



ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ У РЕБЕНКА С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Рославцева Е.А., Чистякова В.Н., Симонова О.И.

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Чистякова Вера Петровна

Москва Ломоносовский проспект, д. 2/62

Тел.: 8 (499) 132 2600

E-mail: roslikea@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Муковисцидоз — частое моногенное заболевание, наследующееся по аутосомно-рецессивному типу и имеющее тяжелое течение и прогноз. Определяющими для жизни больного являются характер и степень поражения легких, а также системы пищеварения, прежде всего поджелудочной железы и печени. С конца 1960-х гг. появились описания сочетания целиакии и муковисцидоза. Многие авторы считают их ассоциированными заболеваниями.

Приводим случай поздней диагностики целиакии у больной с муковисцидозом, также поздно диагностированной, что привело к задержке назначения адекватной терапии, тяжелым нарушениями нутритивного статуса и физического развития ребенка, утяжелению течения основного заболевания

Ключевые слова: муковисцидоз; целиакия; поздняя диагностика.

SUMMARY

Cystic fibrosis is frequent monogenic disorder inherited in an autosomal recessive manner and has a severe course and prognosis. Crucial for the patient's life are the nature and extent of lung injury, as well as the digestive system, especially the pancreas and liver. Since the late 1960's, appeared describing a combination of celiac disease and cystic fibrosis. Many authors believe their associated diseases.

Cited the case of late diagnosis of celiac disease in patient with cystic fibrosis, diagnosed as late, which delayed the appointment of adequate therapy, severe violations of nutritional status and physical development of the child, the current weighting of the underlying disease.

Keywords: cystic fibrosis; celiac disease; late diagnosis.

Муковисцидоз (МВ) синоним — кистофиброз, МКБ 10 E — 84.0–84.9, лат. *cystic fibrosis* — частое моногенное заболевание, наследующееся по аутосомно-рецессивному типу и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Распространенность МВ составляет от 1:2500 до 1:12000, в среднем 1:4900 новорожденных (ВОЗ). По данным неонатального скрининга (МЗ РФ, 2009), частота МВ в России составляет 1:10080 новорожденных [1].

Развитие заболевания обусловлено мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР, CFTR). В результате дефекта белка «Муковисцидозный транспортный регулятор, CFTR» нарушается транспорт электролитов через клеточные мембраны. На поверхности клеток эпителия повышается концентрация ионов

Na^+ и Cl^- , секреты всех экзокринных желез сгущаются, что приводит к развитию мультисистемного заболевания с поражением бронхолегочной системы, системы пищеварения, репродуктивной системы и преждевременной гибели.

Определяющими для жизни больного являются характер и степень поражения легких, а также системы пищеварения, прежде всего поджелудочной железы и печени. Средняя продолжительность жизни в РФ составляет 28 лет; в некоторых странах достигает 50 и более лет. Благодаря успехам терапии МВ в развитых странах неуклонно растет число больных подросткового, юношеского возраста и взрослых, что свидетельствует о постепенной его трансформации из безусловно фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых. Более

того, ученые и специалисты, занимающиеся муковисцидозом в США, уже предполагают, что к 2010 году он станет и гериатрической проблемой [2].

В своей лекции в 1887 году Сэмюэл Джи (1839–1911), врач больницы св. Варфоломея и детского госпиталя на Ормонд-стрит, Лондон, описал синдром, который он назвал “the coeliac affection”: «Вид хронического несварения, который встречается у лиц всех возрастов, но особенно часто поражает детей от 1 до 5 лет. Симптомы болезни характерны видом стула: он жидкий, несформированный, однако не водянистый; более обильный, чем съеденная пища; бледного цвета, как при недостатке желчи; пенистый, бродящий, каковой вид, вероятно, принимает от ферментации; чрезвычайно зловонный, пища более гниет, чем переваривается» [3]. Два важных открытия, сделанных в 1950-е годы: первое — открытие Willem Dicke роли глютена в этиологии целиакии в 1950 году [4], и второе — обнаружение повышенного количества NaCl в потовой жидкости при MB Paul di Sant’Agnese в 1953 году [5] — позволили выделить и четко разграничить две наиболее важные причины этого синдрома: глютенная энтеропатия (целиакия) и муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы).

