

УДК 616.24-002-022.12:616-056.7

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-113-122

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ МУКОВИСЦИДОЗА

Д.А.Шарафутдинова¹, Р.Ф.Гатиятуллин², Д.С.Валеева¹, Е.А.Богомолова², Р.Р.Гафурова², Л.Э.Бурангулова²,
Э.Р.Магафурова¹

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница»,
450106, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008,
г. Уфа, ул. Ленина, 3

РЕЗЮМЕ. Муковисцидоз является аутосомно-рецессивно наследуемым моногенным заболеванием, обусловленным мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR), расположенного в длинном плече 7-й хромосомы (7q31.2), вследствие чего нарушается транспорт ионов натрия и хлора между межклеточной жидкостью и эпителиальными клетками выводных протоков экзокринных желёз. В данной работе представлено описание семейного случая муковисцидоза двух пациенток, наблюдающихся с рождения и являющихся родными сестрами (пациентка А. – 4 года 10 месяцев, пациентка Б. – 1 год 11 месяцев). У обеих пациенток в результате проведения неонатального скрининга и последовательной диагностики муковисцидоза была выявлена наиболее распространённая среди европеоидного населения Российской Федерации мутация DF508/CFTRdele2,3(21kb). Наиболее актуальным вопросом в ведении обеих пациенток является коррекция нутритивного статуса и минимизация обострений хронического бронхолёгочного воспаления. С целью определения стратегии лечения данных пациенток была проведена очная консультация д.м.н., профессором, руководителем научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующей кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института ВО и ДПО ФГБНУ «МГНЦ», экспертом комитета по диагностике и регистру Европейского общества по муковисцидозу, заместителем директора по научной работе НИКИ детства Минздрава МО, г. Москва – Московская область, Кондратьевой Е.И. Особенностью представленных клинических случаев является тот факт, что в одной семье с интервалом в 3 года рождаются девочки с тяжёлым заболеванием, в отношении которого была проведена ранняя диагностика, позволившая замедлить прогрессирование патологии.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, неонатальный скрининг, семейный случай, клинический случай.

FAMILY CASE OF CYSTIC FIBROSIS

D.A.Sharafutdinova¹, R.F.Gatijatullin², D.S.Valeeva¹, E.A.Bogomolova², R.R.Gafurova², L.E.Burangulova²,
E.R.Magafurova¹

¹State budgetary healthcare institution Republican Clinical Children's Hospital of the Republic of Bashkortostan,
98 Stepana Kuvykina Str., Ufa, 450106, Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the
Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Lenina Str., Ufa, 450008, Russian Federation

SUMMARY. Cystic fibrosis is an autosomal recessively inherited monogenic disease caused by a mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, located on the long arm of chromosome 7 (7q31.2). This mutation results in a disruption in the transport of sodium and chloride ions between intercellular fluid and the epithelial cells of the excretory ducts of the exocrine glands. This paper presents the description of a family case of cystic fi-

Контактная информация

Екатерина Александровна Богомолова, студентка 6 курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bogomolva.ekaterina.2000@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Ekaterina A. Bogomolova, 6th year Student of the Pediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Lenina Str., Ufa, 450008, Russian Federation. E-mail: bogomolva.ekaterina.2000@gmail.com

Для цитирования:

Шарафутдинова Д.А., Гатиятуллин Р.Ф., Валеева Д.С., Богомолова Е.А., Гафурова Р.Р., Бурангулова Л.Э., Магафурова Э.Р. Семейный случай муковисцидоза // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.113–122. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-113-122

For citation:

