

С. І. Ільченко

Клініко-мікробіологічні особливості перебігу муковісцидозу у дітей великого промислового міста

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: муковісцидоз, діти, підлітки, прогноз, антибіотикорезистентність.

З метою визначення сучасних клініко-мікробіологічних особливостей перебігу муковісцидозу у дітей та підлітків проаналізували статистичні дані щодо поширення муковісцидозу серед цього контингенту пацієнтів у м. Дніпропетровську за останні п'ять років. Вивчили клініко-амнестичні та мікробіологічні дані 35 хворих, використовуючи рентгенологічні, сонографічні, спірометричні мікробіологічні дослідження. Уточнили структуру захворювання за клінічними формами та мікробіоценозом дихальних шляхів. Встановили фактори, що знижують якість життя пацієнтів та є причиною несприятливого прогнозу перебігу захворювання, зокрема порушення нутритивного статусу та наявності в харкотинні неферментуючих грамнегативних патогенів із високою резистентністю до антибактеріальних засобів. Це свідчить про необхідність більш ретельного підбору терапії, бо діти з ідентифікованою резистентною мікрофлорою дихальних шляхів мають підвищений ризик важкого та ускладненого перебігу муковісцидозу.

Клинико-микробиологические особенности течения муковисцидоза у детей большого промышленного города

С. И. Ильченко

С целью определения современных клинико-микробиологических особенностей течения муковисцидоза проанализированы статистические данные по распространенности муковисцидоза среди данного контингента пациентов в г. Днепропетровске за последние пять лет. Изучены клинико-амнестические и микробиологические данные 35 больных с использованием рентгенологических, сонографических, спирометрических, микробиологических исследований. Уточнена структура заболевания по клиническим формам и микробиоценозом дыхательных путей. Установлены факторы, снижающие качество жизни пациентов и определяющие неблагоприятный прогноз течения заболевания, в частности нарушения нутритивного статуса и наличия в мокроте неферментирующих грамотрицательных бактерий с высокой резистентностью к антибактериальным средствам. Это свидетельствует о необходимости более тщательного подбора терапии, потому что дети с идентифицированной резистентной микрофлорой дыхательных путей имеют повышенный риск тяжелого и осложненного течения муковисцидоза.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, подростки, прогноз, антибиотикорезистентность.*Патология.* – 2014. – №3 (32). – С. 73–77

Clinical and microbiological peculiarities of mucoviscidosis course in children of big industrial city

S. I. Ilchenko

Aim. Statistical data about the prevalence of cystic fibrosis in children and adolescents in Dnipropetrovsk for last 5 years were analyzed to determine the clinical and microbiological peculiarities of cystic fibrosis.

Methods and results. Analysis of the clinical and microbiological data of 35 patients using clinical and medical history, an assessment of physical development, radiological, sonographic, spirometric, microbiological examinations was studied. The structure of the disease according to the clinical forms and respiratory tract microbiota was specified. Factors reducing the quality of life of patients and causing unfavorable prognosis of the disease, including violations of nutritional status and the presence of sputum gram negative pathogens with high resistance to antibacterial agents were studied.

Conclusion. This demonstrates the necessity of more careful selection of therapy because children with identified resistant respiratory tract microbiota are at increased risk of severe and complicated course of CF.

Key words: Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Prognosis, Antibiotic Resistance.*Pathologia.* 2014; №3 (32): 73–77

Муковісцидоз (МВ) – найбільш часта спадкова патологія представників білої раси. Характеризується мультисистемним ураженням, котре зумовлене мутацією гена МВТР (муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності), який викликає порушення транспорту іонів хлору, натрію і бікарбонатів в епітеліальних клітинах, що призводить до прогресуючого пошкодження екзокринних залоз життєво важливих органів. Порушення гідратації секретів екзокринних залоз змінює їхні реологічні властивості, робить їх в'язкими, викликаючи обструкцію вивідних протоків, а це пояснює більшість патологічних процесів, що лежать

в основі патогенезу захворювання. МВТР поширений в організмі (легені, слинні залози, підшлункова залоза, печінка, вивідні протоки потових залоз, репродуктивний тракт), що робить зрозумілими мультисистемні ураження органів при МВ [1,4,5,7,8]. Прогноз захворювання завжди серйозний.

