

УДК 616.43/45-008.9-056.7:616.2/3-003.218-008.817]-036-071-092-053.2:575.224

Л.О. Безруков¹, Є.П. Ортеменка¹, І.Б. Січкач²

Некласичний перебіг «класичної» мутації гена муковісцидозного трансмембранного регулятора (клінічний випадок)

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Чернівці, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):82-88; doi 10.15574/SP.2019.97.82

Муковісцидоз — це спадкове моногенне аутосомно-рецесивне захворювання, яке характеризується розвитком універсальної екзокринопатії та вторинних змін, переважно в органах систем дихання та травлення, внаслідок мутації гена муковісцидозного трансмембранного регулятора. Почасти генотип хворих на муковісцидоз зумовлює не тільки термін дебюту перших проявів, характер та комбінацію клінічних ознак, але й важкість перебігу захворювання та його прогноз.

Ключові слова: муковісцидоз, генотип, клінічні прояви.

Nonclassical course of «classical» mutation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (clinical case)

L.O. Bezrukov¹, Ye.P. Ortemenka¹, I.B. Sichkar²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Regional Children's Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine

Cystic fibrosis is an hereditary monogenic autosomal recessive disease characterized by the development of universal exocrinopathy and further secondary changes, mainly in the organs of respiratory and gastrointestinal systems due to mutation of the Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Often the genotype of cystic fibrosis patients determines not only the onset of the disease's first manifestations, the character and the combination of clinical signs, but also the severity of the disease and its the prognosis.

Key words: cystic fibrosis, genotype, clinical manifestations.

Неклассический течение «классической» мутации гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (клинический случай)

Л.А. Безруков¹, Е.П. Ортеменка¹, И.Б. Сичкар²

¹Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

²Областная детская клиническая больница, г. Черновцы, Украина

Муковисцидоз — это наследственное моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся развитием универсальной экзокринопатии и вторичных изменений, преимущественно в органах систем дыхания и пищеварения, вследствие мутации гена муковисцидозного трансмембранного регулятора. Зачастую генотип больных муковисцидозом обуславливает не только срок дебюта первых проявлений, характер и комбинацию клинических признаков, но и тяжесть течения заболевания и его прогноз.

Ключевые слова: муковисцидоз, генотип, клинические проявления.

Вступ

Муковісцидоз (МВ), або кістозний фіброз, — це спадкове моногенне аутосомно-рецесивне захворювання, яке характеризується ураженням екзокринних залоз життєво важливих органів (універсальна екзокринопатія) внаслідок мутації гена муковісцидозного трансмембранного регулятора (МВТР), який є каналом для активного переміщення іонів хлору, а також регулятором зворотного всмоктування іонів натрію, Основною ланкою патогенезу МВ є продукція екзокринними залозами секрету підвищеної в'язкості з розвитком вторинних змін, переважно в органах систем дихання та травлення [1].

Ген МВ розшифровано у 1989 р., він розташований всередині довгого плеча 7 аутосоми, містить 27 екзонів і охоплює 250 000 пар нуклеотидів. На сучасному етапі описано приблизно 2000 мутацій і понад 200 поліморфізмів гена МВТР, частота і спектр яких відрізняються значними варіаціями у різних етнічних

групах і популяціях [1,2]. Встановлено, що кожен 25-й представник європеїдної раси є носієм гена МВ, а поширеність МВ у країнах Північної Європи та Північної Америки становить 1 на 2000–2500 новонароджених. Так, в Ірландії частота МВ становить 1:1800 новонароджених, в Україні — 1:2300, а у Фінляндії — 1:26000. Серед корінного населення Азії та Африки МВ є вкрай рідкісним захворюванням (менше 1 на 100 000). За даними епідеміологічних досліджень, у Російській Федерації частота хвороби у різних регіонах коливається від 1:8500 до 1:12900 новонароджених [2,5].