Однако с конца 1960-х гг. появились описания сочетания этих двух заболеваний, в том числе семейные случаи [6–9]. Многие авторы считают их ассоциированными заболеваниями. В нашей клинике наблюдаются 5 детей с муковисцидозом и целиакией. Приводим случай поздней диагностики целиакии у больной с муковисцидозом, также поздно диагностированным, что привело к задержке назначения адекватной терапии, тяжелым нарушениям нутритивного статуса и физического развития ребенка, утяжелению течения основного заболевания.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

ANAMNESIS VITAE

Александра П., 9 лет, девочка от молодых здоровых родителей, от 3-й физиологической (нормальной) беременности, 3 срочных родов, вес/рост при рождении 3400 г/52 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов.

Ребенок от 1-й беременности умер в возрасте 4 месяцев (диагноз «геморрагический колит»?). Ребенок от 2-й беременности — здоровая девочка.

Первым проявлением заболевания была длительная диарея с 2,5-месячного возраста, ребенок наблюдался у гастроэнтеролога по месту жительства с диагнозом «дисбактериоз». В течение первого года жизни девочка перенесла 2 пневмонии, далее частые бронхиты, пневмонии 1 раз в год (получала антибактериальное и симптоматическое лечение), отставала в весе.

В 4,5 года обнаружена стеаторея (нейтральный жир в кале). Ребенок обследован в больнице по месту жительства и, со слов матери, были исключены диагнозы «муковисцидоз» и «целиакия», несмотря

на положительный потовый тест (Cl^- — 86 mmol/l), однако выписка из истории болезни отсутствует.

Ухудшение состояния с 7 лет: усилились кашель, слабость, утомляемость, тошнота, снижение аппетита, перестала прибавлять в весе. Госпитализирована в январе 2009 года, по данным рентгенографии — остаточные явления бронхопневмонии; получала в/в цефтриаксон, следующее обострение — через 3 недели (антибиотики, преднизолон с временным эффектом). В это же время обнаружено значительное увеличение печени и 4-кратное увеличение трансаминаз. В июне и июле 2009 года — 2 обострения с кашлем, лихорадкой; в августе 2009 года ребенок обследован в НИИ туберкулеза (Москва), где туберкулез был исключен и заподозрен муковисцидоз. Девочка переведена в отделение пульмонологии и алергологии Научного центра здоровья детей РАМН.

ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ

Состояние тяжелое (рис. 1 см. на цветной вклейке). Кожа бледная, серо-землистого цвета, периорбитальный цианоз. Симптомы «барабанных палочек» и «часовых стекол», больше выраженные на пальцах ног. Выраженное снижение мышечной массы и подкожно-жировой клетчатки. Частота дыхания 24 с минуту, одышки в покое нет. Кашель практически отсутствует, мокрота вязкая, гнойная, отделяется с трудом. При перкуссии — коробочный звук, при аускультации — жесткое дыхание с ослаблением больше в нижних отделах, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, 96 ударов в минуту, систолический шум. Аппетит отсутствует. Живот увеличен в объеме, но мягкий, безболезненный. Печень каменистой плотности + 5 см из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул оформлен 1 раз в день (получает креон). Отеков нет. Вес 19 кг (< 3-го перцентиля), рост 125 см (25 перцентилей).

ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ

Биохимический анализ крови: общий билирубин — 34,7 мкмоль/л (норма 2,4–20,5), АЛТ — 92 МЕ/л (норма 5–40), АСТ 113 МЕ/л (норма 5–42), ГГТ — 60 МЕ/л (норма 5–35).

Копрограмма: выраженная стеаторея (нейтральный жир покрывает все поля зрения).

Панкреатическая эластаза-1 кала: 69 мкг/г (норма 200–500) — тяжелая степень панкреатической недостаточности.

Посев мокроты: *Pseudomonas aeruginosa* — 10^7 , грибы *Candida albicans* > 10000/мл.

