

Т.Г. Васильева^{1, 3}, С.Н. Шишачкая², А.Н. Ни²¹ Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», Владивосток, Российская Федерация² Владивостокский государственный медицинский университет, Российская Федерация³ Дальневосточный филиал ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, Владивосток, Российская Федерация

Некоторые аспекты поражения органов дыхания и пищеварения при муковисцидозе у детей

Contacts:

Vasilyeva Tatyana Gennagiyevna, PhD, MD, head of Regional Children's Consultative Outpatient Clinic SAHI "Regional Clinical Center of Specialized Types of Healthcare"

Address: 690091, Vladivostok, Uboevicha str., 30/37, Tel.: (4232) 40-61-24, e-mail: kkcsvmp@moybox.ru; vladmedic@mail.primorye.ru

Article received: 12.11.2012, Accepted for publication: 01.02.2013

Муковисцидоз относится к тяжелым формам патологии детского возраста с ранней манифестацией клинической картины полиорганного поражения. Наиболее тяжело при этой патологии страдают органы дыхания и пищеварения, степень повреждения которых определяет прогноз болезни. В статье приведены результаты анализа заболеваемости муковисцидозом в Приморском крае по данным определения неонатального иммунореактивного трипсина у 102 251 новорожденного. Изучена структура муковисцидоза по возрасту, полу, клиническим формам и степеням тяжести заболевания у 71 ребенка. Определена распространенность 13 мутаций гена трансмембранного регулятора проводимости у 41 больного. Выявлены корреляции между сроком манифестации легочных осложнений, инфицированием *P. aeruginosa*, степенью хронической гипоксемии, нутритивной недостаточности, генетическим статусом и тяжестью течения заболевания.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, органы дыхания, пищеварения.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 162–165)

ВВЕДЕНИЕ

В мировой статистике отмечается положительная динамика показателей, отражающих продолжительность жизни больных муковисцидозом (МВ). За последние 10 лет в России медиана выживаемости указанного контингента больных и число пациентов, достигших 18-летнего возраста, увеличились в 1,3 и 1,7 раза, соответственно [1]. Так, в структуре больных МВ в Приморском крае до 2000 г. взрослые составляли

около 4%, а в настоящее время — $33,96 \pm 6,50\%$ (средний возраст $24,25 \pm 5,95$ лет). Однако данное заболевание относится к тяжелой патологии детского возраста с ранней манифестацией клинической картины полиорганного поражения. Доля умерших больных составляет 13,6–15,5% [1, 2]. Наиболее тяжело при МВ поражаются органы дыхания и желудочно-кишечный тракт, тяжесть повреждения которых коррелирует с прогнозом заболевания. Знание факторов, влияющих на течение

Т.Г. Vasil'eva^{1, 3}, S.N. Shishatskaya², A.N. Ni²¹ Territorial Centre of Specialized Medical Care, Vladivostok, Russian Federation² Vladivostok State Medical University, Russian Federation³ Far Eastern Branch of the FSFI «Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems» of the Siberian Department of RAMS, Vladivostok, Russian Federation

Certain aspects of respiratory and digestive tract involvement in cystic fibrosis in children

Cystic fibrosis is one of the severe childhood disorders with early manifestation of multiple organ involvement. The respiratory and digestive tracts are suffered the most, the prognosis of disease course depends on the degree of the impairment of these systems. The results of the analysis of cystic fibrosis prevalence in Primorsky Krai according to the neonatal immunoreactive trypsin screening in 102 251 newborn are shown in the article. The age, sex, clinical and severity structure of cystic fibrosis was studied in 71 children. The prevalence of 13 mutations of transmembrane regulator conductance gene in 41 patients was determined. Correlations between time of pulmonary complications manifestation, *P. Aeruginosa* infection development, chronic hypoxemia degree, malnutrition, genetic status and severity of the disease were found.

Key words: cystic fibrosis, children, respiratory tract, digestive tract.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 162–165)

МВ у детей, способствует повышению уровня оказания специализированной медицинской помощи данному контингенту пациентов и, как следствие, более эффективно-му лечению.

