

Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов, Н.А. Белопасова

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Проанализирован спектр осложнений и сопутствующих заболеваний у больных с муковисцидозом. В ходе исследования доказано, что у больных с хроническим высевом *Ps aeruginosa* и *B. cepacia*, по сравнению с больными со стафилококковой инфекцией, чаще наблюдались как легочные и внелегочные осложнения. Среди сопутствующих заболеваний доминируют различные варианты аллергопатологии.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, осложнения, сопутствующие заболевания, возбудители.

D.F. Sergienko, O.A. Bashkina, H.M. Galimzyanov, N.A. Belopasova

THE PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF MUCOVISCIDOSIS IN CHILDREN

The range of complications and attendant diseases in patients with mucoviscidosis was analysed. The investigation proved that the patients with chronic sifting of *Ps aeruginosa* and *B. cepacia* in comparison with patients having staphylococci infection had pulmonary and out-lungs complication more often. Among attendant diseases the prevalence had different variants of allergic pathology.

Key words: mucoviscidosis, children, complications, attendant diseases, agents.

Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание, протекающее с сочетанным нарушением функции органов дыхания, желудочно-кишечного и урогенитального тракта, гепатобилиарной системы. Несмотря на характерную полиорганность, бронхолегочные изменения преобладают в клинической картине и определяют фатальный прогноз у 95% пациентов [1]. Известно, что в патогенезе кистозного фиброза основную роль играют инфекции [2, 3]. Благодаря генетическим мутациям в гене трансмембранного регулятора белка, контролирующего внешнесекреторные механизмы, респираторный тракт больных представляет собой уникальную среду для комфортабельного существования бактерий. Затрудненный мукоцилиарный клиренс, дисбалансированный местный иммунитет и «коллапс» антиоксидантной системы – способствуют инфицированию и колонизации микроорганизмов. Несмотря на многообразие патогенных организмов, спектр микробных агентов, выявляемый в респираторном тракте у больных МВ, ограничен. В первые годы жизни пациентов с муковисцидозом в микробном пейзаже бронхов преобладает золотистый стафилококк, позднее – синегнойная палочка (в начале появляются «плоские», а затем и «мукоидные» штаммы). В последнее время возросла роль *B. cepacia*, *St. maltophilia*, которые ведут к формированию тяжелого, неконтролируемого гнойно-воспалительного процесса в респираторном тракте и гибели больного в течении 2-х лет после инфицирования [1, 2, 3].

Муковисцидоз – заболевание, которое характеризуется развитием целого спектра легочных и внелегочных осложнений. Большинство из них, такие как сахарный диабет, остеопороз, развиваются преимущественно у подростков и взрослых больных, другие (цирроз печени, полипоз носа, синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО), кровохарканье, ателектазы и др.) возникают в любом возрасте. Независимо от тяжести и длительности течения заболевания у детей с муковисцидозом возможно присоединение сопутствующей патологии. В своем исследовании мы решили проанализировать спектр и частоту встречаемости осложнений и микспатологий у детей с кистозным фиброзом с учетом доминирующего микробного агента в бронхиальном дереве.

Цель исследования: изучить клинические проявления недуга, определить частоту и характер осложнений и сопутствующих заболеваний у детей с муковисцидозом с учетом микробного агента в бронхиальном дереве.

Материалы и методы. Основу исследования составили 158 детей с диагнозом муковисцидоз в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, находившиеся на лечении в отделении медицинской генетики Детской республиканской клинической больницы г. Москвы, отделения пульмонологии МУЗ II городской детской клинической больницы г. Астрахани и отделения пульмонологии МУЗ VII городской больницы г. Волгограда.

Средний возраст, обследованных больных составил 6,7 года. Выявлено, что большую часть пациентов составляют девочки – 65,7%, мальчики меньшею – 34,3%.

Всем больным диагноз МВ верифицировался на основании: анамнестических данных, доминирующих клинических синдромов: респираторного и кишечного; подтверждался трехкратными положительными потовыми пробами. Некоторым больным в сомнительных случаях дополнительно проводилось измерение разности электрических потенциалов на эпителии носа (ниже – 40 mV) и ДНК-диагностика.

Исследования проводились на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации (клиническая история болезни, заключение специалистов по параклиническим методам обследования). Кроме

того, нами была разработана детализированная анкета-опросник, которая отражала состояние здоровья ребенка с момента рождения, развитие и течение заболевания.

