

Т. Н. Войтович, В. И. Бобровничай,  
А. Г. Чистый

## МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ. СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*В статье приводятся данные по частоте муковисцидоза в Республике Беларусь в сравнении с другими странами; количеству детей, переживших 18-летний возраст, и продолжительность их жизни при муковисцидозе в настоящее время. Дается характеристика особенностей и течения муковисцидоза у детей на современном этапе. Рассматривается генетический профиль муковисцидоза и описывается его течение при наиболее частой мутации трансгенного мембранного регулятора муковисцидоза (ТМРМ), оценивается характер микробного пейзажа с выделением доминантных возбудителей и их чувствительность к антибиотикам, в том числе и мукоидных форм *Ps.aeruginosa*, особое внимание уделено подходам к комплексному лечению муковисцидоза и новым перспективным направлениям в патогенетическом лечении муковисцидоза. Даются примеры формулировки диагноза с выделением основного диагноза, осложнений и сопутствующих заболеваний.*

**Ключевые слова:** *муковисцидоз, дети, клинические особенности, микробный пейзаж, генетический профиль, чувствительность к антибиотикам, лечение, формулировка диагноза.*

*T. N. Voitovich, V. I. Bobrovnichy, A. G. Chisty*

## **CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN. MODERN FEATURES OF THE CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT**

*In the article provides data on the frequency of cystic fibrosis in Belarus in comparison with other countries; the number of children who have survived 18 years of age and their duration of life with cystic fibrosis at the present time. The characteristics of the features and course of cystic fibrosis in children at the present stage are given. The genetic profile of cystic fibrosis is considered and its course is described in the most frequent mutation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), is evaluated the character of the microbial landscape with the release of dominant pathogens and their sensitivity to antibiotics, including mucoid forms of *Ps.aeruginosa*, special attention is paid to approaches to the complex treatment of cystic fibrosis and new promising directions in the pathogenetic treatment of cystic fibrosis. In the article gives examples of the diagnosis formulation with the main diagnosis, complications and comorbidities diseases.*

**Key words:** *cystic fibrosis, children, clinical features, microbial landscape, genetic profile, antibiotic sensitivity, treatment, diagnosis formulation.*

**М**уковисцидоз (МВ) или кистофиброз поджелудочной железы одно из наиболее частых наследственных моногенных заболеваний.

Сегодня муковисцидоз представляет собой важную медико-социальную проблему для РБ. В связи со значительными успехами в лечении этого наследственного заболевания продолжительность жизни у части пациентов с муковисцидозом поступательно увеличивается, достигая уже 30–40 лет, что свидетельствует о появлении новой хронической патологии у взрослых, требующей внимания [3].

При этом с ростом продолжительности жизни пациентов с этой рано инвалидизирующей патологией, растут и финансовые затраты государства на обеспечение дорогостоящего лечения, диспансеризацию, реабилитацию и диагностику, что ставит эту патологию в ряд важных социальных и медицинских проблем.

В Республике Беларусь муковисцидоз встречается с частотой 1:8000 новорожденных. При этом частота носительства мутантного гена очень высока. В Европе частота вероятности носительства мутантного гена составляет 1:29, в РБ это 1:45. Чтобы ребенок имел риск развития муковисцидоза – оба родителя должны быть носителями патологического гена. В РБ – частота такой вероятности составляет 1:2025, для сравнения в Европейской части это 1:841, Африке и Азии эти риски низки (4,225 и 8,100 соответственно). То есть муковисцидоз это проблема преимущественного белого населения планеты. На сегодняшний день установлено уже более 2000 мутаций трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (ТМРМ) ответственного за развитие муковисцидоза. При этом самыми частыми мутациями признано 12, на долю которых приходится 75 % обследованных мутантных хромосом.

Ранняя диагностика, своевременное начало лечения и реабилитации во многом определяют течение муковисцидоза в детском возрасте, что непосредственно отражается на характере и развитии заболевания, качестве жизни и ее продолжительности [1].

Так, в различных странах мира больные с муковисцидозом доживают до 40 лет (США, Англия). В нашей стране 18-летний рубеж преодолели уже 33 % больных муковисцидозом, а средняя продолжительность жизни достигла 30 лет и это, учитывая то, что еще 25 лет назад все дети с муковисцидозом не доживали до 3–5 лет, в основном умирая в раннем детском возрасте.