Нині відбулись принципові зміни в розумінні природи хвороби на клітинному і молекулярно-генетичному рівні, розширений спектр діагностичних можливостей (зокрема ідентифікації маловідомих раніше штамів бактерій). Не виключено, що згодом число дорослих пацієнтів у більшості розвинутих країн перевищить число дітей.

Клінічний поліморфізм МВ пояснюється комплексом взаємодіючих факторів: МВТР-генотипу, генів-модифікаторів, зовнішньосередовищними впливами (у тому числі мікробіоценозу дихальних шляхів) і терапії. Дослідження клінічних проявів у хворих на МВ показало більш важкий перебіг захворювання, ранню маніфестацію легеневи́х проявів із раннім інфікуванням *P. aeruginosa*, наявність резистентних до антибіотиків мікробних штамів, зниження нутритивного статусу й ураження печінки у хворих, гомозиготних по мутації F508 del, у порівнянні з іншими мутаціями. У хворих із генотипом F508 del/CFTRdele2,3 (21kb) діагноз МВ встановлювали в більш ранні строки, що свідчить про ранню маніфестацію як прояв із боку шлунково-кишкового і боку легень, ранне пониження показників функції зовнішнього дихання (ФЗД). Ураження печінки, меконеальний ілеус, синдром дистальної інстетинальної обструкції спостерігали в цих хворих частіше, ніж у пацієнтів з іншими генотипами, хоча ці відмінності і не досягали рівня вірогідної значущості [1,3].

Класичний муковісцидоз характеризується прогресуванням бронхолегеневи́х змін, панкреативною дисфункцією, збільшенням концентрації хлоридів поту та чоловічим безпліддям. До 20% новонароджених із МВ мають меконіальний ілеус. Інші діагностують з іншими проявами, починаючи від періоду новонародження і до дорослого стану.

Найчастіше захворювання у дітей раннього віку перебігає під видом пневмонії, тривалих бронхітів і диспепсійних явищ із високою летальністю, у дітей дошкільного і шкільного віку – за типом хронічних бронхолегеневи́х процесів чи диспепсичних явищ із вираженими дистрофічними змінами. Важливість ранньої діагностики МВ пов'язана з тим, що рання адекватна терапія покращує перебіг і прогноз захворювання; це дає змогу уникнути розвитку незворотних бронхолегеневи́х уражень. Вчасна корекція порушень шлунково-кишкового тракту запобігає розвитку важкої гіпотрофії; правильний ранній діагноз МВ – це можливість уникнути непотрібних, обтяжуючих, діагностичних і терапевтичних заходів, які дорого коштують; вчасне залучення батьків до лікувально-реабілітаційного процесу суттєво впливає на якість життя цього контингенту хворих, раннє вирішення проблеми пренатальної діагностики спонукає до так званої первинної профілактики МВ, зменшуючи кількість нових хворих.

Дотепер в Україні існує проблема пізньої діагностики МВ, що призводить до складнішого перебігу хвороби, зниження якості та тривалості життя. Великі надії покладаються на втілення неонатального скринінгу за імунореактивним трипсином (ІРТ) у вітчизняних пологових будинках.