Цель исследования: изучить распространенность, структуру клинических проявлений муковисцидоза, факторы, неблагоприятно влияющие на течение заболевания с учетом данных медико-социальных, генетических, иммунологических, бактериологических, функциональных, инструментальных методов исследования у детей Приморского края.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Были обследованы дети ($n = 71$) с верифицированным диагнозом МВ в возрасте от 6 мес до 18 лет (средний возраст $9,93 \pm 2,59$ лет). Мальчики составили $60,37 \pm 5,80\%$ от общего числа наблюдаемых, девочки — $39,63 \pm 5,80\%$. При постановке диагноза были использованы общепринятые клиничко-диагностические и классификационные критерии [3, 4]. Смешанная форма заболевания диагностирована у $85,91 \pm 4,13\%$ больных, преимущественно легочная форма — у $8,46 \pm 3,30\%$, кишечная — у $5,63 \pm 2,73\%$ обследованных. Тяжелое течение МВ было у $28,17 \pm 5,31\%$, средней степени тяжести — у $61,97 \pm 5,56\%$, легкое — у $9,86 \pm 3,57\%$ пациентов (балльная шкала Швахмана–Брасфильда).

Методы исследования

В работе использованы результаты определения неонатального иммунореактивного трипсина у 102 251 новорожденных. Всем пациентам проведен комплекс исследования (в динамике): соматометрия; рентгенография, компьютерная томография органов грудной клетки, придаточных пазух носа; спирография (с 6 лет); определение сатурации O_2 в крови; ультразвуковое сканирование печени, желчного пузыря и поджелудочной железы (аппарат «Aloka SSD-2000», Германия); фиброгастроюноскопия ($n = 33$; метод Г.Б. Гершман, 1979) с определением *Helicobacter pylori* (быстрый уреазный тест, Е.А. Корниенко, 1999); хромоэзофагоскопия желудка с 0,3% раствором конго красного (метод К. Okuda, 1973); бактериологическое исследование мокроты/слизистой оболочки зева.

ДНК-диагностика проведена по образцам крови больных в ГУ МГНЦ РАМН (Москва) и ФГБУ «НИИМГ» СО РАМН (Томск). Изучена структура 13 мутаций гена трансмембранного регулятора проводимости (MBTP) у 41 больного МВ. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови стандартным методом. Концентрацию ДНК определяли спектрофотометрически. Полиморфизмы MBTP идентифицировали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР). Были использованы методы аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией.

Статистическая обработка данных

Для статистического анализа результатов использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США) для персонального компьютера по программе в операционной среде «Statistica for Windows–2000» [5].

Рассчитывали средние арифметические значения (М), стандартное отклонение ($\pm SD$), доверительные границы

для средних величин (ДИ), относительные величины (Р), ошибки относительных величин (m_p). При осуществлении сравнительного анализа изученных показателей применяли t -критерий Стьюдента. Разница признаков считалась достоверной при $p < 0,05$. Был проведен корреляционный анализ по Пирсону с подсчетом коэффициента линейной корреляции (r), его ошибки (m_r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным неонатального скрининга, МВ был диагностирован у 15 детей. На сентябрь 2011 г. заболеваемость в Приморском крае составила 1:6816 новорожденных (средние показатели по России за 2010 г. — 1:10 498) [1]. Время диагностического поиска сократилось более чем на 1,5 года. Основными клиническими проявлениями при манифестации заболевания были длительный кашель ($81,72 \pm 4,58\%$), рецидивы бронхообструктивного синдрома ($64,78 \pm 5,65\%$), затяжная или повторные пневмонии ($85,91 \pm 4,12\%$), дистрофия по типу гипотрофии/гипостатуры ($90,14 \pm 3,54\%$), синдром псевдо-Барттера ($1,42 \pm 0,14\%$), выпадение прямой кишки ($7,04 \pm 3,03\%$), мекониальный илеус ($4,22 \pm 2,38\%$). Ведущая причина смерти 11 пациентов (за 13 лет наблюдения; средний возраст $6,38 \pm 3,10$ лет) — декомпенсация легочно-сердечной недостаточности (91%). При проведении корреляционного анализа были установлены достоверные разнонаправленные связи между возрастом появления первых признаков хронической гипоксии ($r = -0,77$; $p < 0,001$), продолжительностью заболевания ($r = 0,43$; $p < 0,05$), степенью инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* ($r = 0,68$; $p < 0,01$), тяжестью гипотрофии/гипостатуры ($r = 0,78$; $p < 0,001$), частотой обострений воспалительного процесса в легких и бронхах ($r = 0,48$; $p < 0,01$), степенью приверженности к лечению (выполнение рекомендаций врача пациентами и их родителями) ($r = -0,62$; $p = 0,01$), степенью обеспеченности больных современными лекарственными препаратами ($r = -0,38$; $p < 0,1$) и тяжестью рентгенологических/КТ, функциональных нарушений со стороны органов дыхания (снижение сатурации O_2 , объема форсированного выдоха за первую секунду [$ОФВ_1$]), появлением фенотипических признаков хронической гипоксемии.