С 1996 года в Республике Беларусь сложилась четкая система оказания медицинской помощи детям с муковисцидозом. Лечебный и диагностический процесс осуществляются в Республиканском центре пульмонологии и муковисцидоза, во всех областных филиалах, в медико-генетическом центре РНПЦ «Мать и дитя», а взрослому населению в РНПЦ «Пульмонологии и туберкулеза», УЗ «9ГКБ», УЗ «Минский консультационно-диагностический центр».

За более чем 20 лет существования такой службы удалось достичь больших успехов в лечении и реабилитации больных с муковисцидозом, что является несомненным достижением детской и взрослой пульмонологической службы.

В г. Минске зарегистрировано и находится под наблюдением 30 детей с муковисцидозом, а в целом по Республике Беларусь – 149 детей и 44 взрослых.

С целью установления количественных и качественных критериев оказания медицинской помощи детям с муковисцидозом и оценки характера и течения муковисцидоза в зависимости от сроков

установления диагноза нами проведен ретроспективный анализ 211 историй болезни пациентов с муковисцидозом, находившихся под наблюдением Республиканского пульмонологического центра пульмонологии и муковисцидоза за все годы его существования.

Как установлено, большинство детей были госпитализированы (77,7 %) в тяжелом состоянии (I группа), и только 1/3 (22,3 %) поступили в состоянии средней степени тяжести (II группа). Обращает на себя внимание то, что дети, поступившие в тяжелом состоянии, госпитализированы для лечения обострений, что отразилось и на продолжительности пребывания на стационарном лечении ( $14.08 \pm 1,4$ ). Плановая госпитализация для профилактического лечения чаще наблюдалась у пациентов со среднетяжелым течением болезни. При этом число госпитализаций в год у детей I группы составило  $1,94 \pm 0,54$  и  $2,08 \pm 0,36$  у II группы. Таким образом, сроки, рекомендованные для количества госпитализаций больных с муковисцидозом для профилактического лечения (4 раза в год) не выдерживаются, так как большинство больных получают его на дому либо в силу психологических особенностей, нарастающих с возрастом и тяжестью болезни, отказываются от госпитализации и поэтому поступают для лечения в период тяжелого обострения, при отсутствии эффекта от лечения в амбулаторных условиях. При этом в Минске количество госпитализаций было еще меньше, чем в среднем по РБ (в возрасте от 1–6 лет –  $1,25 \pm 0,47$ , 6–12 лет –  $1,4 \pm 0,5$  раз в год и среди детей 13–18 лет –  $1,5 \pm 0,5$  в год), что негативно сказывается на течении основного заболевания и не позволяет своевременно корректировать терапию.

По результатам генетического тестирования установлено, что самая частая мутация TMRM-ΔF 508del регистрировалась у 2/3 (71,4 %) пациентов. В России она встречается в 51,9 %, Северной Европе и Америке в 70–85 %. Мутация CFTR del 2,3/2,1 выявлялась у 6,1 % пациентов и в 22,5 % тип мутаций не был установлен. Так как только с 2019 года в Республике Беларусь возобновлен неонатальный скрининг, поэтому лишь у 22,5 % детей диагноз муковисцидоз был выставлен у детей с первых дней жизни, родившихся с признаками интестинальной обструкции, потребовавшей оперативного вмешательства. Характер течения заболевания у этих детей отличался тяжелым течением с первых месяцев жизни. В целом по группе детей 1 года жизни с рано установленным диагнозом в клинической картине доминировал стойкий сухой кашель (100 %), жидкий, зловонный, обильный стул (100 %), в 48,9 % случаев отмечалось выделение капель жира из анального отверстия. Отставание в физическом развитии (при хорошем аппетите) в виде замедления в помесечной

прибавке массы тела отмечалось у всех пациентов, родившихся с меконияльным илеусом и отсутствовало у остальной части детей (75,5 %). В 100 % случаев отмечался соленый пот. Кашель отличался малопродуктивностью (100 %), иногда имел коклюшеподобный характер (6,1 %), 24,5 % перенесли на 1 году острый бронхит и пневмонию. При рентгенологическом обследовании у всех детей отмечались уплотнения стенок бронхов [2].