Все наблюдаемые дети обследованы общепринятыми клинико-лабораторными методами, включая общеклинические анализы (общий анализ крови, мочи, копрограмма), биохимические исследования крови (общий белок, общий и конъюгированный билирубин, глюкоза крови, АЛТ, АСТ, холестерин, панкреатическая амилаза, б-липопротеиды, сывороточное железо, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, уровень калия, натрия, кальция, фосфора), рентгенограмму грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости, ЭКГ, Эхо-КГ, спирографию (начиная с 6 летнего возраста). По индивидуальным показаниям дети обследовались на аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБПА) с определением IgE общих и специфических – IgE к *Asp. fumigatus* методом твердофазного иммунного анализа.

У детей с циррозом печени проводились доплероскопия печени и фиброгастродуоденоскопия для уточнения степени варикозного расширения вен пищевода.

В обязательном порядке все дети консультированы ЛОР-врачом и кардиологом. По показаниям проводились консультации гинеколога, уролога, гастроэнтеролога, эндокринолога.

В стандартный план обследования включался бактериологический посев мокроты. Микробный пейзаж, у обследуемых детей отличался разнообразием флоры, что обуславливало специфичность воспалительного процесса, особенность течения основного заболевания, а также определяло тактику терапии. Учитывая важность специфики инфекционного агента, проведено распределение больных по доминирующему бактериальному возбудителю на 4 группы. Первую группу составили пациенты, у которых преобладающим микробным агентом, обуславливающим инфекционный процесс в легких, являлась *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) – 72 ребенка (45,5%). У пациентов второй группы выявлен хронический высеv *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) – 39 детей (24,6%). Третья группа была представлена детьми с МВ, у которых инфекционный процесс индуцировался *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*) (34 ребенка – 21,5%). 4 группу составили 13 пациентов, у которых микробный агент из бронхиального дерева не высеян (8,4%).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение. Все пациенты, находившиеся под наблюдением, были рождены без проведения пренатальной диагностики, хотя при сборе семейного анамнеза было выявлено, что в 14 семьях ранее рожденные дети погибали в младенческом возрасте от легочной патологии. В 6 семьях, у умерших в неонатальном возрасте детей, был диагностирован муковисцидоз.

Несмотря на то, что около 90% обследованных нами детей с муковисцидозом были рождены своевременно, масса при рождении у 24% не достигала 3 кг и колебалась от 2550 г до 2900 г, причем у всех этих пациентов впоследствии была диагностирована тяжелая форма заболевания. Возможно, это связано с наличием асептического воспаления и внутриутробного поражения поджелудочной железы у плодов с МВ, которое может явиться причиной нарушения метаболических процессов и препятствовать нормальному набору массы [4].

Возраст появления первых симптомов МВ в виде респираторного синдрома составил $0,72 \pm 0,16$ года, кишечного – $0,45 \pm 0,1$ года. Средний возраст постановки диагноза МВ в изучаемой группе равнялся 3,56 года. Разброс в возрасте установления диагноза, колебался от первых дней жизни до 17 лет.

Изменения со стороны бронхолегочной системы на первом году жизни появились у 82,6% детей. Первым проявлением МВ в виде респираторного синдрома было покашливание с постепенным нарастанием типичной клинической картины поражения легких при данном заболевании: упорный приступообразный кашель с трудноотделяемой вязкой, гнойной мокротой, нарастающая одышка, аускультативно: длительно сохраняющиеся влажные хрипы на фоне проводимой, иногда интенсивной антибактериальной терапии в условиях реанимационного отделения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта в первые месяцы жизни наблюдались у 91,5% пациентов в виде характерного синдрома мальабсорбции: увеличение размеров живота, учащение стула, полифекалия, визуально определяемой стеатореи. В 12% (19 детей) случаев встречался ректальный пролапс. У 62% детей (98 человек) отмечалась низкая прибавка массы тела при хорошем уходе и сохранном аппетите уже на первом году жизни. У 8,23% детей (13 человек) был диагностирован мекониальный илеус, обусловленный скоплением в петлях тонкой и подвздошной кишок густой массы мекония, обтурирующей просвет кишки. Несмотря на то, что клиническая картина заболевания разворачивалась уже в первые месяцы жизни, диагноз на первом году был выставлен лишь 36,7% детей. Это наблюдение указывает на низкую настороженность и неудовлетворительное знание врачами клинических проявлений этого тяжелого наследственного недуга.

В процессе исследования обращалось внимание на особенность индивидуального течения МВ у пациентов при различных возбудителях (табл. 1).

