

УДК 616-003.218-008.817-056.7-06-008.6-031.14

**Н.М. Дробова¹, К.О. Яновська¹, О.В. Пасічник², В.А. Клименко¹,
О.В. Піонтковська², С.І. Бевз², Н.Т. Сіндєєва²**

Клінічний випадок муковісцидозу із розвитком синдрому поліорганної недостатності у дитини

¹Харківський національний медичний університет, Україна
²КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1», м. Харків, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):132-136; doi 10.15574/SP.2017.85.132

Наведений клінічний випадок муковісцидозу у дитини, яка була носієм важкої мутації гена муковісцидозу *delf508* та померла від розвитку синдрому поліорганної недостатності у віці 17 років.

Ключові слова: муковісцидоз, діти, цироз печінки, синдром поліорганної недостатності.

The clinical case of the child with cystic fibrosis and multiple organ failure syndrome development

N.M. Drobova¹, K.O. Yanovska¹, O.V. Pasichnyk², V.A. Klymenko¹, O.V. Piontkovska², S.I. Bevz², N.T. Sindeeva²

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

²Kharkiv Regional Clinical Children's Hospital №1, Ukraine

The clinical case of the child with cystic fibrosis and severe *delf508* CFTR mutation is described in the article. This patient died from multiorgan failure syndrome at 17 years old.

Key words: children, cystic fibrosis, liver cirrhosis, multiorgan failure syndrome.

Клинический случай муковисцидоза с развитием синдрома полиорганной недостаточности у ребенка

Н.М. Дробова¹, Е.А. Яновская¹, Е.В. Пасичник², В.А. Клименко¹, О.В. Пионтковская², С.И. Бевз², Н.Т. Синдеева²

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

²КЗОЗ «Областная детская клиническая больница №1», г. Харьков, Украина

Представлен клинический случай муковисцидоза у ребенка, который был носителем тяжелой мутации гена муковисцидоза *delf508* и умер от развития синдрома полиорганной недостаточности в возрасте 17 лет.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, цирроз печени, синдром полиорганной недостаточности.

Вступ

Муковісцидоз (МВ) є одним з найбільш поширених спадкових поліорганних захворювань, що характеризується порушенням роботи екзокринних залоз і життєво важливих органів [3]. Разом із ураженням легеневої системи, патологія печінки та підшлункової залози займають провідне місце серед чинників, які обумовлюють прогноз хворого на МВ [1]. Муковісцидоз є важливою соціальною проблемою в усьому світі, оскільки супроводжується високою смертністю, ранньою інвалідизацією, необхідністю постійного лікування та активного диспансерного спостереження. Муковісцидоз був уперше описаний у 1905 році — Т. Landsteiner спостерігав двох дітей з меконіальною непрохідністю та кістозними змінами підшлункової залози.

Доля таких хворих принципово змінилася за останні 100 років, і якщо ще на початку ХХ ст. МВ був посмертним діагнозом, а більшість хворих помирали на першому році життя, то зараз у розвинених країнах світу середня тривалість життя пацієнта становить близько 35–37 років. В Україні дані офіційної статистики щодо смертності при МВ відсутні, але окремі автори

повідомляють про середню тривалість життя 12–14 років [2,4,6].

У 85 % випадків летальність при МВ є наслідком ураження легень [11]. При МВ бронхолегеневий секрет характеризується надзвичайно високою в'язкістю, що ускладнює його евакуацію, викликає повну або часткову обтурацію бронхів і бронхіол, що, в свою чергу, обумовлює розвиток патогенних мікроорганізмів у трахео-бронхіальному дереві (*S. aureus*, *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia complex* та ін.).

Ураження печінки при МВ, а саме цироз печінки, займає друге місце після бронхолегеневих ускладнень у загальному переліку причини смерті при МВ [1,9]. Зміни в печінці спочатку мають локальний характер, але згодом починають прогресувати та призводять до мультилобулярного біліарного цирозу, портальної гіпертензії та всіх пов'язаних із цим станом патологічних змін (вітамін К-залежне порушення згортання крові, гіперспленізм, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу) [1].