При исследовании структуры гена трансмембранного регулятора проводимости (MBTP) установили, что 50% выявленных мутаций относились к I и II классу (нарушение синтеза протеина и нарушение процессинга и транспорта). Структура полиморфизмов была следующей: *F508del/F508del* — 19%; *F508del/-* — 25%; *F508del/del21kb* — 11%; *F508del/138ins* — 3%; *del21kb/-* — 6%; *2184insA/del21kb*, *2184insA/-* и *2184insA/2143delT* — до 3% каждая. Все умершие дети имели смешанную форму МВ, которая ассоциировалась с высокой детерминацией *F508del* (72%). Они в 2 раза чаще, чем дети в общей группе больных, были гомозиготами по данной мутации.

Прогноз и тяжесть МВ зависят от ранней диагностики бактериальной колонизации/инфекции легких, от спектра микробных патогенов [6]. При проведении бактериологического исследования было установлено, что 36% больных выделяли *P. aeruginosa*, 66% — *Staphylococcus aureus*, а 2,9% — *Burkholderia cepacia complex*. При этом чаще регистрировалась смешанная инфекция: *P. aeruginosa* — 11%; *S. aureus* + *P. aeruginosa* — 14%;

S. aureus + *P. aeruginosa* + *Candida* — 11%; *S. aureus* — 26%; *Citrobacter* — 3%; *S. aureus* + *Streptococcus haemolyticus* — 3%; *S. aureus* + *Streptococcus pyogenes* — 3%; *S. aureus* + *Enterobacter aerog.* + *Candida* — 3%; *S. aureus* + *Mycoplasma pneumoniae* — 3%; *Streptococcus pneumoniae* — 5%; *S. aureus* + *B. cepacia* — 3%. В 15% случаев возбудитель хронического воспаления не был выделен. Была отмечена высокая инфицированность *P. aeruginosa* детей с тяжелым течением заболевания. Так, 83% умерших больных имели хроническую микстинфекцию (*P. aeruginosa* + грибы + ассоциации других бактерий). У 69% детей с тяжелым МВ в анамнезе развилась резистентность *P. aeruginosa* к наиболее часто применяемым антисинегнойным антибиотикам.

Одним из критериев степени тяжести МВ и неблагоприятного его исхода было присоединение легочных осложнений. У обследованных больных были диагностированы спонтанный пневмоторакс ($2,62 \pm 1,89\%$), легочное кровотечение ($2,30 \pm 1,77\%$), ателектаз легкого ($7,86 \pm 3,19\%$). Значительно ухудшало качество жизни пациентов, утяжеляло хроническую гипоксемию полипозное разрастание слизистой оболочки верхних дыхательных путей (полипозный ринит, синусит), которое регистрировали у $18,43 \pm 4,60\%$ больных. Хроническая патология ЛОР-органов была диагностирована у $41,30 \pm 5,84\%$ пациентов, аллергические заболевания органов дыхания — у $34,35 \pm 5,63\%$. Это было обусловлено доказанной сенсибилизацией к грибковым и бактериальным аллергенам на фоне персистирующей инфекции, частой антибактериальной терапии, пищевой непереносимости, синдрома избыточного бактериального роста, иммунологического дефицита [7].