Таким образом, у детей первого года жизни с рано установленным диагнозом «муковисцидоз» характерным является отсутствие значительного отставания в физическом развитии (за исключением больных у которых муковисцидоз дебютировал с интестинальной обструкцией), респираторный синдром, жирный характер стула, хороший аппетит и «соленый» пот.

При установлении диагноза «муковисцидоз» после первого года жизни характерными признаками являлись уже четкое отставания в физическом развитии, нарастающий респираторный синдром и статорея.

Причиной установления диагноза в дошкольном возрасте, как правило, является либо «мягкая» мутация, либо ошибка врача-педиатра при установлении диагноза, что приводит к запоздалому началу лечения. Так диагноз «муковисцидоз» был выставлен у 14,3 % детей в дошкольном возрасте (2–5 лет), когда признаки заболевания были уже выражены (пневмофиброз, диффузные изменения в печени, недостаточность поджелудочной железы) и основными клиническими симптомами, которые отмечены у этой группы детей были: кашель (100 %), повторные пневмонии, имевшие затяжное течение (8,2 %), типичный характер стула – обильный жидкий, зловонный (100 %), дефицит массы тела (4,1 %). У 8,2 % детей к моменту установления диагноза выявлялась уже картина хронического бронхолегочного заболевания в виде хронического бронхита. Панкреатическая недостаточность, гепатопатии регистрировались у 4,1 %.

У 6,1 % детей диагноз «муковисцидоз» был впервые установлен в школьном возрасте (от 5 до 9 лет). Это было связано либо с невыраженными клиническими проявлениями основного заболевания, либо с поздней его диагностикой. Как правило, у этих пациентов в этом возрасте наблюдалась развернутая картина характерного бронхолегочного заболевания (распространенный пневмофиброз, множественные цилиндрические мешотчатые бронхоэктазы (10,2 %)). У 6,1 % были выражены проявления панкреатической недостаточности, поражения печени в виде гепатопатии. Клинические симптомы, характерные для данной группы детей, включают кашель с гнойной мокротой, обилие мелко- и среднепузырчатых

хрипов в легких, повторные пневмонии, частые бронхиты (> 2 раза в год), измененный характер стула (нейтральный жир +++/++).

В подростковом возрасте диагноз «муковисцидоз» был установлен у 1 ребенка в 14 лет. К моменту позднего выставления диагноза у ребенка был диагностирован распространенный пневмофиброз, множественные бронхоэктазы, панкреатическая недостаточность и цирроз печени. При генетическом исследовании была установлена мутация  $\Delta F508 del$ .

Таким образом, генетический полиморфизм может приводить к значительным фенотипическим проявлениям заболевания от легких, стертых, субклинических до тяжелых, быстро прогрессирующих форм, быстрота развития которых определяется сроками установления диагноза. Так, поздно поставленный диагноз приводит к быстрому развитию необратимых тяжелых изменений в легких и появлению тяжелых осложнений.

Обращает на себя внимание то, что во всех случаях, за исключением детей с меконияльным илеусом (22,5 %) диагноз муковисцидоз был выставлен поздно (в 77,5 %), что привело к поздно начатой терапии и отразилось свое отражение на характере и течения заболевания.

Из осложнений и проявлений основного заболевания у детей с наибольшей частотой встречались: диффузные изменения печени (89,8 %), хронический синусит (61,2), назальный поллиноз (48,9 %), хронический гепатит (42,86 %), цирроз печени (16,3 %), ГЭРБ (16,33 %), признаки портальной гипертензии (8,2 %), хроническое легочное сердце (4,1 %), легочная гипертензия (10,2 %), выпадение прямой кишки (22,5 %), сахарный диабет (4,1 %).

Этиологически значимым при муковисцидозе является носительство таких патогенов как *Psaeruginosa*, *Vseracia*, *Staureus*, *Stmaltophilia*, *Hinfluenzae*. Эти микроорганизмы при хроническом носительстве определяют быстроту развития патологического процесса, его распространение, что сказывается на прогрессировании процесса в легочной ткани [4].

