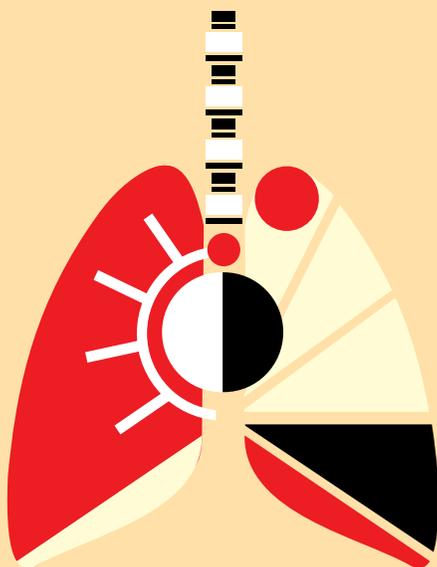


Министерство здравоохранения Российской Федерации
Общероссийская общественная организация
«Российское общество медицинских генетиков»
Министерство здравоохранения Московской области
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
Общероссийская общественная организация
«Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом»



**РАБОТЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА КОНКУРС
КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ**

**РАБОТЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА КОНКУРС
НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ**

**ХIII Национальный конгресс
«ИННОВАЦИОННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В
ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА»**

с международным участием

27-28 апреля 2017 г.

г. Сергиев Посад

Московская область



Общероссийская общественная организация
«Российское общество медицинских генетиков»
Министерство здравоохранения Московской области
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
Общероссийская общественная организация
“Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом”

РАБОТЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА КОНКУРС
КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

РАБОТЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА КОНКУРС
НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ

дополнение к “ТЕЗИСАМ”

XIII Национальный конгресс с международным участием
«ИННОВАЦИОННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ
В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ
МУКОВИСЦИДОЗА»

27-28 апреля 2017 г.

г. Сергиев Посад
Московская область

РАБОТЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА КОНКУРС КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ.

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ГЕПАТО-РЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У РЕБЕНКА С МУКОВИСЦИДОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ.

А.В.Горяинова, ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ, Москва, Россия.

РЕЗЮМЕ

Нами рассмотрен пример успешного лечения крайне редкого осложнения цирроза печени с поражением почек – гепаторенального синдрома у ребенка с тяжелым обострением бронхолегочного процесса при муковисцидозе. Вовремя диагностированное поражение почек и своевременно начатое лечение с применением альбумина позволило стабилизировать состояние пациента и практически нормализовать лабораторные показатели крови и мочи, открыв перспективу к трансплантации печени.

Введение:

Гепаторенальный синдром (ГРС) - по современным представлениям – это клиническое состояние, развивающееся у пациентов с хроническими заболеваниями печени и портальной гипертензией, характеризующееся ухудшением функции почек, выраженными нарушениями артериального кровотока и активности эндогенных вазоактивных систем. Распространенность ГРС, у пациентов с циррозом печени, госпитализированных по поводу асцита, составляет около 10% [1]. Механизмы, ведущие к почечной дисфункции при циррозе печени, до конца неизвестны, и все еще являются предметом исследований. Вне- и внутривисцеральные вазоактивные факторы, системы задержки натрия и воды, нарушения системной, сердечной и спланхической гемодинамики, а также заболевание печени, ведущее к тяжелой портальной гипертензии и печеночной недостаточности, играют важную роль в патофизиологии ГРС. Таким образом- ГРС- является конечной стадией функционального нарушения почечных функций, характеризующаяся выраженным сужением почечных сосудов.

При естественном течении цирроза печени, функциональное по своей природе прогрессирующее ухудшение функций почек, ведет к неспособности поддержания объема внеклеточной жидкости в пределах нормальных границ. Это нарушение регуляции объема внеклеточной жидкости обусловлено нарушением спланхического и системного кровотока. При этом развиваются функциональные изменения почечных функций, способствующие задержке натрия. Ее основным клиническим последствием становится рецидивирующее накопление внеклеточной жидкости в виде асцита и/или отеков. Тяжелая задержка натрия зачастую сопровождается нарушением способности к выведению регулярно употребляемой воды, что может приводить к гипонатриемии разведения (сывороточный уровень $Na < 130$ ммоль/л), обусловленной несбалансированным увеличением количества воды в организме относительно общего количества Na. Патогенез задержки

воды при циррозе печени связан с тремя событиями: уменьшением поступления ультрафильтрата в восходящее колено петли Генле (разбавляющий сегмент нефрона); снижением синтеза в почках простагландинов; увеличением секреции антидиуретического гормона (АДГ) или вазопрессина [2,3]. При прогрессировании заболевания, под действием циркулирующих вазоконстрикторных систем (РААС и САС) [4,5,6], в почках обычно постепенно развивается вазоконстрикция, приводящая к гипоперфузии почечной ткани, снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), и наконец, к почечной недостаточности или, так называемому гепаторенальному синдрому.

Выделяют два типа ГРС. ГРС 1 типа является острой и быстро прогрессирующей патологией с очень плохим прогнозом, ГРС 2 типа - более стабильная форма с несколько лучшим прогнозом. [7]

Клинические типы гепаторенального синдрома:

Тип	Проявления
I	Быстро прогрессирующее ухудшение почечных функций, креатинин сыворотки > 2,5 мг/дл, 220 мкмоль/л
II	Ухудшение почечных функций с уровнем сывороточного креатинина > 1,5 мг/дл (130 мкмоль/л), не отвечающее критериям для ГРС II типа

Почечная недостаточность при ГРС в большинстве случаев сопровождается олигурией, выраженной задержкой натрия и спонтанной гипонатриемией разведения.

Для диагностики ГРС не существует специфических исследований или маркеров. Именно поэтому она основывается на обнаружении сниженной СКФ при отсутствии данных, указывающих на другую причину почечной недостаточности. Предлагаемые критерии, приведены в таблице ниже [7].

Диагностические критерии гепаторенального синдрома (по данным Международного клуба асцита)

Основные критерии

1. Низкая СКФ, определенные при уровне сывороточного креатинина >1,5 мг/дл (130 мкмоль/л), или при 24-часовом клиренсе креатинина <40/мин
2. Отсутствие шока, текущей бактериальной инфекции, потери жидкости, лечения нефротоксическими препаратами
3. Улучшение почечных функций после отмены диуретиков и увеличения объема плазмы.
4. Протеинурия < 500 мг/сутки и отсутствие уз-признаков обструктивной уропатии или заболевания почечной паренхимы

Касательно мероприятий, способствующих предотвращению развития ГРС, надо отметить, что у пациентов с циррозом печени с первичным бактериальным перитонитом (ПБП), введение альбумина (1,5 мг/кг/массы тела на момент

диагностики инфекции и 1 мг/кг/массы тела через 48 часов), предотвращает циркуляторную дисфункцию и последующее развитие ГРС [8]. Введение альбумина может предотвращать вазодилатацию с последующей активацией вазоконстрикторных систем. Частота развития ГРС у пациентов с ПБП, получающих альбумин и антибиотикотерапию, составляет 10%, по сравнению с 33% у пациентов, не получающих его. У пациентов, получающих альбумин, отмечается более низкая летальность (10%) по сравнению с не получающими возмещения ОЦК (29%) [9].

При рассмотрении медикаментозного лечения ГРС следует сказать, что наилучшим способом лечения ГРС считают использование системных вазодилататоров с увеличением объема плазмы. Эффективность такого способа лечения, была подтверждена множеством исследований. Хотя использование вазоконстрикторов в условиях, характеризующихся почечной вазоконстрикцией, кажется парадоксальным, обоснованием данного подхода является тот факт, что первоначальным событием в патогенезе ГРС является спланхическая вазодилатация, способствующая активации эндогенных вазоконстрикторов [10,11].

К вазоконстрикторам, используемым при лечении ГРС, относятся аналоги вазопрессина (терлипессин), аналоги соматостатина (октреотид), выступающие в роли ингибиторов глюкагона и альфа-адреномиметики (мидодрин и норадренолин), также вызывающие вазоконстрикцию посредством воздействия на альфа-адренорецепторы. В большинстве случаев, вазоконстрикторы назначают в комбинации с увеличением объема циркулирующей плазмы (введением альбумина), улучшающим результаты лечения. [12,13].

Целью лечения должно быть снижение уровня сывороточного креатинина до значений менее 1,5 мг/дл (130 мкмоль/л). Во всех случаях рекомендуют одновременное введение альбумина (1г/кг/массы тела в 1й день, а затем 20-40 г/сутки), для увеличения объема циркулирующей плазмы.

В отношении пациентов детского возраста с муковисцидоз-ассоциированным поражением печени, по данным различных авторов частота развития поражения печени варьирует от 2 до 68% (включает в себя -бессимптомное повышение aminотрансфераз, стеатоз печени, фиброз, фокальный и мультилобулярный билиарный цирроз с синдромом внутрипеченочной портальной гипертензии). К 10 годам жизни примерно у 5-10% пациентов формируется мультилобулярный цирроз печени с синдромом внутрипеченочной портальной гипертензии у большинства из них. [14]

Считается, что цирроз печени занимает третье место в общем списке причин смертности пациентов с муковисцидозом, после бронхолегочных и посттрансплантационных осложнений.

Муковисцидоз-ассоциированный цирроз печени по клинико-морфологическому типу относится к билиарным циррозам с обтурацией внутрипеченочных желчных протоков, этиологически, его можно отнести к поражениям печени, обусловленным генетическими нарушениями обмена веществ.[15]

Клинически, цирроз печени, ассоциированный с муковисцидозом, протекает длительно бессимптомно, без желтухи и зуда, с минимальной и средней

активностью печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, Г-ГТП, ЩФ не более 7-10 норм, чаще всего пределах 3-5 норм). В подавляющем большинстве случаев, у подростков с циррозом печени выявляют снижение нутритивного статуса, часто -гепатоспленомегалию, формирование синдрома внутрипеченочной портальной гипертензии (гиперспленизм, варикозно-расширенные вены пищевода, асцит, ПЭП (печеночная энцефалопатия)). [16,17]. Четких статистических данных по развитию таких осложнений портальной гипертензии, как гепатопульмональный синдром, портопальмональная гипертензия, гепаторенальный синдром- нет, в литературе описаны единичные случаи пациентов с гепатопульмональным синдромом, с поправкой на возможную гиподиагностику данного осложнения, учитывая риск наличия гипоксемии и феномена ортодеоксии у хронических легочных больных, коими являются все пациенты с МВ, без наличия ГПС. [18,19,20]

Случаи гепаторенального синдрома при муковисцидоз-ассоциированном циррозе печени, практически не описаны, и видимо, являются казуистическими [21]. Тем самым, нижеописанный клинический пример, представляет интерес для широкой аудитории клиницистов, как гастроэнтерологов- гепатологов, так и пульмонологов, занимающихся проблемой кистозного фиброза

Клиническое наблюдение и обсуждение:

Мальчик Р., 12 лет со смешанной формой муковисцидоза, циррозом печени, синдромом внутрипеченочной портальной гипертензии поступил в отделение педиатрии РДКБ с клинической картиной обострения по бронхитическому типу, синдромом мукостаза, ДН-2-3 степени в мае 2016 года; жалобами на резкое ухудшение состояния- лихорадку в течение 5 суток, нарастание одышки, усиление малопродуктивного кашля; субъективное снижение суточного диуреза.

Из анамнеза известно: предыдущая госпитализация в отделение педиатрии в ноябре 2015г. Данные в РДКБ рекомендации, выполнялись не полностью: ребенок не получал Спиринолактон, противовоспалительную терапию, получал меньшую неадекватную дозировку урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК). Настоящее обострение началось за 7 дней до госпитализации- с ухудшения общего самочувствия, резкого снижения двигательной активности, аппетита, с периодическими подъемами температуры тела до фебрильных значений, выросла одышка, усилился кашель с отделением густой вязкой гнойной мокроты.

Цирроз печени у ребенка диагностирован впервые в РДКБ в 2009 году, в возрасте- 5 лет (на основании результатов ультрасонографии (печень увеличена, паренхима неоднородная, тяжистая с признаками перипортального фиброза), непрямой эластометрии (F3-4 по Metavir), данных физикального осмотра (печень +2,5; +2,5; в/3- край плотный, закруглен, безболезненный; селезенка у края р/дуги), лабораторных показателей (биохимические маркеры (альбумин-35,3 г/л, АЛТ-98 Ед/л, холестерин-1,9 ммоль/л, коагулограмма- ПК-60,0%, МНО-1,2 фибриноген-2,00 г/л (N-2,03-4,72). На протяжении 5 лет получал УДХК из расчета 25-30 мг/кг/сутки, Адеметионин 400 мг/сутки, витамин К, Верошпирон 25 мг, с грубыми погрешностями в приеме (ребенок мог не получать препараты по несколько месяцев).

При поступлении в мае 2016: Рост 134 см.Вес 24 кг. Индекс массы тела (ИМТ)=13, 37 кг/м². Температура 37,0.Сатураированный кислород 75 % (воздух), 82% (увл. кисл. 3 л/мин). Состояние ребенка очень тяжелое. Самочувствие страдает за счет синдрома эндотоксемии, дыхательной недостаточности. Положение вынужденное в ортопноэ. Телосложение астеническое. Состояние питания пониженное. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, акроцианоз, чистые от инфекционной и аллергической сыпи. Видимые слизистые цианотичные, тусклые, чистые от сыпи и налетов. Губы цианотичные, сухие, потрескавшиеся с мелкими эрозиями под геморрагической корочкой. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно, отеков, пастозности нет. Грудная клетка бочкообразная с развернутой нижней апертурой. Органы дыхания: ЧД 56 в минуту, ритм нормальный. Выражены признаки,хрониче кой тканевой гипоксии – «барабанные палочки» и «часовые стекла» Одышка выраженная в покое с резким втяжением яремной ямки, над-подключичных ямок, межреберных промежутков, раздуванием крыльев носа, смешанного характера. Кашель частый, малопродуктивный. Мокрота скудная, вязкая, гнойная, серо-зеленая. Аускультативно в легких дыхание равномерно умеренно ослаблено за счет мукостаза. Хрипы многочисленные разнокалиберные влажные рассеянные, выслушиваются по всем аускультативным полям. ЧСС 135 уд. в мин. Сердечная область изменена по типу Hibus cordis. Периферические сосуды пульсация брюшной аорты. Границы относительной сердечной тупости сужены за счет эмфиземы. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные. Аппетит резко снижен. Живот округлой формы, увеличен в размерах, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпируется +6; +4,5 +с/3- из под края реберной дуги, край плотный, бугристый, безболезненный, пузырьные симптомы отрицательные, селезенка у края р/дуги, плотная, безболезненная. При тихой перкуссии живота, определяется притупление звука по пупочной линии немного медиальнее срединно-ключичных линий с обеих сторон; в ортостатическом положении- в боковых областях живота- тимпанит, притупление перкуторного звука определяется в гипостральной области. Стул оформленный, самостоятельный, 1 раз в день, без видимой стеатореи.: Ребенок в сознании, вялый, сонливый, на вопросы отвечает с временной задержкой, адекватно, очаговой неврологической симптоматики и менингеальных знаков нет. При обследовании: в клиническом анализе крови при поступлении- отмечалась анемия легкой степени, наряду с выраженными реактивными изменениями белой крови со сдвигом формулы влево, выраженным ускорением СОЭ (изменения, характерные для тяжелого обострения бронхо-легочного процесса, у пациентов с МВ) : Hgb-119г/л, RBC- 3,77,НСТ-35,5% , wbc- 19.00 (миелоциты-3%,п/я лейкоциты-11%, с/я-69%, лимфоциты-12%, моноциты-13%, СОЭ-86 мм/час.); в биохимическом анализе крови при поступлении- общий белок- 68,00 г/л, альбумин-23,00 г/л (N 35-55), мочевины- 25,30 ммоль/л, креатинин- 406,70 ммоль/л, холестерин общий- 1,78 ммоль/л; остальные показатели в пределах нормы- билирубин общий-9,70 мкмоль/л (N 2-21), АЛТ-22,00 Ед/л (N- 10-45), АСТ-57,00 Ед/л (N 10-42), КФК- 33,00 МЕ/л, ЛДГ общая -373, 00 Е/л, ЩФ- 363,00 Ме/л (N-42-110), Г-ГТП- 131 Е/л (N- 2-32) глюкоза-5,50 ммоль/л, калий- 3,10 ммоль/л, Na- 129,0 ммоль/л. В коагулограмме- АЧТВ- 36.60 сек (N 25.1-34.7),

ПК по Квику- 46,12% (N 76-128), МНО-1,6, фибриноген- 1,9 (N 2,03-4,72). Таким образом, при поступлении, имел место парциальный лабораторный синдром печеночно- клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипохолестеринемия без гипербилирубинемии и цитолитического синдрома, гипофибриногенемия, вторичная коагулопатия (выраженная гипокоагуляция)), и высокие цифры мочевины, креатинина, содружественно с низкими показателями натрия и калия, заставили задуматься о возможном развитии функциональной почечной недостаточности на фоне декомпенсированного цирроза печени.

Далее при обследовании, в анализах мочи: ОАМ при поступлении- цвет- светло/желтый, мутный, количество- 70,0 мл, удельный вес- 1,004, переходный эпителий- 8-10кл в п/зр., лейкоц.-2-3 в п/зр., эритроц. измененные- 3-4 в п/зр., слизь в небольшом количестве; в биохимическом анализе мочи- суточный диурез- 600мл/сутки (поступило жидкости вместе с инфузионной терапией- 2.100мл), белок- 112,7 мг/сутки (N- 0-250), мочевины-103,5 ммоль/л (80-600), глюкоза-13,8 мг/сутки (0-350), осмолярность- 543 ммоль/сутки (30-3.000), оксалаты- 30,1 мг/сутки (10-40). Соответственно, диурез сохранялся в пределах 20 мл/кг/сутки, что говорит об отсутствии истинной олигурии; также нет протеинурии, значимой лейкоцитурии, гематурии.

В посеве мокроты подтвержден хронический высев синегнойной палочки: *Pseudomonas aeruginosa*- умеренный рост, с чувствительностью к Колистину, Нетилмицину, Тобрамицину, Цефтазидиму.

По данным инструментальных обследований: при проведении УЗИ- органов брюшной полости с УЗДГ портального кровотока- отмечают признаки цирротического изменения паренхимы печени с синдромом внутрипеченочной портальной гипертензии и асцитом- печень увеличена, передне-задний размер правой доли 150 мм, левой доли 66 мм. Контуры бугристые, паренхима неоднородная, тяжистая, эхогенность умеренно повышена. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. УЗДГ: отток от печени затруднен, кровоток по воротной вене 17см/сек, по селезеночной -14см/сек. Начальные признаки внутрипеченочной портальной гипертензии. Свободная жидкость: в правом латеральном канале 10мм, в левом -23мм, в полости малого таза 50мл.

Почки расположены обычно: Правая 11x57 (19) мм. Левая 118x51 (19) мм. Контуры ровные. Паренхима дифференцировка ослаблена. Эхогенность повышена (отечность). Чашечно – лоханочный комплекс не расширен.

При дуплексном исследовании почек, обнаружены признаки гипоперфузии почечной ткани- кровотоков на почечных артериях: справа 105/27 см/сек, RI 0,72. слева 112х/25 RI 0,76, васкуляризация в подкапсульных отделах не определяется, на уровне аркадных сосудов неравномерно снижена, RI 0.6. на уровне долевых сосудов четкая RI 0,65.

На основании проведенного дуплексного и уз-обследования, можно говорить о развитии у ребенка циркуляторной нефропатии, т.е. преренальной ОПН (наряду с другими вышеперечисленными клинико-лабораторными признаками), развившейся в результате гемодинамических нарушений, характерных для

тяжелого течения синдрома портальной гипертензии с асцитом и феноменом спланхической вазодилатации одновременно в почечной гипоперфузией.

На Rg-графии органов грудной клетки при поступлении картина, характерная для тяжелого бронхитически-пневмонического обострения МВ: Лёгкие вздуты, по всем лёгочным полям сливающиеся очаговоподобные тени, больше в базальномедиальных сегментах обоих лёгких. Лёгочные поля неодинаковой прозрачности ,уменьшены средняя доля и язычковые сегменты, снижена их пневматизация. Нормальный лёгочный рисунок не определяется. Лёгочный рисунок обогащён и деформирован в верхних долях и базальномедиальных сегментах обоих лёгких за счёт сформированных бронхоэктазов ,дольковых вздутий ,пневмофиброза. Корни бесструктурны, расширены, уплотнены, рисунок их обогащён ,деформирован ,затемнены просветы бронхов. . Костальная плевра не изменена ,уплотнена междолевая плевра справа. Плевральные синусы запаяны. Диафрагма с четкими, ровными контурами, куполы уплощены, скошены. ЭХО-КГ в динамике от предыдущей госпитализации увеличилось среднее давление в ЛА (Срд. в ЛА - 26 мм рт.ст) и размер обоих предсердий (ЛП - 30 мм ПП - 30x32 мм).