Якщо обидва батьки гетерозиготні (є носіями мутованого гена, але клінічно здорові), то ризик народження хворої на МВ дитини становить 25%. При цьому при кожній наступній вагітності у даної сімейної пари показник залишається незмінним: ризик не має пам'яті. Носії тільки одного дефектного гена (алелі) не хворіють на МВ, тобто абсолютна більшість здорових батьків—носіїв дефектного гена МВ не

знають про носійство, поки у них не народиться хвора дитина. Це трапляється, якщо немовля успадковує аномальні гени МВ від обох батьків; при цьому хвора дитина може бути гомозиготною за однією з мутацій або виявитися компаундом, коли мутації батьків різняться [3,4,5].

Основною мутацією, з якою пов'язана більшість випадків МВ, є делеція *F508* (*F508del*). Так, аналіз поширеності різних аномалій МВТР серед 29095 пацієнтів, хворих на МВ, у 35 країнах Європи показав, що понад 90% випадків МВ у дитячому віці асоціювали з наявністю гомозиготного *F508del* генотипу [4,7].

Зазначена мутація (*F508del*) визначається як найчастіша і в Україні, а її частота за останніми даними становить 50%. Досить часто трапляються мутації *N1303K* (1,5%) та *CFTRdel21kb* (3,5%), водночас мутації *R334W*, *R553X*, *G551D* і *1677delTA* мають місце лише у поодиноких випадках із частотою менше 1% кожна. У цілому в Україні відсоток визначення видів мутацій не перевищує 55% [1].

Діагноз МВ встановлюють на підставі наявності однієї (або більше) клінічних ознак захворювання у поєднанні з детекцією у пацієнта двох мутацій гена МВТР або двох позитивних результатів потового тесту за Гібсоном—Куком, або за наявності абнормальної різниці назальних трасепітеліальних потенціалів [1,3,6].

Лікування МВ вимагає мультидисциплінарного підходу, що включає очищення бронхіального дерева від в'язкого мокротиння, боротьбу з інфекцією (санацію бронхів), нормалізацію нутритивного статусу, нормалізацію функцій органів травлення, протизапальну терапію, лікування безпліддя, соціальну адаптацію, генну терапію (даний напрям лікування знаходиться на стадії вивчення) [1,5,8].

Клінічний випадок

Наводимо власне спостереження. *Хлопчик М.*, 10 років (15.05.2008 р.н.), переведений до пульмонологічного відділення КМУ ОДКЛ м. Чернівці з відділення крапельних інфекцій зазначеної лікарні з діагнозом: «Кір, стадія реконвалесценції. Посткорова вогнищевозливна пневмонія нижньої частки лівої легені, гострий перебіг, ускладнена токсикозом та ДН II ступеня». Дані анамнезу: дитина від I вагітності, що перебігала на тлі токсикозу вагітної та із загрозою викидня, від I пологів. Народився доношеним, у 38–40 тижнів гестації. До грудей прикладений на 1 добу, перебував на природно-

му вигодовуванні до 6 місяців. Дитина щеплена частково: до 2,5 року — відповідно до рекомендованого графіку щеплень, у тому числі була проведена вакцинація проти туберкульозу (БЦЖ у 2 місяці) та проти кору у складі комбінованої вакцини (кір, краснуха, паротит у 1 рік 2 місяці). Зі слів матері дитини та згідно з наданою медичною документацією, хлопчик не хворів іншими інфекційними хворобами, окрім зазначеного вище епізоду кору (інфекційний індекс=1). Індивідуальний та сімейний алергологічний анамнез не обтяжений.