Sharafutdinova D.A., Gatijatullin R.F., Valeeva D.S., Bogomolova E.A., Gafurova R.R., Burangulova L.E., Magafurova E.R. Family case of cystic fibrosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):113–122 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-113-122

brosis involving two patients who have been under observation since birth and are sisters (patient A – 4 years 10 months, patient B – 1 year 11 months). In both patients, neonatal screening and sequential diagnosis of cystic fibrosis identified the DF508/CFTRdele2.3(21kb) mutation, the most prevalent among the Caucasian population in the Russian Federation. The primary concern in managing both patients is the correction of nutritional status and minimization of exacerbations of chronic bronchopulmonary inflammation. To determine the management strategy for these patients, a consultation was held with Dr. E.I. Kondratyeva, a leading cystic fibrosis expert and professor at the MGSC Institute, who serves as the head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis and the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, an expert of the European Society for Cystic Fibrosis Committee on Diagnostics and Registry, and Deputy Chief for Scientific Work of Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region. The peculiarity of the presented clinical cases lies in the fact that within one family, with an interval of 3 years, two girls with severe disease were born. Early diagnosis was performed for both, which has allowed for the slowing down of the pathology's progression.

Key words: children, cystic fibrosis, neonatal screening, family case, clinical case.

Современный этап развития медицинских, медико-биологических и генетических наук характеризуется невероятно важными для клинической практики успехами и прорывами. Полная расшифровка человеческого генома, молекулярно-генетической основы наследственных патологических состояний определяет совершенствование высокотехнологических диагностических, лечебных и профилактических методов в работе с пациентами с тяжелыми заболеваниями, характеризующимися неблагоприятными прогнозами. Актуальность и необходимость максимально ранней диагностики орфанных заболеваний подтверждается изменением отечественного законодательства в области неонатального скрининга, расширившим список исследований с 5-и до 36-и заболеваний [1]. Одним из заболеваний, входящих в перечень неонатального скрининга, является муковисцидоз.

Кистозный фиброз (МКБ-10 E84.0–84.9; МКБ 11 CA25.0–CA25.2) представляет собой моногенное заболевание, наследуемое аутосомно-рецессивно и обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR), расположенного в длинном плече 7-й хромосомы (7q31.2), вследствие чего нарушается транспорт ионов натрия и хлора между межклеточной жидкостью и эпителиальными клетками выводных протоков экзокринных желёз. В результате разнообразных мутаций гена CFTR, являющегося прямым активатором анионного транспорта в билипидной мембране железистых клеток, выделяемый glandулоцитами, секрет становится вязким, дегидрированным из-за задержки и обратной реабсорбции ионов-антагонистов Cl⁻ и Na⁺ [2]. Субнормально функционирующий CFTR приводит к снижению работы мукоцилиарного клиренса и фагоцитарной активности в альвеолах, развитию оксидативного стресса вследствие недостаточной функции антиоксидантного глутатиона, мукостазу в дыхательном тракте, обструкции выводных протоков в поджелудочной железе и последующему аутолизу ткани и др. На настоящий момент в современной научной литературе есть описание более 2000 мутаций гена муковисцидоза, и более 300 из них имеют клиническое значение и клас-

сифицируются по вариации дефекта. Наиболее распространённой мутацией среди представителей европейской части Российской Федерации (РФ) является мутация II класса F508del, характеризующаяся делецией трех нуклеотидов. В результате данной мутации нарушается вторичная и третичная структура белка CFTR, так как в 508 положении отсутствует аминокислота фенилаланин [3].

Согласно открытым официальным данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова» и Российского регистра пациентов с муковисцидозом, частота рождения детей с муковисцидозом в РФ составляет 1:9000 – 1:11000 новорожденных [4]. Главным инструментом ранней диагностики муковисцидоза в отечественной практике является неонатальный скрининг, проводящийся в 4 последовательных этапа:

1) Первый этап является обязательным для всех новорожденных детей, сроки проведения у доношенных составляют 4-5-й день жизни, у недоношенных 7-8-й день. Метод основан на определении уровня иммунореактивного трипсина (ИРТ) в высушенном на фильтровальной бумаге пятне крови. Полученный в родильном доме анализ отправляют в генетическую лабораторию. Нормальные показатели ИРТ не превышают 70 нг/мл;

2) Второй этап диагностики проводится детям, в анализе крови которых на первом этапе обнаружен повышенный уровень ИРТ, и заключается в повторном определении содержания ИРТ в крови строго с 21-го по 28-й день жизни. Нормальный показатель ИРТ составляет менее 40 нг/мл;