Панкреатичну недостатність, за даними різних авторів, мають 85–90% хворих на МВ [4].

Але й ураження ендокринної частини підшлункової залози має вагому частку та виражається у розвитку вторинного цукрового діабету (ЦД). Проблема ЦД у цих хворих становить великий інтерес. Частота ЦД при МВ, за даними різних авторів, коливається від 2,5% до 32% та збільшується пропорційно віку хворих [3,8,13]. Цукровий діабет розвивається у 15% хворих на МВ, а серед хворих старше 30 років ця цифра сягає 50% [7]. Механізми порушень вуглеводного обміну при МВ істотно відрізняються від патогенетичних механізмів ЦД 1-го та 2-го типів. Більшість авторів схиляються до того, що на тлі патології підшлункової залози при МВ розвивається ЦД особливого типу [3,10]. Муковісцидоз-залежний ЦД здебільшого виявляється у пацієнтів із важкими мутаціями (наприклад, F508del, яка є однією з найпоширеніших мутацій гена трансмембранного регулятора МВ) [1,12,14].

Метою роботи є аналіз клінічного випадку для виявлення особливостей перебігу МВ у дітей та висвітлення деяких проблем ведення хворих на МВ в Україні.

Результати дослідження та їх обговорення

Хвора К., 16 років, звернулася до КЗОЗ «ОДКЛ №1» м. Харкова 13.10.2015 р. зі скаргами на кашель з виділенням гнійного мокротиння, задишку, нежить, носові кровотечі. Стан був розцінений як важкий за рахунок кардіореспіраторних порушень, хронічної панкреатичної недостатності, печінкової недостатності, портальної гіпертензії, геморагічного синдрому, метаболічних порушень.

Анамнез життя та захворювання. З анамнезу відомо, що дитина народжена від II вагітності (I — медичний аборт), перших передчасних пологів у 33 тижні гестації. Маса тіла при народженні — 2400 г, зріст — 51 см. До грудей прикладена на третю добу (самостійно не смоктала, вигодовувалась зцідженним молоком). Щеплена за індивідуальним календарем.

Із народження мати відмічала поганий апетит дитини, дівчинка не з'їдала необхідний обсяг їжі, погано набирала вагу. У віці трьох тижнів з'явився кашель — діагностовано пневмонію, з приводу чого дитину було госпіталізовано до стаціонару. Пневмонія мала затяжний перебіг (більше чотирьох тижнів). Після виписки із стаціонару зберігався сухий непродуктивний кашель, з'явилися скарги на часті, рясні, смердючі випорожнення, збільшення розмірів живота. Дитина була скерована до

медико-генетичного центру, де у віці восьми місяців на підставі даних клінічного дослідження, результатів дворазового пілокарпінового тесту (85 ммоль/л), був діагностований МВ. У якості базової замісної ферментної терапії був призначений панкреатин. Дівчинка регулярно (кожні 2–3 місяці) переносила інфекції респіраторної системи, з приводу чого приймала антибактеріальну терапію. У віці одного року відмічене інфікування бронхолегеневої системи *S. aureus*. Із трьох років замісну ферментну терапію проводили препаратом «Креон», дитина постійно приймала препарати з гепатопротекторною (урсодезоксихолева кислота), муколітичною (ацетилцистеїн, амброксола гідрохлорид) дією, полівітаміни. Стан дитини покращився: відмічалось збільшення ваги, нормалізація кількості дефекацій, зменшення кашлю з покращанням реологічних властивостей мокротиння.

У віці шести років (2005 р.) було проведено генетичне дослідження, яке виявило важку мутацію delF508 (10 екзон) гена МВ (CFTR) в компаунді з неіндетифікованою мутацією. Перелік мутацій, які досліджувалися під час аналізу та не були виявлені: delI507, 1677delTA (10 екзон); 621+1G-T, R117H (4 екзон); R334W, R347P (7 екзон); 1717–1G-A (10 інтрон); R553X, G551D, G542X (11 екзон); P129S, W1282 (20 екзон); N1303K (21 екзон); CFTRdele2,3 (21kb). Батьки дитини не проходили генетичного обстеження. Із шести років у динаміці спостереження відмічалось збільшення загострень запального бронхолегеневого процесу за пневмонічним типом (раз на місяць). У якості базової антибактеріальної терапії застосовувались тривалі курси азитроміцину.