Учитывая наличие тяжелой полиорганной патологии, коллегиально ребенок был расценен как пациент с тяжелым обострением бронхо-легочного процесса, ДН 2-3 (хронический высев *Pseudomonas aeruginosa*); хроническим субкомпенсированным лёгочным сердцем, лёгочной гипертензией; муковисцидоз-ассоциированным циррозом печени в стадии декомпенсации с синдромом внутрипеченочной портальной гипертензии (асцит), и развитием осложнения- гепаторенального синдрома (высокие цифры мочевины и креатинина > 130,0 ммоль/л (406,0 ммоль/л), на фоне неполного синдрома печеночно-клеточной недостаточности, в сочетании с гипонатриемией легкой степени (129,0 ммоль/л), гипокалиемией (3,10 ммоль/л), олигурией без протеинурии и гематурии; уздг- признаками почечной гипоперфузии, портальной гипертензии, и ультрасонографическими признаками цирроза печени и наличия асцита.)

Гипокалиемия, не укладывающаяся в критерии ни гепато-ренального синдрома, ни других видов почечной недостаточности, объясняется характерными для муковисцидоза электролитными нарушениями при- так называемой соль-теряющей форме кистозного фиброза (синдром Псевдо- Барттера) [22], проявляющегося потерей калия, и часто также хлорид-ионов натрия с развитием алкалоза, на фоне обострения бронхо-легочной патологии, самостоятельной отмены калийсберегающих диуретиков, недостаточной экзогенной компенсации солей.

В соответствии с рекомендациями по лечению гепато-ренального синдрома, была проведена инфузионная терапия препаратами альбумина, СЗП - альбумин 5% 200,0- №5. СЗП- 300,0- №4 в/в капельно + диуретическая терапия в виде Лазикса (Фуросемид) 40,0 мг-№5 в/в медленно болюсно, рег os- Спиринолактон 50 мг/сутки, на фоне коррекции электролитных нарушений путем введения солевых растворов- КСl 4% 40,0 на растворе глюкозы 5% 200,0- №7.

Также, учитывая сочетанную патологию, проводилась массивная комбинированная а/б терапия дозировками, рекомендованными для пациентов с МВ- Цефтазидим 6г/сутки + Метрагил 750 мг/сутки- №16 в комбинации с Ципрофлоксацином 750 мг/сутки per os, ингаляционным Тобрамицином (Брамитоб 300 мг/2р/сутки).

Была усилена гепатопротекторная терапия- Гептрал (Адеметионин) 800,0- в/в капельно + Урсофальк из расчета 30 мг/кг/сутки per os- 750 мг/сутки.

Метаболическая терапия- L-карнитин 10,0, Панангин, ККБ в/в капельно.

На фоне проводимого лечения, мальчик продолжал получать базисную терапию, необходимую пациентам с МВ, а также, ранее назначенные пероральные ГКС альтернирующим курсом, бронхолитическую, ингаляционную терапию (Креон 10.000ЕД -20 капс/сут. АЦЦ 600 мг/сутки. Атаканд 2 мг в 19:00. Преднизолон 12 мг/через день. Ингаляции О2. Пульмозим, NaCl 3%. Пульмикорт + Беродуал, кинезиотерапия).

Ниже приведена динамика нормализации лабораторных показателей (креатинина, мочевины, альбумина, электролитов) на фоне проводимого лечения (Рис. 1, 2). Последние столбики в диаграммах, дают представление о повторном поступлении ребенка в сентябре 2016 года.

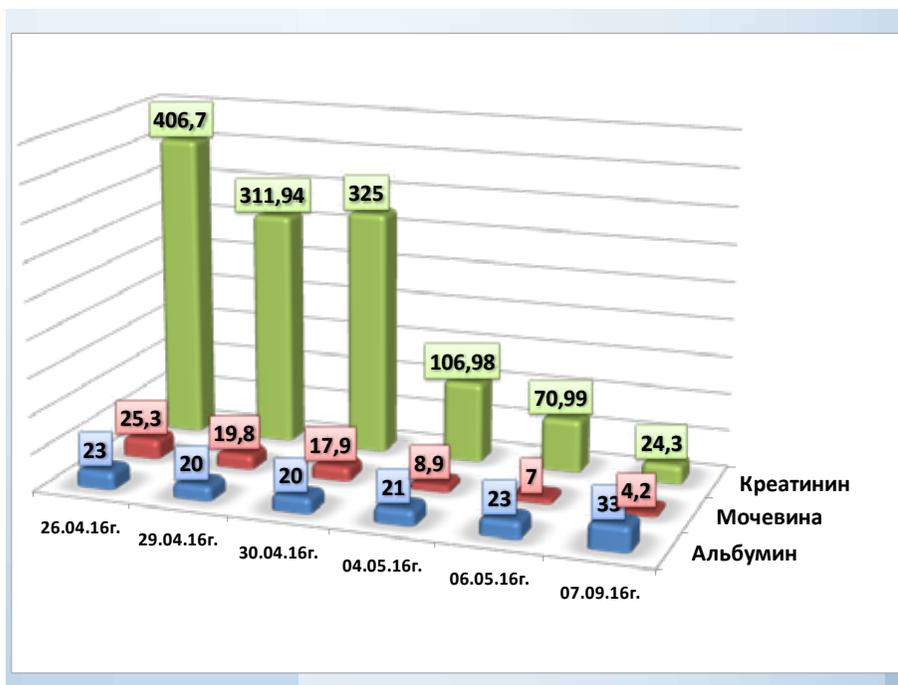


Рисунок 1. Динамика биохимических показателей на фоне проводимой терапии

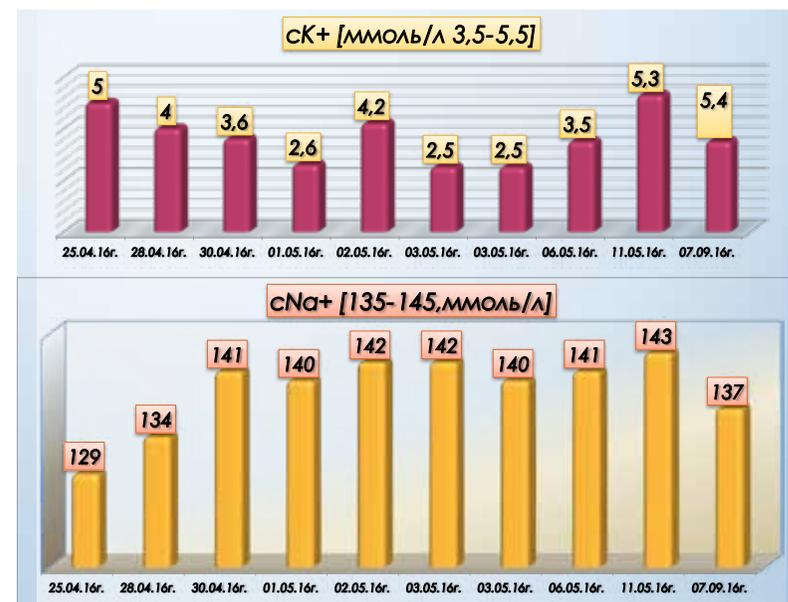


Рисунок 2. Динамика показателей Калия и Натрия на фоне проводимого лечения:

На фоне проводимой массивной а/б, в/в инфузионной терапии – состояние мальчика с четкой положительной динамикой в виде улучшения клинического статуса, лабораторных показателей (диурез на 5-6 сутки проводимой терапии увеличился до 1.700 мл/сутки, при отмене диуретической терапии, на 5й день лечения, сохранялся адекватным (1.500-1.900мл/сутки); отмечается абсолютная нормализация показателей мочевины и креатинина [рис. 1]; также коррекция электролитных нарушений [рис. 2], улучшение общего самочувствия ребенка (увеличение Sat до 95-96% без дотации О2, исчезновение одышки, уменьшения количества хрипов в легких, улучшение бронхо-легочного дренажа в виде отхождения светлой негустой мокроты в большом количестве; уменьшения признаков асцита, восстановления почечного кровотока по данным контрольного уз-исследования органов брюшной полости).

Ребенок консультирован трансплантологом, рекомендована и показана трансплантация печени от живого донора (ТПЖД), при наличии HLA-совместимости (оценка по шкале Чайлд-Пью >9 баллов –класс C); учитывая декомпенсированный цирроз печени, развитие гепаторенального синдрома.

На момент выписки (мальчик компенсирован по КЩС, стабилен, самочувствие сохранялось удовлетворительным, отпущен домой на 3 месяца с рекомендациями по усилению гепатопротекторной терапии (выписан на следующей терапии: УДХК 750 мг/сутки, Гептрал (Адеметионин) 800 мг/сутки, Верошипон (Спиринолактон) 50 мг/сутки, Викасол 15 мг/сутки, также терапия, направленная на профилактику печеночной энцефалопатии (Рифаксимин 200 мг/4р/сутки курсами по 14-20 дней, чередуя с L-орнитин-аспаратом, Лактулозой + базисная терапия МВ, Преднизолон

12 мг/через день+ Панангин+ препараты кальция).

При повторном, контрольном поступлении через 3 месяца (сентябрь 2016)- состояние пациента было расценено как стабильное, тяжелое по основному заболеванию (в межгоспитальный период находился на рекомендованной терапии, состояние сохранялось стабильным, без ухудшений, самочувствие выражено не страдало).

При контрольном обследовании- биохимические показатели в пределах нормы (от 19.09.16: альбумин-39,00 г/л, мочевины- 3,5 ммоль/л, креатинин- 24,34 мкмоль/л, калий- 5,00 ммоль/л, натрий моль/л-136,6; отмечалась непрямая гипербилирубинемия –общий билирубин-13.30 мкмоль/л, непрямой- 11,40 мкмоль/л, как проявление гепатодепрессивного синдрома.

ОАМ, биохимический анализ мочи- без патологии. По результатам УЗИ и УЗДГ портальной системы и почечных сосудов: сохраняются признаки внутривенечной портальной гипертензии, минимальный асцит; почки- без патологических изменений паренхимы и кровотока.

Заключение. Учитывая редкую встречаемость ГРС в целом, и особенно среди детей с циррозом печени различной этиологии, в том числе при муковисцидозе, данный клинический случай является примером успешного медикаментозного лечения ребенка при быстром прогрессировании функциональной почечной патологии. При этом был получен быстрый и хороший эффект от терапии альбумином. В катамнезе отмечается благоприятное стабильное течение заболевания после разрешения гепаторенального синдрома, предположительно второго типа. Введение препаратов, повышающих ОЦК, ограниченное краткосрочное использование диуретиков, отказ от применения вазодилататоров, в частности Эуфиллина), дал возможность стабилизировать состояние ребенка, практически нормализовать лабораторные показатели и поставить в очередь на трансплантацию печени.

Литература:

1. Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993;105: 229-236.
2. Arroyo V, Claria J, Salo J et al. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin. Liver Dis*. 1994; 14: 44-58.
3. Ishikawa S, Schrier R.W. Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2003; 58:1-17.
4. Bernardi M, Domenicali M. Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease. Oxford. Blackwell Publishing. 2005;43-52.
5. Dudley F, Esler M. Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease. Oxford. Blackwell Publishing. 2005;54-72.
6. Schrier R W, Arroyo V, Bernardi M et al. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:1151-1157.
7. Arroyo V, Gines P, Gerbes A et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23:164-176.
8. Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N. Engl. J. Med*. 1999;5: 403-409.
9. Akriviadis E, Botla R, Briggs W et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1637-1648.
10. Angeli P, Volpin R, Gerunda G et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology*. 1999; 29: 1690- 1697.
11. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C et al. Effect of noradrenaline and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome a pilot study. *Hepatology*. 2002; 36: 374-380.

12. Uriz J, Gines P, Cardenas A et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J. Hepatol*. 2000; 33:43-48.
13. Colle I, Durand F, Pessione F, et al. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17:882–8.
14. Witters P, Libbrecht L, Roskams T, et al. Noncirrhotic presinusoidal portal hypertension is common in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology*. 2011;53:1064–5.
15. Diwakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2:340–9.
16. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:585–92.
17. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors and outcome. *Hepatology*. 2002;36:1374–82.
18. Hughes JMB. The hepatopulmonary syndrome: No way out? *Eur. Respir. J*. 2005;25:211-212.
19. Cheng TO. Platypnea-orthodeoxia syndrome: etiology, differential diagnosis, and management. *Catheter. Cardiovasc. Interv*. 1999;47:64-66.
20. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008;358:2378-87.
21. Nadya Yousef, Dalila Habes, Oanez Ackermann et al. Hepatorenal Syndrome: Diagnosis and Effect of Terlipressin Therapy in 4 Pediatric Patients. *JPGN*. 2010;1; 51-100.
22. Ballesterio Y, Hernandez MI, Rojo P et al. Hyponatremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. *Pediatr Emerg Care*. 2007;22: 725-7.
23. Bates CM, Baum M, Quigley R. Cystic fibrosis presenting with hypokalemia and metabolic alkalosis in a previously healthy adolescent. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997; 8:352-5.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА.

А.А. Дьячкова,

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П.Огарева», Республика Мордовия г. Саранск, Россия

Резюме. Данный клинический случай демонстрирует сохраняющиеся проблемы в диагностике муковисцидоза у пациентов старше 18 лет с относительно «мягким» течением заболевания, несмотря на очевидность и классическое течение болезни и ее осложнений.

Введение. Муковисцидоз (МВ) – одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний, часто имеющий неблагоприятный прогноз. Ранее МВ считали педиатрической проблемой. В настоящее время в его изучение вовлечено большое число специалистов разного профиля. Если в 50-х годах прошлого столетия более 60% больных МВ умирали в возрасте до одного года, то сейчас более 50% наблюдаемых в развитых странах пациентов старше восемнадцати лет.[1] Значительно увеличилось общее число больных не только благодаря внедрению поликомпонентной медикаментозной и немедикаментозной терапии, но и улучшению диагностики данного заболевания. Хотя порой знание у врачей-терапевтов о муковисцидозе остается невысоким и явный диагноз скрывается за множеством других диагнозов, что наглядно демонстрирует история болезни П.В.Л. Клинический случай. Впервые в наше лечебное учреждение обратился разныйцовый брат-близнец пациента в 2007 году, по рекомендации жены брата, которая работает педиатром. Главной жалобой, с которой обратился к нам пациент,

была жалоба на бездетность, других жалоб он не предъявлял. В тот момент провести генетическое обследование не представлялось возможным, а от других обследований мужчина отказался.

По прошествии 8 лет, в 2015г, по настоянию жены, обратился сам ПВЛ, 03.02.1968г.р, житель г. Ковылкино, Республика Мордовия, с жалобами на кашель, с отхождением плохо отделяемой слизисто-гноной вязкой мокроты, кровохарканье, «свисты» и «хрипы» в грудной клетке, одышку при незначительной физической нагрузке, жидкий стул 2-3 раза в день, без примесей частично непереваренной пищи, периодические тянущие боли в правом подреберье и околопупочной области, головные боли, снижение зрения, подъем АД до 180/100 мм.рт.ст., головокружение, сухость во рту.

Из анамнеза жизни известно, что в семье братьев имелись смерти детей от бронхо-легочной патологии (брат умер в 3 месяца, сестра в 12 лет от дыхательной недостаточности). У ПВЛ имеется здоровый сын 18 лет.

Из анамнеза заболевания: со слов больного, в детстве он отставал от своих сверстников в физическом развитии, с раннего детства страдает хроническим гнойным бронхитом, который сопровождался кашлем с плохо отделяемой мокротой, также отмечалась полипозная риносинусопатия (было несколько полипэктомий). Амбулаторно неоднократно обращался к пульмонологу по поводу обострения гнойного хронического бронхита. На основании данных КТ-легких были диагностированы двухсторонние цилиндрические бронхоэктазы. В госпитализации больному всегда отказывалось. Так же с раннего детства у пациента проблемы со стулом: частый плохо оформленный стул. В 10 лет диагностирован хронический холецистит и язвенная болезнь желудка. С 2000 года состоит на учете с диагнозом «Сахарный диабет, I тип, тяжелое течение. Диабетическая энцефалопатия». По данному заболеванию получил инвалидность и наблюдается эндокринологом.

При объективном обследовании: состояние ближе к удовлетворительному. Рост 185 см, вес 63 кг. Сознание ясное, кожные покровы бледные. Язык обложен белым налетом. Фаланги кистей напоминают барабанные палочки, ногти в виде часовых стекол. Щитовидная железа обычного размера и формы, Лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Неврологических нарушений не обнаружено. Грудная клетка бочкообразная, обе её половины равномерно участвуют в акте дыхания. При пальпации грудная клетка безболезненна. Перкуторно – звук коробочный. Аускультативно – дыхание ослаблено. По всем легочным полям выслушиваются глухие свистящие хрипы. ЧДД 20 в покое. Границы сердца смещены влево на 1,5-2 см. Сердечные тоны приглушены. Ритм правильный. ЧСС 110. АД 140/90 мм.рт.ст. Живот мягкий, чувствительный в правом подреберье и околопупочной области. Печень не выступает из под реберной дуги. Периферических отеков нет.

Пациенту на аппарате Nanodast дважды был выполнен потовый тест – потовый тест положительный 107, 114 моль/л.

Спирометрия: ФЖЕЛ-76%, ОФВ1- 56%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 68%.

Фекальная эластаза < 100мкг.

ПВЛ и его семье (жене, сыну, разнояйцовому брату-близнецу) в лаборатории

пренатальной диагностики наследственных болезней института акушерства и гинекологии им Д.О. ОТТА было проведено молекулярно-генетическое исследование на носительство мутации в гене трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза. Было установлено, что сын и брат являются носителями CFTR dele2,3(21kb). А у самого пациента были выявлены две мутации: CFTR dele2,3(21kb) и 3849 + 10kbC>T.

После проведения генетического обследования, пациент от дальнейшего наблюдения отказался.

Выводы. Характерные симптомы муковисцидоза у пациента появились в раннем детском возрасте. Однако в течение многих лет врачи, к которым обращался пациент, не заподозрили диагноза «муковисцидоз». Диагноз фактически был поставлен женой пациента, которая является педиатром. Больной никогда не проходил полного обследования и не получал адекватной терапии. Кроме того, в данном случае невозможно было преломить недоверие больного «к медицине», встать на учет и начать получать патогенетическое лечение.

1.Муковисцидоз. Под редакцией Н.И.Капранова, Н.Ю.Каширской. –М.: ИД «Медпрактика –М»,2014,672 с.

P.S. хочется выразить благодарность лично Иващенко Татьяне Эдуардовне, за помощь в проведении генетического обследования данного пациента.

СЛУЧАИ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА У ПОДРОСТКОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ.

Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

Актуальность проблемы. Частота поражения печени при муковисцидозе (МВ) варьирует от 3 до 48 %, при этом цирроз наблюдается у 2,9 -10,8 % больных. (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry, 2011). По данным европейского регистра больных муковисцидозом цирроз печени стоит на третьем месте после бронхолегочных и посттрансплантационных осложнений, как причин смерти при данном заболевании. У 1,5% пациентов поражение печени является первым клиническим симптомом МВ; именно поэтому в диагностический алгоритм при циррозе печени неясной этиологии рекомендуется включать потовый тест для исключения МВ.

В нашей стране (по данным регистра 2015 года, <http://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>) частота цирроза с портальной гипертензией составила среди детей 3%, у взрослых -5,2%. По данным регистра больных муковисцидозом Москвы и Московской области 2015 года частота цирроза составила около 7,2% (27 человек) от общего количества детей. Из них портальная гипертензия имела место у 15 пациентов (55%).

В клинической практике мы наблюдаем 2 подростков с поздней диагностикой

муковисцидоза с доминированием симптомов поражения печени с исходом в цирроз, приведшее в одном случае к проведению трансплантации печени до диагностики муковисцидоза. Целью данной публикации является привлечь внимание врачей на необходимость включения в алгоритм обследования детей с поражением печени неясной этиологии - обследование на муковисцидоз.