3) Третий этап диагностики проводится в региональном генетическом центре и заключается в проведении потовой пробы – определении количества хлоридных ионов в поте, детям, в чьей крови при ретесте обнаружено содержание ИРТ больше порогового. Нормальное содержание хлоридов в поте: по методике Гибсона-Кука не более 40-60 ммоль/л, на аппарате-анализаторе «Nanoduct» фирмы Wescor не более 60 ммоль/л, при положительном результате ребенок наблюдается по месту жительства до проведения консультации в региональном генетическом центре в

возрасте 1 год;

4) Четвертый этап проводится при получении пограничных значений потовой пробы и заключается в ДНК-диагностике (секвенировании) на 20 наиболее распространённых вариантов мутаций муковисцидоза в РФ. Данный этап не является обязательным, зачастую необходим для подбора таргетной терапии [5].

Таким образом, ранняя диагностика муковисцидоза является основой последовательного ведения детей с изучаемым заболеванием для предотвращения необратимых изменений и неблагоприятных исходов. Наиболее информативно и показательно изучение темы муковисцидоза можно реализовать на изучении клинического, семейного случая муковисцидоза.

О пациентах

Под наблюдением специалистов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республиканской клинической детской больницы Республики Башкортостан г. Уфа (ГБУЗ РДКБ г. Уфа) находятся 2 пациентки, являющиеся родными сестрами.

Пациентка А., возраст 4 года 10 месяцев, женский пол, русская, жительница Республики Башкортостан. Ребенок находится под наблюдением специалистов с рождения до настоящего момента. Согласно анамнестическим данным известно, что ребенок от второй беременности, вторых естественных родов на сроке 37 недель. Вес при рождении 2650 гр. К груди приложена в родильном зале, оценка по шкале Апгар – 1 минута – 6 баллов, 5 минута – 7 баллов. Вакцинация БЦЖ в роддоме. Выписка из роддома на 8 сутки под наблюдение участкового педиатра. С 3-х лет ребенок проживает в приемной семье. Мама ребенка лишена родительских прав, на предмет наследственной патологии не обследована.

Анамнез заболевания. Диагностика наследственного заболевания проведена в рамках неонатального скрининга: обнаружен диагностически значимый уровень ИРТ в крови ребенка, равный 254 нг/мл. Ретест крови на определение уровня ИРТ проводился в ГБУЗ Республиканском медико-генетическом центре (РМГЦ) в лаборатории неонатального скрининга, где был установлен следующий результат: 205 нг/мл. Ребенок обследован на хлориды пота двукратно: результат первого теста – 90 ммоль/л, второго – 89 ммоль/л. Проведенная в РМГЦ ДНК-диагностика выявила следующий вариант мутации: delF508/21kb. Ребенок болен с рождения, наблюдалась плохая прибавка веса, кашель с 1 месяца жизни, вздутие живота, жирный стул с непереваренным грудным молоком. Специалистами центра муковисцидоза ГБУЗ РДКБ г. Уфа (отделение пульмонологии) ребенок впервые осмотрен в 1 месяц, где был выставлен диагноз муковисцидоз, смешанная форма, а также назначено лечение, соответствующее действующим клиническим рекомендациям, произведена постановка на учёт по установленной патологии [5].

Ребенок находится под динамическим наблюдением

врачей-специалистов ГБУЗ РДКБ г. Уфа, регулярно во время стационарного лечения в условиях пульмонологического отделения проводятся консультации узких специалистов, лабораторные и инструментальные исследования, коррекция тактики ведения ребенка, последняя госпитализация проведена в сентябре 2023 года.