З восьми років з'явилися скарги на спрагу, поліурію, полакіурію. Був діагностований ЦД I типу, інсулінозалежний, та призначені препарати інсуліну.

У віці дев'яти років під час планового ультразвукового дослідження черевної порожнини були виявлені ознаки цирозу печінки, портальної гіпертензії, збільшення селезінки +6 см. У цьому ж році була діагностована хронічна колонізація трахео-бронхіального дерева синьогнійною інфекцією, з приводу чого дитина отримувала антибактеріальні препарати з антисиньогнійною активністю, у тому числі інгаляційні тобраміцин, колістин, але короткими курсами у зв'язку з фінансовими проблемами родини.



Рис.1. Деформація пальців («барабанні палички») та нігтів («годинникове скло») у хворого на муковісцидоз



Рис.2. Петехіальний висип, пігментація гомілок та стоп хворого на муковісцидоз



Рис. 3. Гепатолієнальний синдром у хворого на муковісцидоз

Стан дитини поступово погіршувався, збільшувалися терміни перебування у стаціонарі, поступово наростали прояви кардіореспіраторної, гепаторенальної недостатності, неврологічні порушення. Дитина постійно потребувала стаціонарної медичної допомоги. За 2015 р. кількість ліжко-днів перебування у лікарні склала 283. Під час останньої госпіталізації з 13.10.2015 р. по 06.01.2016 р. дитина провела у лікарні 85 ліжко-днів, чотири рази була переведена з пульмонологічного відділення до відділення анестезіології та інтенсивної терапії (52 ліжко-днів загалом) у зв'язку з погіршенням стану та прогресуванням синдрому поліорганної недостатності, де домінували ознаки гепаторенальної недостатності, що й стало причиною смерті дитини.

Дівчинка мала відмінні інтелектуальні здібності. Нервово-психічний розвиток повністю відповідав її віку, на відміну від фізичного стану. До 9-го класу дитина навчалася за програмою загальноосвітньої школи. Попри своє важке захворювання, намагалась не відставати від однолітків, під час знаходження у стаціонарі постійно намагалась розвивати себе (займалась вишиванням, вивчала іноземні мови, володіла комп'ютером досконало).

Об'єктивний статус

Фізичний розвиток — низький. Ріст — 146 см. Вага — 32 кг. Індекс маси тіла — 15,01 кг/м². Шкіра бліда, суха. Деформація пальців у вигляді «барабанних паличок», нігтів — «годинникового скла» (рис.1). На стопах та гомілках відмічалися осередки пігментації та петехіального висипу, на плечах — постін'єкційні екхімози, виразне лущення стоп (рис.2). Грудна клітка циліндричної форми. Перкуторний тон над легеньми в базальних відділах скорочений, у верхніх та середніх — з коробковим відтінком. Аускультативно в легеньми жорстке дихання, сухі свистячі хрипи з обох боків, вологі середньо-пухирчасті — у базальних відділах. Тони серця ритмічні, приглушені, систолічний шум у всіх точках аускультативної. Живіт збільшений у розмірах за рахунок гепатолієнального синдрому (печінка +8,0 см з-під краю реберної дуги, селезінка — +15,0 см) (рис.3). Затримка статевого розвитку — P1 Ax1 Ma1 Me1. Випорожнення 2–3 рази на добу, кашкоподібні, стеаторея.

У динаміці відмічалось погіршення стану: дитина не могла пересуватися через виразну серцево-судинну недостатність, полінейропа-

тію, відмічалися неодноразово клоніко-тонічні судоми, зростання набрякового синдрому, асцити (по дренажу з черевної порожнини виділяли до 2,6 л рідини/добу), наростання гепатоспленомегалії (печінка +12,0 см з-під краю реберної дуги, селезінка — +17,0 см), портальної гіпертензії, прогресування геморагічного синдрому у вигляді підшкірних екхімозів, крововиливів у склери, параорбітальну клітковину.