Клинический случай 1. Родители ребенка В. впервые обратилась в городскую стационар в возрасте 7 лет в связи с увеличением печени и селезенки, запорами. Из анамнеза выяснено, что с рождения отмечалось увеличение живота, частый жирный стул, частые обструктивные бронхиты, с 1 года выпадение прямой кишки. При обследовании выявлено повышение трансаминаз - АСТ-77 Ед./л (N 0-40), АЛТ-95 Ед./л (N 0-40)), щелочной фосфатазы, увеличение печени до +4 см, селезенки +5см, по данным УЗИ был выявлен цирроз печени. По данным ФЭГДС варикозное расширение вен пищевода. На КТ органов брюшной полости с контрастированием выявлены гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени (цирроз) и поджелудочной железы, признаки портальной гипертензии. Были исключены вирусные гепатиты, болезнь Гоше. На основании данных обследований диагностирован Цирроз печени криптогенный, минимальной степени активности. Дискинезия желчных путей. Вторичные изменения поджелудочной железы. Токсическая энцефалопатия.

В возрасте 8 лет обследовалась в НИИ трансплантологии им. Шумакова с диагнозом Криптогенный цирроз печени с синдромами портальной гипертензии и печёночно-клеточной недостаточности. При лабораторных исследованиях выявлено снижение тромбоцитов до $77 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов до $3,1 \times 10^9/\text{л}$, холестерина до $3,1 \text{ ммоль/л}$, ПТИ 72%. Увеличение печени + 6 см. Было принято решение о необходимости пересадки печени. В качестве донора был обследован отец.

В возрасте 9 лет проведена ортотопическая трансплантация левой доли печени от живого родственного донора. В послеоперационном периоде на 14 сутки развилась картина кишечной непроходимости, выполнена релапаротомия с последующей интубацией тонкой и толстой кишки. Функция трансплантата удовлетворительная. Через 2 года в возрасте 11 лет появилось нарушение носового дыхания, проведено КТ ППН, выявлен полипозный пансинусит. С 12 лет начал беспокоить кашель влажный с отделением умеренного количества гнойной мокроты. Появились частые подъемы температуры. Применение антибактериальной и муколитической терапии приносило кратковременный эффект. С 13 лет в посевах мокроты выявлен рост *Ps. Aeruginosa* и *St. Aureus*. При обследовании в пульмонологическом отделении заподозрен муковисцидоз, направлена на обследование в Российский центр муковисцидоза. На первичном приеме – возраст 13 лет. Вес - 45,5 кг, рост - 156 см. ИМТ= $18,72 \text{ кг/м}^2$. Жалобы на кашель с гнойной мокротой, затруднение носового дыхания. При осмотре обращали внимание «барабанные палочки», «часовые стекла», в нижних отделах легких выслушивались среднепузырчатые влажные хрипы, тоны сердца приглушены, дыхательная аритмия, живот увеличен в объеме, не вздут, печень выступала из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не пальпировалась, стул до 3-4 раз в сутки, эпизоды болей в животе, запоров.

Проведены 2 потовые пробы: проводимость пота эквивалентна 123, и 130 ммоль/л NaCl, исследование панкреатической эластазы – 75 мкг/г кала. На КТ легких

выявлены сформированные бронхоэктазы, КТ придаточных пазух носа - кистозно-полипозное разрастание слизистой оболочки основной пазухи, верхнечелюстных пазух с обеих сторон, с распространением на носовые ходы, ячейки решетчатой кости. По данным спирометрии зарегистрировано умеренно выраженное нарушение вентиляции легких по обструктивному типу, FEV1 – 76-84%.

Функция трансплантата по данным УЗИ, КТ и лабораторных данных удовлетворительная. Диагностирован муковисцидоз, смешанная форма (E84.8), тяжёлое течение. Генотип: del F508/del F508. Хронический гнойный обструктивный бронхит, бронхоэктазы. Хронический полипозный пансинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Состояние после ортотопической трансплантации левой доли печени от живого родственного донора. Хроническая стафилококковая инфекция, интермитирующий высев синегнойной палочки.

С этого времени ребенок наблюдается регулярно, получает базисную терапию, обучена ингаляционной терапии, дренажу, подобрана доза панкреатических ферментов, на фоне чего купировались боли в животе, стул стал регулярный, запоры не повторялись. За два года наблюдения прибавила в весе 12 кг. Диагностирована хроническая синегнойная инфекция, проводится постоянная ингаляционная и внутривенная антибактериальная терапия. Получает базисную терапию.

Клинический случай 2. Ребенок Д. Период новорожденности без патологии, кишечного синдрома не отмечалось, респираторный синдром не выражен, пневмоний не было, бронхиты редко. Синдром мальабсорбции в виде зловонного стула появился в школьном возрасте при увеличении дотации жирной пищи. Затяжные риниты постоянно. В 8 лет при УЗИ выявлены изменения в печени – уплотнение паренхимы. Направлена к гастроэнтерологу, назначена терапия панкреатическими ферментами (креон) курсами, на фоне чего уменьшился запах. В 10 лет при обследовании в динамике на УЗИ были выявлено нарастание изменений паренхимы печени, направлена на обследование в специализированное отделение, диагностирован цирроз печени, криптогенный. При обследовании заподозрен муковисцидоз, проведена потовая проба на аппарате Нанодакт, результат соответствовал нормальным значениями – 24 ммоль/л. Рекомендована потовая проба по Гибсону-Куку, результат был положительным – 156 ммоль/л. Повторная проба – 148 ммоль/л. Диагностирован муковисцидоз. Проведена ДНК диагностика, выявлена мутация гена CFTR - delF508 в гетерозиготном состоянии, вторая не определена. При проведении эластометрии печени определена степень фиброза F4 по METAVIR. Направлена на динамическое наблюдение в центр муковисцидоза.

На приеме в возрасте 10 лет 11 мес. зарегистрированы вес - 39900 г, рост - 143,8 см, ИМТ- 19,3. Сатурированный кислород 98%. В легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет, тоны сердца громкие, ритмичные. Живот не увеличен в объеме, не вздут. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, селезенка не пальпируется. Стул 1-2 раза в сутки на заместительной терапии панкреатическими ферментами. Суточная доза Креона 10 капсул (100 000 ЕД) в сутки. При обследовании по данным спирометрии: FVC (2.53л) -106%, FEV1 (2,02л) - 99%, FEV 25-75 (1,94) - 73%. В посевах мокроты - рост MSSA.

На основании данных анамнеза (цирроз печени, кишечный синдром, нейтральный жир в копрологии, низкие показатели панкреатической эластазы (менее 15 мкг/г),

КТ легких - бронхоэктазы, КТ пазух носа - тотальное затемнение придаточных пазух носа, положительные потовые пробы, данных ДНК диагностики – компаунд-гетерозигота по del F508\? диагностирован муковисцидоз, смешанная форма (E84.8), тяжелое течение. Генотип: del F508\не определена. Хронический гнойный обструктивный бронхит, бронхоэктазы. Хронический пансинусит. Хроническая стафилококковая инфекция. Цирроз печени, F 4 METAVIR. Хроническая панкреатическая недостаточность.

Заключение. Данные клинические случаи показывают недостаточную осведомленность педиатров и гастроэнтерологов в отношении причин развития цирроза печени и клинических проявлений муковисцидоза. Несмотря на введение в РФ неонатального скрининга на МВ в 2007 году, диагностика МВ по клиническим признакам продолжает сохраняться актуальной. Опыт Российского центра муковисцидоза демонстрирует необходимость внести в план обследования детей, подростков и взрослых с циррозами печени - потовую пробу и ДНК диагностику наиболее частых мутаций гена CFTR для исключения муковисцидоза и предупреждения его поздней диагностики.

ТРУДНЫЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОЙ ФОРМЫ МУКОВИСЦИДОЗА У БОЛЬНОЙ Р., 35 ЛЕТ, МАТЕРИ ДВУХ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ.

А.В. Зинченко.

Клиника НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Палова».

Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Приводится описание клинического наблюдения случая поздней диагностики муковисцидоза у женщины 35 лет, матери двух здоровых детей. Акцентируется внимание на необходимость обязательного исключения муковисцидоза при наличии распространенных бронхоэктазов.

Введение. Муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы) (МВ) — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. В 1936 г. швейцарские педиатры G.Fanconi и S.Uchlinger впервые описали это страдание как самостоятельную нозологическую единицу. В связи с низкой выживаемостью пациентов, длительное время МВ считался исключительно педиатрической проблемой. В дальнейшем, благодаря генетическим исследованиям, позволившим уточнить патогенез заболевания, были разработаны эффективные схемы наблюдения и методы лечения, в результате которых медиана выживаемости пациентов значительно выросла. В настоящее время больные МВ старше 25-30 и 40 лет не являются редкостью.

После верификации гена муковисцидоза в 1989 году, к настоящему времени

описано около 2000 его мутаций. Внимание в последние годы стали привлекать фенотипические проявления «мягких» мутаций МВ или сочетание «мягкая - жесткая» мутации. В этих случаях заболевание обычно протекает более легко, может манифестировать в подростковом или молодом взрослом возрасте, прежде всего патологией легких, признаки недостаточности поджелудочной железы и гепатобилиарной системы появляются значительно позже или не появляются вообще. При отсутствии эффективной лечебной помощи, прежде всего адекватной муколитической, дренирующей и антибактериальной терапии, болезнь прогрессирует и приобретает признаки характерного для МВ гнойно-обструктивного процесса в легких, но отсроченного по времени по сравнению с изначально смешанной формой болезни.

Для иллюстрации особенностей клинического течения, ошибок трактовки и трудностей диагностики преимущественно легочной формы классического муковисцидоза приводится клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больная Р., 27. 07. 1980 года рождения, проживает в г. Санкт-Петербурге.

Работает кондитером, не замужем, имеет двоих детей. Впервые обратилась в клинику пульмонологии ПСПбГМУ им.И.П.Павлова в 2015 г. с жалобами на постоянный ежедневный кашель с отхождением гнойной мокроты до 60 мл в сутки, одышку, преимущественно экспираторного характера при умеренной физической нагрузке (ходьба по ровной поверхности, протяжённость около 200 м или подъем на 3-4 этаж). В периоды обострения заболевания (около 4 раз в год) отмечены подъемы температуры тела до 38,5С (5-7 дней), увеличение количества вязкой зеленоватой мокроты до 150-200 мл, усиление одышки.

Из анамнеза известно: ребенок от молодых родителей, беременность протекала нормально. Родилась в г.Ленинграде, масса тела при рождении 2760 г., рост 47 см. Вскармливание грудное до года. С детства отмечались частые простудные инфекции (около 8 раз в год). В росте и развитии от сверстников не отставала. Однако, в школе с трудом выполняла упражнения на уроках физической культуры, беспокоили усталость, дыхательный дискомфорт.

В 15 лет при первом плановом выполнении флюорографического исследования (ФЛГ) органов грудной клетки выявлены, со слов пациентки, изменения в верхних отделах обоих легких, что послужило поводом для направления к фтизиатру в городской противотуберкулезный диспансер для исключения или подтверждения диагноза туберкулезного поражения лёгких. Проводились многократные исследования мокроты на БК, неоднократные посевы мокроты, микроскопия мокроты на МБТ с отрицательным результатом, проба Манту - сомнительный результат (12 мм). На основании данных ФЛГ, сомнительной пробы Манту в 1995г.(15 лет) поставлен диагноз «Туберкулез легких, закрытая форма». В течение последующих 2х лет пациентка принимала постоянные курсы противотуберкулезной терапии. По данным рентгенограмм органов грудной клетки без положительной динамики, изменения в верхних отделах обоих легких трактовались как «полости с инфильтрацией». Сама больная не отмечала улучшения состояния, периодически беспокоили эпизоды приступообразного

кашля с отхождением слизисто-гноющей мокроты, сопровождавшиеся подъемом температуры до 39 С. В 1997 года переведена на диспансерное наблюдение в дневной стационар противотуберкулезного диспансера, где регулярно (3-4 раза в год) проходила рентгенографию органов грудной клетки – динамики описанных изменений не отмечено.

В 2002 году, в возрасте 22 лет наступила первая беременность, которая протекала без особенностей и ухудшения самочувствия. Роды срочные на 39 ой неделе, при рождении масса тела ребёнка 3750 г., рост 47 см, девочка здорова. Через 3 месяца после родов пациентка отметила появление одышки, постоянного кашля с трудноотходимой мокротой гнойного характера с подъемом температуры тела до 38 С, выполнена рентгенограмма органов грудной клетки, при которой выявлено нарастание «полостных» изменений с появлением инфильтрации в проекции S5, S6 левого легкого. Жалобы пациентки, изменения на рентгенограмме легких трактовались как рецидив туберкулезного процесса, госпитализирована и находилась на стационарном лечении в противотуберкулезном диспансере около 6 месяцев. За время пребывания в условиях отделения неоднократно повторяли посев мокроты на ВК, микроскопии на ВК, все результаты носили отрицательный характера. Несмотря на отрицательные данные лабораторного обследования получила 2 курса противотуберкулезной терапии с положительным эффектом по данным рентгенограмм грудной клетки в виде полного регресса инфильтративных изменений в левом легком, однако на месте инфильтративных изменений описывалось появление кистозных изменений.

С 2003 года отметила появление одышки при умеренной физической нагрузке. С 2003 по 2007 год в противотуберкулезном диспансере регулярно не наблюдалась. В этот период отмечала частые эпизоды вирусных инфекций, со слов, около 4 раз в год. Постоянно принимала муколитические препараты, мокрота гнойного характера отходила в течение дня в объеме до 40 мл. В 2007 (27 лет) году – вторая беременность, Был токсикоз в первой половине беременности, но в целом беременность перенесла удовлетворительно, не помнит существенного усиления кашля или одышки. Роды срочные на 39й неделе, ребенок - мальчик здоров, рост 48 см, вес 3200 кг. После родов нарастание одышки, усиление кашля. Тогда же впервые выполнена МСКТ органов грудной клетки, где описано наличие у пациентки распространенных бронхоэктазов. Консультирована фтизиатрами (медицинские документы не сохранились), была назначена антибактериальная терапия одним препаратом ципрофлоксацином в течение 10 дней, который дал отчетливый положительный эффект в виде уменьшения одышки и кашля. Консультирована пульмонологом, рекомендовано проведение небулайзерной терапии с беродуалом, амброксолом при обострении. Можно предположить, что в этот период диагноз туберкулеза лёгких был практически отвергнут. В последующем до 2012 года больная к врачам активно не обращалась, лечилась самостоятельно антибактериальными средствами. С 2012 г. появились новые жалобы на надсадный кашель в течение дня, приступы удушья. Консультирована пульмонологом, рекомендован прием сальбутамола планово 2 раза в день. На фоне назначенной терапии отмечала положительный эффект - значительно уменьшился кашель, исчезли приступы удушья. В 2014 г. (больной уже 34 года) проведена дифференциально – диагностическая комиссия

в противотуберкулезном диспансере. По данным посева мокроты трехкратно впервые выявлена *Ps.aeruginosa* 10 (6) КОЕ/мл. МБТ при посеве мокроты, микроскопии мокроты, ПЦР мокроты, крови не обнаружены. Диагноз «Туберкулез легких» официально снят в 02.2014. Выставлен диагноз «Бронхоэктатическая болезнь».

С 02.2015 г. ухудшение самочувствия после переохлаждения в виде нарастания одышки, повышения температуры тела до 37,6С. Участковым врачом рекомендована антибактериальная терапия: амписид (ампициллин+сульбактам) в течение 10 дней, не отмечено положительной динамики. Самостоятельно выполнила МСКТ органов грудной клетки 06.02.2015: При сравнении с данными от 2007, 2012 гг увеличилось количество бронхоэктазов изменилась их конфигурация, описаны признаки бронхиолита. С 19.02.2015 зарегистрировано повышение температуры тела до фебрильных значений, что послужило поводом для немедленной госпитализации на стационарное лечение в пульмонологическое отделение №1 клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких. ФГБОУ ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

При поступлении объективно: состояние средней степени тяжести. Выраженная астенизация: вес 42 кг при росте 170 см, ИМТ 14,9 кг/м². Кожа бледно-розового цвета. При осмотре изменены концевые фаланги пальцев – «барабанные палочки» и «часовые стекла». SpO₂ 94 %. ЧСС 92 в 1 мин. ЧД 18 в 1 мин. Дыхание равномерно проводится во все отделы, жесткое с разнокалиберными влажными хрипами в нижних отделах обоих легких. Тоны сердца звучные. Живот мягкий, безболезненный. При лабораторном обследовании: ускорение СОЭ до 37 мм/ч, повышение СРБ до 86,6 г/л, уровень лейкоцитов в крови в пределах нормы (6,0 *10⁹/л). В посеве мокроты выявлен *Streptococcus viridans* 10 (6) . Спирометрия: ЖЕЛ – 1,96 л (51 %Д), ОФВ₁ 0,88 л (27 %Д), весьма значительное снижение ЖЕЛ, крайне резкие нарушения проходимости дыхательных путей.

Проводилась внутривенная дезинтоксикационная и антибактериальная терапия (медаксон – 7 дней, ципринол - 14 дней), небулайзерная бронхо- и муколитическая терапия, санационная фибробронхоскопия с введением антибиотиков (метрогил) с выраженным положительным эффектом в виде нормализации температуры тела, изменения характера мокроты на слизистый, уменьшения одышки. По данным контроля МСКТ органов грудной клетки (от 03.03.15г) отмечена положительная динамика в виде отсутствия ранее выявляемых перибронхиальных очаговых уплотнений по типу «дерева в почках» и участков уплотнения легочной ткани интерстициально-инфильтративного характера. Пациентка выписана с рекомендациями - продолжить постоянную небулайзерную бронхо- и муколитическую терапию, выполнение дренажной гимнастики, увеличение калоража пищи. С учетом жалоб при поступлении, данных анамнеза жизни и заболевания, степени распространенности бронхоэктазов по данным КТ, молодой возраст, пациентка была направлена в Медико-Генетический центр для выполнения потовой пробы. Результат составил 116 ммоль/л, повторно 109 ммоль/л (N=до 60 ммоль/л). Анализ потовой пробы положителен. Заподозрено наличие муковисцидоза. Благодаря финансовой поддержке благотворительного фонда «Острова», было выполнено полное секвенирование гена МВТР. Выявлены мутации

CFTRdele 2,3 (del21kb), L138ins. Обследована сестра пациентки: обнаружено гетерозиготное носительство гена МВ (мутация CFTRdele 2,3(del21kb). Диагноз МВ подтверждён.

Больная Р., 35 лет взята под диспансерное наблюдение в НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им.акад. И.П.Павлова, зарегистрирована в Реестре больных МВ СПб. Получила 3 группы инвалидности, право на льготное лекарственное обеспечение.

Плановая госпитализация в клинику пульмонологии для проведения дообследования, коррекции терапии в январе 2016г. За прошедшие месяцы (лечение проводилось по существующим стандартам лечения МВ) отметила стабилизацию состояния, кашель уменьшился, но сохранялся, мокрота светло-зеленая в умеренном количестве не более 15 мл за сутки, одышку отмечала при выполнении умеренной физической нагрузки (подъем на 3-4 этаж), набрала в весе 2 кг. По данным лабораторных исследований определялось ускорение СОЭ до 25 мм/ч при нормальном уровне С-реактивного белка (1 мг/л). Спирометрия: ЖЕЛ 2,2 л (58,66 %Д), ОФВ1 950 мл (32 %Д). МСКТ органов грудной клетки: отрицательная динамика в сравнении с данными предыдущего КТ-исследования от 03.03.2015г. с появлением патологического содержимого в просветах дистальных бронхов и бронхиол в обоих легких, уплотнение стенок бронхов, увеличение количества и размеров очаговых уплотнений по типу «дерева в почках» в верхней и нижней долях правого, в верхней доле и S6 левого легкого. ЭХО-КГ и Чрезпищеводное ЭХО-КГ: правые отделы сердца на верхней границе нормы, СДЛА 35 мм.рт.ст, выявлен дефект межпредсердной перегородки - дефект овальной формы (4D) 10x15 мм со сбросом крови слева направо. Консультирована кардиохирургом, рекомендовано наблюдение. КТ околоносовых пазух: КТ картина хронического двустороннего полипозного верхнечелюстного синусита, гипоплазия лобных и клиновидных синусов с двух сторон. Осмотрена ЛОР-врачом, назначены топические глюкокортикостероиды курсами. По данным УЗИ органов брюшной полости: выявлены мелкие кисты поджелудочной железы (диаметром до 3 мм), уменьшение в размерах самой железы. Однако по данным биохимического исследования крови, копрограммы показатели в пределах нормы. В посеве мокроты: Streptococcus viridans group 1*10⁵ КОЕ/мл, Pseudomonas aeruginosa mucosa 1*10⁵ КОЕ/мл (чувствительная к антибактериальным препаратам фторхинолонового ряда, бета-лактамам, тобрамицину), Staphylococcus aureus 1*10⁴ КОЕ/мл. По данным денситометрии: показатели минеральной плотности костной ткани в пределах ожидаемых для возраста значений. Проведена плановая антибактериальная терапия: внутривенно ципрофлоксацин 10 дней, в небулайзерную терапию добавлен брамитоб. Выписана с рекомендациями: продолжение высококалорийной диеты, проведение постоянной небулайзерной терапии с применением муколитиков – пульмозим, антибактериального средства – брамитоб, прием бронходилататора длительного действия (Тиотропия бромида), азитромицина 250 мг 1 раз в 3 дня, наблюдение у пульмологов и гастроэнтерологов. Рекомендации, со слов, соблюдала постоянно. После выписки обострение основного заболевания летом, принимала фторхинолоны (левофлоксацин 500 мг 14 дней) с положительным эффектом.