Діагностика МВ базується на наявності хронічного бронхолегеневого процесу, кишкового синдрому, позитивного потового тесту, МВ у сибсів. При цьому достатньо поєднання будь-яких двох із цих чотирьох ознак для встановлення діагнозу – муковісцидоз. Нещодавно

розроблені нові критерії діагностики МВ, що включають два діагностичні блоки: 1) один із характерних клінічних симптомів або випадок муковісцидозу в родині, або позитивний результат неонатального іскринінгу за імунореактивним трипсином; 2) підвищена концентрація хлоридів поту (>60 ммоль/л) або дві ідентифіковані мутації, або позитивний тест із вимірювання різниці назальних потенціалів (у межах від 40 до 90 mV). Діагноз вважається вірогідним, якщо виявили хоча б по одному критерію із кожного блоку.

Мета роботи

Визначення сучасних вікових аспектів і проблем діагностики МВ, аналіз клініко-мікробіологічного стану хворих дітей і підлітків, які перебувають під активним спостереженням у міському дитячому пульмонологічному центрі м. Дніпропетровська.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано дані міських статистичних звітів щодо поширеності і захворюваності на МВ за останні 5 років. Проаналізовані клініко-амнестичні дані (вік, основні критерії встановлення діагнозу, властивості перебігу захворювання), здійснене оцінювання фізичного розвитку хворих на муковісцидоз, висновків рентгенологічних, сонографічних, спірометричних, лабораторних досліджень (зокрема потових проб, ДНК-діагностики, бактеріологічного дослідження харкотиння), обсяг і тривалість антибактеріальної та замісної терапії.

Результати та їх обговорення

Поширеність та захворюваність на МВ зросли з 0,27% у 2009 до 0,31% у 2013 р. та з 0,02% до 0,035% відповідно. Особливо тенденції до зростання відзначаємо у групі підлітків, де поширеність зросла з 0,28% у 2009 до 0,57% у 2013 р., а захворюваність – з 0,03% до 0,07% відповідно.

Генетичне підтвердження діагнозу було в 14,6% випадків серед дитячого населення і жодного – в підлітковому віці.

Основну клінічну групу становили 35 дітей у віці від 5 місяців до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в міському дитячому кардіо-пульмонологічному відділенні Дніпропетровської клінічної лікарні №2. Дітей за віком поділили на групи: I – до 3-х років (2 дитини – 5,7%), II – 4–6 років (6 – 17,1%), III – 7–14 років (17 – 48,6%), IV – 15–18 років (10 – 28,6%). Поділ хворих за статтю показав перевагу хлопчиків – 25 (71,4%).

Діагноз МВ базувався на ретельному зборі анамнезу, у тому числі сімейного, особливостях клінічного перебігу хвороби, даних рентгенографії, результатах потового тесту і (або) генетичного дослідження. Значення хлоридів поту коливались від 50 ммоль/л до 120 ммоль/л (92,3±1,76 ммоль/л). Серед хворих позитивний тест був у 94,3% хворих, в інших – межові цифри. Лише 9 (25,7%) пацієнтам здійснили генетичне обстеження (в медико-генетичному центрі м. Львова). Найбільш поширеною мутацією була F508 del і становила 77,8% (7

дітей у гомозиготному стані F508 del/ F508 del), у решти пацієнтів – у компаундному стані з іншими мутаціями. Відсутність генотипування зумовлене відмовою батьків хворих дітей від дослідження. Аналіз причин відмови засвідчив: в 61% випадків основою була висока вартість дослідження, у 25% – небажання мати інформацію, в 14% – релігійні переконання батьків.

Верифікація діагнозу у групі хворих варіює від народження до 15 років, процентне співвідношення наведено на *рис. 1*. Виявилось, що піком верифікації захворювання є вік 4–5 років, коли вже мали місце яскраві клінічні прояви симптомів хвороби.

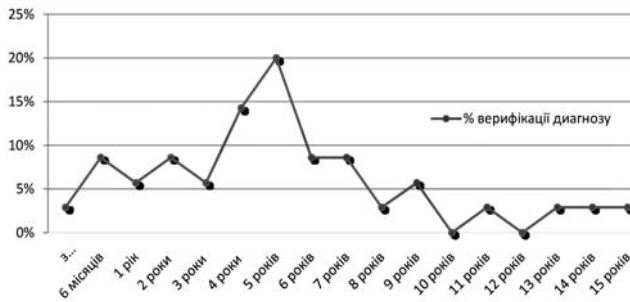


Рис. 1. Вікові особливості верифікації діагнозу в дітей, які хворі на МВ.