Лабораторні показники: НЬ знижувався до 42 г/л, Нт 17%, загальний білок 47 г/л, С-реактивний протеїн 4+, тромбоцитопенія (30*10⁹/л), сечовина до 18,8 ммоль/л, креатинін до 0,441 ммоль/л, залишковий азот 664 мг/л, глікемія коливання 2,0–19,2 ммоль/л, протеїнурія (до 0,2 г/л), глюкозурія (0,1 ммоль/л), олігурія.

Лікування було спрямовано на корекцію всіх ланок патогенезу захворювання: антибактеріальна, бронхолітична, протизапальна, муколітична, замісна ферментна, гастропротекторна, гепатопротекторна терапія, препарати з жовчогінною дією, вітамінотерапія, інсулінотерапія, гемостатичні засоби, препарати для зниження легеневої гіпертензії, метаболічні, дезінтоксикаційна терапія, переливання компонентів крові. На тлі геморагічного синдрому з виразною тромбоцитопенією неможливо було проводити гемодіаліз. Дитина постійно знаходилась під наглядом реаніматолога, хірурга, пульмонолога, ендокринолога, гематолога, офтальмолога, невролога, гастроентеролога, отоларинголога.

Незважаючи на проведення всіх лікувальних заходів, стан дитини погіршувався за рахунок поліорганної недостатності, що призвело до смерті пацієнта.

Заключний клінічний діагноз: «Муковісцидоз, легенево-кишкова форма, тяжкий перебіг. Двобічні розповсюджені змішані бронхоектази. Вторинний хронічний обструктивний бронхіт, період загострення. Хронічна колонізація респіраторної системи синьогнійною інфекцією. Хронічне легеневе серце. Вторинна легенева гіпертензія ІІ ст. Хронічна серцево-легенева недостатність 2Б ст. Хронічна панкреатична недостатність, тяжка форма. Цукровий діабет І типу, тяжка форма. Декомпенсований макронодулярний цироз печінки. Синдром портальної гіпертензії, кровотеча з варикозно

розширених вен стравоходу та шлунка. Гіперспленізм. Хронічний розповсюджений гастроуденіт. Рубцева деформація цибулини дванадцятипалої кішки. Асцит. Сечокам'яна хвороба. Дефіцитна анемія. Метаболічна енцефалопатія. Синдром поліорганної недостатності».

Даний клінічний випадок ілюструє перебіг МВ, обумовленого важкою мутацією CFTR delF508, якій притаманний ранній розвиток ЦД (з 8 років), цирозу печінки з прогресуючою печінковою недостатністю (з 9 років), гіперспленізм. Із 43 пацієнтів з МВ, що перебувають під наглядом в ОДКЛ №1, діабет мають тільки дві дитини (виявлений у 8 та 14 років), цироз печінки діагностовано у трьох хворих. Стосовно терапії неодноразово обговорювалося питання щодо видалення селезінки, але важкість перебігу основного захворювання не дозволяла проведення операції.

Новий протокол надання медичної допомоги хворим на МВ, затверджений наказом МОЗ України № 723 від 15.07.2016 р., вказує на всі необхідні дії для успішного ведення подібних хворих — профілактичні курси антибактеріальної терапії, кратність моніторингу обстежень, трансплантація легень та печінки тощо. Усі ці заходи відповідають міжнародним стандартам та, як показує світовий досвід, чинять позитивний вплив на перебіг захворювання, що проявляється у підвищенні якості та збільшенні тривалості життя хворих на МВ.

Тривалість життя хворих на МВ в Україні зростає, у кожному регіоні збільшується кількість подібних пацієнтів, тому для покращення надання медичної допомоги цим дітям велике значення має не тільки впровадження протоколів, але й аналіз клінічних випадків пацієнтів з МВ.