В ходе регулярных госпитализаций (по обращениям опекуна) и наблюдения специалистами РДКБ установлено:

А) в возрасте 3 лет 5 месяцев по данным ЭхоКГ кардиологом установлен диагноз хроническое легочное сердце в стадии компенсации, ребенок состоит на учете кардиолога по месту жительства. Диагноз хронического риносинусита установлен оториноларингологом;

Б) в возрасте 3 лет 9 месяцев – при УЗИ органов брюшной полости (УЗИ ОБП) обнаружен перегиб желчного пузыря ближе к устью (размер - 52x19 мм);

В) в возрасте 4 лет 5 месяцев – девочка прошла консультацию психолога, установлена задержка речевого развития, эмоционально-волевые нарушения с гиперактивностью. По данным иммунологического мониторинга выявлены маркеры подострого течения воспалительного процесса. Гастроэнтерологом подтверждена хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени; дисфункция сфинктера Одди по смешанному типу;

Г) в возрасте 4 лет 8 месяцев, в июле 2023 года, проведена очная консультация д.м.н., профессором, руководителем научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующей кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института ВО и ДПО ФГБНУ «МГНЦ», экспертом комитета по диагностике и регистру Европейского общества по муковисцидозу, заместителем директора по научной работе НИКИ детства Минздрава МО, г. Москва – Московская область, Кондратьевой Е.И.

Получены подробные рекомендации по организации обследования и лечения ребёнка на момент обращения в условиях РДКБ.

Причиной последней госпитализации в возрасте 4 лет 10 месяцев стали жалобы опекуна ребёнка на усиление кашля вязкой мокротой в течение дня с незначительным ухудшением общего состояния.

Физикальная диагностика

Жалобы на постоянный малопродуктивный кашель с вязкой мокротой. Общее состояние средней тяжести, самочувствие средней тяжести. Девочка правильного телосложения, пониженного питания. Уровень физического развития средний, гармоничный: масса тела 16 кг (z-score = -0,87), длина тела 107см (z-score = -0,46) (дефицит массы тела – 18,9%, ИМТ – 13,8 кг/м²).

Температура – 36,8 С^о, ЧСС – 98 уд/мин, ЧДД – 22/мин, SpO₂ – 98%.

Кожа бледная, сухая на ощупь. Подкожно-жировой слой развит недостаточно, распределён равномерно,

толщина подкожно-жирового слоя 1,5 см. Тонус мышц удовлетворительный. Дистальные фаланги пальцев рук и ног в виде «часовых стекол», пальцы – «барабанные палочки».

Слизистая ротоглотки чистая, бледно-розового цвета. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Периферические лимфоузлы до 1,0 см в диаметре, подвижные, безболезненные при пальпации, не спаяны с окружающими тканями. Носовое дыхание затруднено.

Грудная клетка бочкообразной формы, в дыхании участвует равномерно симметрично. Перкуторно определяется средний тимпанический звук. Аускультативно в легких жесткое дыхание проводится по всем полям, выслушиваются необильные влажные разнокалиберные хрипы с 2-х сторон по задним легочным полям. Перкуссия и аускультация сердца: сердечные тоны приглушены. Ритм правильный. Живот визуально не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный, печень +1,0 см ниже реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул, со слов приемной матери, регулярный, оформленный, не содержит никаких примесей. Мочепускание не нарушено, моча светлая.

Отмечается задержка речевого развития – активность речи проявляется отдельными словами, фразами, ребенок понимает обращенную речь на бытовом уровне, выполняет просьбы и демонстрирует навыки самообслуживания и опрятности только с посторонней помощью. В эмоциональной сфере отмечается замкнутость и быстрое утомление. Менингеальные знаки отрицательные.

Результаты лабораторно-инструментального исследования

Общий анализ крови: эритроциты – $5,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 119 г/л, лейкоциты – $5,87 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 46%, лимфоциты 44,2%, моноциты 9,8%, эозинофилы и базофилы не определяются, тромбоциты – 335×10^9 /л, СОЭ – 10 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 79,4 г/л, альбумин – 33,65 г/л, билирубин общий – 8,5 мкмоль/л, мочевины – 4,7 ммоль/л, креатинин – 26,8 мкмоль/л, мочевая кислота – 282,5 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 14 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 32,8 МЕ/л, ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза) – 10,4 МЕ/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 272,9 МЕ/л, кальций общий – 2,2 ммоль/л.

Общий анализ мочи: без патологических изменений.

Уровень Витамина D (кальциферол) (25-hydroxycalciferol) в крови: 43,5 нг/мл ($N > 30$ нг/мл).