Аналіз анамнестичних даних виявив обтяжену спадковість із бронхолегеневою патологією в 48,7% випадків, частіше по лінії батька, в 6,1% – по лінії матері, із хронічного панкреатиту та хронічної панкреатичної недостатності по чоловічій лінії – в 5,7% випадків, сімейна захворюваність МВ (5,7%), летальність попередніх дітей у родині в ранньому віці (мертвонародженість, тяжка пневмонія, меконіальний ілеус) – 20%; респіраторні захворювання, у тому числі пневмонія в ранньому віці (20%), часті обструктивні бронхіти, затяжні пневмонії (71,4%), порушення з боку ШКТ із раннього віку зареєстровано в 11,4% випадків, гепатит В – у 2,8%, поліпектомія – 2,8%, аденомотія – 5,7%.

Низька маса тіла при народженні зафіксована у 34,1% дітей, яких обстежили, кількість недоношених становила майже 20%, раннє переведення на штучне вигодовування – у кожній третій дитині. Частота загострень МВ за рік становила $4,21 \pm 1,3$, середній стаж захворювання – $10,29 \pm 4,1$. Аналіз клінічного перебігу МВ дав можливість визначити поділ хворих за ступенем важкості: легкий – 20% (7 дітей), середній – 42,8% (15 дітей), важкий – 37,2% (13 дітей). Переважала змішана форма захворювання – 88,6% (31 дитина), кишкова – 2,8% (1 дитина) і легенева – 8,6% (3 дитини).

Здійснили аналіз клінічних симптомів, з яких починалось захворювання. Крім класичних респіраторних симптомів, ознак мальабсорбції та асоційованого статусу визначили низку інших клінічних проявів: у 2,9% випадків мала місце маніфестація з симптомів хронічного поліпозного риносинуситу, у 8,6% дітей першою ознакою панкреатичної недостатності був пролапс прямої кишки, меконіальний ілеус – в 14,3%, ураження печінки – 5,7%.

Розвиток життєво загрозованих електролітичних порушень, відомих як псевдо-синдром Барттера, що проявляється пониженим рівнем калію, натрію, хлоридів та є характерним для дітей раннього віку, мав місце в одному (2,9%) випадку (*рис.2*).

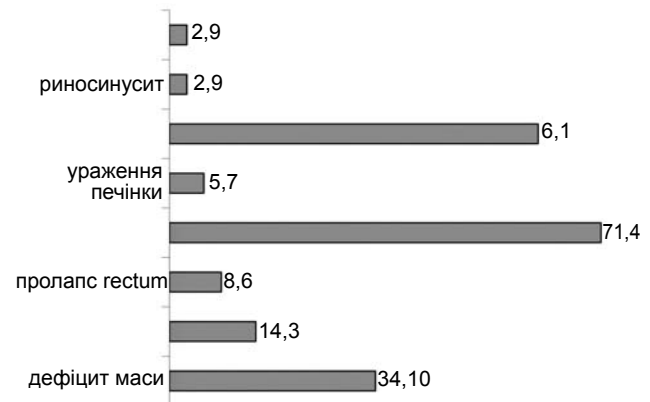


Рис. 2. Клінічні симптоми, з яких маніфестувало захворювання (%).