Настоящее ухудшение самочувствия с января 2017 г., когда после перенесенной вирусной инфекции, сопровождавшейся подъемом температуры до 40 С, выраженными катаральными явлениями (боль в горле при глотании, ринорея и заложенность носа), отметила нарастание одышки, увеличения количества мокроты до 40 мл темно-зеленого, иногда бурого цвета. Госпитализирована в клинику пульмонологии. МСКТ ОГК (22.02.2017): В периферических отделах S1, S5, S6, S8, S9, S10 правого легкого и в S6, S9, S10 левого легкого отмечаются перибронхиальные очаги по типу «дерева в почках», протяженность и выраженность изменений значительно увеличились в сравнении с предыдущими данными, формирование фиброателектаза (рис.1). Спирометрия (21.02.2017): ЖЕЛ – 1,7 л (50,1 %Д), ОФВ1 – 964 мл (33,4 %Д). Посев мокроты в работе. Начата антибактериальная терапия препаратами фторхинолонового ряда (левофлоксацин), продолжается постоянная небулайзерная терапия (беродуал, пульмозим, брамитоб), на фоне чего отмечает нормализацию температуры тела, некоторое уменьшение количества мокроты и изменение ее характера на слизисто-гнойный. В плане лечения: подбор ингаляционной базисной терапии, прием азитромицина, продолжение плановых курсов антисинегнойной терапии, коррекция нутритивного статуса пациентки.

Клинический диагноз:

Основной: Муковисцидоз, легочная форма заболевания (муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы) E84.0

Хронический обструктивный бронхит, обострение. Распространенные двусторонние бронхоэктазы. Дыхательная недостаточность II ст. Вторичная легочная гипертензия I ст.

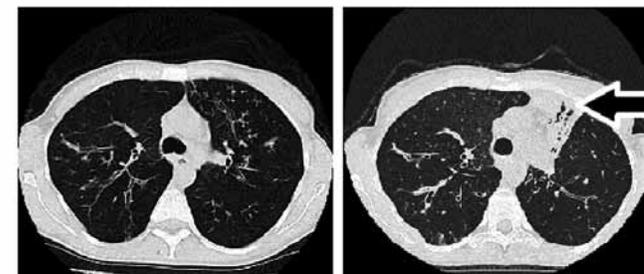
Хронический двусторонний полипозный риносинусит, вне обострения. Двусторонняя гипоплазия лобных и клиновидных синусов

Генетический диагноз: Генотип CFTR dele2,3 (del21kb), L138 ins.

Микробиологический диагноз: Хр. Стафилококковая инфекция. Хр. Синегнойная инфекция (первичный высев Ps.aeruginosa в 2014 г.).

Осложнения основного: Белково-энергетическая недостаточность 2 ст (ИМТ 15,92).

Сопутствующий: Вторичный ДМПП (открытое овальное окно). Гемодинамически незначимый пролапс митрального клапана. Добавочная хорда в полости левого желудочка. Кисты поджелудочной железы. Висцероптоз.



13.01.2016

22.02.2017

Рис. 1. Динамика МСКТ органов грудной клетки за 2016 - 2017 гг: появление фиброателектаза верхней доли левого легкого

Значение наблюдения и полученный опыт.

Введение в 2007 году неонатального скрининга на муковисцидоз на территории РФ, а так же систематическое повышение знаний врачей, работающих с этими больными, определило существенный прогресс в ранней верификации МВ. Число ложноотрицательных результатов невелико, однако, они имеют место как на уровне ИРТ тестов, так и ложноотрицательных потовых тестов, что может иметь место при наличии мутаций IV или V классов. Кроме того, некоторые больные (старшего возраста), родившиеся до введения скрининга и чётко налаженного алгоритма диагностики, лечения, наблюдения больных МВ или просто не попавшие своевременно к специалистам, страдающие лёгочной формой МВ средней степени тяжести, долгое время могут наблюдаться у врачей, и им ставится неправильный диагноз, чаще всего бронхоэктатическая болезнь или туберкулёз. В приведенном случае диагноз туберкулёз легких (без какого –либо лабораторного подтверждения, уточнения формы и т.д) ставился больной в течении почти 20 лет. Лечение противотуберкулёзными препаратами вызывало закономерное улучшение состояния, так как включало антибиотики, к которым были чувствительны нетуберкулёзные микроорганизмы. Только квалифицированное рентгенологическое исследование (СКТ) и консилиум специалистов позволили снять диагноз ТБЦ и поставить диагноз БЭ. Лечение и консультация в специализированном Центре, где хорошо знакомы с особенностями лёгочной формы МВ, направило алгоритм поиска в направлении уточнение характера причин распространенности поражения. Положительный потовый тест практически позволил не сомневаться в генетической природе болезни. При генетической верификации такие пациенты оказываются либо гомозиготами по мягким мутациям, либо компаудами- тяжелая + мягкая мутация. Среди наблюдавшихся в НИИ пульмонологии и НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова больных МВ с недостаточно типичной манифестацией в детские годы и соответственно поздней диагностикой процент подобных больных достаточно велик- 9,5% (1). Интересно, что приблизительно такая же частота приведена и в работах московских (2), европейских (3) коллег.

Значение данного наблюдения состоит в том, что ещё раз напоминает врачам о необходимости индивидуального подхода к пониманию особенностей патогенеза болезни у молодых лиц с хронической патологией лёгких, правильному анализу данных анамнеза, трактовки данных компьютерной диагностики и исключению или подтверждению генетической природы болезни. Алгоритм диагностики бронхоэктазий и особенно принятие решения о хирургическом их лечении обязательно должны включать тесты на МВ. Даже поздняя диагностика МВ существенно меняет организацию помощи и лечения больных, повышает качество их жизни.

В заключение хотелось бы подчеркнуть значимость ещё одной актуальной задачи в рамках проблемы первичной профилактики МВ, а именно, необходимости генетического обследования детей от больных МВ родителей, с соответствующими рекомендациями в будущем (в приведенном случае двое детей, гетерозиготных носителей по определению), а так же других сибсов в семье (у нашей пациентки есть сестра, обследована, гетерозиготный носитель мутации). Консультирована

специалистами, даны рекомендации при планировании беременности.

Источники информационной или финансовой поддержки: нет.

Список литературы:

1. Т.Е. Гембицкая, Т.Э.Иващенко, А.Г.Черменский и др. Фенотипические особенности и генетическая неоднородность юльных при поздней манифестации и неклассическом течении муковисцидоза. Пульмонология 2014,1; 66-70.
2. С.А.Красовский, Е.Л. Амелина, М.В.Усачева и др. Фенотипические особенности взрослых больных муковисцидозом – носителей мутации 3849+10kbC>T. Пульмонология 2014, 1; 71-76.
3. de Monestrol I, Klint A, Sparén P, Hjelte L. Age at diagnosis and disease progression of cystic fibrosis in an area without newborn screening. Paediatr Perinat Epidemiol. 2011 May;25(3):298-305

ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Т.Ю. Максимычева

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

При муковисцидозе (МВ) наличие двух «тяжелых», в отношении нарушения функции поджелудочной железы, мутаций в гомозиготном или компаундном состоянии приводит к панкреатической недостаточности, тогда как наличие одной «тяжелой» и одной «мягкой» или двух «мягких» мутаций встречается у больных с сохраненной остаточной функцией ПЖ. При МВ у пациентов с «мягкими» мутациями (компаунд гетерозиготы по мутациям IV и V классов) и сохраненной экзокринной функцией ПЖ в 1,24% случаев наблюдаются эпизоды рецидивирующего панкреатита в связи с наличием субстрата для воспаления. Кроме того, данные национального регистра по муковисцидозу 2015 года (<http://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>) демонстрируют, что число пациентов с МВ и «мягкими» мутациями значительно превышает количество пациентов, не получающих заместительную терапию хронической недостаточности поджелудочной железы панкреатическими ферментами.

Приводим два клинических примера, которые демонстрируют неоправданное назначение панкреатических ферментов пациентам с рецидивирующим хроническим панкреатитом в связи с некорректным определением панкреатической эластазы I кала и проведением анализа не полного спектра частых мутаций гена CFTR.

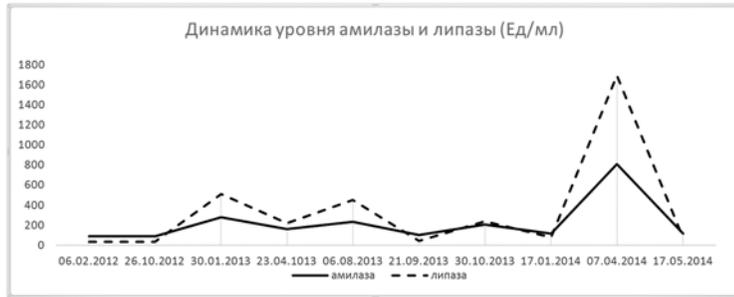
Пример 1. Мальчик И., 5 лет, 2009 года рождения.

Диагноз муковисцидоз был поставлен на основании: двух положительных тестов на иммунореактивный трипсин (неонатальный скрининг 98 нг/мл (норма до 70), ретест – 50 нг/мл (норма до 40)), результата потового теста (76 ммоль/л NaCl, 83 ммоль/л (норма до 60 ммоль/л, 60-80 сомнительная, более 80 – положительная), наличия кишечного синдрома (неоформленный обильный стул с видимой стеатореей, нейтральный жир в стуле). При поиске 15 частых мутаций была выявлена мутация F508del (II класс мутаций гена CFTR) в гетерозиготном состоянии.

Спервого года, по данным рентгенографического исследования, отмечается умеренное вздутие легких, обеднение легочного рисунка, его деформация в проекции верхних долей. В посевах мокроты обнаружены: St. aureus, Candida albicans. В сентябре 2014 года в мокроте обнаружен рост Pseudomonas aeruginosa. В качестве эрадикационной

терапии назначен ципробай внутрь и ингаляции Брамитоба (тобрамицин). После проведенного курса в посевах мокроты рост синегнойной палочки не был выявлен. В возрасте 1 года при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружено увеличение ПЖ, которое сохраняется по настоящее время. Эластаза-1 кала - 80 мкг/г кала.

С 2013 года наблюдается рецидивирующее повышение амилазы и липазы на фоне ухудшения общего самочувствия с периодическим болевым синдромом. Самый высокий уровень показателей крови был зарегистрирован в апреле 2014 года.



В связи с этим в июне 2014 году ребенок был госпитализирован в педиатрическое отделение, где был поставлен диагноз: «Муковисцидоз смешанная форма. Хронический бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Хронический панкреатит обострение. Duodenum mobile. Дискинезия двенадцатиперстной кишки. Дисахаридазная (лактазная, сахаразная) недостаточность вторичная».

По данным лабораторной диагностики: в биохимии крови наблюдается рецидивирующее повышение амилазы и липазы. В липидограмме кала выявлено повышение уровня жиров. Наблюдается повышение диастазы мочи. Результаты обследования представлены ниже.

Биохимическое исследование крови:

Дата	4.06.14	9.06.14	16.06.14	19.06.14	23.06.14	Норма
Белок,г/л	71,9				68,0	64,0-83,0
СРБ	0,22					0-5,0
Амилаза,Ед/мл	411	285z	805	376	600	22-80
Липаза,Ед/мл	>1255,2	508,8	>1529,6	546,5	1162	5-31
ЩФ,Ед/мл	265		233	248	250	50-360
Билирубин общий,мкмоль/л	9,8					1,7-20,7
Билирубин прямой,мкмоль/л	1,7					0-3,4
Холестерин,ммоль/л	5,37	4,36				3,7-5,2
Триглицериды,ммоль/л	0,74	0,81				0,4-1,69
Глюкоза,ммоль/л	4,26				5,2	3,3-6,1
Креатинкиназа,Ед/мл	116,1	138,9		98,0		0,0-171

Липидограмма кала:

Липиды кала	От 5.06.14	Норма	
Общие липиды	979,0	825,0-939,0	мг/дл
Фосфолипиды	162,8	113,0-135,0	мг/дл
Моноглицериды	6,1		мг/дл
Холестерон	201,0	116,0-138,0	мг/дл
Копростерол	24,5	243,0-295,0	мг/дл
Диглицериды	26,0	33,0-57,0	мг/дл
Жирные кислоты	137,1	80,0-106,0	мг/дл
Триглицериды	214,2	66,0-86,0	мг/дл
Копростанон	102,8	166,0-184,0	мг/дл

Уровень диастазы в моче (норма – менее 480 Ед/л):

Дата	Уровень
4.06.14	414
9.06.14	2483
11.06.14	1363
16.06.14	4093
19.06.14	1031
24.06.14	1895

Проводимая терапия: Креон 4-5 капсулы 10 000 ЕД во время каждого приема пищи (суточная доза до 30 000 ЕД в сутки), фосфалогель 10 мл x 2 раза в день, урсосан 250 мг/сут, тримедат 100 мл x 1 раз в сутки, пульмозим 2,5 мг в ингаляциях, АЦЦ 100 мг x 3 раза в сутки, витаминотерапия.

Диета. В связи с тем, что ребенку необходимо увеличение суточной калорийности до 150% от возрастной нормы и у ребенка имеется панкреатическая недостаточность, для него была разработана специальная диета. На фоне проводимой терапии состояние ребенка значительно улучшилось, уровень амилазы в крови и в моче снизились до нормальных величин. Однако через 6 месяцев вновь отмечено повышение амилазы. Определение эластазы-1 кала было проведено трижды и показало значения: 145, 450, 500 мкг/г кала.

В связи с этим решено провести повторно генетическое обследование на 30 мутаций, при котором обнаружена «мягкая» мутация Е92К в компаунд состоянии, характеризующаяся отсутствием панкреатической недостаточности.

В последующем проводилась постепенная (в течение 2 месяцев) отмена Креона. При динамическом амбулаторном наблюдении в 2015-2016 гг. обострения панкреатита отмечены в апреле 2015 года и в январе 2016 года. При этом по сравнению с предыдущими эпизодами 2013-2014 гг., болевой синдром купировался в течение 2-3 дней, а повышение амилазы крови и диастазы мочи носило менее выраженный характер (амилаза 198 Ед/мл, при норме до 118 Ед/мл). К настоящему времени ребенок не получает заместительную ферментную терапию в течение 2-х лет.

Пример 2. Девочка 3 г. 5 мес., 2013 года рождения.

Диагноз «муковисцидоз» установлен на основании: положительного неонатального скрининга на муковисцидоз, положительного результата потовой пробы на аппарате Нанодакт (112 ммоль/л), ДНК диагностики: 2143 delT / не выявлена, характерной клинической картины (недостаточные прибавки массы тела, кашель, объемный стул). Обследование на панкреатическую недостаточность имело разноречивые показатели. В серии копрограмм – периодически появление нейтрального жира до значительного количества (сентябрь 2015 г.). Повторные обследования на эластазу кала в норме: 15.02.2015 более 550 мкг/г и 09.04.15 — 483 мкг/г.

В посевах мокроты выявлено: *Haemophilus parainfluenzae* (август 2015), хроническая стафилококковая инфекция. Ребенок получает базисную терапию с рождения: креон, урсосан, пульмозим, жирорастворимые витамины. В анамнезе с 1 года проявления лактазной недостаточности (углеводы кала — 0,2 %), получала лактазар. На фоне приема лактазара и креона отмечены хорошие прибавки в массе тела. Физическое развитие ребенка не отстает от возрастных норм. Доза Креона 10 тыс. в 2-хлетнем возрасте (июнь 2015 год) составила 18 капсул (180 000 ЕД) в сутки. С 2015 года ребенка беспокоят боли в животе. Болевой синдром проявляется, как резко возникающими болями в верхней половине живота, так и тупыми, ноющими. При пальпации живота регистрировались панкреатические симптомы.

При повторном генетическом исследовании в июне 2015 выявлены 2 клинически значимые мутации: E92K/2143 delT, что, как и в предыдущем клиническом примере может свидетельствовать об отсутствии панкреатической недостаточности или ее частичном дефиците. Учитывая результаты генетического исследования и эластазы кала, было решено снижать дозу креона.

В августе 2015 года доза креона составила 10 капсул (100 000 ЕД), но в копрологии появился нейтральный жир, снижение дозы приостановлено. В сентябре 2015 года впервые выявлено увеличение альфа – амилазы крови до 131 Ед/мл (норма до 100 Ед/мл), незначительное увеличение АСТ до 62,8 Ед/л (норма до 60 Ед/л). Данные изменения в последующем нарастали.

Динамика изменений показателей альфа – амилазы и АСТ.

Дата	09.2015г	10.2015	03.2016	05.2016г	10.2016	03.2017	Норма
Альфа -Амилаза,Ед/мл	131	144	150	184	142	202	28- 100
АСТ Ед/л	62,8	70,4	140	86,6	78,7	84	15-60

УЗИ органов брюшной полости в августе 2015 г: эхографических изменений паренхимы поджелудочной железы, печени и селезенки не выявлено. УЗИ органов брюшной полости в марте 2017 г: эхопризнаки гепатомегалии, диффузные изменения поджелудочной железы.

Продолжалась базисная терапия и диетотерапия – стол №5 П, а также курсовое лечение: нексиум 10 мг - 21 день; бускопан 1 табл x 2 раза, тримедат 25 мг 1/4 табл. 2 раза до еды - 14 дней

В октябре 2015 года продолжили снижение дозы Креона 10 тыс. до 4 капсул (40 000ЕД) в сутки. В 2016 году ребенок получал 3-4 капсулы Креона 10 тыс. для лечения

панкреатита. В серии копрограмм – нейтральный жир от единичных вкраплений до умеренного количества. Боли в животе наблюдаются реже, стул – однократный, оформленный.

Заключение:

1. При появлении рецидивирующего панкреатита пересмотреть результаты диагностики хронической панкреатической недостаточности.
2. «Критически» относиться к результатам копрологических исследований и эластазы-1 кала, если они не соответствуют клиническим и лабораторным проявлениям рецидивирующего панкреатита, который характерен для «мягких» мутаций МВ и сохранной экзокринной функции железы.
3. В настоящее время следует придерживаться требований к генетической диагностике муковисцидоза: на первом этапе диагностики определять 30 наиболее частых мутаций согласно национальному консенсусу по муковисцидозу. Если исходно определялось меньшее количество мутаций (менее 30 частых мутаций), то определить недостающие мутации. Продолжать поиск редких мутаций, если одна или 2 мутации не обнаружены, с помощью секвенирования гена CFTR.

ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ У БОЛЬНОГО С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Д.М.Москвина, Е.В.Бойцова

Отдел терапевтической пульмонологии НИИП ПСПбГМУ им.ак.И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Л.Е.Коновалова

Отделением пульмонологии ЛОГБУЗ ДКБ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлен клинический случай редкого сочетания муковисцидоза и врожденного порока развития легких (кистозно-аденоматозной мальформации).