Дитина переведена до пульмонологічного відділення у стані середнього ступеня важкості за рахунок явищ інтоксикації, гіпертермії, дихальної недостатності, зі скаргами на млявість, сонливість, задишку, вологий кашель частий з виділенням в'язкого слизово-гнійного мокротиння, нежить. При надходженні температура тіла 38,6°C, ЧСС 100 ударів на хвилину, ЧД 28–32 на хвилину, SaO₂ 93%. На рентгенографії органів грудної клітки (ОГК) візуалізуються нечіткі розсіяні інфільтративні скупчення легеневої тканини на всьому полі зору, але більше зліва у нижній частці; легеневий малюнок посилений, більше зліва; корені легень ущільнені, інфільтровані, підвищена пневматизація легеневої тканини; купол діафрагми сплюснений зліва. Синуси вільні. На момент переводу дитина отримувала лікування: інфузійна терапія: 0,9% NaCl по 100,0 мл двічі на день довенно, 5% р-н глюкози — 200,0 мл довенно — один раз на добу; лораксон (цефтріаксон) із розрахунку 90 мг/кг на добу; санація носа: промивання носових ходів теплим розчином 0,9% NaCl та сульфацил натрію назально чотири рази на день.

На четверту добу лікування в пульмонологічному відділенні ОДКЛ у зв'язку з незначною клініко-лабораторною динамікою стану пацієнта — зберігається субфебрильна температура (37,0–37,4°C), явища інтоксикації та вологий кашель, тахікардія (ЧСС 112 ударів на хвилину) та тахіпноє (ЧД 28–34 на хвилину), SaO₂=91–92%, у загальному аналізі крові — лейкоцитоз, нейтрофіліоз, зсув лейкоцитарної формули вліво — змінено антибактеріальну терапію: цефтазидим із розрахунку 90 мг/кг на добу довенно та кларитроміцин 15 мг/кг/добу перорально.

На проведення усіх призначених під час спостереження досліджень була отримана поінформована згода пацієнта та його батьків.

За час динамічного спостереження лікуючого лікаря-пульмонолога насторожила невідповід-

ність виявлених клінічних симптомів та ознак «гострого» перебігу пневмонії у дитини. Зокрема у хлопчика виявлені непрямі ознаки хронічної гіпоксії: деформація дистальних фаланг пальців рук та ніг по типу «барабаних паличок» та нігтів по типу «годинникових скелець», стабільно низькі показники сатурації кисню (SaO_2 91–95%), а також ознаки порушення нутритивного статусу дитини. Так, маса тіла хлопчика (24,5 кг) була дуже низькою відносно віку (менше 5 перцентиля), зріст (133 см) — нижче середнього (10–25 перцентильний коридор) відносно віку, а індекс маси тіла становив $13,84 \text{ кг/м}^2$, що відповідає виразному дефіциту маси тіла відносно зросту (менше 5 перцентиля).

Відзначено наявність постійної задишки та стабільність аускультативних змін над легенями (рівномірно ослаблене дихання та наявність різнокаліберних, переважно середньопухирчастих, негучних «злипих», вологих хрипів над усією поверхнею легень), незважаючи на поступове на тлі антибіотикотерапії клінічне покращання стану пацієнта (збільшення фізичної активності, покращання апетиту, нормалізація температури тіла) та позитивну рентгенологічну динаміку (повторна рентгенографія ОГК: динаміка позитивна; легеневий малюнок ще посилений, більше зліва; корені легень ущільнені, інфільтровані; візуалізується ще поодинокі інфільтрації легеневої тканини у нижніх відділах, більше зліва; синуси вільні). Водночас у пацієнта зберігалися ознаки гепатомегалії (нижній край печінки пальпується на 2,5–3,0 см нижче правої ребрової дуги, м'якоеластичної консистенції; селезінка не пальпується). При цьому у біохімічному аналізі крові (венозна кров) не виявлено патологічних відхилень, окрім несуттєвого підвищення рівня АСТ — $39,0 \text{ Од/л}$ (норма 5,0–37,0); загальний білірубін — $9,5 \text{ мкмоль/л}$, прямий білірубін — $2,4 \text{ мкмоль/л}$, тимолова проба 0,5 ОД, АЛТ — $14,2 \text{ Од/л}$ (норма 5,0–41,0), креатинін — $58,6 \text{ мкмоль/л}$ (норма 53,0–97,0), сечовина — $3,0 \text{ ммоль/л}$ (норма 2,8–8,3), загальний білок — $70,1 \text{ г/л}$ (норма — 66,0–87,0), глюкоза — $5,2 \text{ ммоль/л}$ (норма 3,9–5,5), Ca^{++} — $2,63 \text{ ммоль/л}$ (норма 1,55–2,75), Cl^- — $103,0 \text{ ммоль/л}$, K^+ — $4,7 \text{ ммоль/л}$.