Бактериологическое или микробиологическое исследование мокроты: выделена *Escherichia coli* 10^2 КОЕ, чувствительная к тигециклину, гентамицину, имипенему, меропенему, ципрофлоксацину; резистентная к ампициллину/сульбактам, цефепиму, цефтазидиму, цефтриаксону.

Копрограмма: вариант нормы – определяется рас-

тительная клетчатка и крахмал в незначительном количестве.

УЗИ ОБП: гепатомегалия – толщина правой доли печени 102 мм ($N = 70-75$ мм), толщина левой доли печени 53 мм ($N = 44-46$ мм), контуры ровные, структура однородная, средней эхогенности, перегиб желчного пузыря ближе к устью, размеры – 64x24 мм, в просвете по задней стенке определяется неподвижное неоднородное гиперэхогенное включение размером 3 мм, не дающее акустическую тень (полип?), поджелудочная железа – размер соответствует возрастной норме, контуры нечеткие, неровные, структура диффузно неоднородная, гиперэхогенная, спленомегалия: 95x31 мм ($N = 80x60$ мм), структура однородная, средней эхогенности.

Ультразвуковое исследование органов грудной клетки (ОГК): в задненижних отделах правого легкого определяется безвоздушный участок неоднородной гипозоногенной структуры размерами 76x49x76 мм с симптомом "воздушной" бронхограммы.

Рентгенограмма ОГК в прямой проекции, вертикально: очаговых теней в лёгких не выявлено, определяются признаки хронического бронхолегочного процесса (обогащение бронхолегочного рисунка за счёт сосудисто-интерстициального компонента, сближение корней лёгких).

КТ ОГК: паренхима наддиафрагмальных отделов S7, S8, S9, S10 субтотально гиповентилируемая с деформированными, неравномерно расширенными до 6-15 мм бронхами, неравномерная пневматизация лёгочной ткани от -667 до -880 ед.Н., усиление легочного рисунка обоих лёгких за счёт сосудисто-интерстициального компонента с выраженными парабронхиальными изменениями, утолщением стенок до 2,2 мм, неровными контурами.

ЭхоКГ: систолическое давление в правом желудочке – 32 мм. рт. ст., регургитация через трикуспидальный клапан, ложные хорды левого желудочка, нестабильность овального окна.

ЭКГ: ритм – синусовый, ЧСС – 94 уд/мин, электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена вправо, нарушение восстановительных процессов в миокарде желудочков.

Импульсная осциллометрия: полученные результаты соответствуют обструктивным нарушениям периферических дыхательных путей, выражена неоднородность вентиляции.

Клинический диагноз

Основной: Муковисцидоз, смешанная форма. Хронический бронхит, обострение средней тяжести. Хроническая дыхательная недостаточность. Бронхоэктазы обоих легких. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Двусторонний хронический риносинусит, вне стадии обострения.

Осложнение: Хроническое легочное сердце, стадия компенсации. Задержка физического развития. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) 2 степени (дефицит массы тела 18,9%, ИМТ 13,8 кг/м²).

Сопутствующий: Дисфункция сфинктера Одди по смешанному типу.

Микробиологический: хронический высеv *S.aureus*.
Генотип DF508/CFTRdele2,3(21kb).

Пациентка Б., возраст 1 год 11 месяцев, женский пол, русская, жительница Республики Башкортостан. Ребенок находится под наблюдением специалистов с рождения до настоящего момента. Согласно анамнестическим данным известно, что ребенок от 4-й беременности на фоне угрозы прерывания, перинатального контакта с COVID-19 (положительный результат ПЦР на SARS COVID-19 у матери на сроке 33 недели), от 3-х преждевременных родов в сроке 33,4 недели. Вес при рождении 1800,0 г., рост 41 см., окружность головы 31 см., окружность груди 30 см., оценка по шкале Апгар – 1 минута – 5 баллов, 5 минута – 7 баллов.

Диагноз при рождении: Респираторный дистресс-синдром новорожденного. Дыхательная недостаточность 2 степени.