Введение. Муковисцидоз (МВ) – моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, поражающее экзокринные железы; является часто встречающимся генетически детерминированным заболеванием. В литературе описаны случаи одновременного проявления МВ и других тяжелых заболеваний. Так, по материалам центра МВ в Саудовской Аравии были зарегистрированы случаи сочетания МВ с серповидно-клеточной анемией, инсулинозависимым сахарным диабетом, врожденной гиперплазией надпочечников, пороками сердца (дефект межжелудочковой перегородки у близнецов) и синдромом Элерса-Данлоса [1]. Помимо этого, у больных с МВ были описаны синингомелия и сколиоз [2], острый лимфобластный лейкоз [3], фиброма Сильвиевого водопровода [4], врожденная генерализованная гамартома [5], голопрозэнцефалия [6], врожденная киста холедоха [7] и гипертрофический пилорический стеноз [8]. На базе пульмонологического отделения Ленинградской областной детской клинической больницы (ЛОГБУЗ ДКБ) наблюдались пациенты с МВ в сочетании с гидронефрозом правой почки, врожденным пороком сердца (ДМЖП), потребовавшим оперативного лечения, и

синдромом Дауна. Также в отделении наблюдался ребенок с врожденным пороком развития легких – кистозно-аденоматозной мальформацией. Описания сочетания муковисцидоза с данным пороком развития в литературе нам найти не удалось. Врожденные пороки развития легких (ВПРЛ) в настоящий момент представляют собой актуальную проблему медицины. Наиболее распространенными среди них являются кистозные ВПРЛ: кистозно-аденоматозный порок развития легких, врожденная лобарная эмфизема, бронхолегочная секвестрация и врожденные легочные кисты. Частота кистозных ВПРЛ составляет около 1 на 10 000–25 000 рождений. Такие пороки характеризуются как потенциально жизнеугрожающие аномалии у детей. Ниже речь будет идти о врожденной кистозно-аденоматозной мальформации (КАМ). Данный порок развития составляет 25% всех ВПРЛ. При этом могут быть изменены несколько легочных долей; наиболее частая локализация – верхние доли. Существует 3 типа КАМ: 1 тип – кистозные образования величиной 2-10 см; 2 тип – множественные кисты 0,5-2 см; 3 тип – солидные массы, состоящие из микрокист. Среди клинических проявлений – респираторный дистресс-синдром в неонатальном периоде, вызванный сдавлением легкого и смещением средостения, возможна водянка плода, развитие персистирующей легочной гипертензии новорожденных. У более старших детей могут быть рецидивирующие бронхиты, или же порок является случайной находкой при проведении обследования в связи с другими проблемами. Осложнением КАМ является пневмоторакс. В ряде случаев диагноз можно поставить пренатально (выявление кистозных образований с помощью ультразвукографии); постнатально используется метод рентгенографии (выявляются полостные образования или гомогенные затемнения со смещением органов средостения), компьютерной томографии (визуализируются кистозные образования, можно установить тип порока), а также бронхоскопии [9, 10].

Клинический случай.

Мальчик В. 2014 г. рождения, от VII беременности, протекавшей на фоне ХУГИ, III срочных родов, стремительных. Вес при рождении 2960 г, рост 48 см. ИРТ отрицательный. В периоде новорожденности у ребенка отмечалась затяжная желтуха. На грудном вскармливании находился до 1,5 мес. У матери есть старшая дочь от I брака 18 лет, здорова. II ребенок умер в 3,5 мес. (от настоящего брака, предположительно имел врожденный порок сердца, в весе прибавлял удовлетворительно, респираторных проблем не имел). Ребенок В. впервые поступил в ЛОГБУЗ ДКБ в возрасте 5 месяцев в связи с правосторонней верхнедолевой пневмонией. Заболел остро, отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр, капризность, снижение аппетита; справа выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. Был госпитализирован в ЦРБ, на рентгенограмме органов грудной клетки – тотальное неоднородное затемнение верхней доли правого легкого с наличием полостей до 0,5 см. Выставлен диагноз «Правосторонняя верхнедолевая пневмония», ребенок переведен в отделение реанимации ЛОГБУЗ ДКБ. При поступлении: на спонтанном дыхании, без респираторной поддержки. Физическое развитие низкое. Лихорадил до фебрильных цифр. Кожные покровы бледно-серые, холодные на ощупь. Подкожно-жировой слой истончен. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Получал O₂ через маску. Дыхание проводилось с обеих сторон, слегка ослаблено справа. По газовому составу и КОС крови – компенсированный респираторный ацидоз. В клиническом анализе крови – лейкоцитоз до $23,6 \cdot 10^9$, анемия (Hb 106 г/л), Eг $4,09 \cdot 10^{12}$. На

рентгенограммах органов грудной клетки (рис.1): уменьшение объема, уплотнение верхней доли правого легкого; структура верхней доли правого легкого неоднородна за счет участков просветления. Проводился дифференциальный диагноз между правосторонней верхнедолевой пневмонией, осложненной деструкцией, и ВПРЛ (кистозно-аденоматозной мальформацией).

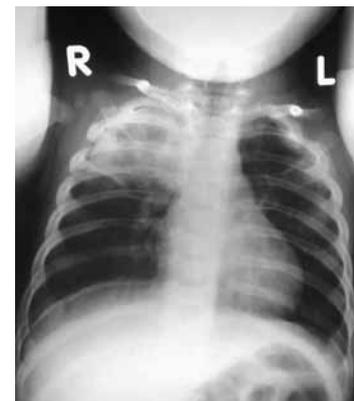


Рис.1

В связи с нарастанием ослабления дыхания в верхней доле справа была выполнена компьютерная томография легких (рис.2): выявлено значительное количество воздуха в плевральной полости справа, больше в передне-медиальном, нижне-латеральном отделах с формированием верхней медиастинальной грыжи. Средняя и нижняя доли правого легкого коллабированы на $\frac{1}{4}$ объема. Средостение смещено влево. Уменьшение объема, уплотнение верхней доли правого легкого с наличием множественных воздушных полостей с наличием уровня жидкости. Признаки аномалии развития правого легкого (кистозно-аденоматозная мальформация верхней доли правого легкого).

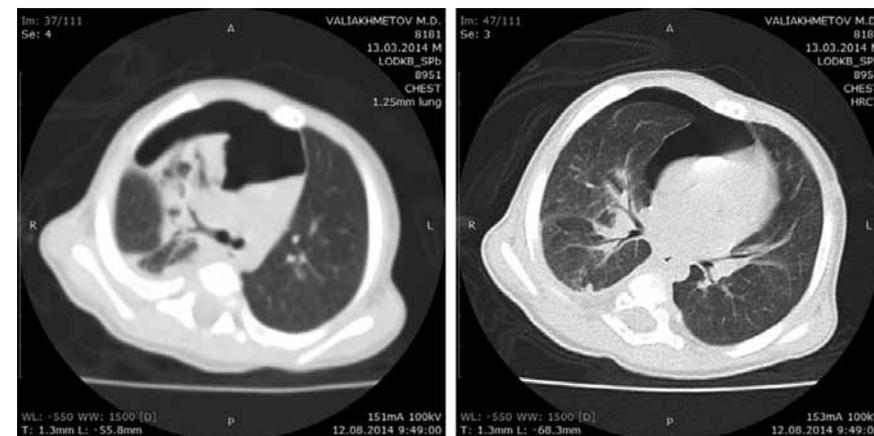


Рис.2

За время нахождения в ЛОГБУЗ ДКБ ребенок получал антибактериальную терапию (амписид – в/м) и муколитическую терапию. Выписан с улучшением: на момент выписки не кашлял, не лихорадил, в легких без хрипов. Рекомендована госпитализация через 1 мес. для контрольного обследования: КТ грудной клетки в динамике.

На повторной КТЛ (рис.3): выявляется уплотнение, уменьшение объема верхней доли правого легкого с наличием кистозных образований. На этом фоне визуализируются расширенные деформированные просветы бронхов. Пневматизация легочной ткани обоих легких неравномерная за счет дыхательных артефактов.

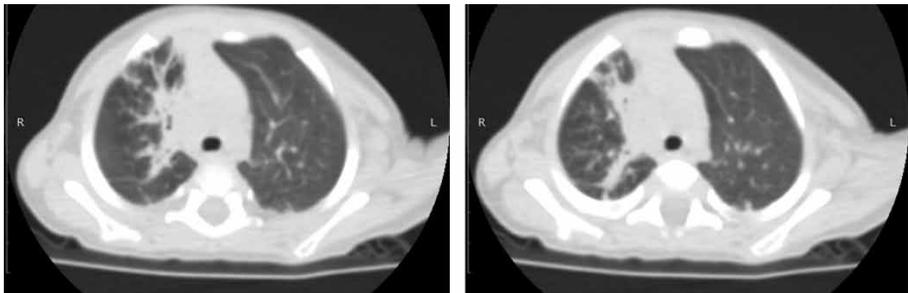


Рис.3

Ребенок был прооперирован: выполнена операция – верхняя лобэктомия справа; выписан в удовлетворительном состоянии. При морфологическом исследовании подтвержден врожденный порок развития легких – кистозно-аденоматозная мальформация.

При следующей госпитализации через 4 месяца - плохие весовые прибавки, симптомы мальабсорбции, расцениваемые как проявление дисбактериоза, влажный малопродуктивный кашель. Объективно: общее состояние средней степени тяжести. Ребенок произносит отдельные слоги, самостоятельно садится, встает, ходит без поддержки. Значительно отстает в физическом развитии: рост и вес в 1 коридоре (по центильным таблицам). В легких дыхание жесткое, сухие жужжащие и влажные разнокалиберные хрипы, ЧД 32/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 128/мин. Пальпируется печень 1,5 см из-под края реберной дуги. Стул до 6 р/сут, обильный, с жирным блеском. По данным обследования в отделении: копрограмма - стеаторея до +++; потовая проба 75 и 114 ммоль/л; эластаза кала 0,9 мкг/эг. Проведено генетическое обследование, выявлены мутации F508del/F508del; биохимический анализ крови: умеренно повышен уровень щелочной фосфатазы; мазок с задней стенки глотки на флору и чувствительность к а/б: St.aureus скудный рост; УЗИ органов брюшной полости: УЗ-признаки умеренно выраженных диффузных изменений поджелудочной железы; Эхо-КГ: в норме. На рентгенограмме органов грудной клетки (рис.4) – состояние после оперативного лечения (верхней лобэктомии справа); неравномерная пневматизация легких с деформацией рисунка в видимых отделах.

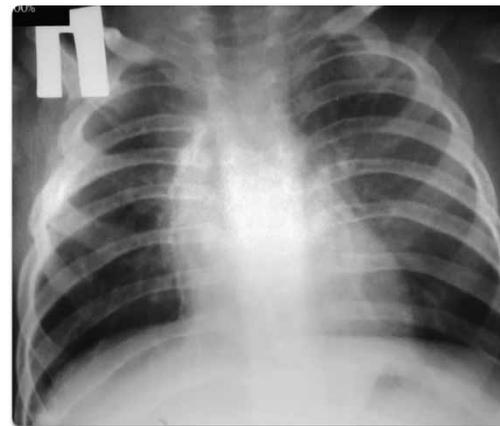


Рис.4

За время нахождения в отделении получал заместительную ферментную, муколитическую, антибактериальную, бронхолитическую терапию, высококалорийную смесь, массаж грудной клетки. Весовая прибавка за 10 дней - 600 гр. Стул нормализовался. При выписке сохранялся нечастый влажный кашель. На основании данных анамнеза и данных проведенного обследования выставлен диагноз: «Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение. Облитерирующий бронхолит, период обострения». Был выписан домой с рекомендациями: Пульмозим, Креон, Урсосан, ингаляции с 3% NaCl, кинезитерапия, массаж, витаминотерапия, высококалорийное питание, наблюдение пульмонолога ЛОГБУЗ ДКБ. К сожалению, в дальнейшем ребенок не наблюдался в связи переездом в другой регион России.

Заключение: данный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику муковисцидоза, что связано с отрицательными данными неонатального скрининга и неосведомленностью специалистов о возможности сочетания муковисцидоза, часто встречающегося генетически детерминированного заболевания, с врожденными пороками развития легких. Клинические симптомы у ребенка связывались исключительно с кистозной мальформацией, хотя отставание в физическом развитии, симптом мальабсорбции и длительная желтуха в периоде новорожденности должны были насторожить специалистов и расширить диагностический поиск. В то же время при анализе данных литературы мы не обнаружили публикаций о таком сочетании, что, вероятно, также имело значение в поздней диагностике муковисцидоза у ребенка. Цель данной публикации - подтвердить возможность такого сочетания, так как раннее выявление патологии способствует более благоприятному течению и исходу заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- 1) Hanaa H Banjar. Association of Cystic Fibrosis with Other Diseases: The Experience in Saudi Arabia. Kuwait Medical Journal. 2004; 36 (2): 103-107
- 2) Rusakow LS, Guarin M, Lyon R, Splaingard ML. Syringomyelia and Chiari malformation presenting as scoliosis in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 1995; 19: 317-318.
- 3) Rizzari C, Conter V, Jankovic M, D'Angelo P, Masera G, Costantini D, Betenilli M, Giunta A. Acute

- 4) lymphoblastic Leukemia in a child with cystic fibrosis. Hematologica. 1992; 77: 427-429
- 4) Pollack LF, Hamilton RL, Fitz C, Orenstein DM. An intrasylvian "fibroma" in a child with cystic fibrosis: case report. Neurosurgery. 2000; 46: 744-747.
- 5) Mascaro JM, Ferrando J, Bombi JA, Lambruschini N, Mascaro JM. Congenital generalized follicular hamartoma associated with alopecia and cystic fibrosis in three siblings. Arch Dermatol. 1995; 131: 454-458.
- 6) Mathew P, Cherian, MD, FRCPI, Nouriya A. Al-Sanna'a, MD, FRCP(C). Unusual occurrence of cystic fibrosis and alobar holoprosencephaly. Neurosciences. 2008; Vol. 13 (2): 169-173.
- 7) Parviz Tabatabaie; Gholam-Hosseini Fallahi; Fatemeh Farahmand; Kambiz Eftekhari; Maedeh Ahmadi; Faezeh Ahmadi; Fatemeh Bazvand; Nima Rezaei. Congenital choledochal cyst in an infant with cystic fibrosis. Annals of Hepatology. 2009; 8(2): April-June: 156-157.
- 8) Kakish K. Cystic fibrosis and Infantile hypertrophic pyloric stenosis: Is there an association? Pediatr Pulmonol. 2002; 33: 404-405.
- 9) Kemal Odev, Ibrahim Guler, Tamer Altinok, Sevgi Pekcan, Abdussamed Batur, and Hüseyin Ozbiner. Cystic and Cavitory Lung Lesions in Children: Radiologic Findings with Pathologic Correlation. Journal of Clinical Imaging Science 2013; 3: 60.
- 10) Greenough A., Milner A. D. Neonatal respiratory disorders. – London, 2003

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМ МУКОВИСЦИДОЗОМ С ТЯЖЕЛЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В.В. Чикунов

Кафедра детских болезней с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, Россия.

Резюме. Муковисцидоз (МВ) – тяжелое наследственное полиорганное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез с развитием панкреатической недостаточности. Приводим случай наблюдения за больным МВ с тяжелыми проявлениями нутритивной недостаточности, способами коррекции данного состояния с применением новых компьютерных технологий.

Введение. Муковисцидоз (МВ) – тяжелое наследственное полиорганное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез с развитием панкреатической недостаточности. Диета и ферментная заместительная терапия являются основой адекватных темпов физического развития ребенка. Нутритивный статус больных МВ имеет прямую корреляцию с функцией легких, тяжестью течения заболевания, продолжительностью жизни.

Результат такой зависимости демонстрируют данные Национальных регистров пациентов с МВ, как у нас в стране, так и за рубежом [1].

Клинический случай.

Приводим случай наблюдения за пациенткой с тяжелыми проявлениями нутритивной недостаточности.

Евгения Д., 1 год 8 месяцев. Девочка от молодых, здоровых родителей, от 1-й физиологической (нормальной) беременности, 1 срочных родов, вес/рост при рождении 2900 г / 52 см, оценка по шкале Апгар 8 / 8 баллов.

После рождения (в последующие 16 часов) состояние ребенка ухудшалось: появилась восковидная бледность кожи, срыгивание, частая рвота желудочным

содержимым с примесью желчи, вздутие живота, контурировали петли кишечника. Присоединились симптомы интоксикации и дегидратации: повышение температуры тела, выраженная жажда, сухость кожи, снижение АД, повышение ЧД и ЧСС. Отхождения кала не было.

Состояние ребенка было расценено как очень тяжелое, переведена в хирургическое отделение, где проведено хирургическое лечение (лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, декомпрессия кишечника, терминальная илеостомия). В послеоперационном периоде в течение 1 суток находилась на АИВЛ. В лечении проводилась активная антибактериальная терапия, полное парентеральное питание, с постепенным переходом на энтеральное (глубокий гидролизат без содержания лактозы).

В процессе госпитализации были получены результаты неонатального скрининга. Уровень неонатального ИРТ составил 167,4 нг/мл, после проведения ретеста – 202,4 нг/мл. Ребенок осмотрен генетиками, проведен потовый тест (аппарат «Nanoduct») – проводимость хлоридов пота составила 109 (1 тест) и 110 (2 тест) мкмоль/л. Были получены результаты генетического типирования – выявлена мутация Fdel508 в гомозиготном состоянии. В возрасте 3 месяцев ребенок поставлен на учет в Региональном центре муковисцидоза г. Красноярск, где начато диспансерное наблюдение.

При осмотре (в возрасте 3 месяцев): состояние тяжелое. Кожа бледная. Выраженное снижение мышечной массы и подкожно-жировой клетчатки. Частота дыхания 28 с минуту, одышки в покое нет. Сатурация 96%. Кашель не частый, с вязкой мокротой, отделяется с трудом. При перкуссии легких – коробочный звук, при аускультации – жесткое дыхание, проводится неравномерно, с ослаблением больше в нижних отделах, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, 110 ударов в минуту. Ест самостоятельно, не охотно, сосет с остановками, прерывисто. Живот увеличен в объеме, но мягкий, безболезненный. В области передней брюшной стенки – илеостома. Кожа вокруг стомы гиперемирована (раздражение). Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул жидкий, зеленого цвета, до 12 раз в сутки, жирный, зловонный, видимые капли жира. Отеков нет. Вес 4300 гр (z-score = - 2,5), рост 59 см (z-score = - 0,4), масса/рост 77% (z-score = - 3,1). Состояние расценено как хроническая БЭН 3 степени (тяжелая).

При проведении исследования выявлено: биохимический анализ крови: общий билирубин – 14,7 мкмоль / л (норма 2,4 – 20,5), АЛТ - 22 МЕ / л (норма 5 – 40), АСТ 18 МЕ / л (норма 5 – 42), ГГТ - 30 МЕ / л (норма 5 – 35). Калий 1,5 ммоль/л. Натрий 130 мкмоль/л. Общий белок 58 г/л. Копрограмма: выраженная стеаторея (нейтральный жир покрывает все поля зрения). Панкреатическая эластаза-1 кала: 15 мкг / г (норма 200 – 500) - тяжелая степень панкреатической недостаточности. Посев мокроты: Pseudomonas aeruginosa – 106. Рентгенография грудной клетки: Пневмотизация легочной ткани повышена. Мелкие очаги инфильтративных теней. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента, больше в нижних зонах. Корни легких структурные, расширены, неоднородные. Сердце обычных размеров и формы. Диафрагма расположена обычно, синусы дифференцируются.

Ребенок госпитализирован с стационар (отделение патологии детей грудного возраста). Проведена коррекция электролитных нарушений (синдрома псевдо-

бартера), белковая коррекция (в/в инфузия альбумина). Начата курсовая ингаляционная терапия тобрамицином, регулярное применение дорназы-альфа, гипертонического раствора NaCl 7%+гиалуроновая кислота, ежедневный прием жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К), УДХК, кинезитерапия. С учетом наличия у ребенка тяжелых нутритивных нарушений питание проводилось с помощью «агрессивных» методов нутритивной поддержки – назогастральный зонд (объем лечебной смеси увеличен до требуемого). Проведен подбор дозы заместительной ферментной терапии (расчет проводили из расчета 7000 ЕД липазы на кг). Маме даны рекомендации по уходу за илеостомой. Выписана с улучшением.

В возрасте 4 месяцев ребенку введены продукты прикорма (первым прикормом была каша, далее вводили мясо, овощи, фрукты). В возрасте 6 и 9 месяцев возникали признаки кишечной непроходимости, неоднократно осматривалась детскими хирургами. Учитывая данные проявления на регулярной основе получала препараты лактулозы с индивидуальной коррекцией дозы в зависимости от характера стула. В возрасте 1 года проведено оперативное закрытие стомы.

Расчет нутритивного статуса за весь период наблюдения проводился с помощью компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, ферментной терапии, рациона питания при муковисцидозе» (Государственная регистрация ФИПС N 2016660762 от 21.09.16), которая была создана на базе компьютерной платформы 1С (ООО «Капитан») сотрудниками научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» при участии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Компьютерная программа позволила проводить оценку физического развития, адекватность диетотерапии при МВ, а также своевременную персонализированную коррекцию при значительной экономии врачебного времени [2].