При ультразвуковому дослідженні внутрішніх органів виявлені ознаки дифузних змін у паренхімі печінки та підшлункової залози, а проведення сонографії серця ускладнене через наявність бронхообструктивного синдрому (підвищена пневматизація легень).

З огляду на наявність ознак хронічної гіпоксії, затримки фізичного розвитку з дефіцитом маси тіла та гепатомегалії нез'ясованого генезу постало питання щодо наявності у дитини хронічної патології, у тому числі муковісцидозу.

Складність при з'ясуванні всіх подробиць анамнезу та перебігу захворювання полягала у комунікації з батьками: інші скарги (окрім гострих симптомів наразі — температура, кашель та загальне нездужання) та симптоми, наявні у хлопчика, збиралися буквально по крихтах. У тому числі, наприклад, батьків ніколи не непокоїла наявність у дитини деформації дистальних відділів пальців рук і ніг: зі слів матері, у батька дитини такий самий вигляд пальців кінцівок, а також він хворіє на «хронічний бронхіт». З інших особливостей сімейного анамнезу: батьки дитини є далекими родичами, а у тітки пацієнта за родоводом батька діагностовано безпліддя.

Зі слів матері дитини та згідно з наданою медичною документацією, у хлопчика від народження траплялися явища «дисбактеріозу»: часті випорожнення зі шматочками неперетравленої їжі, з неприємним запахом, зеленого кольору, періодично — жирні випорожнення, які важко було відірвати з пелюшок. Зі слів матері, ці явища минули до 6-місячного віку дитини. При цьому мати хлопчика вказує, що вона завжди відмічала світле забарвлення випорожнень у сина, але пов'язувала це з особливостями харчування (велика кількість молочних та кисломолочних продуктів у його раціоні).

Також, зі слів матері, її турбувала наявність постійного нежитю у дитини, який з'явився з 1-го місяця життя. Виділення з носа персистували постійно, слизового характеру; а з 3-річного віку виділення з носа набули сірого кольору, з періодичними (при загостренні) епізодами гнійних назальних виділень.

З 4-річного віку у дитини відмічалось постійне покашлювання, з виділенням мокротиння сірого кольору. Із 6-річного віку у хлопчика почалися повторні епізоди бронхітів та гнійних синуситів. У подальшому пацієнт неодноразово лікувався у районній лікарні з приводу респіраторних захворювань: гнійних ендобронхітів, гнійних синуситів, обструктивних бронхітів.

У 2013 р. пацієнт лікувався у пульмонологічному відділенні КМУ ОДКЛ м. Чернівці з діагнозом: «Гострий слизово-гнійний ендобронхіт, середньо-важкий перебіг, ДН І ст.

Тубінфікованість. Віраж туберкулінової проби. Гепатопатія метаболічного генезу, неуточненої етіології. Хронічний поліпозний синусит, стадія загострення. Лямбліоз».

Зі слів батьків та згідно з наданою медичною документацією, під час зазначеної госпіталізації у дитини підозрювали хронічний запальний процес, проводився неодноразовий консилиум різних спеціалістів, додаткове дообстеження, у тому числі комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнин (виявлено КТ-ознаки двобічного гаймориту, дифузні зміни печінки та селезінки; медіастинальна, черевна лімфаденопатія).

Аналізуючи дану госпіталізацію та дані анамнезу, можна зауважити, що наявність у дитини дошкільного та шкільного віку таких ознак, як рецидивні синусити, поліпоз носа, епізоди бронхообструктивного синдрому та наявність гепатомегалії нез'ясованої етіології, є клінічними проявами, які потребують диференціальної діагностики з МВ [1,3,5]. Але відсутність повторних епізодів пневмоній, проявів панкреатичної недостатності (синдрому хронічної діареї тощо), як класичних проявів МВ, за наявності віражу туберкулінової проби ускладнили вчасну діагностику МВ. Дитина спостерігалася на «Д» обліку у фтизіатра, отримувала профілактичну терапію (ізоніазид, рифампіцин).