Сопутствующий: Умеренная асфиксия при рождении. Другие случаи недоношенности. Гестационный возраст 33 недели. Перинатальный контакт с COVID-19.

В течение 1-й недели жизни проведены аудиологический и неонатальный скрининг, нейросонография, при помощи которых были выявлены УЗИ признаки незрелости, гипоксии головного мозга. Ребенок находится на искусственном вскармливании с рождения. На настоящий момент ребенок находится в доме ребенка (с 5 месяцев жизни), уход осуществляет персонал организации, мама ребенка лишена родительских прав.

Анамнез заболевания: Диагностика наследственного заболевания проведена в рамках неонатального скрининга: обнаружен диагностически значимый уровень ИРТ в крови ребенка, равный 131 нг/мл. В 4 месяца жизни ребенку проведена ДНК-диагностика в РМГЦ и выявлена мутация DF508/CFTRdele2,3(21kb). БЦЖ в родильном доме не сделано, медицинский отвод от профилактических прививок. Ребенок болен с рождения, наблюдалась плохая прибавка веса, вздутие живота и обильное газообразование, кашель с вязкой мокротой с первых недель жизни. На 1-й день жизни проведен ПЦР на SARS COVID-19 – результат отрицательный. Впервые в центр муковисцидоза ГБУЗ РДКБ г. Уфа (отделение пульмонологии) ребенок поступил в возрасте 4 месяца с целью проведения обследования и назначения лечения, уход за ребенком осуществляла родная мама. В рамках первой госпитализации пациентка обследована:

1) кал на панкреатическую эластазу-1, результат <15 мкг/г;

2) ЭХО-КГ выявила врожденный порок сердца-клапанный стеноз легочной артерии, межпредсердное сообщение, слабофункционирующий открытый артериальный проток, проведена консультация кардиолога;

3) кровь на гормоны щитовидной железы: ТТГ

17,968 мкМЕ/мл (N= 0,7–6,4 мкМЕ/мл), свободный Т4 12,79 пмоль/л (N= 16–33 пмоль/л), по результатам скрининга и консультации эндокринолога сделано заключение – субклинический гипотиреоз.

В последующем ребенок неоднократно находился на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ РДКБ г. Уфа: в 6 месяцев, 8 месяцев, в 1 год 5 месяцев, 1 год 9 месяцев. Наряду с госпитализациями в ГБУЗ РДКБ ребенок неоднократно экстренно госпитализировался в детскую больницу города С. по месту жительства.

Одновременно с пациенткой А. была проконсультирована профессором Кондрачевой Е.И.

Причиной последней госпитализации в пульмонологическое отделение ГБУЗ РДКБ г. Уфы в возрасте 1 год 11 месяцев (сентябрь 2023 года) стали жалобы на ухудшение общего состояния ребенка, снижение аппетита, насморк, усиление кашля, одышку в покое.

Физикальная диагностика

Общее состояние средней тяжести, самочувствие страдает за счёт заложенности носа. Кашель малопродуктивный с вязкой мокротой. Девочка правильного телосложения, недостаточного питания. Уровень физического развития очень низкий, гармоничный: масса тела 8400 г. (z-score = -2,6), длина тела 73 см (z-score = -4,1) (ИМТ = 15,8 кг/м²). Состояние пациентки расценено как хроническая белково-энергетическая недостаточность (БЭН) 3 степени (тяжелая).

Температура – 36,2 С_о, ЧСС – 124 уд/мин, ЧДД – 24 уд/мин, SpO₂ – 97%.

Кожа бледная, сухая на ощупь. Подкожно-жировой слой развит недостаточно, распределён равномерно. Тонус мышц удовлетворительный. Дистальные фаланги пальцев рук и ног в виде «часовых стекол», пальцы «барабанные палочки».

Слизистая ротоглотки чистая, бледно-розового цвета. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание через нос сильно затруднено.