На підставі аналізу встановили, що на тлі лікування, котре постійно підтримується, корекції харчування та інших лікувальних заходів у наших дітей є проблема порушення фізичного розвитку. Оцінюванню фізичного статусу при МВ надається величезне значення. Зниження темпів росту чи втрата маси – це індикатор несприятливого перебігу захворювання. Чимало авторів виявили тісний зв'язок між тривалістю життя та масою тіла [1,4,8]. Відставання у фізичному розвитку при МВ визначається багатьма факторами. Головними серед них можна вважати хронічну панкреатичну недостатність, яка призводить до постійних енергетичних втрат зі стулом, а також підвищені енергетичні вимоги, котрі зростають ще більше з погіршенням легеневої функції. Недостатність харчування несприятливо позначається на перебігу бронхолегеневого процесу. Недоїдання ослаблює дихальні м'язи, порушує репарацію дихальних шляхів і супроводжується дисфункцією імунної системи.

Антропометричні дані оцінювали за показниками центильних таблиць, масо-ростового співвідношення (індекс Кетле) та індексу маси тіла.

Встановили, що у 88,6% дітей, яких обстежили, була білково-енергетична недостатність: легка – в 14,3% випадків, помірна – у 20%, важка – у 54,3%, лише в 4 пацієнтів (11,4%) її не виявили.

Ступінь білково-енергетичної недостатності корелював зі ступенем порушення функції зовнішнього дихання, був виражений у хворих із тяжким перебігом МВ, із наявністю хронічної синьогнійної інфекції ($p < 0,01$).

Відомо, що тривалість та якість життя хворих на МВ залежить від характеру та ступеня ураження бронхолегеневої системи. У дітей раннього віку зміни у бронхолегеневій системі проявляються у вигляді бронхітів і пневмоній із затяжним перебігом, рецидивуючих обструктивних бронхітів; у дітей дошкільного та шкільного віку – хронічних бронхолегеневих процесів (бронхіти,

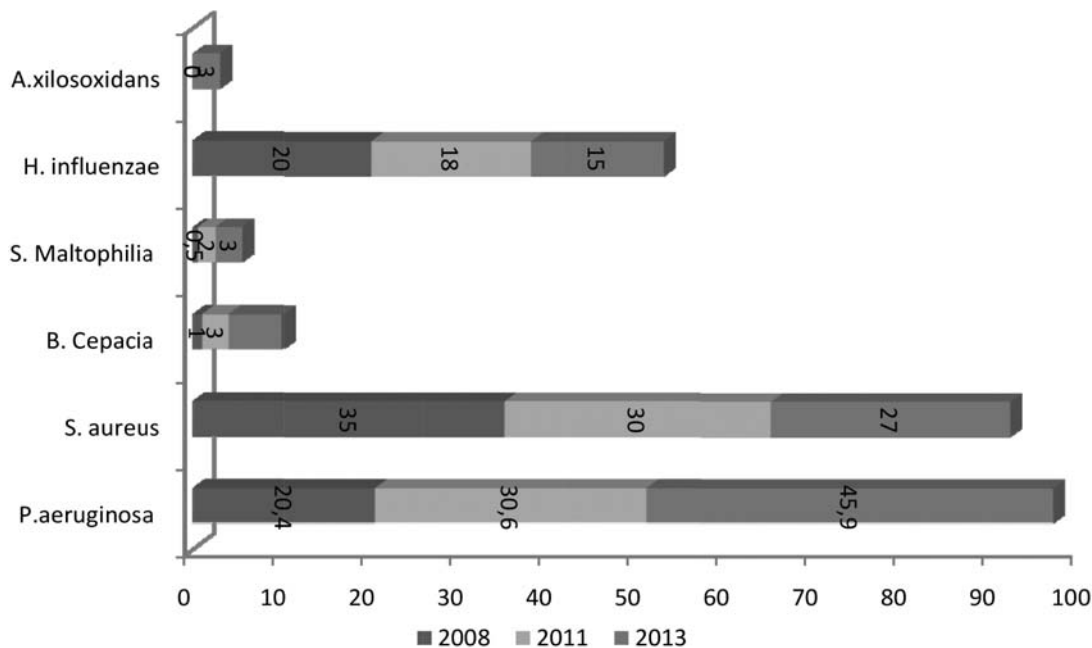


Рис. 3. Динаміка поширення патогенів дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом (м. Дніпропетровськ, 2008–2013 рр.).