УЗИ органов пищеварения: Желчный пузырь уменьшен — 28 × 8 мм, стенки утолщены — 3 мм. Поджелудочная железа — 19 × 12 × 17 мм, эхогенность повышена, неоднородная. Нельзя исключить наличие кист в области головки железы. Лимфоузлы 14 × 8 мм, гипоехогенны. Печень увеличена — ЛД = 79 мм, ПД = 107 мм (+0,5 см), контур ровный. Гиперэхогенна, диффузная мелкоочаговая эхонеоднородность,

дистально ослаблен УЗ. Воротная вена 8,7 мм (увеличена). Печеночные вены: кровоток линейный.

Эхокардиография: Легочная артерия — 18 мм, аорта — 20 мм, передняя стенка: ПЖ — 6 мм, ЛЖ — 15 мм, ЛЖ д/с — 35/23; ФИ — 0,56; МЖП, МПП — норма; ЛП — 18 мм; ПП — 22 мм; митральный, аортальный клапаны без особенностей. Трикуспидальный — $V_{max} = 2,7$ м/с, рег. +2. Давление в легочной артерии — 43 мм рт. ст. (норма до 30). P/R — 0,44 (норма до 0,26). $v_1/v_2 = 0,9/0,4$. Эксцентрическая гипертрофия правого желудочка (диаметр — 148%, толщина миокарда — 134%). Умеренно расширено правое предсердие. Левые отделы не изменены. Крупные сосуды, перегородки не изменены. Легочная гипертензия. Сократимость миокарда снижена.



Рис. 2. Рентгенограммы грудной клетки и придаточных пазух больной Александры П. Пневматизация легочной ткани повышена. Неравномерное уплотнение легочной ткани, легочный рисунок деформирован, усилен. Просветы бронхов деформированы с множественными бронхоэктазами. Рентгенологические признаки пансинусита

Флоуметрия: Умеренно снижена ФЖЕЛ. Генерализованные, умеренно выраженные нарушения бронхиальной проходимости (процентов): ФЖЕЛ — 69, ОФВ₁ 71, ИТ — 105, ПСВ — 68, МОС₂₅ — 68, МОС₅₀ — 59, МОС₇₅ — 36.

Бодиплетизмография. Немного повышено бронхиальное сопротивление. Структура ОЕЛ изменена по обструктивному типу. ВН II ст., обструктивная форма (процентов): ЖЕЛ — 65, ВГО — 122, ООЛ — 159, ОЕЛ — 90, ООЛ/ОЕЛ — 47, БС — 184.

Рентгенография грудной клетки (рис. 2 А). Пневмотизация легочной ткани повышена. Свежих очаговых изменений нет. Неравномерное уплотнение легочной ткани в проекции верхней доли правого легкого, вероятно, за счет пневмофиброза. Легочный рисунок деформирован, усилен за счет сосудистого компонента, больше в нижних зонах. Перибронховаскулярный интерстиций утолщен. Просветы бронхов деформированы с множественными бронхоэктазами. Стенки бронхов уплотнены, утолщены. Корни легких структурные, расширены, неоднородные. Сердце обычных размеров и формы. Диафрагма расположена обычно, синусы дифференцируются. Заключение: рентгенологическая картина муковисцидоза. Легочная гипертензия.

Рентгенография придаточных пазух носа (рис. 2 Б). Носовые ходы — слизистая утолщена. Правая и левая верхнечелюстная пазуха тотально затемнены. Лобная пазуха и клетки решетчатого лабиринта — пневматизация снижена. Заключение: рентгенологические признаки пансинусита.