В связи с тяжелым нарушением нутритивного статуса у ребенка актуальным являлось применение специализированных лечебных смесей и продуктов дополнительного питания. В ходе наблюдения за ребенком регулярно проводилась коррекция питания (с помощью введения дополнительных лечебных продуктов – жировых эмульсий, смесей с повышенным содержанием белка), подбор доз заместительной ферментной терапии (расчет проводили разными способами – на кг веса ребенка, а также в зависимости от объема потребляемого жира). Своевременная коррекция позволила достигнуть нормальных показателей нутритивного статуса. В настоящий момент состояние нутритивного статуса скорректировано, признаков БЭН не отмечается: вес 11400 гр (z-score= 0,5), рост 81 см (z-score = - 0,7), масса/ рост 111% (z-score = 1,1).

В настоящий момент девочка наблюдается с диагнозом: муковисцидоз, смешанная форма (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью), E 84.8. Хронический обструктивный бронхит, обострение. ДН 1 ст. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая. Генетический диагноз: Fdel508/F508del. Хронический высев Ps.aeruginosa. Осложнения: Мекониевый илеус. Синдром короткой кишки. Синдром псевдо-бартера в анамнезе.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует неопределимую роль активного диспансерного наблюдения, внедрение современных компьютерных программ, использование лечебных продуктов питания в нормализации

нутритивного статуса. В результате чего пациент с исходно тяжелыми признаками нутритивной недостаточности достиг показателей возрастной нормы.

Список использованной литературы

1. Капранов НИ, Каширская НЮ. (ред.). Муковисцидоз. М.: ИД «Медпрактика-М», 2014, 672 с.
2. Кондратьева Е.И., Максимычева Т.Ю., Портнов Н.М., Ильенкова Н.А., Пырьева Е.А., Чикунов В.В., Назаренко Л.П., Смирнова И.И. Первые результаты применения компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» // Вопросы детской диетологии.-2016-14(6).- С.5-12.

РАБОТЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА КОНКУРС НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Автор: Киршина Ирина Алексеевна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии

Научный руководитель: Павлинова Елена Борисовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Омск, Россия.

Введение.

Муковисцидоз (МВ) - наиболее частое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание среди лиц европеоидной расы. Оно встречается во всех этнических группах и с равной частотой у обоих полов, и характеризуется хроническим прогрессирующим течением с полиорганным поражением [1]. В 2014 г. в Российской Федерации по данным национального регистра средняя частота МВ составила 2,31 на 100 тыс. населения, в Омской области в частности - 2,881 на 100 тыс. населения [2].

Несмотря на современные достижения в терапии заболевания, поражение органов дыхания по-прежнему остается основной причиной смерти у большинства больных МВ [3]. Исходя из этого, возникает необходимость постоянного мониторинга функции внешнего дыхания у всех больных МВ, независимо от возраста. «Золотым стандартом» в настоящее время является спирография. Объем форсированного выдоха за 1 секунду в процентах от расчетного показателя (ОФВ1) является ранним и наиболее чувствительным параметром нарушения вентиляции легких [4]. К сожалению, в педиатрической практике проведение спирографии становится возможным только у детей 6 лет и старше ввиду необходимости активного участия пациента в исследовании.

Проблему позволяет решить компьютерная бронхофонография (КБФГ) - метод, основанный на регистрации респираторного цикла и анализе амплитудно-частотных характеристик дыхательных шумов. При помощи специальных датчиков проводится регистрация спокойного дыхания пациента. Метод высокоинформативен в диагностике скрытой бронхиальной обструкции. По данным КБФГ у 30% детей, больных МВ, регистрируются нарушения бронхиальной проходимости при отсутствии выраженных клинических проявлений поражения

органов дыхания. Помимо этого, отмечено, что при тяжелом течении МВ показатели КБФГ в высокочастотном диапазоне находятся в пределах нормальных значений, что может быть следствием выраженной деформации бронхов, мукостаза и «гашения» звуковых феноменов [5]. В настоящий момент метод не позволяет оценивать степень тяжести бронхиальной обструкции, только констатируя факт ее наличия. Следует отметить, что использование КБФГ является достаточно перспективным для выявления бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста, страдающих МВ. Требуется продолжение исследований для уточнения диагностической значимости метода у таких пациентов.

Хронический микробно-воспалительный процесс в бронхолегочной системе у больных МВ развивается рано. *Pseudomonas (Ps.) aeruginosa* является ведущим патогеном при МВ. Хроническая синегнойная инфекция сопровождается прогрессирующим снижением ОФВ1, повышением риска госпитализаций и уменьшением выживаемости больных. Наиболее тяжелое поражение легких развивается при инфицировании *Burkholderia (B.) ceracia* [6, 7]. Однако не установлено влияние микробного пейзажа дыхательных путей на состояние функции внешнего дыхания по данным КБФГ.

В настоящий момент описано более чем 2000 различных мутаций гена трансмембранного регулятора проводимости при МВ (МВТР) [8]. Все идентифицированные мутации сгруппированы в 6 классов в зависимости от вида нарушения функции белка МВТР [1, 9]. Теоретически, мутации I класса приводят к более тяжелому поражению органов дыхания вследствие полного отсутствия протеина на апикальной мембране эпителиальной клетки. В ряде исследований установлено, что функция легких у больных, гомозиготных по мутациям I класса, ниже, чем у лиц, несущих мутации II класса [1]. Изучение влияния генотипа на состояние органов дыхания представляет определенный интерес, учитывая широкую распространенность в популяции российских больных мутаций I класса.

В течение последних десятилетий отмечено, что, несмотря на значительный прогресс в терапии МВ, медиана продолжительности жизни женщин в среднем на 3 года короче, чем мужчин. Недавними исследованиями установлено, что 17-β-эстрадиол ингибирует продукцию интерлейкина-8 в эпителии дыхательных путей больных МВ, а также способствует развитию мукоидных форм *Ps. aeruginosa* [10, 11, 12]. Однако в настоящий момент дискуссионным остается вопрос о наличии гендерного разрыва среди детей и подростков [13,14].

Цель работы: разработать критерии диагностики степени тяжести вентиляционных нарушений по данным КБФГ у детей с МВ для оценки степени тяжести и прогноза заболевания.

Задачи:

- сопоставить параметры функции внешнего дыхания по данным КБФГ и спирографии у детей с МВ по сравнению со здоровыми сверстниками.
- установить влияние пола, генотипа, микробного пейзажа дыхательных путей на состояние функции внешнего дыхания больных МВ.
- выявить взаимосвязь между основными показателями спирографии и КБФГ при МВ.

Материалы и методы

Исследование одномоментное методом поперечного среза, проводилось в два этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В основную группу были включены 48 детей с установленным диагнозом МВ, находившиеся под наблюдением в детском Центре МВ города Омска в период 2013-2016 годов. Критерии включения: а) установленный диагноз МВ; б) ремиссия бронхолегочного процесса; в) информированное добровольное согласие законных представителей ребенка либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании.

Контрольную группу составил 91 ребенок в возрасте от 4 месяцев до 17 лет 11 месяцев. Критерии включения в контрольную группу: а) отсутствие у ребенка на момент проведения исследования симптомов острого респираторного заболевания; б) отсутствие указаний в анамнезе на наличие хронических заболеваний органов дыхания; в) отсутствие указаний в анамнезе у ребенка на наличие хронической соматической патологии, способствующей развитию бронхообструктивного синдрома (паразитарные инвазии, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, врожденные и приобретенные пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения); г) информированное добровольное согласие законных представителей ребенка либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании.

И основная, и контрольная группы были поделены на подгруппы, критерием градации которых стала способность ребенка к проведению форсированных дыхательных маневров при спирографии.

Неивазивная оценка состояния функции внешнего дыхания методом КБФГ была проведена у всех детей с помощью прибора «ПАТТЕРН-01» с пакетом прикладных программ. Проводился автоматический расчет акустических компонентов работы дыхания (АРД) и связанных с ними относительных коэффициентов К. Величины АРД1 и К1 характеризовали состояние верхних дыхательных путей, АРД3 и К3 отражали состояние трахеи и бронхов крупного и среднего калибра, АРД2 и К2 - бронхов мелкого калибра и бронхиол.

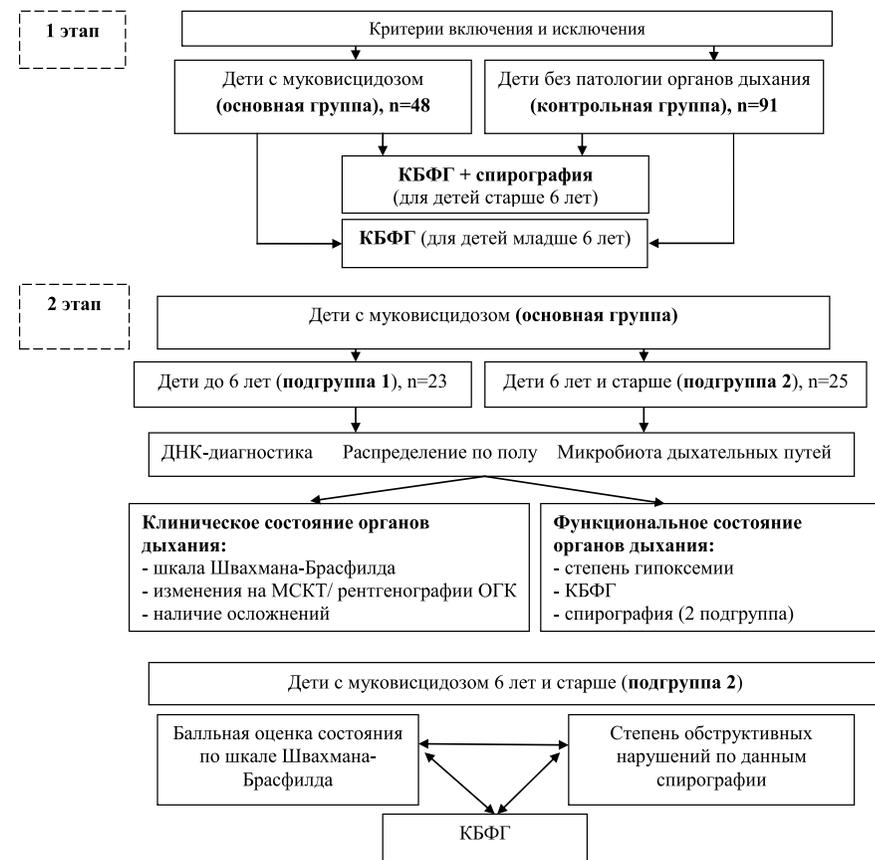


Рисунок 1. Дизайн клинического исследования

Для лиц 2-х подгрупп основной и контрольной групп проводилась спирография с использованием спирографа SpirovitSP-1R. Оценивались величины жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в процентах от расчетного показателя, ОФВ1, изменение форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) и пиковой скорости выдоха (ПСВ). ОФВ1 80% и более соответствовал норме, легкие вентиляционные нарушения по обструктивному типу регистрировались при ОФВ1 70-71%, умеренные – 60-69%, среднетяжелые – 50-59%, тяжелые – при ОФВ1 35-49%. Больные с крайнетяжелой бронхообструкцией при ОФВ1 менее 35% на момент обследования отсутствовали.

Навторомэтапепылпроведенанализвлияниягенотипа,пола,микробиотыдыхательных путей на клиническое и функциональное состояние органов дыхания детей основной группы. ДНК-диагностика осуществлялась на базе Центра молекулярной генетики, г.Москва, и была проведена у 47 детей основной группы, 1 ребенок не обследован. Исследование влияния генотипа на течение заболевания проводилась у больных с двумя идентифицированными мутантными аллелями. Микробиологическое исследование мокроты было выполнено на базе бактериологической лаборатории

Областной детской клинической больницы г.Омска. Клиническое состояние органов дыхания характеризовали итоговая оценка состояния больного по шкале Швахмана-Брасфилда в модификации С. В. Рачинского и Н. И. Капранова (ШШБ) и изменения на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или рентгенографии органов грудной клетки. Функциональное состояние органов дыхания определяли степень гипоксемии (показатели сатурации газовый состав крови), КБФГ, а также спирография для детей 2-й подгруппы основной группы. Диагностика легочной гипертензии и хронического легочного сердца проводилась с использованием ультразвукового аппарата экспертного класса II VIVID E9.

Статистическая обработка полученных результатов и создание математической модели осуществлялось с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA 6.0 и NCSS2004.

Результаты и обсуждение.

Основная и контрольная группы были сопоставимы между собой по возрасту и полу (Манна-Уитни, $p=0,563$ для детей младше 6 лет и $p=0,293$ для детей старше 6 лет).

Медиана возраста установления диагноза для детей 1-й подгруппы основной группы составила 1,5 [1,5; 2,0] месяца, что было существенно ниже, чем в 2-й подгруппе (Манна-Уитни, $p=0,001$). Данный результат явился прямым следствием введения программы неонатального скрининга на МВ с 2006 года. По данным КБФГ акустическая работа дыхания в высокочастотном диапазоне у детей младше 6 лет, больных МВ, была сопоставима с результатами здоровых сверстников (таблица 1). Это свидетельствовало об отсутствии обструктивных нарушений в дыхательных путях на момент обследования и эффективности раннего начала комплексного специфического лечения. Однако повышение АРДЗ у больных МВ отражало наличие умеренных обтурационных изменений на уровне средних бронхов за счет гиперсекреции мокроты. Меньшие показатели АРД1 в 1-й подгруппе основной группы, вероятнее всего, связаны с регулярным проведением детьми комплекса упражнений кинезотерапии, направленных на очищение дыхательных путей от секрета.

Таблица 1.

Показатели компьютерной бронхофонографии у детей до 6 лет основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа, подгруппа 1, n=23			Контрольная группа, подгруппа 1, n=43			p, Манна-Уитни
	Me	QL	QU	Me	QL	QU	
АРД1, мкДж	0,974	0,606	3,880	4,187	1,966	6,396	0,010*
АРД2, мкДж	0,110	0,034	0,165	0,047	0,018	0,122	0,066
АРД3, мкДж	1,686	1,002	2,461	0,856	0,451	1,861	0,004*
K1	113,830	65,880	255,950	23,985	11,71	42,170	0,001*
K2	3,920	0,750	13,400	1,205	0,410	2,330	0,004*
K3	113,080	63,530	113,080	22,460	10,960	22,460	0,001*

Примечание: * - различия статистически значимы, $p<0,05$, Манна-Уитни

Диагнозу детей 2-й подгруппы основной группы был выставлен в 8,0 [4,0; 27,0] месяцев на основании клинической картины заболевания в сочетании с положительным результатом потового теста. Функциональное состояние легких в 2-й подгруппе основной группы было неудовлетворительным. Все показатели спирограммы были существенно ниже, чем у здоровых лиц, что отражало прогрессивное течение заболевания с преимущественным поражением органов дыхания за счет мукостаза, гиперпродукции мокроты, хронической бактериальной инфекции и воспаления с деструкцией стенок бронхов и развитием пневмофиброза. КБФГ подтвердила наличие распространенного поражения бронхолегочной системы у больных МВ. Высокие показатели АРД были отмечены во всех частотных диапазонах, как косвенный признак тотального вовлечения структур трахеобронхиального дерева в патологический процесс. Тяжесть бронхиальной обструкции подтверждена более высокими значениями относительных коэффициентов К (таблица 2).

Таблица 2.

Функция внешнего дыхания детей старше 6 лет основной и контрольной групп по данным спирографии и компьютерной бронхофонографии

Показатель	Основная группа, подгруппа 2, n=25			Контрольная группа, подгруппа 2, n=48			p, Манна-Уитни
	Me	QL	QU	Me	QL	QU	
ЖЕЛ, %	75,0	62,0	95,0	92,5	85,5	100,0	0,003*
ФЖЕЛ, %	70,0	55,0	84,0	79,0	85,0	95,5	0,001*
ОВФ1, %	56,0	72,0	90,0	86,0	93,5	100,5	0,000*
ПСВ, %	83,0	71,0	106,0	85,5	95,0	105,5	0,045*
АРД1, мкДж	11,533	9,366	12,470	4,052	1,807	7,897	0,000*
АРД2, мкДж	0,169	0,073	0,294	0,029	0,010	0,090	0,000*
АРД3, мкДж	2,664	1,513	3,173	0,537	0,119	1,532	0,000*
K1	22,460	15,540	30,170	13,810	6,165	21,185	0,010*
K2	1,585	0,680	2,610	0,680	0,300	1,530	0,017*
K3	20,430	14,755	27,530	12,690	5,940	20,025	0,012*

Примечание: * - различия статистически значимы, $p<0,05$, Манна-Уитни

В 1-й подгруппе основной группы ДНК-диагностика была проведена 22 детям, 1 ребенок не обследован. Генотипы, гомозиготные по мутациям I класса, выявлены у 3 больных, у аналогичного количества обследованных была определена мутация IV класса в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутацией II класса. 4 детей были компаунд-гетерозиготами по мутациям I и II класса. Большинство больных МВ в данной возрастной группе (9 человек) являлись гомозиготами по мутациям II класса. У 3 детей один из мутантных аллелей был не установлен. Исследование функционального состояния легких не выявило существенных отличий (Краскела-Уоллиса, $p=0,550$ для АРД2). Не установлено роли генотипа в качестве фактора риска формирования бронхоэктазов (точный критерий Фишера, $p=0,316$), а также хронической колонизации дыхательных путей *Ps.aeruginosa* (точный критерий

Фишера, $p=0,142$).

В 2-й подгруппе основной группы ДНК-диагностика была проведена всем больным, у 3 детей один из мутантных аллелей не был установлен. В подавляющем большинстве случаев регистрировались генотипы, гомозиготные по мутациям II класса (11 человек). Несколько реже встречались компаунд-гетерозиготы по мутациям I и II класса (9 детей), и только у 2 детей заболевание было обусловлено сочетанием двух мутаций I класса. Не установлено влияния генотипа на функциональное состояние легких, медианы ОФВ1 и АД2 не имели достоверных различий между группами (Краскела-Уоллиса, $p=0,883$ и $p=0,905$ соответственно). Однако отмечено, что наличие бронхоэктазов чаще регистрировалось у лиц, компаунд-гетерозиготных по мутациям I и II класса (точный критерий Фишера, $p=0,042$). В сравнении с детьми, несущими две мутации II класса, в данной группе относительный риск (ОР) формирования бронхоэктазов был выше и составил 1,833 [Доверительный интервал (ДИ) 1,07; 3,14]. Подобный результат объясним большим угнетением функции белка МВТР у больных, компаунд-гетерозиготных по мутациям I и II классов, в сравнении с прочими комбинациями аллелей. Не установлено роли генотипа в качестве фактора риска развития хронической синегнойной инфекции (точный критерий Фишера, $p=0,535$). Как при заболевании с аутосомно-рецессивным типом наследования соотношение полов в обеих подгруппах было одинаковым. У детей младше 6 лет итоговая оценка состояния больных по ШШБ (Манна-Уитни, $p=0,614$) и функциональное состояние легких (Манна-Уитни, $p=0,804$ для АД2) не имели достоверных отличий в зависимости от пола. В данной возрастной группе пол не повышал ОР развития хронической инфекции *Ps.aeruginosa* и формирования необратимого повреждения легочной ткани. В 2-й подгруппе клиническое состояние по ШШБ у девочек было хуже, чем у мальчиков (Манна-Уитни, $p=0,001$), однако медианы ОФВ1 и АД2 у мальчиков и девочек были сопоставимы (Манна-Уитни, $p=0,726$ и $p=0,913$ соответственно). ОР развития хронической инфекции *Ps.aeruginosa* не зависел от пола (точный критерий Фишера, $p=0,593$). При проведении МСКТ установлено, что ОР выявления эмфиземы легких, пневмофиброза, бронхоэктазов и косвенных признаков бронхоолита был выше у девочек (таблица 3). Медиана возраста девочек приходилась на препубертатный период, и более тяжелое течение заболевания у девочек подтверждало негативное влияние женских половых гормонов на состояние органов дыхания.

Таблица 3.

Поражение органов дыхания у детей старше 6 лет, больных муковисцидозом, в зависимости от пола

Признак	Мальчики, n=12	Девочки, n=13	точный критерий Фишера	ОР,[ДИ]
Эмфизема легких, абс.	2	9	0,005*	4,875 [1,31; 18,17]
Пневмофиброз, абс.	8	12	0,039*	1,625 [1,06; 2,49]
Бронхоэктазы, абс.	6	12	0,005*	2,167 [1,21; 3,89]
Бронхоолит, абс.	3	10	0,005*	3,611 [1,29; 10,06]

Примечание: * - различия статистически значимы, $p<0,05$, точный критерий Фишера

Возраст хронической колонизации дыхательных путей *Ps.aeruginosa* был ниже в 1-й подгруппе и составил 1 [1,0; 1,8] лет против 5 [3,5; 6,4] лет для 2-й подгруппы (Манна-Уитни, $p=0,001$). Среди больных младше 6 лет хроническая синегнойная инфекция была у 10 (43%), и их клиническое состояние по ШШБ было хуже, чем у неинфицированных лиц (Манна-Уитни, $p=0,007$). О негативном влиянии на состояние органов дыхания хронической синегнойной инфекции свидетельствовали повышение АД2 (Манна-Уитни, $p=0,035$) и, как отражение дисфункции эндотелия легочных сосудов вследствие гипоксемии и воспаления, более высокие цифры среднего давления в легочной артерии (Манна-Уитни, $p=0,011$). Высевов *V.serasia* зарегистрировано не было.