Таблиця 1

Приклади спектрів антибактеріальної чутливості В. серасія та S. maltophilia, що були ідентифіковані в харкотинні хворих на МВ

Вид неферментуючої бактерії	Антибіотики						
	TZP	LVX	CTZ	SXT	CLF	MEM	AMC
B. ceracia	R	R	R	S	S	R	R
S. maltophilia	R	R	R	R	S	R	R

Примітки: TZP – piperacilin, LVX – levofloxacin, SXT – sulfamethoxazol/trimetoprim, CLF – chloramphenicol, MEM – meronem, AMC – amikacin.

пневмонії, бронхіальна астма). З віком хронічний процес набуває все частіше риси хронічного бронхіту з обструктивним синдромом.

Характерним синдромом хворих на МВ був кашель у 83,6% дітей, різний за характером, постійний, із виділенням слизової мокроти – в 43,6% випадків та слизово-гнійної – у 21,8%. Рентгенологічні дані свідчать, що зміни мали ознаки бронхіту більшого або меншого ступеня виразності, були пластинчаті ателектази та пневмофіброз, який мали 8,6% хворих із важким перебігом МВ. У 14,3% випадків діагностували виражений емфізематоз.

Дослідження мікробіологічної флори мокроти показало (рис. 3), що найбільш значущими патогенами є S.aureus та P. aeruginosa (27% та 45,9% відповідно). У 28,8% S.aureus виділили в комбінації з P. aeruginosa. За останні роки (рис. 3) спостерігається зменшення частки S. aureus (з 35% до 27%), H. influenzae (з 20% до 15%) при збільшенні поширеності P. aeruginosa (з 20,4% до 45,9%). Це пов'язано, ймовірно, зі збільшенням терміну життя хворих, тривалості хронічного бронхолегеневого запалення та можливості ерадикації деяких патогенів за допомогою сучасної і своєчасної антибактеріальної терапії.

У зв'язку з упровадженням сучасних ідентифікаційних систем значно збільшився процент висіву так званої неферментуючої грамнегативної флори, яскравими представниками якої є В. серасія (5,7%) і S. maltophilia (2,6%). Особливістю цих патогенів є висока резистентність до антибактеріальних засобів. Приклади спектрів антибактеріальної чутливості В. серасія та S. maltophilia, що були ідентифікованими в харкотинні наших хворих на МВ, наведені в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, у цих патогенів чутливість визначена тільки до 1–2 антибіотиків із 7, які досліджували. Відомо, що інфікування В. серасія може не змінювати стабільного стану хворого, може викликати пришвидшену деградацію легеневої функції, погіршення клінічного стану або призвести до серасія-синдрому, що характеризується тяжким перебігом та загрозою для життя хворого.

Висновки

Отже, дотепер у нашій країні є проблеми діагностики МВ у дитячому віці. Це стосується відносно пізньої діагностики захворювання, низької доступності хворих до проведення молекулярно-генетичного дослідження через соціально-економічні причини. Аналіз клінічних

симптомів, з яких починалось захворювання, засвідчив, що, крім класичних респіраторних симптомів, ознак мальабсорбції, існує низка симптомів (наприклад, хронічного поліпозного риносинуситу), які лікарі не пов'язують зі стартом клінічних проявів МВ, а це теж сприяє пізній верифікації діагнозу.

При мікробіологічному дослідженні слід приділяти увагу не тільки наявності самої синьогнійної палички,

котра є критерієм важкості перебігу захворювання, а і неферментуючих грамнегативних патогенів (зокрема *B. cereus* та *S. maltophilia*), особливістю яких є висока резистентність до антибактеріальних засобів, що потребує більш ретельного підбору терапії.

Діти з ідентифікованою резистентною мікрофлорою дихальних шляхів мають підвищений ризик важкого й ускладненого перебігу МВ.