Известно, что хроническая синегнойная инфекция приводит к распространенному и глубокому поражению легочной ткани, а с присоединением *Vseracia* продолжительность жизни вообще сокращается до 6 лет.

Спектр бактериальных патогенов у наших больных остается стабильным на протяжении многих лет. В мокроте пациентов с муковисцидозом по-прежнему ведущую позицию по частоте встречаемости занимает *Psaeruginosa* и *Staureus* и их сочетание с другими патогенами, роль которых возрастает в последние годы (*Vseracia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* и др.)

По нашим данным у 63,3 % детей из мокроты были выделены 2 возбудителя, у 24,5 % – 3, у 6,1 % – 4 возбудителя (6,1 %) и у 6,1 % – 5 микроорганизмов. При этом у 35,5 % пациентов были выделены мукоидные формы *Psaeruginosa*. Острое носительство бактериальных патогенов *Staureus* и *Psaeruginosa* выявлено у 36,7 % и 38,8 % соответственно, и у 32,7 % детей выявлено хроническое носительство *Staureus* и 34,7 % – синегнойной палочки. *Vseracia* выделялась в 8,2 % детей, причем в 2 % – это было сочетание с *Psaeruginosa* и 2 % с *Staureus*, что проявлялось в частых обострениях, прогрессировании бронхолегочного процесса и быстрому развитию осложнений. Если в начале тысячелетия (2000–2005 гг.) пульмонологи отмечали только эпизодическое появление в микробном пейзаже *Stenotrophomonas maltophilia*, резистентного ко всем АБ, то среди наших пациентов этот возбудитель уже выделялся у 4,1 % пациентов, причем у 1 ребенка уже в первые 3–4 месяца жизни.

Помимо основных возбудителей встречались и такие как *Achromobacter xylosoxidans* (34,7 %) и *Ralstonia pickettii* (4,1 %).

Эффективность лечения больных муковисцидозом во многом определяется чувствительностью микробной флоры к антибиотикам. Установлено, что все штаммы (100 %) *Psaeruginosa* были чувствительными к полимиксину В, 87,2 % – к амикацину, 80,9 % – к тобрамицину и 89,4 % – к цiproфлоксацину.

Мукоидные формы синегнойной палочки были чаще резистентны к тобрамицину 36,4 % и цiproфлоксацину 27,3 %, против 13,9 % и 2,8 % соответственно у немуккоидных штаммов.

В отношении *Staureus* наибольшую активность проявили ванкомицин, левофлоксацин и тобрамицин. Высокую резистентность *Saureus* у больных с муковисцидозом проявляет в отношении амоксициллин/клавуланата (75,6 %). Особое внимание заслуживает установление резистентности штаммов *Achromobacter xylosoxidans* к амикацину (88,2 %), левофлоксацину (58,8 %) и тобрамицину (70,6 %). Сохраняется высокая чувствительность этих штаммов к полимиксину В (100 %) и пиперациллину (100 %). А штаммы *Vseracia* характеризуются 100 % устойчивостью к цефепину и цефтазидиму, но сохраняли 100 % чувствительность к левофлоксацину, меропинему, пиперациллину, триметоприму и полимиксину В.

Таким образом, полученные данные позволят оптимизировать антибактериальное лечение муковисцидоза и получить адекватный терапевтический ответ на проводимую терапию обострений заболевания. К антибиотикам с наибольшей частотой, применяемым в терапии муковисцидоза, относятся полимиксин В, тобрамицин, пиперациллин, цiproфлоксацин,

левофлоксацин, амикацин, ванкомицин, имипинем, меропинем.

Учитывая, что у больных муковисцидозом в микробном пейзаже мокроты определяется 2–3 и более сочетаний патогенов, в лечении применяется обычно комбинация АБ. Так, у наших пациентов в 75,5 % применялось назначение 2 АБ, в 16,3 % – трех и лишь 8,2 % – использовался 1 АБ препарат широкого спектра действия.