Компьютерная томография органов грудной полости (рис. 3 А, Б). На серии компьютерных томограмм органов грудной полости острых очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Отмечается неравномерность пневматизации легочной ткани с множественными участками клапанного вздутия, на этом фоне определяется выраженная деформация легочного рисунка с наличием распространенных бронхо- и бронхиолоэктазов различной формы и величины, преимущественно в верхних и средних отделах легких, а также значительные изменения присутствуют в области верхушечного сегмента (С6) нижней доли правого легкого. Большая часть расширенных бронхов заполнена бронхиальным секретом. Перибронховаскулярный и внутридольковый интерстиций утолщен, уплотнен. Сосудистый рисунок усилен. В С2 верхней доли правого легкого, располагаясь широким основанием вдоль междолевой плевры, определяется локальный участок уплотнения легочной ткани, вероятно, формирование пневмофиброза. Прилежащие листки плевры утолщены. Просвет трахеи и главных бронхов не изменен. Органы средостения не смещены. Внутригрудные лимфатические узлы множественные, увеличены в размерах (8–10 мм), структура



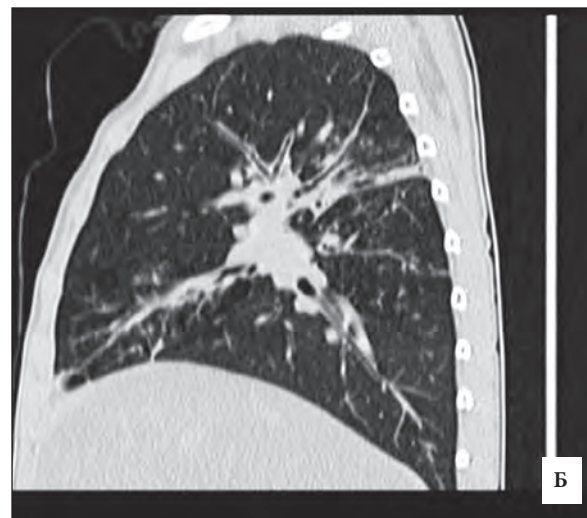
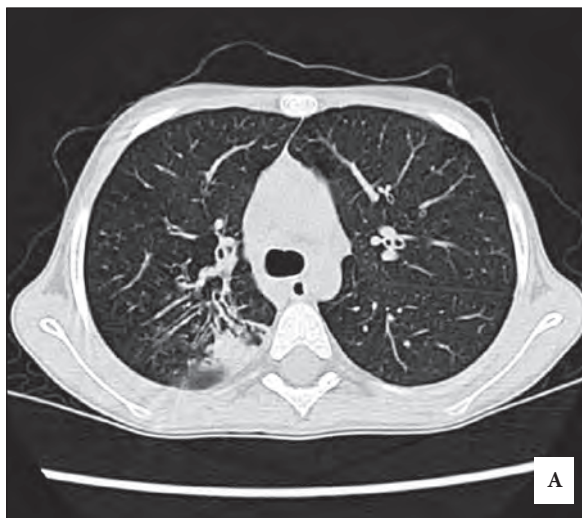


Рис. 3. Компьютерные томограммы грудной клетки Александры П. Хронический обструктивный бронхит с локальными очагами пневмофиброза (C2 правого легкого) и диффузные двусторонние бронхоэктазы

их без дополнительных включений. В клетчатке аортального окна определяется линейной формы микрокальцинат (обызвествление артериальной связки) — вариант нормы. Вилочковая железа гомогенной плотности, уменьшена в размерах (6 × 8 мм). Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда нет. Плевральные листки четкие, с наличием множественных плевропульмональных спаек, больше справа. В зоне сканирования визуализируемые сегменты печени с наличием выраженных диффузных изменений структуры по типу жирового гепатоза (плотность паренхимы 2–7 HU при N60–70 HU). Заключение: КТ — картина хронического обструктивного бронхита с формированием локальных участков пневмофиброза (C2 правого легкого), распространенных двусторонних бронхоэктазов. Внутригрудная лимфаденопатия. Выявленные изменения наиболее вероятно свидетельствуют о наличии муковисцидоза.

Потовый тест на аппарате Макродакт: электролиты пота — 124, 126 ммоль/л (норма до 80 ммоль/л).

Потовый тест по Гибсону и Куку: Хлориды пота — 146,3 ммоль/л (навеска 172 мг) (норма до 60 ммоль/л).

Молекулярно-генетическое исследование на муковисцидоз (Институт генетики РАН, д. б. н. Петрова Н. В.): гомозигота по мутации дельта F508.