Из 158 пациентов у 132 (84,3%) заболевание протекало с осложнениями. Среди наиболее часто встречающихся можно выделить следующие: легочное сердце в стадии субкомпенсации (29,2%), билиарный цирроз печени с синдромом внутрпеченочной портальной гипертензии (12,6%), полипоз носа (16,5%), ателектазы в легких (8,3%), остеопороз (6,3%). Реже встречались кровохарканье, спонтанный пневмоторакс, синдром дистальной интестинальной обструкции.

Ни у одного из обследованных пациентов, не был диагностирован аллергический бронхопульмональный аспергиллез (АБПА), хотя по данным зарубежных авторов его частота у больных МВ варьирует от 5 до 15%.

В подгруппе пациентов, у которых не выявлено диагностически значимого микробного роста из бронхиального дерева, выявлено наименьшее количество осложнений со стороны бронхолегочной и сердечнососудистой системы. Это, в первую очередь, связано с младшим возрастом детей, составляющих данную подгруппу: 10 из 13 пациентов были второго полугодия жизни, двое – 1,5 лет, один – четырехлетний ребенок. Но именно эта категория больных лидировала по встречаемости такого грозного осложнения как синдрома Псевдо-Бартера.

У больных с хроническим высевом *Ps. aeruginosa* и *B. cepacia*, по сравнению с больными со стафилококковой инфекцией, достоверно чаще ($p < 0,01$) наблюдались как легочные осложнения, такие как ателектазы и поликистоз легкого, так и внелегочные: полипоз носа и остеопороз, субкомпенсированное легочное сердце. Не найдено существенных различий между группами по частоте развития билиарный циррозов и дизметаболических нефропатий.

Таблица 1

Осложнения МВ у больных, в зависимости от возбудителя (n=158)

Осложнение МВ	Ps. aeruginosa n=72		B. cepacia n=39		St. aureus n= 34		Возбудитель не выявлен n= 13		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Хроническое легочное сердце в стадии субкомпенсации	20	27,8	19	48,7	6	17,6	1		46	29,2
Хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации	3	4,2	4	10,3	-	-	-		7	4,4
Полипоз носа	12	16,7	10	25,7	4	11,7	-		26	16,5
Кровохарканье	-		3	7,7	-	-	-		3	1,9
Ателектазы	6	8,3	5	12,8	2	5,8	-		13	8,3
Аллергический бронхопульмональный аспергиллез	-	-	-		-	-	-		0	0
Спонтанный пневмоторакс	-	-	3	7,7	-	-	-		3	1,9
Цирроз печени формирующийся	14	19,5	9	23	8	23,5	1		32	20,2
сформированный	4	5,5	3	7,7	4	11,7	1		12	7,4
МВ сахарный диабет	10	14	6	15,4	4	11,7	-		20	12,6
Остеопороз	2	2,8	4	10,3	2	5,8	-		8	5
СДИО	4	5,5	5	12,8	1	3	-		10	6,3
Синдром Псевдо-бартера	-	-	-	-	1	3	-		1	0,6
Дизметаболическая нефропатия	-	-	-	-	-	-	4		4	2,5
Поликистоз легких	1	1,4	1	2,6	1	3	-		3	1,9
	2	2,7	3	7,7	-	-	-		5	3,2

Больные с контаминацией золотистого стафилококка ни уступали пациентам с иными возбудителями по частоте встречаемости циррозов печени. Они относились к старшей возрастной группе (15-17 лет); со стороны респираторного тракта у них были выявлены минимальные изменения (показатели ОФВ1 были выше 90%). У 4 из 5 пациентов с диагностированными ателектазами идентифицированы оксациллинрезистентные штаммы стафилококка.

Таблица 2

Сопутствующие заболевания в изучаемых группах больных МВ (n=158)

Сопутствующее заболевание	Ps. aeruginosa n=72	B. cepacia n=39	St. aureus n= 34	Возбудитель не выявлен n= 13	Абс. число	% от общ. числа
Бронхиальная астма	10	1	1	-	12	8
Вазомоторный ринит	1	-	-	-	1	0,6
Аденоидные вегетации	1	4	4	-	9	5,7
Другие виды мальабсорбции	3	1	1	-	5	3
Лекарственная аллергия	6	8	4	-	18	11,4
Нарушение слуха (врожденное)	2	2	-	-	4	2,5
ДЖВП	8	3	5	1	16	10,1
Морфологическая патология почек	2	1	-	1	4	2,5
Хронический неактивный гепатит В, С	3	1	-	-	4	2,5