Висновки

Описано особливості клінічного перебігу МВ у хворого з мутацією delF508 — важкі кардіореспіраторні порушення з патологією підшлункової залози та печінки, цукровим діабетом, розвитком гепаторенальної недостатності, метаболічної енцефалопатії, що обумовили несприятливий прогноз хвороби.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Капранов Н.И. Муковисцидоз / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская. — Москва: Медпрактика, 2014. — 672 с.
- Мановицкая Н.В. Динамика клинического статуса взрослых пациентов с муковисцидозом в республике Беларусь / Н.В. Мановицкая, Г.Л. Бородина, Т.А. Войтко // Проблемы здоровья и экологии. — 2013. — №2(36). — С. 29—35.
- Муковисцидоз и сахарный диабет / С.А. Красовский, В.А. Самойленко, Г.Ю. Бабаджанова, Б.А. Нагорный // Пульмонология и аллергология. — 2013. — №2. — С. 32—36.
- Поражение поджелудочной железы при муковисцидозе / Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов, З.А. Кусова, З.А. Шелепнева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — №8. — С. 98—103.
- Роговик Н.В. Метаболізм вітаміну Е при муковісцидозі / Н.В. Роговик // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2013. — №76(3). — С.25—30.
- Accuracy of modelling future trends in cystic fibrosis demography using the French Cystic Fibrosis Registry / P.-R. Burgel, G. Bellis. Journal of Cystic Fibrosis. — 2015. — Vol. 14. — P. 33.
- Ali B.R. Is cystic fibrosis-related diabetes an apoptotic consequence of ER stress in pancreatic cells? / B.R. Ali // Med. Hypotheses. — 2009. — Vol.72. — P. 55.
- Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease / Debray D., Kelly D., Houwen R. [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. — 2011. — Vol.10(2). — P. 29—36.
- Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis / Flass T., Narkewicz M. R. // Journal of Cystic Fibrosis. — 2012. — Vol.12(2). — P. 116—124.
- Continuous glucose monitoring is a useful tool for diagnosis of cystic fibrosis related diabetes / Ebdon A.M., Nolan S., Dick K. [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. — 2014. — Vol.13(13). — P. 120.
- Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines / Patrick A. Flume, Peter J. Moga- yzel, Karen A. Robinson [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. — 2009. — Vol. 180. — P. 802—808.
- Minicucci L. New diagnostic and therapeutic approaches in cystic fibrosis related diabetes (CFRD) / L. Minicucci // Journal of Cystic Fibrosis. — 2012. Vol.7(6). — P. 67—73.
- Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test / Schmid K., Fink K., Holl R.W. [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. — 2013. — Vol.13(1). — P. 80—85.
- Using HbA1c and random blood glucose to screen for cystic fibrosis related diabetes (CFRD) / Burgess J.C., Bridges N., Gyi K., Simmonds N. // Journal of Cystic Fibrosis. — 2012. — Vol.11(116). — P. 56.

Сведения об авторах:

Дробова Надежда Николаевна — аспирант каф. пропедевтики педиатрии №2 ХНМУ. Адрес: г. Харьков, пр. Науки, 4; тел. (057) 725-10-38.
Яновская Катерина Александровна — к.мед.н., ассистент каф. пропедевтики педиатрии №2 ХНМУ. Адрес: г. Харьков, пр. Науки, 4; тел. (057) 725-10-38.
Пасичник Елена Валериевна — зав. пульмонологическим отделением КУОЗ «ОДКБ №1». Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-А; тел. (057) 725-10-80.
Клименко Виктория Анатольевна — д.мед.н., доц., зав. каф. пропедевтики педиатрии №2 ХНМУ. Адрес: г. Харьков, пр. Науки, 4; тел. (057) 725-10-38.
Пионтовская Оксана Владимировна — д.мед.н., проф., гл. врач КУОЗ «ОДКБ №1». Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-А; тел. (057) 725-10-80.
Бевз Сергей Иванович — зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии КУОЗ «ОДКБ №1». Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-А; тел. (057) 725-10-80.
Синдеева Наталья Тарасовна — врач-анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии КУОЗ «ОДКБ №1». Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-А; тел. (057) 725-10-80.

Статья поступила в редакцию 17.03.2017 г.