Нутритивная недостаточность, обусловленная в первую очередь хронической экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, синдромом мальабсорбции, усугубляла течение и прогноз МВ у детей ($r = 0,78$; $p < 0,001$). Внедрение в практику ферментотерапии в виде минимикросфер существенно повысило эффективность лечения больных МВ. Было установлено, что прогрессирующая белково-энергетическая недостаточность на фоне высоких доз панкреатина (более 9 тыс. ЕД на 1 кг/сут) является неблагоприятным прогностическим признаком. Нарушение экскурсии диафрагмы, зондовое кормление тяжелых больных, постуральная терапия, кинезитерапия, использование в лечении антихолинергических препаратов, β -блокаторов и прочих вызывают функциональные нарушения органов желудочно-кишечного тракта, которые влияют на процесс доставки ферментов в тонкий кишечник, снижают эффективность заместительной терапии. При проведении инструментальных методов обследования ($n = 33$) были получены следующие результаты: в период клинических проявлений МВ у 1/3 пациентов ($36,40 \pm 8,36\%$) определялись изменения пищевода, в $45,50 \pm 8,68\%$ случаев — воспалительные изменения слизистой оболочки желудка, у 1/2 обследованных ($51,50 \pm 8,66\%$) — патология слизистой оболочки тонкой кишки. И лишь у каждого третьего больного эндоскопическая картина соответствовала возрастной норме. К периоду ремиссии МВ констатировали невыраженное ($p > 0,05$) снижение частоты встречаемости изменений слизистой оболочки пищевода ($18,23 \pm 6,70\%$), желудка ($33,30 \pm 8,21\%$) и тонкой кишки ($39,40 \pm 8,53\%$). У $15,15 \pm 0,42\%$ детей были обнаружены признаки нарушения замыкательной функции кардии. У $36,40 \pm 0,75\%$

пациентов диагностировали рефлюкс-эзофагит 1-й степени с pH 4,0 (норма 6,0–8,0) [8]. У 3 пациентов с билиарным циррозом выявлено варикозное расширение вен пищевода. На фоне проведения курсов лечения прокинетики, антацидами и постуральной терапии у большей части пациентов была отмечена нормализация эндоскопической картины, в течение 4–6 мес не было клинических проявлений эзофагита ($p < 0,05$). У 2 больных с нарушениями замыкательной функции кардии сохранялись явления гастроэзофагеального рефлюкса. У $18,20 \pm 6,72\%$ больных определялось замедленное опорожнение желудка, о чем свидетельствовало наличие содержимого с неперевавшими кусочками пищи. У 1/3 пациентов ($27,30 \pm 7,80\%$) определялись воспалительные изменения (гиперемия, отек) слизистой оболочки желудка, преимущественно антрального отдела, характерные для поверхностной (эритематозной) гастропатии. Из них у $12,10 \pm 5,72\%$ данные изменения сочетались с дуоденогастральным рефлюксом. Косвенные эндоскопические признаки атрофической гастропатии выявлены у $18,20 \pm 6,72\%$ детей. Повышенный уровень кислотообразования у пациентов с МВ встречался в 2/3 случаев, сохраненный — у 1/3 наблюдаемых, и у лишь $6,52 \pm 4,28\%$ больных уровень кислотообразования был ниже нормы. Инфицированность *H. pylori*, по данным уреазного теста, у детей с МВ была реже ($27,30 \pm 7,80\%$), чем в общей популяции [9]. При динамическом наблюдении за пациентами в периоде клинической ремиссии на фоне терапии (эрадикация *H. pylori*, прокинетики, мукоцитопротекторы) тенденции к улучшению визуального состояния отмечено не было ($p > 0,05$), при этом у $12,12 \pm 5,68\%$ детей сохранялись признаки атрофии, у $33,30 \pm 8,20\%$ — гиперемия и отек слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка. Из них у $18,20 \pm 6,70\%$ данные изменения были обусловлены реактивным воздействием дуоденогастрального рефлюкса. У $51,51 \pm 8,72\%$ детей в период клинических проявлений МВ регистрировали изменения слизистой оболочки луковицы и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки. Наряду с этим почти у 50% больных обнаружены косвенные эндоскопические признаки поражения поджелудочной железы: развернутая подкова луковицы двенадцатиперстной кишки ($48,50 \pm 8,70\%$), белесоватый налет, напоминающий хлопья снега (симптом «иней»), в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки ($66,70 \pm 8,20\%$). В периоде клинической ремиссии на фоне заместительной терапии у $33,30 \pm 8,20\%$ детей сохранялся налет по типу «манной крупы» и у $21,21 \pm 7,13\%$ — развернутая подкова луковицы двенадцатиперстной кишки. Кроме того, у $71,12 \pm 5,37\%$ диагностировали изменения со стороны гепатобилиарного тракта: дисхолия — у каждого второго пациента; желчнокаменная болезнь — у $2,62 \pm 1,80\%$ больных; холестатический гепатит — у $12,67 \pm 3,94\%$; цирроз печени — у $8,80 \pm 3,36\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Муковисцидоз в Приморском крае встречается чаще, чем в среднем по России. Это диктует необходимость решения ряда организационных вопросов, направленных на улучшение качества медицинского обслуживания данного контингента больных. Полученные в настоящей работе результаты исследования важно учитывать при составлении индивидуальной программы ведения больных МВ с учетом факторов риска неблагоприятно-