Неврогические тики	1	3	2	-	6	3,8
Тубинфицирование	5	6	2	-	13	8,3

Необходимо отметить, что у больных с хроническим высевом *V. serasia* достоверно чаще, чем в других группах наблюдалось ателектазирование, кровохарканье и спонтанный пневмоторакс. Легочные осложнения, связанные с повреждением морфологических структур органа, усугубляли степень гипоксемии, гиперкапнии, что приводило к дальнейшему снижению вентиляционной способности легких и формированию декомпенсированного легочного сердца, развитие которого прослеживалось чаще у данной подгруппы детей с МВ. Легочные осложнения и связанные с ними нарушение сердечной деятельности являются следствием действия факторов вирулентности возбудителя. Помимо этого, пациенты с *V. serasia* лидировали по развитию сахарного диабета и остеопороза. Однако эти осложнения наблюдались у детей старшей группы (15-17 лет) и мы полагаем, что связаны с длительностью заболевания и проводимой терапией.

Течение муковисцидоза в 74,6% случаев усугублялось различной сопутствующей патологией, такой как: бронхиальная астма (БА) у 12 детей (8,0%), дискинезией желчевыводящих путей – у 16 детей (10%), лекарственная аллергия – у 18 детей (11,4%); течение кишечного синдрома осложняло наличие лактазной недостаточности или целиакией у 5 детей (3%); ЛОР-патология в виде аденоидных вегетаций у 9-ти детей (5,7%), снижения остроты слуха – у 4-х детей (2,5%). Хронический неактивный гепатит В и С усугублял поражение гепатобилиарной системы у 4 пациентов (2,5%). Астенизация 13 больных была следствием сочетания основного процесса МВ с туберкулезным инфицированием (табл. 2).

Несмотря на многообразие сопутствующих заболеваний, у больных муковисцидозом превалирует аллергическая патология (бронхиальная астма, различные формы лекарственной аллергии – 17,4%) и дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) (10,1%). Доминирование аллергопатологии у детей с муковисцидозом косвенно свидетельствует о выраженном дисбалансе в цитокиновой системе регуляции воспаления и нарушении соотношения Th1/Th2 лимфоцитов в сторону последних. Достоверно чаще ($p < 0,05$) аллергические заболевания диагностировались у детей с доминирующей грамотрицательной флорой в респираторном тракте, чем при инфицировании *St. aureus* (22,8% и 14,7% соответственно).

В ходе исследования мы обратили внимание на высокий процент тубинфицированных среди больных (8,3%). Хроническое заболевание легкого с нарушением с нарушенным клиренсом само по себе предрасполагает к заболеванию туберкулезом. Дополнительными факторами являются плохой нутритивный статус, частое использование глюкокортикоидов, что часто наблюдается у тяжелых больных. Среди тубинфицированных пациентов лидировали с контаминацией *Ps. aeruginosa* и *V. serasia*.

Заключение. Анализ данных показал, что несмотря на характерные клинические проявления муковисцидоза на первом году жизни, доступность лабораторной диагностики, диагноз у большинства пациентов устанавливался в более поздние сроки. Резюмируя наше исследование, необходимо отметить, что у больных с хроническим высевом *Ps. aeruginosa* и *V. serasia*, по сравнению с больными со стафилококковой инфекцией, чаще наблюдались как легочные и внелегочные осложнения, что обуславливало более тяжелое течение заболевания и состояние при поступлении. Однако, бесспорным лидером в развитии легочных осложнений, связанных с повреждением морфологических структур легкого (ателектазирование, кровохарканье и спонтанный пневмоторакс) принадлежит *V. serasia*. Среди сопутствующих заболеваний доминируют различные варианты аллергопатологии. Достоверно чаще сопутствующие заболевания как аллергической, так и инфекционной природы развиваются у больных с грамотрицательной флорой. Все вышеизложенное является яркой клинической иллюстрацией взаимодействия возбудителей с механизмами иммунного ответа макроорганизма, изучение которых позволит уточнить патогенетические механизмы недуга и прогнозировать течение болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю. [и др.]. Муковисцидоз: современные достижения и актуальные проблемы. – М., 2008. – 104 с.
2. Кондратьева Е.И. Генетические и иммунологические маркеры воспалительного процесса при муковисцидозе у детей // Лечащий врач. – 2008. – № 1. – С. 56-60.
3. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Пухальская Д.Д. [и др.]. Особенности воспалительного процесса у больных муковисцидозом // Пульмонология. – 2006, приложение. – С. 81-83.
4. Koch C. Early infection and progression of Cystic Fibrosis Lung Disease // Pediatric Pulmonology. – 2002. – Vol. 34, № 3. – P. 232-236.

Сергиенко Диана Фекретовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 61-01-84, e-mail: gazken@rambler.ru

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Белопасова Наталья Аркадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»