Хроническая синегнойная инфекция имела у подавляющего большинства детей старше 6 лет – 21 (84%), их итоговая сумма баллов по ШШБ было ниже, чем у неинфицированных лиц (Манна-Уитни, $p=0,039$). Однако функциональное состояние легких по результатам обследования не имело существенных отличий (Манна-Уитни, $p=0,128$ для ОФВ1 и $p=0,194$ для АД2). Вероятнее всего, в данном возрасте хроническая синегнойная инфекция является лишь одним из многих факторов, влияющих на бронхолегочную систему. У 3 (12%) больных 2-й подгруппы в анамнезе отмечался высев *V.serasia*. Обращали на себя внимание низкие значения оценки по ШШБ (Манна-Уитни, $p=0,046$), меньшая величина сатурации (Манна-Уитни, $p=0,034$) и повышение АД2 (Манна-Уитни, $p=0,006$) в сравнении с неинфицированными лицами, что подчеркивало крайне неблагоприятное влияние данного микроорганизма на состояние органов дыхания.

С целью исследования динамики величин АД2 в зависимости от степени тяжести обструктивных нарушений был проведен одновременный анализ 25 спирограмм, итогового балла по ШШБ и паттернов дыхания. В подавляющем большинстве случаев вентиляционных нарушений по данным спирографии зарегистрировано не было (9 детей, 36%), по 4 ребенка (16%) имели бронхообструкцию легкой, умеренной среднетяжелой и тяжелой степени соответственно. При исследовании динамики величин АД2 в зависимости от значений ОФВ1 выявлено, что по мере нарастания тяжести вентиляционной недостаточности от легкой к среднетяжелой происходило прогрессирующее увеличение медианы интенсивности АД2, а при тяжелой бронхообструкции регистрировалась сигналы АД2, не превышающие значений нормы, что могло ошибочно трактоваться как положительная динамика (Краскела-Уоллиса, $p=0,0003$). Вероятнее всего, подобные изменения у тяжелых больных являлись следствием «гашения» звукового сигнала вследствие фиброза и мукостаза (рисунок 2).

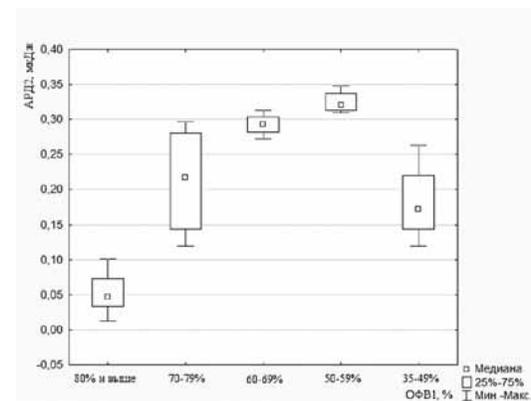


Рисунок 2. Динамика величины акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне в зависимости от степени тяжести бронхиальной обструкции.

По мере нарастания вентиляционных нарушений отмечено прогрессивное снижение суммы баллов по ШШБ, и итоговая оценка у больных с тяжелой бронхообструкцией была ниже, чем в прочих группах (Краскела-Уоллиса, $p=0,002$), её медиана составила 37,5 [35; 40] баллов. Обращало внимание, что именно у этих больных отмечался феномен «гашения» звуковых сигналов АД2.

Выявлена обратная сильная связь показателей ОФВ1 и АД2 (корреляция Спирмена, $r=-0,59$, $p=0,003$), а также прямая сильная связь показателей ОФВ1 и оценкой по ШШБ (корреляция Спирмена, $r=0,68$, $p=0,0003$). На основании полученных результатов построена математическая модель, позволяющая прогнозировать величину ОФВ1 с учетом значений АД2 и итогового балла по ШШБ.

Выводы.

1. По данным КБФГ у детей дошкольного возраста, больных МВ, отмечено повышение АД3 вследствие гиперсекреции мокроты и сопоставимые с показателями здоровых сверстников величины АД2. В старшей возрастной группе в сравнении с группой контроля по данным спирографии регистрируются смешанные вентиляционные нарушения с преобладанием обструкции, а по данным КБФГ отмечено повышение АД во всех частотных диапазонах.

2. Не установлено влияния генотипа и пола ребенка на состояние органов дыхания у дошкольников, однако у детей старше 6 лет, компаунд-гетерозиготных по мутациям I и II классов, в 1,833 раза повышен риск формирования бронхоэктазов, а для женского пола в этом возрасте ОР формирования эмфиземы легких составил 4,875, пневмофиброза - 1,625, бронхоэктазов - 2,167 и бронхолита - 3,611. Хроническая синегнойная инфекция у детей до 6 лет сопровождается повышением АД2, в то время как в старшей возрастной группе повышение АД2 более характерно при инфицировании *V.сerasia*.

3. Выявлена обратная сильная связь показателей ОФВ1 и АД2 (корреляция Спирмена, $r=-0,59$, $p=0,003$), а также прямая сильная связь показателей ОФВ1 и оценкой по ШШБ (корреляция Спирмена, $r=0,68$, $p=0,0003$). Установлено, что по мере нарастания тяжести вентиляционной недостаточности от легкой к среднетяжелой происходило прогрессирующее увеличение медианы интенсивности АД2, а при тяжелой бронхообструкции регистрировались сигналы АД2, не превышающие значений нормы. Отмечено, что итоговая оценка по ШШБ в данной группе была менее 40 баллов. На основании полученных результатов построена математическая модель, позволяющая прогнозировать величину ОФВ1 с учетом значений АД2 и балла по ШШБ.

Список литературы.

- 1) Geborek A. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations / A. Geborek, L. Hjelte // Journal of Cystic Fibrosis. - 2011. - №10. - P.187-192
- 2) Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. - М.: Медпрактика-М, 2015; 64
- 3) Красовский С. А. Причины летальных исходов у взрослых больных муковисцидозом. / С. А. Красовский // Сборник тезисов XXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. - Москва, 2012. - С.146.
- 4) Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study / D.Taylor-Robinson [et al.] // Thorax. - 2012. - №67. - P.860-866

- 5) Тарасова О. В. Вентиляционная функция легких у детей, больных муковисцидозом, на современном этапе: дис. ... канд. мед. наук / О. В. Тарасова; Научно-исследовательский институт педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН. - Москва, 2014. - С.135
- 6) Каширская Н. И. Место ингаляционных форм антибактериальных препаратов в терапии бактериальной инфекции легких у больных муковисцидозом / Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов // Атмосфера. Аллергология и пульмонология. - 2012. - №3. - С. 5-12
- 7) Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age / C.A.Byrnes [et al.] // Thorax. - 2013. - №68. - P.643-651
- 8) Quon B. A new era of personalized medicine for cystic fibrosis - at last! / B. Quon, P. Wilcox. // Can Respir J. - 2015. - № 22, Vol.5. - P.257-260.
- 9) Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. / Н. В. Петрова // Медико-генетический научный центр Российской академии медицинских наук. - М., 2009. - С.305
- 10) 17Beta-estradiol inhibits IL-8 in cystic fibrosis by up-regulating secretory leucoprotease inhibitor / Chotirmall SH [et al] // Am J Respir Crit Care Med. - 2010. - №182, Vol.1. - P.62-72
- 11) Effect of Estrogen on Pseudomonas Mucoidy and Exacerbations in Cystic Fibrosis / S.Chotirmall [et al] // N Engl J Med. - 2012. - № 366. - P.1978-86
- 12) Gender differences in outcomes of patients with cystic fibrosis / C. Harness-Brumley [et al] // J Womens Health (Larchmt). - 2014. - №23, Vol.12. - P. 1012-20
- 13) Is there still a gender gap in cystic fibrosis? / N. Verma, A. Bush, R. Buchdahl // Chest. - 2005. - №128, Vol.4. - P.2824-34.
- 14) Absence of a gender gap in survival. An analysis of the Italian registry for cystic fibrosis in the paediatric age / L.Viviani [et al] // Journal of Cystic Fibrosis. - 2011. - №10. - P. 313-317

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ПЕРВОЙ ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И РИСК РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Автор: Новоселова Ольга Григорьевна, аспирант ФГБНУ «МГНЦ»

Научный руководитель: Кондратьева Е.И., д.м.н., профессор

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Актуальность: Исследования в области генетической предрасположенности к повышенной чувствительности к антибактериальным препаратам, а так же к поиску причин отсутствия эффекта, начали активно разрабатываться в последние годы. Одним из перспективных направлений является разработка новых методов и подходов персонализированной медицины на основе геномных, постгеномных технологий для трансляции в систему оказания медицинской помощи и реализации программ индивидуального подбора лекарственных средств.

Муковисцидоз (МВ) - моногенное заболевание с высокой частотой встречающееся в российской популяции (заболеваемость 1:10 498 новорожденных). МВ обусловлен мутациями гена CFTR, приводящим к нарушению синтеза белка, формирующего хлорный канал. Нарушение хлорного канала CFTR изменяет свойство секрета, продуцируемого железами многих органов (легких, печени, тонкого кишечника, поджелудочной железы, тестикулами). В респираторном тракте, продукция густой

слизи приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта, и как следствие - хроническому течению бактериального инфекционного процесса, развитию жизнеугрожающих состояний. Тяжесть клинических проявлений МВ обусловлена действием большого числа факторов: типом мутаций гена CFTR, влиянием генов-модификаторов, факторов внешней среды, в том числе положительный и отрицательный эффект от терапии. Больные МВ представляют одну из самых тяжелых категорий пульмонологических больных и корректная антибактериальная терапия (АБТ) респираторной инфекции при МВ определяет прогноз течения заболевания. Учитывая особенности бронхолегочного процесса, вызванные функционированием канала муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР), к антибактериальной терапии предъявляются следующие требования: использование в максимальных возрастных дозах и курсами не менее 14-21 дня. С эффективностью антибактериальной терапии коррелирует качество и продолжительность жизни больных муковисцидозом, в связи с чем исследование причин антибактериальной резистентности и нежелательных побочных явлений у данной категории больных является перспективным и может решить выше обозначенные проблемы для всей популяции (Conese M, Castellani S, Lepore S, et al, 2013, Pacheu-Grau D et al, 2010, 2013, Bindu LH, Reddy PP. et al, 2010).

Цель исследования: Изучить влияние полиморфных вариантов генов первой фазы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность антибактериальной терапии, частоту нежелательных побочных реакций (НПР) у пациентов с муковисцидозом для обоснования новых подходов к персонализированной антибактериальной терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1 фазы у людей без муковисцидоза на основе использования молекулярно-генетических методов (ПЦР, ПЦР-ПДРФ и др.)
2. Определить полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1 фазы у пациентов с муковисцидозом при различных клинических проявлениях заболевания.
3. Оценить влияние полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1 фазы на предрасположенность к хроническому течению инфекционного процесса, обусловленного высокопатогенной бактериальной флорой.
4. Провести исследование фармакокинетики антибактериальных ЛС различных групп в зависимости от генотипа ферментов биотрансформации ксенобиотиков и установить связь генотипа с формированием неблагоприятного фармакологического ответа.

Научная новизна исследования: В настоящее время клиническое применение фармакогенетики несколько ограничено, в основном рамками научных исследований и учебными программами. С развитием технологий, молекулярно-генетическая диагностика, с целью прогнозирования ответа на лекарственный препарат, становится все более логичной. Решение вопроса прогнозирования

факторов риска для данной категории больных позволит улучшить исход терапии, тем самым повысить социально-экономический эффект для больного и общества. Ранее подобные исследования не проводились как в группе пациентов с МВ, так и в здоровой популяции.

Теоретическая и практическая значимость исследования: Полученные результаты позволят обосновать алгоритм терапии муковисцидоза с учетом особенностей фармакогенетики (биотрансформации ксенобиотиков и др.) с последующей экстраполяцией на фармакокинетику препаратов и предупреждение неблагоприятных побочных эффектов химиотерапии или его отсутствие.

Материалы и методы: Изучение полиморфных вариантов генов биотрансформации CYP2C9*3 (1075A>C; I359L, rs1057910), CYP2C9*2 (430C>T; R144C, rs1799853), CYP2C19*2 (681G>A, rs4244285), CYP2C19*3 (636G>A; W212X, rs4986893), CYP2D6*4 (1846G>A, rs3892097), CYP3A4*3 (M445T; 1334T>C, rs4986910), CYP3A4*1B (-392C>T, rs2740574) проводили методом ПЦР и последующего ПДРФ анализа.

Оценку влияния полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков первой фазы на ответ на антибактериальную терапию проводили с использованием дизайна случай-контроль в трех группах сравнения в зависимости от критериев включения-исключения.

Дизайн 1. Критерии включения:

Группа 1.1 – Пациенты, страдающие МВ, с резистентной к антибактериальной терапии флорой (мукоидная форма *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, MRSA).

Группа 1.2 – Пациенты, страдающие муковисцидозом, с колонизацией слизистой дыхательных путей *Staphylococcus aureus* (MSSA) и без значимой флоры.

Дизайн 2. Критерии включения:

Группа 2.1- Пациенты, страдающие МВ, имеющие в НПР на фоне АБТ (пероральный или парентеральный путь введения):

- a. Лекарственно обусловленное поражение печени (токсические реакции со стороны печени, развивающиеся в течение 6 месяцев с момента приема препарата, как правило, в первые 1-4 недели, сопровождающиеся неспецифической клинической картиной (недомогание, тошнота, желтуха, зуд кожи, дискомфорт в области печени, сыпь, эозинофилия) и увеличением уровня трансаминаз печени и уровня билирубина по результатам биохимического анализа крови)
- b. Токсические реакции со стороны почек (мочевой синдром, протеинурия, гематурия)
- c. Аллергические реакции

Группа 2.2 – Пациенты, страдающие МВ, не имеющие в анамнезе НПР на фоне АБТ. Контрольная группа: стандартизированная по возрасту и полу группа здоровых детей без хронической соматической патологии.

Дизайн 3. Критерии включения:

Группа 3.1- Пациенты с МВ, получающие в год 3 и более курса внутривенной терапии в связи с бронхолегочными обострениями.

Группа 3.2- Пациенты с МВ, получающие АБТ спорадически (менее 2 раз в год) либо не получающие вовсе.

Условия проведения

Пациенты проходили обследование в детском поликлиническом отделении ЦКБ РАН – клинической базе научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ» (заведующий отделом д.м.н., профессор Кондратьева Е.И.).

Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» (заведующая лабораторией д.м.н., профессор Зинченко Р.А.).

Описание медицинского вмешательства

Материалом для исследования служит образец геномной ДНК, выделенной из периферической крови пациента. Для этого предварительно забирают венозную кровь в количестве 3-5 мл в пробирку с консервантом ЭДТА. Забор крови производится из локтевой вены одноразовой иглой (диаметр 0,8-1,1 мм) в одноразовый шприц объемом 5 мл. При заборе в шприц кровь из него аккуратно переносят в одноразовую пробирку с антикоагулянтом (6% раствор ЭДТА в соотношении 1:19, гепарин в качестве антикоагулянта использовать нельзя), пробирку закрывают пробкой и переворачивают несколько раз для перемешивания с антикоагулянтом. Пробирку с кровью до исследования хранят в холодильнике при +4°C - +8°C не более 2-х суток, либо в замороженном виде при -20°C. Транспортировку образца крови осуществляют в закрытой небьющейся пробирке, имеющей четкую маркировку, в специальном контейнере (термос со льдом или сумка-холодильник).

Выделение геномной ДНК

Геномную ДНК выделяют согласно протоколу фирмы-производителя набора для выделения геномной ДНК из цельной крови. Раствор ДНК хранят при -20 °С

Полимеразная цепная реакция

Полученную геномную ДНК используют для амплификации последовательностей, включающих полиморфные участки генов биотрансформации ксенотиотиков: СУР2С9, СУР2С19, СУР2Д6, СУР3А4, в ходе полимеразной цепной реакции (ПЦР). Состав реакционной смеси ПЦР: 50-100 нг геномной ДНК, 1,5 - 2.0 мМ MgCl₂, 2мМ каждого dNTP, по 2 пмоль прямого и обратного праймеров (табл.1), 2 ед. термостабильной Taq-полимеразы, 2 мкл 10-кратного буфера для ПЦР (60 mM Tris-HCl pH 8.5; 25 mM KCl; 10 mM 2-меркаптоэтанол; 0.1% Тритон X-100), деионизированной воды до 25 мкл. Условия ПЦР: начальная денатурация 95 °С 3 мин 30 с; далее 32 цикла 95 °С - 20 с, 20 с при температуре отжига праймеров (табл.1), 72 °С - 20 с; заключительная элонгация при 72 °С - 3 мин. Допускается использование других буферных растворов для ПЦР с Taq-полимеразой, если это

не приводит к образованию неспецифических продуктов реакции. ПЦР можно проводить в амплификаторе любой конструкции.

Таблица 1. Последовательности и температура отжига праймеров.

Ген	Полиморфизм	Последовательность праймеров	Т°С отжига
СУР2С9	1075А>С (I359L)	F 5' TGCACGAGGTCCAGAGATAT R 5' ACCCGGTGATGGTAGAGGTT	60
СУР2С9	430С>Т (R144C)	F 5' GCATGTGCCTGTTTCAGCAT R 5' TATGGCCACCCCTGAAATGT	60
СУР2С19	681G>А	F 5' TCAAAGCAGGTATAAGTCTAGGAA R 5' CCTTGACCTGTATAAACATCCGT	60
СУР2С19	636G>А (W212X)	F 5' CAGGATTGTAAGCACCCCAT R 5' CCAGATATTCACCCCATGGCT	60
СУР3А4	c.1334Т>С (M445T)	F 5' GGACACATCACCCCTGAAT R 5' TGTTCAGGAGAGCAAACCTC	60
СУР3А4	-392С>Т	F 5' CAGCCATAGAGACAAGGGCC R 5' ACACACACCACTCACTGACC	62
СУР2Д6	1846G>А	F 5' AGAAGGGCACAAAGCGGGAA R 5' AGAGACTCCTCGGTCTCTCGC	60

1. Рестрикция ПЦР-продуктов

Полученные амплификаты подвергают рестрикции специфическими эндонуклеазами с целью выявления полиморфизма исследуемых генов (табл.1). Состав рестрикционной смеси: 5 мкл амплификата; 1 мкл 10-кратного буфера для рестрикции (предлагаемого фирмой-производителем эндонуклеаз), 9 мкл деионизированной воды, 2 е.а. эндонуклеазы, специфической для изучаемого полиморфизма (табл. 2). Условия инкубации: 16 часов при 37°C в суховоздушном термостате.

2. Разделение продуктов рестрикции методом гель-электрофореза

Анализ продуктов рестрикции проводят методом вертикального электрофореза в полиакриламидном геле (ПАА). К образцу (V=15 мл) добавляют 3 мл краски для нанесения (40% сахара, 0,25% ксилена, цианол, 0,25% бромфенол синий). Разделение амплифицированных фрагментов ДНК проводят методом электрофореза в 8%-ом ПАА-геле (соотношение акриламида к бис-акриlamиду - 29:1,3) в течение 1-1,5 часов при 410В. На каждый гель помимо анализируемых образцов наносят контрольный не амплифицированный образец и маркер массы (100-1000 п.н.). Визуализацию и документирование результатов проводят после окрашивания геля в растворе этидия бромида с помощью системы для гель-документирования в проходящем ультрафиолетовом свете (например, Vilber Lourmat (Франция) или любой другой). Оценку размеров фрагментов проводят при сравнении с контрольными образцами и маркером массы. Интерпретация результатов генотипирования в таблице 2.

Таблица 2. Анализ полиморфизмов.