Грудная клетка бочкообразной формы, в акте дыхания участвует равномерно симметрично. Аускультативно дыхание в легких проводится по всем полям, влажные проводные хрипы с 2-х сторон. Перкуссия и аускультация сердца: границы сердца не изменены, аускультативно тоны ясные, ритмичные, патологических шумов не определяется. Живот визуально не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул, со слов ухаживающей медицинской сестры, до 3–4 раз в сутки, чаще неоформленный, без примесей. Мочиспускание не нарушено, моча светлая, без примесей.

На осмотр ребенок реагирует спокойно, без быстрого утомления. Менингеальные знаки отрицательные.

Результаты лабораторно-инструментального исследования

Общий анализ крови: эритроциты – $5,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 116 г/л, лейкоциты – 11×10^9 /л, лимфоциты – 52,1%, нейтрофилы – 36,4%, моноциты 11,5%, базофилы и эозинофилы не определяются, тромбоциты – 432×10^9 /л, СОЭ – 5 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 69,4 г/л, альбумин – 66,3 г/л, билирубин общий – 6,2 мкмоль/л, мочевины – 4,9 ммоль/л, креатинин – 21,2 мкмоль/л, АЛТ – 5,5 МЕ/л, АСТ – 6,3 МЕ/л, ЩФ – 272,9 МЕ/л, кальций общий – 2,2 ммоль/л, натрий – 142,4 ммоль/л, калий – 5 ммоль/л, хлориды – 105,6 ммоль/л.

Общий анализ мочи: без патологических изменений.

Уровень Витамина D (кальциферол) (25-hydroxycalciferol) в крови: 70,4 нг/мл.

Бактериологическое исследование мокроты: выделена *Candida Albicans* 10^2 КОЕ, чувствительная к амфотерицину, *Str.oralis* 10^3 , *Ps.aeruginosa* 10^4 чувствительные к гентамицину, клиндамицину, меропенему, цефепиму, ципрофлоксацину.

Копрограмма: вариант нормы – определяется растительная клетчатка и крахмал в незначительном количестве.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря: незначительное увеличение размера печени – толщина правой доли печени 73 мм, толщина левой доли печени 37 мм, контуры ровные, структура однородная, средней эхогенности, желчный пузырь без патологических признаков 27 x 10 мм, поджелудочная железа – размеры в норме, контуры ровные, структура однородная, селезенка без патологии, 55 x 33 мм, средней эхогенности, почки и мочевой пузырь в норме, отмечается повышенное содержание газов в кишечнике.

Рентгенография ОГК в прямой проекции: бочкообразная грудная клетка, очаговых теней не выявлено, лёгочный рисунок обогащён за счёт сосудисто-интерстициального компонента, деформирован, сближен. Корни лёгких малоструктурные (по возрасту), уплотнены. Купола диафрагм четкие, ровные, на уровне передних отрезков 6 ребер, синусы свободные. Сердце в поперечнике не расширено.

ЭхоКГ: клапанный стеноз лёгочной артерии с градиентом давления 28/14 мм.рт.ст. Дефект межпредсердной перегородки.

ЭКГ: ритм – синусовый, ЧСС – 117 уд/мин., ЭОС в вертикальном положении, синдром укороченного PQ, синдром наджелудочкового гребешка.

Клинический диагноз

Основной: Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение. Хронический бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

Осложнение: Белково-энергетическая недостаточность 3 степени.

Сопутствующий: Врожденный порок сердца. Врожденный стеноз клапана легочной артерии. Дефект предсердной перегородки. Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности. Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), синдром тонусных нарушений. Задержка психомоторного и речевого развития.

Микробиологический: хронический высев *Kl. Pneumoniae*.

Генотип: DF508/CFTRdele2,3(21kb).