го течения заболевания: наличие полиморфизма *MBTP F508del/F508del*, поздняя верификация диагноза, манифестация заболевания с тяжелой смешанной формы, раннее хроническое инфицирование *P. aeruginosa* на фоне прогрессирующей дистрофии, вторичного иммунодефицита, отсутствия четкой мотивации у больных в необходимости систематического и постоянного лечения, должного контроля проводимой терапии и лекарственного обеспечения.

Внедрение современных методов лечения МВ — ферментотерапии (панкреатин), муколитиков (дорназа альфа, производные амброксола), холеретиков и гепатопротекторов (урсодезоксихолевая кислота), прокинетиков, антисинежных антибиотиков для парентерального

введения — позволили увеличить продолжительность жизни пациентов с МВ. Однако при этом необходимо решение обеспечивать профилактику инфицирования *P. aeruginosa*, *B. cepacia complex* (создание специализированного боксированного стационара); стандартизацию лечения хронической синегнойной инфекции с использованием современных ингаляционных антибиотиков, портативных аппаратов для кислородотерапии в амбулаторных условиях; коррекцию нутритивного статуса на фоне полипрагмазии, частого использования антибиотиков, напряжения работы систем детоксикации и иммунологического статуса на фоне хронической персистенции микробного возбудителя, сенсibilизации к грибковым и бактериальным аллергенам.

REFERENCES

1. Krasovskiy S. A., Chernyak A. V., Amelina Ye. L., V. S. Nikonova, A. Yu. Voronkova, N. Yu. Kashirskaya, N. I. Kapranov. Survival rate of patients with cystic fibrosis in Moscow and Moscow Region during 2000–2010. Cystic fibrosis in children and adolescents: collection of articles and theses, X Anniversary National Congress. Yaroslavl. 2011. 49 pp.
2. Vasilyeva T. G., Shishatskaya S. N. Risk factors of unfavorable outcome of cystic fibrosis in children. Collection of materials of 15th Congress of Pediatricians of Russia with International Participation "Actual problems of pediatrics". Moscow. 2011. 117 pp.
3. Kapranov N. I., Kashirskaya N. Yu., Tolstova V. D. Cystic fibrosis. Early diagnostics and treatment. Moscow: GEOTAR-Media. 2008.
4. Modern classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. *Pediatrics. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo — Pediatrics*. 2010; 89 (4): 6–15.
5. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. Use of a package of applied programs STATISTICA. Moscow: MediaSphera. 2006.
6. Radionovich A. M., Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I. Clinical significance of prolonged treatment with sub therapeutic doses of macrolides in patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pulmonology: appendix on cystic fibrosis*. 2006; 40–46.
7. Tsyvkina G. I., Vasilyeva T. G., Grishchenko D. Zh. Immunotropic therapy in patients with cystic fibrosis. Collection of materials of XVI Russian National Congress "Human and Medication". Moscow. 2009. Pp. 466–467.
8. Pavlova Ya. Ye. Endoscopic and functional evaluation of mucous tunic of gastrointestinal tract in syndrome of intestinal malabsorption in children. *Author's abstract of a doctoral dissertation. Irkutsk*. 2005. Pp. 52–58.
9. Gastroenterology of children's health. Edited by Belmer S. V., Khavkin A. I. Moscow: Medpractice. 2003.