кальпротектин — отр., скрытая кровь — резко положительная; 21.04.2014 г.: кальпротектин — отр., скрытая кровь — резко положительная;

Мульти тест кала 25.04.2014 г.: кальпротектин + лактоферрин — слабоположительная, трансферрин + скрытая кровь — положительная.

Биохимический анализ крови 14.04.14 г.: общ. белок — 67,3, мочевины — 5,7, общ. билирубин — 9,0, АЛТ — 60, АСТ — 71, щелочная фосфатаза — 247, ГГТП — 21, ЛДГ — 452, амилаза — 7,3, глюкоза — 4,0, СРБ — отр., холестерин — 2,6, ЛПВП — 0,78, ЛПНП — 1,4, ЛПОНП — 0,34, триглицериды — 0,75, коэффициент атерогенности — 2,3.

Протеинограмма 14.04.2014 г.: альбумины — 61,43 % (44,85 г/л), альфа-1-глобулины — 2,23 % (1,63 г/л), альфа-2-глобулины — 9,04 % (6,60 г/л), бета-глобулины — 13,18 % (9,62 г/л), гамма-глобулины — 14,12 % (10,13 г/л).

Иммунограмма 15.04.2014 г.: IgA общий — 1,8 мг/мл (норма 1,3–3,0), IgG общий — 10,3 мг/мл (норма 9,33–15,27), IgM общий — 1,4 мг/мл (норма 1,17–2,09), IgE общий — 37,577 мг/мл (норма 0–25), ЦИК — 38 ед.

Исследование на гормоны щитовидной железы 25.04.2014 г.: TSH — 3,232 (0,23–3,4), FT4 — 16,43 (10,0–23,2), А-ТРО — 47,667 (0–30).

УЗИ внутренних органов 17.04.2014 и 06.06.2014 г.: умеренные диффузные изменения в паренхиме печени, поджелудочной железы.

УЗИ щитовидной железы 17.04.2014 г.: щитовидная железа не увеличена, обычной экоструктуры.

ЭХО-КГ 09.06.2014 г.: глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена. Камеры сердца не расширены. Ложная хорда ЛЖ.

Рентгенография кистей 21.04.2014 г.: костный возраст соответствует 3–3,5 года.

Рентгенография органов грудной клетки 17.04.2014 г.: в прикорневых зонах с двух сторон, больше слева, и нижне-медиальных отделах усилен и деформирован легочный рисунок. Корни расширены. Диафрагма в норме. Сердце в норме. Заключение: картина может соответствовать ОРВИ.

Компьютерная томография легких, средостения 6.06.2014 г.: пневмотизация легочных полей мозаична за счет обширных участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и также обширных участков повышенной воздушности. Просвет трахеи и главных бронхов свободен. Заключение: КТ-картина может соответствовать интерстициальному заболеванию легких (пневмонит?).

Исследование ФВД 06.06.2014 г.: ЖЕЛ — 84 %, ФЖЕЛ — 60 %, ОФВ1 — 65 %, ПОСВ — 42 %, индекс Тиффно — 73 %, МОС25 — 66 %, МОС50 — 60 %, МОС75 — 189 %. Заключение: умеренные смешанные нарушения.

Проба с беродуалом 10.06.2014 г.: умеренные рестриктивные нарушения; 13.06.2014 г.: проба с салбутамолом слабоположительная.

С целью исключения муковисцидоза проведено:

Потовый тест 17.04.2014 г.: количество пота (мг) — 83; концентрация ионов хлора (мМоль/л) — 77; 24.04.2014 г.: количество пота (мг) — 81; концентрация ионов хлора (мМоль/л) — 74,07.

Молекулярно-генетическая диагностика муковисцидоза: по результатам ДНК-анализа от 22.05.2014 г. установлено гомозиготное носительство мутаций dF508 в гене CFTR, что подтверждает диагноз муковисцидоза.

С целью исключения целиакии проведено:

ИФА сыворотки крови на *Anti-Gliadin (IgG)* — 1,585 (норма 0–9,6), *Anti-tissue Transglutaminase (IgA)* — 3,012 (норма 0–12), ANA (IgA, IgG, IgM) — 1,328 (норма 0–1), ASCA (IgG) — 41,6 (норма 0–10).