На основании клинической картины и проведенного обследования девочке выставлен диагноз: Муковисцидоз (генотип: гомозигота по мутации

ΔF508/ΔF508), легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Хронический диффузный бронхит. Обострение бронхолегочного процесса по бронхитическому типу. Распространенные бронхоэктазы. Пневмофиброз с-2 справа. Дыхательная недостаточность II степени. Вентиляционная недостаточность 2-й степени, обструктивная форма. Легочная гипертензия. Хроническое легочное сердце. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелой степени. Формирующийся цирроз печени. Портальная гипертензия. Хронический гастродуоденит. Дискинезия желчевыводящих путей. Хронический двусторонний синусит. Отставание в физическом развитии.

Ребенку назначена базисная терапия:

- дополнительное питание — Нутридринк (Нутриция, Голландия) 200 мл × 2 р/день;
- массаж органов грудной клетки, кинезитерапия, дренаж;
- меронем 1000 мг × 2 р/день в /в капельно;
- амикацин 500 мг × 1 р/день NaCl в /в капельно;
- ТОБИ ингаляционно по 300 мг × 2 р/день;
- сумамед 125 мг 1 день прием, 2 дня перерыв;
- в /в капельно: аминовен 6%, глюкоза 10%;
- гептрал 400 мг × 1 р/день в /в кап × 1 р/день № 10;
- пульмозим 2,5 мг × 1 р/день;
- лазолван 1 таб. × 3 р/день;
- креон «10000» по 4–8 капс. в сутки;
- урсосан 500 мг × 1 р/день на ночь;
- витаминотерапия;

ДАННЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

	Антитела к глиадину и тканевой транслугтаминазе, Ед/мл	Норма
IgG к глиадину	50,20	< 12
IgA к глиадину	30,20	< 12
IgG к тканевой транслугтаминазе	108,0	< 10
IgA к тканевой транслугтаминазе	98,0	< 10

- капотен — 0,5–2,5 мг × 3 р/день;
- элькар 2,5 мл × 3 р/день до еды;
- хофитол 1 таб. × 3 р/день;
- бифиформ, линекс, энтеросгель, смекта, лакто-филтрум, энтерол, хилак-форте.

В отделении на фоне терапии состояние с положительной динамикой: улучшился аппетит, стала более активна, настроение улучшилось, уменьшилась бледность кожных покровов, одышки нет, кашель не беспокоит. SatO₂ — 97–98% (при поступлении 92–94%). В легких дыхание с небольшим жестким оттенком, равномерно проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Стул частотой, 1–3 р/день, полуоформленный, с примесью жира (в связи с чем доза креона 10000 увеличена до 8 капс./сут). Однако стул оставался неустойчивым, что связывали с массивной терапией антибиотиками; аппетит также оставался резко сниженным, избирательным. Дома проводилась базисная терапия, ребенок получал креон, пульмозим, тобрамицин, курс в /в антибиотиков (фортум, амикацин) курс противогрибковой терапии в связи с высевом грибов в кале. На фоне проводимой терапии кашель уменьшился, мокрота стала отходить лучше. Однако сохранялся неустойчивый стул, позднее диарея усилилась. Мать связывала усиление диареи с проведением антибактериальной и противогрибковой терапии. Ребенок терял в весе.

Через 6 месяцев вновь поступила в отделение пульмонологии НЦЗД РАМН (рис. 2 А–В). Обращало внимание состояние кахексии: вес 16,5 кг (< 3-го перцентиля), за 6 месяцев минус 2,5 кг, рост 125 см (25-й перцентиль), в росте не прибавила. Крайнее истощение не было характерно для ребенка с муковисцидозом, который в течение полугода получал адекватную базисную терапию, в связи с чем был продолжен диагностический поиск.