Ген (полиморфизм)	Продукт амплификации (п.н.)	Эндонуклеаза	Аллели	Продукты рестрикции (п.н.)
CYP2C9 (1075A>C; I359L)	183	EcoRV	1075A	183
			1075C	165+18
CYP2C9 (430C>T; R144C)	400	AspS9 I	430C	81+177+142
			430T	81+319
CYP2C19 (681G>A)	512	MspI	681G	277+235
			681A	512
CYP2C19 (636G>A;W212X)	169	NcoI	636G	18+151
			636A	169
CYP3A4 (-392C>T)	173	MspI	-392C	19+154
			-392T	173
CYP3A4 (M445T; c.1334T>C)	395	FaeI	1334T	233+139+23
			1334C	233+162
CYP2D6 (1846G>A)	264	MvaI	1846G	73+191
			1846A	264

3. Статистическая обработка результатов

Для оценки соответствия распределения генотипов ДНК-маркеров ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга (РХВ) использовали критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения распределений частот аллелей и генотипов в выборках больных и здоровых - точный критерий Фишера. Об ассоциации генотипов с предрасположенностью к осложнению судили по величине отношения шансов (OR – odds rate). Для расчетов использовали программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях “случай-контроль”» (http://test.tapotili.ru/calculator_or.php) и InStat3. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

При анализе межгенных взаимодействий методом редукции мультифакторных размерностей - Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) (<http://www.multifactor dimensionality reduction.org/>) использован алгоритм всестороннего поиска (exhaustive search algorithm. Метод позволяет оценить все возможные n – факторные модели ($n < m$; m – число изучаемых ДНК-локусов).[1] Уровень значимости (p) для выбранной n -локусной модели межгенных взаимодействий оценивается процедурой Монте-Карло (1000 перестановок).

Результаты: Анализ частот генотипов полиморфизма генов первой фазы биотрансформации ксенобиотиков не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами: 118 больных муковисцидозом и 70 здоровых индивидов из РФ, ($p > 0,05$; таб. 5).

При сравнении двух групп больных муковисцидозом: 30 детей, имеющих резистентную к антибактериальной терапии микрофлору дыхательного тракта (мукоидная форма *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, MRSA) (группа 1.1), и 88 детей, имеющих в высеве *Staphylococcus aureus* (MSSA) или без значимой микрофлоры (группа 1.2); не выявлены достоверные различий в распределении частот аллелей и генотипов изученных генов цитохромов P450 (табл.5).

При сравнении двух групп больных муковисцидозом: 12 детей с неблагоприятными побочными реакциями (НПР) на препараты (антибиотики) (группа 2.1) и 106 пациентов, не имеющих побочных реакций (группа 2.2), выявлены достоверные различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма -392C>T гена CYP3A4 (табл.5). При сравнении каждой из групп больных МВ с группой здорового контроля не выявлено различий в частотах аллелей и генотипов по изученным полиморфизмам. Наблюдается достоверно более высокие частоты аллеля CYP3A4*1B и гетерозиготного генотипа CYP3A4*1B/*1A в группе детей с НПР на антибиотики по сравнению с детьми, у которых таких реакций не отмечено ($p < 0,05$; табл.5). Носительство гетерозиготного генотипа CYP3A4*1B/CYP3A4*1A можно рассматривать, как маркер повышенного риска развития побочных реакций при применении внутривенной антибактериальной терапии у больных МВ (OR=8,50 (95%CI 1,64-44,04); табл.6). Следует отметить, что при муковисцидозе дозы препарата назначаются выше, чем у людей без данного заболевания, с учетом особенностей заболевания. Возможно, что НПР выявляются при назначении высоких доз, что отсутствует у здоровых лиц. В то же время размер группы с НПР был невелик.

При сравнении двух групп больных муковисцидозом: 38 детей с высокой частотой бронхо-легочных обострений, получающих внутривенную антибактериальную терапию более 3 раз в год (группа 3.1) и 80 детей, получающих внутривенную антибактериальную терапию эпизодически либо не получающих вовсе (группа 3.2); не выявлены достоверные различий в распределении частот аллелей и генотипов генов цитохромов P450. Наблюдается тенденция к повышению частоты аллеля CYP2C9*3 и гетерозиготного генотипа CYP2C9*3/CYP2C9*1 в группе детей, получающих внутривенную антибактериальную терапию эпизодически либо не получающих вовсе по сравнению с получающими внутривенную антибактериальную терапию более 3 раз в год ($p < 0,1$; табл. 6). Данное наблюдение согласуется с утверждением, что при фенотипе «медленный метаболизатор» терапевтический эффект может быть достигнут при более низких дозах лекарственного средства [2],

Таблица 5. Частоты аллелей и генотипов генов цитохромов P450 в группе здоровых и группах больных муковисцидозом.

	Здоровые (контроль)		Больные МВ (все)		1.1				1.2				2.1.				2.2.				3.1.				3.2.			
	N %		N %		N %		N %		N %		N %		N %		N %		N %		N %		N %		N %		N %		N %	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
СУ-Р2С9*3	70		118		30		88		12		106		38		80													
AA	57	81,43	100	84,75	26	86,67	74	82,50	12	100,00	88	83,02	36	94,74	64	80,00												
AC	13	18,57	18	15,25	4	13,33	14	17,50	0	0,00	18	16,98	2	5,26	16	20,00												
CC	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00												
	p=0,55				p=0,77				p=0,21				p=0,053															
A	127	90,71	218	92,37	56	93,33	162	92,05	24	100,00	194	91,51	74	97,37	144	90,00												
C	13	9,29	18	7,63	4	6,67	14	7,95	0	0,00	18	8,49	2	2,63	16	10,00												
	p=0,57				p=1,00				p=0,23				p=0,064															
CYP2 C9*2	69		118		30		88		12		106		38		80													
CC	52	75,46	102	86,44	26	86,67	76	86,36	9	75,00	93	87,74	33	86,84	69	86,25												
TC	17	24,64	16	13,56	4	13,33	12	13,64	3	25,00	13	12,26	5	13,16	11	13,75												
TT	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00												
	p=0,073				p=0,76				p=0,21				p=0,93															
C	121	87,68	220	93,22	56	93,33	164	93,18	21	87,50	199	93,87	71	93,42	149	93,13												
T	17	12,32	16	6,78	4	6,67	12	6,82	3	12,5	13	6,13	5	6,58	11	6,87												
	p=0,088				p=1,00				p=0,21				p=1,00															
CYP2 C19*2	70		118		30		88		12		106		38		80													
AA	2	2,86	1	0,85	1	3,33	0	0,00	0	0,00	1	0,94	1	2,63	0	0,00												
AG	14	20,00	23	19,49	8	26,67	15	17,05	3	25,00	20	18,87	8	21,05	15	18,75												
GG	54	77,14	94	79,66	21	70,00	73	82,95	9	75,00	85	80,19	29	76,32	65	81,25												
	p=0,71				p=0,19				p=0,71				p=0,62															

A	18	12,86	25	10,59	10	10	16,67	15	8,52	3	12,50	22	10,38	10	13,16	15	9,37
G	122	87,14	211	89,41	50	83,33	161	91,48	21	87,50	190	89,62	66	86,84	145	90,63	
	p=0,51				p=0,09				p=0,73				p=0,37				
CYP2 C19*3	70		118		30		88		12		106		38		80		
AA	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
AG	1	1,43	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
GG	69	98,57	118	100,00	30	100,00	88	100,00	12	100,00	106	100,00	38	100,00	80	100,00	
	p=0,37																
A	1	0,71	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
G	139	99,29	236	100,00	60	100,00	176	100,00	24	100,00	212	100,00	76	100,00	160	100,00	
	p=0,37																
CYP2 D6*4	70		118		30		88		12		106		38		80		
AA	1	1,43	8	6,78	1	3,23	6	8,05	1	8,33	7	6,60	2	5,26	6	7,50	
AG	19	27,14	43	36,44	10	35,48	34	36,78	3	25,00	40	37,74	14	36,84	29	36,25	
GG	50	71,43	67	56,78	19	61,29	48	55,17	8	66,67	59	55,66	22	57,89	45	56,25	
	p=0,071				p=0,67				p=0,58				p=0,90				
A	21	15,00	59	25,00	12	20,00	46	26,14	5	20,83	54	25,47	18	23,68	41	25,62	
G	119	85,00	177	75,00	48	80,00	130	73,86	19	79,17	158	74,53	58	76,32	119	74,38	
	p=0,026				p=0,39				p=0,80				p=0,87				
CYP3 A4*3	70		118		30		88		12		106		38		80		
TT	69	98,57	118	100,00	30	100,00	88	100,00	12	100,00	106	100,00	38	100,00	80	100,00	
CT	1	1,43	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
CC	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
	p=0,026				p=0,39				p=0,80				p=0,87				

CYP3A4*3	70		118		30		88		12		106		38		80	
TT	69	98,57	118	100,00	30	100,00	88	100,00	12	100,00	106	100,00	38	100,00	80	100,00
CT	1	1,43	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
CC	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	p=0,37															
T	139	99,29	236	100,00	60	100,00	176	100,00	24	100,00	212	100,00	76	100,00	160	76
C	1	0,71	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0
	p=0,37															
CYP3A4*1B	70		118		30		88		12		106		38		80	
TT	64	91,43	111	94,07	27	90,32	84	95,40	9	75,00	102	96,23	34	89,47	77	96,25
CT	6	8,57	7	5,93	3	9,68	4	4,60	3	25,00	4	3,77	4	10,53	3	3,75
CC	0		0		0	0,00	0	0%	0	0%	0	0%	0	0,00	0	0,00
	p=0,56				p=0,39				p=0,023				p=0,21			
T	134	95,71	229	97,03	57	95,00	172	97,73	21	87,50	208	98,11	72	94,74	157	98,13
C	6	4,29	7	2,97	3	5,00	4	2,27	3	12,50	4	1,89	4	5,26	3	1,87
	p=0,56				p=0,37				p=0,025				p=0,22			

Таблица 6. Отношение шансов, чувствительность и специфичность.

	CYP3A4*1B / *1A (-392C/T)	CYP3A4*1B/*1A(-392C/T) Ч CYP2D6*1/*1(1846G/G)
Отношение шансов (OR)	8,50 (95%CI 1,64-44,04)	35,00 (95%CI 3,29-372,14)
Чувствительность	0,2500 (95%CI 0,05484-0,5717)	0,2500 (95%CI 0,05484-0,5717)
Специфичность	0,9623 (95%CI 0,9061-0,9896)	0,9906 (95%CI 0,9485-0,9998)
Положительная предсказательная оценка	0,4286 (95%CI 0,09895-0,8158)	0,7500 (95%CI 0,1942-0,9937)
Отрицательная предсказательная оценка	0,9189 (95%CI 0,8516-0,9623)	0,9211 (95%CI 0,8552-0,9632)
Отношение вероятности	6,625	26,500
	CYP3A4*1B – (-392C)	
Отношение шансов (OR)	7,43 (95%CI 1,56-35,46)	

Обсуждение: Система цитохрома P-450 печени ответственна за первую фазу метаболизма большинства эндогенных и экзогенных молекул. Ферменты цитохрома P-450 превращают эти вещества в промежуточные электрофильные производные, которые затем соединяются с гидрофильными дериватами посредством ферментов второй фазы и выводятся из организма.

Субстратами цитохрома CYP2C9 являются более 100 современных лекарственных средств, составляющих около 10-20% часто используемых препаратов. Известны более 50 различных однонуклеотидных полиморфизмов, затрагивающих как промоторную, так и кодирующую области гена CYP2C9 [3][4]. Изучены наиболее частые полиморфизмы - CYP2C9*2 (430C>T, R144C) и CYP2C9*3 (1075A>C, I359L). Частоты аллелей CYP2C9*2 (430C>T, R144C) и CYP2C9*3 (1075A>C, I359L) в выборке здоровых составили 0,1232 и 0,0678, соответственно, а в выборке больных МВ – 0,0763 и 0,0929, соответственно (табл.6). Различия частот между группами не достоверны. Выявлен один пациент и четыре здоровых индивида, являющихся гетерозиготными компаундами CYP2C9*2/CYP2C9*3 (но различие частот не достигает уровня значимости; p=0,065).

Цитохром CYP2C19 участвует в метаболизме многих клинически важных препаратов таких как, ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол), антималярийный прогунил, анксиолитический диазепам). Идентифицировано около 20 полиморфизмов гена CYP2C19. Часто встречаемые варианты: CYP2C19*2 (681G>A) и CYP2C19*3 (636G>A, W212X) [5]. В исследованных выборках частота аллеля CYP2C19*2 у здоровых индивидов составила 0,1286, а аллеля CYP2C19*3 - 0,0071. У больных МВ частота аллеля CYP2C19*2 равна 0,1059, тогда как аллель CYP2C19*3 не обнаружен (табл.6). В группе здорового контроля обнаружено два гомозиготных носителя аллеля CYP2C19*2 и один гетерозиготный компаунд CYP2C19*2/CYP2C19*3, среди больных МВ – только один индивид, имеющий гомозиготный генотип CYP2C19*2/CYP2C19*2 (различия не достоверны; p=0,1242).

Цитохром CYP2D6 метаболизирует около 20% всех известных лекарственных средств. Описано около 40 аллелей, снижающих активность или специфичность к субстрату данного фермента. Их распределение характеризуется этносpezifичностью. Около 6-10% европейского населения являются «медленными метаболиторами» по этому ферменту [6][7]. Частота аллеля CYP2D6*4 (1846G>A) составляет 0,150 в контрольной выборке и 0,250 у больных МВ (различия достоверны; p=0,026) (табл. 5).

Цитохром CYP3A4 отвечает за окислительный метаболизм до 60% используемых лекарственных препаратов. Наибольший уровень экспрессии CYP3A4 у человека наблюдается в печени. Он индуцируется различными агентами, включая глюкокортикоиды и фенобарбитал. По-видимому, нарушение активности или уровня экспрессии CYP3A4 является ключом для предсказания нежелательной ответной реакции на лекарственный препарат или его токсичность [8].

Показано, что полиморфизм -392C>T в промоторной области гена CYP3A4 ускоряет метаболизм лекарственных препаратов [8]. В настоящей работе изучены два аллеля CYP3A4*1B (-392C>T) и CYP3A4*3 (M445T; с.1334T>C). В контроле частота аллеля CYP3A4*1B составила 0,0429, аллеля CYP3A4*3 – 0,0071. В выборке

больных МВ аллель CYP3A4*1B обнаружен с частотой 0,0297; аллель CYP3A4*3 не выявлен (но различия не достоверны; $p > 0,05$) (табл. 5). Для оценки межгенных взаимодействий с помощью метода MDR использован алгоритм всестороннего поиска (exhaustive search algorithm), при котором оцениваются все возможные комбинации изучаемых ДНК-маркеров. При сравнении групп здоровых и больных МВ, а также групп больных МВ 1.1 с 1.2 и 3.1 с 3.2 не выявлено значимых моделей взаимодействия полиморфных генов. Только при сравнении групп больных 2.1 и 2.2 подтверждена значимость локуса CYP3A4 при развитии неблагоприятных побочных реакций при внутривенной антибактериальной терапии: генотип CYP3A4*1B /*1A является маркером повышенного риска развития НПР у детей больных МВ. Кроме того, выявлена ассоциация комбинированного генотипа по двум генам CYP3A4*1B/*1A×CYP2D6*1 /*1 с риском развития НПР у детей больных МВ ($p=0,0031$; табл.6).

Аллель CYP3A4*1B характеризуется повышенной экспрессией гена соответствующего цитохрома и, вероятно, более высоким уровнем метаболизма ксенобиотика (лекарственного средства) [9]. Следует ожидать, что и более высокую скорость образования промежуточных метаболитов, которые и могут вызывать нежелательные побочные реакции у пациентов с МВ, получающих высокие дозы внутривенной антибиотикотерапии, в случае носительства аллеля CYP3A4*1B. Носительство комбинированного двугенного генотипа CYP3A4*1B/*1A (-392C/T)×CYP2D6*1 /*1(1846G/G) не противоречит данной гипотезе, поскольку генотип гомозиготный генотип CYP2D6*1 /*1(1846G/G) соответствует фенотипу «экстенсивного метаболизатора» и приводит как к высокому уровню метаболизма лекарственных средств, так и к высокому уровню продукции промежуточных метаболитов. [10]

Выводы: Носительство генотипа CYP3A4*1B/*1A можно рассматривать, как маркер повышенного риска развития НПР на внутривенную антибактериальную терапию у больных МВ (OR=8,50 (95%CI 1,64-44,04). С учетом особенностей фармакодинамики лекарственных препаратов у пациентов с МВ (высокий клиренс лекарственных препаратов) [11], а так же патогенеза заболевания, необходимо отметить, что АБТ назначается данной группе больных в повышенных дозах, значительно превышающих стандартные педиатрические рекомендации. Существует вероятность, что НПР возникают при назначении высоких доз, не применяемых так широко в общей педиатрической практике. Окончательный вывод о значении CYP3A4*1B в риске развития побочных реакций на фоне АБТ можно будет сделать, проанализировав большую по объему выборку, так как размер группы с НПР был небольшим.

Список литературы:

1. Hahn L.W., Ritchie M.D., Moore J.H. Multifactor dimensionality reduction software for gene-gene and gene-environment interactions // Bioinformatics. – 2003. – V.19. – No.3. – P.376-382.
2. Кукес В., Сычев Д., Бруслик Т., Чилова Р., Гасанов Н., Сереброва С., Савельева М., Игнатъев И. Изучение транспортеров лекарственных средств как новая возможность персонализации фармакотерапии. // Врач. – 2007. -№5.- с. 2-5.
3. Антоненко П.Б., Кресюн В.И. Эффективность лечения туберкулеза легких в зависимости от генотипа

CYP2C9 Дальневосточный медицинский журнал, 2014.-N 2.-С.31-34.

4. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Раменская Г.В., Кропачева Е.С., Михеева Ю.А., Панченко Е.П., Белолипецкая В.Г., Белолипецкий Н.А., Казаков Р.Е., Гасанов Н.А., Кукес В.Г. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров для персонализации фармакотерапии в кардиологии (российский опыт): фармакогенетические исследования CYP2C9. // Клиническая фармакология и терапия. –2007. -№3. –с. 44-48.
5. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, and Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. // Clin Pharmacol Ther (2006) 79:103– 113.
6. Антоненко П.Б., Кресюн В.И. Эффективность лечения туберкулеза легких в зависимости от генотипа CYP2C9 Дальневосточный медицинский журнал, 2014.-N 2.-С.31-34.
7. Shin J(1), Pauly DF, Pacanowski MA, Langae T, Frye RF, Johnson JA.Effect of cytochrome P450 3A5 genotype on atorvastatin pharmacokinetics and its interaction with clarithromycin. Pharmacotherapy. 2011 Oct;31(10):942-50. doi: 10.1592/phco.31.10.942.
8. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5 by Lamba Jatinder, Hebert Joan M, Schuetz Erin G, Klein Teri E, Altman Russ B in Pharmacogenetics and genomics (2012). PubMed
9. Gaikovitch EA, Cascorbi , Mrozikiewicz PM, Brockmüller J, Frötschl R, Köpke K, Gerloff T, Chernov JN, Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. Eur J Clin Pharmacol. 2003 Aug;59(4):303-12.
10. Чурносов М.И., Полякова И.С., Пахомов С.П., Орлова В.С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков.// Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация . 2011. №16 (111). С.223-228.
11. Shin J(1), Pauly DF, Pacanowski MA, Langae T, Frye RF, Johnson JA.Effect of cytochrome P450 3A5 genotype on atorvastatin pharmacokinetics and its interaction with clarithromycin. Pharmacotherapy. 2011 Oct;31(10):942-50. doi: 10.1592/phco.31.10.942.

ОГЛАВЛЕНИЕ

РАБОТЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА КОНКУРС КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ.

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ГЕПАТО-РЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У РЕБЕНКА С МУКОВИСЦИДОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ. <i>А.В.Горяинова</i> _____	3
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА <i>А.А. Дьячкова</i> _____	13
СЛУЧАИ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА У ПОДРОСТКОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ. <i>Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К.</i> _____	15
ТРУДНЫЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОЙ ФОРМЫ МУКОВИСЦИДОЗА У БОЛЬНОЙ Р., 35 ЛЕТ, МАТЕРИ ДВУХ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ. <i>А.В. Зинченко</i> _____	18
ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ <i>Т.Ю. Максимычева</i> _____	25
ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ У БОЛЬНОГО С МУКОВИСЦИДОЗОМ <i>Д.М.Москвина, Е.В.Бойцова, Л.Е.Коновалова</i> _____	29
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМ МУКОВИСЦИДОЗОМ С ТЯЖЕЛЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ <i>В.В. Чикунов</i> _____	34

РАБОТЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА КОНКУРС НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ <i>Автор: Киришина Ирина Алексеевна</i> <i>Научный руководитель: Павлинова Елена Борисовна</i> _____	38
ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ПЕРВОЙ ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И РИСК РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ <i>Автор: Новоселова Ольга Григорьевна</i> <i>Научный руководитель: Кондратьева Е.И.</i> _____	47