ФГДС 14.04.2014 г.: органической патологии не выявлено.

Консультации:

Эндокринолог 25.04.2014 г.: Задержка физического развития. Дефицит соматотропного гормона. Первичный субклинический гипотироз.

Гематолог 16.04.2014 г.: Анемия смешанного генеза, тяжелой степени.

Гастроэнтеролог ГУ «Республиканский детский центр целиакии» 11.06.2014 г.: Муковисцидоз, преимущественно кишечная форма, аутомно-рецессивный тип наследования. Полип в области ануса.

В результате проведенных исследований был выставлен клинический диагноз: «Муковисцидоз, смешанная форма, аутомно-рецессивный тип наследования (гомозиготное носительство мутаций dF508 в гене CFTR). Вторичный бронхолегочный процесс, стадия обострения с клиническими проявлениями хронического бронхита. ДН 0. Эзокринная недостаточность поджелудочной железы. Гепатопатия. Полип в области ануса. Железодефицитная анемия тяжелой степени тяжести. МАРС: ложная хорда левого желудочка. НК 0».

Назначено лечение:

Аглютенная диета, креон 10000 ЕД 5 капсул в сутки, урсокапс, лацидофил, трижды отмы-

тые эритроциты В(III) группы, RH(+) — 150 цефотаксим, амброксол, ингаляции беродуала, АЦЦ, ЛФК, дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки, постуральный дренаж.

На фоне лечения состояние ребенка улучшилось: девочка активна, аппетит сохранен, кашель редкий, отмечается положительная динамика прироста массы тела (за 2 месяца она увеличилась на 1,5 кг), дыхание в легких везикулярное, хрипов нет, живот уменьшился в объеме, стул — 2–3 раза в сутки, кашицеобразный, менее вязкий, переваренный; лабораторные данные: в общем анализе крови — купирование анемического и воспалительного синдромов, в биохимическом — сохраняется повышение активности аминотрансфераз, в копрограмме — стеаторея, мультитест кала — кальпротектин + лактоферрин — отрицательный, трансферрин + скрытая кровь — слабоположительный.

При выписке были даны рекомендации:

1. Наблюдение участкового педиатра по месту жительства.

2. Диета с повышенным калоражем — до 150 % от возрастной нормы за счет повышенного содержания белков и жиров, ограничение легкоусвояемых углеводов.

3. Избегать контакта с инфекционными больными и больными ОРВИ.

4. Продолжить прием: креон — 10000 МЕ 8 капсул в сутки (4500 МЕ/кг/сут. в 6 приемов), урсосан — 250 мг по 1 капсуле на ночь.

5. Поливитамин с обязательным содержанием жирорастворимых (витамин А — 10000 МЕ/сут., витамин Д — 500 МЕ/сут., витамин Е — 100 МЕ/сут., витамин К — 10 мг/сут. (при наличии геморрагического синдрома);

6. ЛФК, дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки ежедневно в домашних условиях.

7. Контроль общего анализа крови, мочи, копрограмма ежеквартально, а также при появлении жирного стула или его учащении.

В настоящее время ребенок находится под динамическим наблюдением участкового педиатра, пульмонолога, гастроэнтеролога, принимает заместительную и поддерживающую терапию. Отмечается положительная динамика в общем состоянии, весе, физическом развитии, лабораторных данных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гембицкая, Т. А. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии / Т. А. Гембицкая, А. А. Черменский, Е. П. Бойцова // Рос. журнал «Врач». — 2012. — № 2. — С. 5.
2. Болезни детского возраста от А до Я / О. И. Симонова [и др.]. — М., 2014. — Вып. 5.
3. Саванович, И. И. Целиакия у детей и подростков: пособие для врачей / И. И. Саванович. — Минск: ДокторДизайн, 2010. — С. 40.
4. WHO/HGN/ICF(M)A // Guidelines for the Diagnosis and Management of CF. — Geneva, 1996. — P. 59.
5. Капранов, Н. И. Муковисцидоз / Н. И. Капранов, С. В. Рачинский. — М., 1995. — 188 с.
6. Hodson, M. Cystic Fibrosis-Chapman. — L., 1995. — P. 439.

Поступила 30.06.2015