При актуальній госпіталізації нами продовжений діагностичний пошук, а саме проведено дообстеження на туберкульоз: бактеріоскопічне дослідження мокротиння на наявність кислотостійких бактерій — результат негативний. Мокротиння гнійне, епітеліальні клітини — 2–3 в полі зору, лейкоцити — до 10 в полі зору, еритроцити — не виявлено. Лабораторний тест Хрерт МТВ/РИФ — мікобактерії туберкульозу не виявлені.

З урахуванням гепатомегалії та підвищення трансаміназ у біохімічному аналізі крові проведені біоімунохімічні та імунологічні обстеження на гепатити В та С, а також імунологічні обстеження на паразитарну інвазію:

- гепатит В (HBV): HBc Ag (антитіла IgM) — негативні; HBc Ag (антитіла сумарні) — негативні;
- гепатит С (HCV): антитіла (IgG) проти антигенів core, NS3, NS4, NS5 — негативні; антитіла IgM проти HCV — негативні;
- антитіла (IgG) до *Toxocara canis*, *Echinococcus granulosus*, аскарид, трихітел — результат негативний;

- антитіла сумарні до *Opisthorchis felineus* — результат негативний;
- антитіла сумарні до *Giardia* (лямблія) — результат позитивний.

Продовжили ретельний збір анамнестичних даних. Зі слів матері хлопчика, у п'ять років дитина потрапила в хірургічне відділення дитячої лікарні з епізодом тривалого запору, який пов'язали з абдомінальною травмою (удар у живіт) дитини. Хірургічне втручання не проводилось, лікування було консервативне, у т.ч. лікувальні клізми. Ймовірно, це був епізод дистальної інтестинальної обструкції [1,2].

З'ясовано, що за три останні роки (з 2015 р.) у дитини відмічалися повторні епізоди пневмоній (усього 3 епізоди — 1 раз на рік), а із семіричного віку періодично відмічалися епізоди «діареї»: збільшення частоти випорожнень, «жирні» калові маси зі шматочками неперетравленої їжі. Зазначені епізоди «діареї» мати чітко пов'язувала з особливостями харчування, а саме із вживанням дитиною жирної їжі. В останні два роки подібні симптоми почастишали і стали доволі регулярними, систематичними. Мати з цього приводу не зверталася у медичні заклади, а «корегувала» особливості випорожнень за допомогою «дієти»: обмежувала вживання жирної їжі.

Слід зазначити, що ознаки панкреатичної недостатності за результатами копрограми вдалося виявити тільки при проведенні серійного, майже щоденного, дослідження: жирні кислоти, крохмаль, рослинна клітковина, що перетравлюється та не перетравлюється: від негативних результатів до ++; м'язові волокна неперетравлені, мила, слиз, сполучна тканина: не виявлено жодного разу; м'язові волокна перетравлені — виявлено один раз (+); нейтральний жир: від негативних результатів до ++++.

Водночас визначення панкреатичної еластази (кал) виявило важку форму недостатності екзокринної функції підшлункової залози у пацієнта: 2,09 мкг на 1 г калу (норма — понад 200 мкг на 1 г калу).

При бактеріологічному дослідженні мокротиння з антибіотикограмою виділено: *Str. pneumoniae* (мікробне число 5×10^4), *Ps. aeruginosae* (мікробне число 5×10^4). Чутливість грампозитивних коків: цефтазидим (-), бензилпеніцилін (-), амікацин (-), цефіксим (-), меропенем (-), ципрофлоксацин (+), левофлоксацин (+), цефтріаксон (+), цефоперазон (+). Чутливість

грамнегативних паличок: цефтазидим (-), гентаміцин (-), цефіксим (-), цефіпім (-), іміпенем (-), норфлоксацин (-), ципрофлоксацин (+), піперацилін 100 (+), цефоперазон (+).