Список літератури

1. Ашерова И.К. Муковисцидоз / И.К. Ашерова, Н.И. Капранов. – М., 2013. – С. 7–105.
2. Генетика бронхолегочных заболеваний / Е.К. Гинтер, Н.И. Капранов, Н.В. Петрова, Н.Ю. Каширская. – М. : Атмосфера, 2010. – Гл. 5. – С. 51–78.
3. Исследование взаимосвязи МВТР-генотипа и клинических проявлений у больных муковисцидозом / Е.Е. Тимковская, Н.В. Петрова, Н.Ю. Каширская и др. // Детская больница. – 2008. – №1. – С. 8–14.
4. Капранов Н.И. Муковисцидоз: современные достижения и актуальные проблемы : методические рекомендации / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская. – М., 2008. – С. 20–46.
5. Bush A. Cysticfibrosis / A. Bush, M. Gotz // Eur.Resp.Mon. – 2006. – Ch. 15. –P. 234–289.
6. Hodson M. Cysticfibrosis / M. Hodson, G. Duncan, A. Bush // Cysticfibrosis. Third edition London: Edward Arnold (Publishers)Ltd. – 2007. – P. 477.
7. Nissim-Rafinia M. Molecular biology of cystic fibrosis:MBTP processing and functions, and classes of mutations. / M. Nissim-Rafinia, B. Kerem, E. Kerem / Cystic fibrosis. Third edition, London: Edward Arnold (Publishers) Ltd. – London : EdwardArnold (Publishers) Ltd., 2007. – P. 49–58.
8. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children / S.S. Wang, L.A. O'Leary, S.C. Simmons, M.J. Khoury // J. Pediatr. – 2002. – Vol. 141. – P. 804–810.

References

1. Asherova, I. K. & Kapranov, N. I. (2013). *Mukoviscidoz [Cysticfibrosis]*. Moscow. [in Russian].
2. Ginter, E. K., Kapranov, N. I, Petrova, N. V., & Kashirskaya, N. Yu. (2010) *Genetika bronkholegichnykh zaboolevanij [Genetics of bronchopulmonary diseases]*. Moscow: Atmosfera. [in Russian].
3. Timkovskaya, E. E., Petrova, N. V., Kashirskaya, N. Yu, Voronkova, A. Y., & Radionovich, A. M. (2008). *Issledovanie vzaimosvyazi MVTR-ganotipa i klinicheskikh proyavlenij u bol'nykh mukoviscidozom [Study the relationship of CFTR-genotip and clinical manifestations in patients with cystic fibrosis]*. *Detskaya bol'nica*, 1, 8–14. [in Russian].
4. Kapranov, N. I., & Kashirskaya, N. Y.(2008). *Mukoviscidoz: sovremennyye dostizheniya i aktual'nye problemy [Cystic fibrosis: recent advances and current problems]*. Moscow. [in Russian].
5. Bush, A., & Gotz, M. (2006) *Cystic fibrosis*.*Eur.Resp. Mon.*,15,234–289.
6. Hodson, M., Duncan, G., & Bush, A. (2007) *Cystic fibrosis. Cystic fibrosis. Third edition* London: Edward Arnold (Publishers).Ltd., 477.
7. Nissim-Rafinia, M., Kerem, B., &Kerem, E. (2007) *Molecular biology of cystic fibrosis:MBTP processing and functions, and classes of mutations*. *Cystic fibrosis. Third edition*, London: Edward Arnold (Publishers) Ltd.
8. Wang, S. S., O'Leary, L. A., Simmons, S. C. & Khoury, M. J. (2002) The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J.Pediatr.*, 141, 804-810. doi: <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2002.129845>.

Відомості про автора:

Ільченко С.І., д. мед. н., доцент, зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», E-mail: ilchenko64@mail.ru.

Надійшла в редакцію 04.11. 2014 р.