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки. Желудок: выраженный лимфоцитарный гастрит слизистой оболочки фундального отдела желудка. Двенадцатиперстная кишка (рис. 5 см. на цветной вклейке): полная атрофия ворсинок, крипты увеличены до 450–575 мкм, отношение ворсинка/крипта 0,1. Уплотнение клеток эпителиального слоя. Микрополипоз, микроэрозии. Количество межэпителиальных лимфоцитов резко увеличено. Лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки увеличена. Обращают

на себя внимание кистозные расширения крипт со скоплениями слизи. Заключение: изменения в слизистой оболочке характерны для целиакии (Marsh 3C).

Диагноз был сформулирован следующим образом. Муковисцидоз (генотип: гомозигота по мутации ΔF508/ΔF508), легочно-кишечная форма, тяжелое течение. *Целиакия, период манифестации.* Хронический диффузный бронхит. Распространенные бронхоэктазы. Пневмофиброз с-2 справа. Дыхательная недостаточность I–II степени. Вентиляционная недостаточность I-й степени, обструктивная форма. Легочная гипертензия. Хроническое легочное сердце. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Формирующийся цирроз печени. Хронический гастродуоденит. Дискинезия желчевыводящих путей. Хронический двусторонний синусит. *Кахексия.*

Лечение:

- **диета безглютеновая** + Нутридринк по 200 мл × 2 р/день;
- *преднизолон 15 мг per os* (из расчета 1 мг/кг/сутки);
- *креон «10000» по 16 капс/сут;*
- ингаляции (через небулайзер);
- беродуал 10 кап × 1,5 мл 0,9%-ный NaCl × 2 р/день;
- брамитоб по 300 мг × 2 р/день;
- пульмозим по 2,5 мг × 1 р/день;
- в /в капельно через инфузомат;
- кабивен 200 мл;
- гептрал 400 мг в /в струйно медленно в 1-й половине дня;
- АЦЦ 200 мг — утро, 200 мг — день;
- лазолван 30 мг по 2 таб. — утро, 1 таб. — день;
- урсосан по 500 мг н/ночь;
- *витаминотерапия (витамин А 6000 МЕ/сут, витамин D₃ 2000 МЕ/сут, витамин Е 200 МЕ/сут, викасол 10 мг/сут, бета-каротин 15 мг/сут);*
- коэнзим Q10 по 1 капс. × 3 р/день;
- капотен 25 мг по ¼ таб. × 3 р/день;

Итоги за 2,5 недели госпитализации: девочка активна, появился аппетит, за 2,5 недели прибавила 4 кг, стул стал оформленным, 3–4 раза в день.

Состояние ребенка через 2 и 5 месяцев демонстрируют рис. 6 и 7 см. на цветной вклейке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кусова З. А., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. Особенности массового скрининга новорожденных на муковисцидоз. РМЖ. — 2010. — Т. 18, № 5. — С. 265–269.
2. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Методические рекомендации. 3-е изд., перераб. и доп./Под ред. Капранова Н. И., Каширской Н. Ю. — М.: 4ТЕ Арт, 2008. — с. 124.
3. Gee S. On the coeliac affection // St. Bartholomew's Hospital Report. — 1888. — Vol. 24. — P. 17–20.
4. Dicke W. K. Coeliakie. Een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lijder aan coeliakie // MD Thesis. — Utrecht, 1950.
5. Di Sant-Agnese P. A., Darling R., Perera G., Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas // Pediatrics. — 1953. — № 12. — P. 549–551.

6. Hide D. W., Burman D. An infant with both cystic fibrosis and coeliac disease // Arch. Dis. Child. — 1969. — Vol. 44. — P. 533–535.
7. Goodchild M. C., Nelson R., Anderson C. M. Cystic fibrosis and coeliac disease: Co-existence in two children // Arch. Dis. Child. — 1973. — Vol. 48. — P. 684–691.
8. Taylor B., Sokol G. Cystic fibrosis and coeliac disease: report of two cases // Am. J. Dig. Dis. — 1973. — Vol. 48. — P. 692–696.
9. Franklin J. L., Asquith P., Rosenberg I. H. The occurrence of cystic fibrosis and coeliac sprue within a single sibship // Am. J. Dig. Dis. — 1974. — Vol. 19, № 2. — P. 149–55.