При проведенні спірометрії з бронхомоторною пробою із бета-2 агоністом (300 мкг вентоліну) зареєстровані ознаки порушення функції зовнішнього дихання легкого ступеня, за змішаним рестриктивно-обструктивним типом. Бронхомоторна проба із бета-2-агоністами — сумнівна.

ЛОР-лікарем встановлений супутній діагноз «Хронічний гнійно-поліпозний пансинусит».

Таким чином, на даному етапі діагностичного пошуку накопичилося достатньо клініко-анамнестичних даних, які вказували на наявність МВ: синдром повторної пневмонії, рецидивний кашель, задишка та бронхообструктивний синдром, наявність *Pseudomonas aeruginosa* у мокротинні, хронічний гнійний пансинусит, назальний поліпоз, симптом «барабанних паличок», недостатність екзокринної функції підшлункової залози, затримка фізичного розвитку та значний дефіцит маси тіла та епізод дистальної інтестинальної обструкції в анамнезі. Але для діагностики МВ необхідне поєднання клінічних ознак захворювання з детекцією у пацієнта двох мутацій гена МВТР або позитивних результатів потового тесту за Гібсоном—Куком.

Потовий тест не виявив патології: хлориди поту становили 22,9 ммоль/л у 100 мг поту (норма — до 40,0 ммоль/л). З урахуванням ймовірності хибнонегативних результатів потового тесту, які, у тому числі, можливі за мальнутриції або за окремих варіантів мутацій гена МВТР [4,6], вирішено провести розширене молекулярно-генетичне обстеження на МВ (16 поширених мутацій гена МВТР/CFTR та 12 мутацій, характерних для атипичних форм МВ, у т.ч. непрохідності/відсутності сім'явидних протоків). Дане дослідження крові на виявлення мутацій гена МВТР/CFTR виконане методом полімеразної ланцюгової реакції; реферативна послідовність NM_000492.3. Результат: виявлено мутацію F508del (с.1521_1523delCTT) у гомозиготному стані.

Пацієнт перебував в КМУ ОДКЛ м. Чернівці 28 ліжко-днів. Заключний клінічний діагноз: «Муковісцидоз (генотип відповідно до HGVS (NM_000492.3): с.[1521_1523delCTT]; [1521_1523delCTT]), змішана легенево-кишкова форма з панкреатичною недостатністю, важкий пере-

біг. Позагоспітальна вогнищево-зливна пневмонія нижньої частки лівої легені, гострий перебіг, IV ступеня тяжкості, ускладнена токсикозом та ДН II ступеня. Хронічний гнійний ендобронхіт. Фіброз легень. Хронічна колонізація *Ps. aeruginosae*. Хронічний гнійно-поліпозний пансинусит, стадія загострення. Затримка фізичного розвитку, значний дефіцит маси тіла».

Хворий отримував лікування в стаціонарі: цефтріаксон довенно — 4 доби, цефтазидим довенно — 15 днів, амікацин довенно — 12 днів. Левофлоксацин по 250 мг двічі на день орально — 10 днів. Амброксол довенно — 6 днів. Орально 7% NaCl — 10 мл на добу. Інгаляційна терапія (доставка ліків через небулайзер): салбутамол 125 мкг, будесонід 500 мкг, тобраміцин 40 мг, пульмозим 2,5 мг — 12 днів. Санація носа: промивання носових ходів теплим розчином 0,9% NaCl та сульфацил натрію назально чотири рази на день — 12 днів. Мометазон-спрей назальний двічі на день по 1 впорскуванню у кожний носовий хід — 21 день.

Панкреатин (креон) від 100 000 Од/на добу до 10 000 Од/кг на добу — при виписці. Урсодезоксіолева кислота від 10 мг/на добу до 30 мг/на добу — при виписці, субалін — орально. Препарати кальцію 1 г на добу, комплекс вітамінів А та Е, вітамін Д3 (2000 МО на добу) — орально.