Обострение воспалительного процесса в легких у больных муковисцидозом, учитывая полиорганность поражения, предусматривает комплексный подход к лечению, включающий: диету, богатую белками, без ограничения жиров, с дополнительным введением соли 1–5 г; адекватную антибактериальную терапию с учетом выделяемой флоры, формы носительства и чувствительности к антибиотикам; муколитическую терапию; ферментную терапию (креон 10–20 тыс.); ингаляционную терапию, витаминотерапию (А, D, E, K), кинезиотерапию, ЛФК, назначение гепатопротекторов (*урсодезоксихолевая кислота*) и нефропротекторов, а также коррекцию сопутствующей патологии [5].

Лечение больных муковисцидозом проводится постоянно в течение всей жизни. В домашних условиях такие дети требуют постоянного ухода, бесперебойного снабжения необходимыми медикаментами для антибактериальной заместительной, симптоматической и протекторной терапии, а так же медицинской аппаратурой для домашнего пользования. Их родители должны быть обучены методам физиотерапии и контроля за эффективностью реабилитации.

Примеры клинического диагноза, выставяемого больным с муковисцидозом:

Пример 1. *Основной диагноз:* Кистозный фиброз F508 del поджелудочной железы, смешанная форма (муковисцидоз E.84.0), генотип ΔF 508 del. Хронический бронхит, ДН<sub>0</sub>. Хроническая панкреатическая недостаточность.

*Осложнения:* отставание в физическом развитии.

Пример 2. *Основной диагноз:* Муковисцидоз смешанная форма (генотип F 508 del/F 508 del), хронический диффузный бронхит. Распространенные цилиндрические бронхоэктазы в обоих легких. Обострение бронхо-легочного процесса по бронхитическому типу, ДН<sub>2</sub>. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая степень тяжести. Билиарный цирроз печени, IIIст.

*Осложнения:* Дуоденогастральный рефлюкс. Нарушения толерантности к глюкозе. Хронический пансинусит, назальный полипоз.

Пример 3. *Основной диагноз:* муковисцидоз, смешанная форма (генотип F508del/ F508del). Вторичный хронический обструктивный бронхит, ремиссия.

Эндокринная недостаточность поджелудочной железы (код по МК Б-10-E84).

*Осложнения:* хронический запор, выпадение прямой кишки, сахарный диабет.

*Сопутствующие заболевания:*

Пример 4. *Основной диагноз:* муковисцидоз, смешанная форма (генотип F508del/ F508del). Вторичный хронический бронхит, обострение тяжелой степени. Множественные бронхоэктазы (мешотчатые в I–III и VIII сегментах слева). Хроническая синегнойная инфекция. Эндокринная недостаточность поджелудочной железы. Билиарный цирроз печени III степени (код по МК Б-10-E84).

*Осложнения:* вторичная легочная гипертензия (среднее АД – 35 мм рт. ст.) Хроническое легочное сердце. Легочно-сердечная недостаточность II степени. Портальная гипертензия. Кровотечение из расширенных вен пищевода.

*Сопутствующие заболевания:* целиакия.

Таким образом, несмотря на серьезные достижения в лечении детей с муковисцидозом, увеличение продолжительности и качества их жизни, это заболевание по-прежнему имеет тяжелое течение и в большинстве случаев неблагоприятный прогноз в будущем.

Сегодня уже разрабатываются новые методы генной терапии, направленные на замещение дефектного гена в клетках дыхательных путей. Наиболее перспективным остается пересадка легких, легких – сердца.

Таким образом, современные методы лечения сегодня концентрируются на процессе замедления прогрессирования заболевания, улучшения клинико-физических показателей и направлены на увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с муковисцидозом.

## Литература

1. Ашерова, И. К., Капранов Н. И. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом // Педиатр. фармакол. – 2012. – № 3. – С. 96–100.
2. Кусова, З. А. Эффективность программы массового обследования новорожденных на муковисцидоз: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011.
3. Толстова, В. Д., Капранов Н. И. Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3, № 4. – С. 50–55.
4. Национальный консенсус по муковисцидозу. Раздел «Антимикробная терапия». Педиатрия имени Г. Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 107–122.
5. Smyth, R., Bell S. C., Wojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P. A. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines // J. Cyst. Fibrosis. – 2014. – Vol. 13. – P. S23–S42.

Поступила 27.02.2020 г.