Слід зазначити, що при повторному проведенні потового тесту, на тлі застосування високих доз панкреатину та на тлі клініко-параклінічного зменшення симптомів мальабсорбції, хлориди поту становили 110 ммоль/л в 300 мг поту (норма — до 40 ммоль/л).

Рекомендації щодо амбулаторного менеджменту хвороби: постійна інгаляційна терапія на небулайзері: пульмозим 2,5 мг або 7% розчин NaCl, а також поліміксин (коломіцин) по 1 мл двічі на день — курсами (4 тижні прийом, 4 тижні — перерва). Інгаляційно «серетид-евохалер» 25/50 мкг на 1 вдих (25 мкг салметеролу та 50 мкг флютиказону пропіонату): по 1 вдиху двічі на день — курсом 3 місяці.

Левофлоксацин по 250 мг двічі на день орально — до 1 місяця. Азитроміцин 250 мг один раз на день — 10 днів, потім по 1 таб. — двічі на тиждень — постійно. Мометазон-спрей назальний двічі на день по 1 впорскуванню у кожен носовий хід — курсом до 3 місяців.

Панкреатин (креон) 10 000 Од/кг на добу з їжею постійно під контролем копрограми. Урсофальк (урсодезоксіолева кислота)

30 мг/на добу, 7% розчин NaCl — 10 мл на добу, препарати кальцію — 1 г на добу, комплекс вітамінів А та Е, вітамін Д₃ (2000 МО на добу) — орально.

Обговорення

Прогрес у вивченні молекулярно-генетичних основ МВ дозволяє з'ясувати значний фенотиповий поліморфізм проявів та перебігу даного спадкового захворювання: від атипової хронічної гіпоелектролітемії (синдром псевдо-Бартера) та безпліддя у чоловіків до класичної змішаної (легенево-кишкової) форми МВ. При типовій змішаній формі МВ характерним є виявлення у дитини з перших років життя комбінації ознак ураження системи травлення (насамперед маркерів панкреатичної недостатності), затримки фізичного розвитку з респіраторною симптоматикою (повторні епізоди пневмонії з/без бронхообструктивного синдрому; рецидивний гнійний синусит та/або поліпи носа) [1,3,5].

Слід пам'ятати, що у хворих на МВ можуть бути інші варіанти маніфестації та проявів захворювання залежно від віку. Маніфестацією МВ у перші дні життя може бути меконіальний ілеус (від 5% до 20% випадків «класичного» МВ) [1,4]. У дітей дошкільного віку першими ознаками МВ можуть бути: стійкий кашель з виділенням гнійного мокротиння чи без нього; діагностично нез'ясована рецидивна або хронічна задишка; відставання у фізичному розвитку; випадіння прямої кишки або інвагінація; хронічна діарея; симптом «барабаних паличок»; кристали солі на шкірі; гіпотонічна дегідратація; гіпоелектролітемія та метаболічний алкалоз; гепатомегалія або діагностично нез'ясоване порушення функції печінки. У дітей шкільного віку необхідно звернути увагу на наступні ознаки, патологічні стани, які можуть виявитися симптомами МВ: хронічні респіраторні симптоми нез'ясованої етіології; *Pseudomonas aeruginosa* у мокротинні; хронічний синусит; назальний поліпоз; бронхоектази; симптом «барабаних паличок»; хронічна діарея; дистальний інтестинальний обструктивний синдром; панкреатит; випадіння прямої кишки; цукровий діабет у поєднанні з респіраторними симптомами; гепатомегалія; захворювання печінки нез'ясованої етіології.

Мутації гена МВТР поділяють на класи залежно від типу первинного пошкодження та важкості перебігу клінічних ознак захворювання (табл.) [5].

Таблиця

Класифікація мутацій МВТР за важкістю фенотипових проявів (Kerem, 1996)

Важкі	Легкі	Варіабельна важкість
F508	R117H	G85E
G542X	3849+10kbC->T	R334W
G551D	R 374P	5T
R553X	T338I	
W128 2X	G551S	
N1303K		
1677delTA		
621+1G-A		
1717-1G-A		

Таким чином, почасти генотип хворих на МВ зумовлює не тільки термін дебюту перших проявів, характер та комбінацію клінічних ознак, але й важкість перебігу захворювання та прогноз. У низці робіт показано, що найбільш важка і рання маніфестація спостерігається у хворих гомозигот по *F508del* (*F508Δ*) [4,7].

Слід зазначити, що хворі гомозиготи по відсутності *F508Δ* — відрізняються найбільшим клінічним поліморфізмом, тобто поряд з важкими формами, ранньою маніфестацією і раннім несприятливим результатом спостерігаються відносно сприятливі форми хвороби, які діагностуються у старшому дитячому та підлітковому віці [5].

Наведений клінічний випадок демонструє некласичний дебют муковісцидозу у хворого з мутацією *F508del* у гомозиготному стані. Водночас даний випадок нагадує лікарям про нестандартні, незвичайні прояви маніфестації МВ. У випадку з пацієнтом М. такими проявами були: стійкий кашель з виділенням гнійного мокротиння і без нього; відставання у фізичному розвитку з дефіцитом маси тіла, рецидивні гнійні синусити та поліпоз носа, захворювання печінки нез'ясованої етіології.

Висновки

Особливістю даного клінічного випадку можна вважати стерто-відстрочений характер клінічних проявів ураження дихальної системи та зовнішньосекреторної функції підшлункової залози за класичної (*F508del*) мутації гена МВТР, яка зазвичай супроводжується важким перебігом захворювання. Унаслідок цього верифікація діагнозу відбулася у більш пізньому віці, що повинно мотивувати лікарів до проведення генетичного обстеження навіть за мінімальних/поодиноких симптомів захворювання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аряев МЛ, Кононенко НА, Старець ОО, Циунчик ЮГ, Шаповалов ОГ, Ліман ОГ та ін. (2002). Диагностика, лікування та профілактика муковисцидоз (Методичні рекомендації). <http://www.ibis-birthdefects.org/start/ukrainian/ucysfib2.htm>.
2. Баранов АА, Намазова—Баранова ЛС, Симонова ОИ, Каширская НЮ, Кондратьева ЕИ, Горинова ЮВ и др. (2016). Клинические рекомендации МЗ РФ Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей. www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mv.pdf.
3. Васильева НВ, Аветисян ЛР, Богомолова ТС, Каширская НЮ, Климов НН и др. (2018). Клинические рекомендации МЗ РФ Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-cystic-fibrosis-2018-project.pdf>
4. Капранов НИ, Каширская НЮ. (2014). Муковисцидоз. Москва: Медпрактика-М: 672.
5. Капранов НИ, Шабалова ЛА, Каширская НЮ, Воронкова АЮ, Блистинова ЗА, Лубская ТВ, Осипова ИА, Капранов АН. (2001). Муковисцидоз (Современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. Москва: Медпрактика-М: 76.
6. Heap S, Griffiths P, Elborn S, Harris B, Wayte A, Wallis CE. (2014). Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Investigation of Cystic Fibrosis in the UK 2nd Version. An Evidence Based Guideline. <http://www.acb.org.uk/docs/default-source/committees/scientific/guidelines/acb/sweat-guideline-v2-1.pdf>
7. Mehtaa G, Macek MJ, Mehtaa A (2010). Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *Journal of Cystic Fibrosis*. 9:5—21. doi 10.1016/j.jcf.2010.08.002
8. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA et al. (2013). Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 187 (7): 680a689.

Сведения об авторах:

Безруков Леонид Алексеевич — д.мед.н., проф., проф. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ».

Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660.

Ортеменка Евгения Павловна — к.мед.н., доц., доц. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗУ «Буковинский ГМУ».

Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660.

Сичкарь Инна Борисовна — зав. пульмонологического отделения Областной детской клинической больницы.

Адрес: г. Черновцы, ул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660.

Статья поступила в редакцию 17.09.2018 г.; принята в печать 2.02.2019 г.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. **Персональна** електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою..

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.