Следует отметить, что одновременно с экстренными и плановыми госпитализациями изучаемых пациентов под наблюдением специалистов ГБУЗ РДКБ находился старший ребёнок тех же родителей – пациентка В., 6 лет 10 месяцев. Девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии и злоупотребления беременной алкоголем, 1-е естественные роды в срок 40 недель, вес при рождении 3600 гр., рост 52 см, оценка по Апгар 8/8, к груди приложена в родильном зале, выписана из роддома на 4 сутки. С возраста 3 лет находится в приёмной семье. Лечение в ГБУЗ РДКБ г. Уфа проводилось в неврологическом отделении, где ребёнок находился с диагнозом: Энцефалопатия неуточнённая. Энурез. Вальгусные деформации стоп. По причине отягощённой наследственности по муковисцидозу пациентка В. в возрасте 5 лет была обследована специалистами РМГЦ на наличие мутаций муковисцидоза. Проведено прямое ДНК-секвенирование по Сэнгеру, в результате которого не были выявлены следующие мутации: F508del, E92K, CFTRdele2,3, S1196X, N1303K и др. Таким образом, диагноз муковисцидоза исключен, назначено повторное медико-генетическое консультирование в течение текущего года.

Динамика и исходы

Пациентка А. и пациентка Б. находятся на лечении, состоящем из следующих компонентов: дополнительное высококалорийное специализированное питание, заместительная терапия панкреатическими ферментами, муколитическая терапия, кинезитерапия, антибактериальная терапия, жирорастворимые витамины. Отмечается соблюдение рекомендаций опекуном пациентки А., а также ухаживающим персоналом пациентки Б., официальные представители детей отличаются комплаенсом. На фоне применяемой терапии течение муковисцидоза у обеих пациенток не характеризуется быстрым прогрессированием.

Согласно проведённой консультации профессором Е.И. Кондратьевой, лечение и ведение пациенток на настоящий момент включает в себя пункты, отражённые в таблице.

Таблица

Компоненты терапии наблюдаемых пациентов с муковисцидозом

Пациентка А., 4 года 10 месяцев	Пациентка Б., 1 год 11 месяцев
Режим общий, ограничение контактов с инфекционными больными.	
<p>Стол общий, питание дробное, увеличение калорийности на 150% от возрастной нормы, дополнительное подсаливание пищи до 2 г/сутки, увеличение в жаркое время года и при гипертермии.</p>	<p>Стол общий, питание дробное, увеличение калорийности на 150% от возрастной нормы, дополнительное подсаливание пищи до 1,5 г/сутки, увеличение в жаркое время года и при гипертермии.</p>
<p>Дополнительное высококалорийное специализированное питание: специализированный продукт диетического питания для детей от 1 года до 6 лет или с массой тела от 8 до 20 кг - гиперкалорическая смесь (1.5 ккал/1 мл) с высоким содержанием белка (4.1 г/100 мл) по 200 мл 2 раза/день. Специализированный продукт для диетического лечебного питания - сухая полноценная низколактозная смесь по 10 мерных ложек/день [6].</p>	<p>Дополнительное высококалорийное специализированное питание: специализированный продукт диетического питания для детей от 1 года до 6 лет или с массой тела от 8 до 20 кг - гиперкалорическая смесь (1.5 ккал/1 мл) с высоким содержанием белка (4.1 г/100 мл) по 200 мл 2 раза/день. Специализированный продукт для диетического лечебного питания - сухая полноценная низколактозная смесь – 5 мерных ложек/день [6].</p>
<p>Заместительная терапия панкреатическими ферментами (Панкреатин) – из расчёта 120 000 ЕД липазы/сутки, в начале каждого приёма пищи, постоянно. Корректировка дозы по характеру стула, копрологии, прибавке веса. Коэффициент липазы для подсчета 2000 Ед/г жира. Эзомепразол 20 мг утром за 30 минут до еды внутрь, курс 1 месяц, 1 раз в квартал.</p>	<p>Заместительная терапия панкреатическими ферментами (Панкреатин) – из расчёта 90 000–100 000 ЕД липазы/сутки, в начале каждого приёма пищи, постоянно. Корректировка дозы по характеру стула, копрологии, прибавке веса.</p>
<p>Муколитическая терапия: 1) Ингаляции гипертоническим р-ром NaCl 7% + гиалуроновая кислота 0,1% по 5 мл 2 раза/день, постоянно, ежедневно. После ингаляции обязательная кинезитерапия. 2) Ингаляции дорназа-альфа 2,5 мг/2,5 мл 1 раз/день ежедневно, постоянно. 3) При обострении, обструкции – раствор ипратропия бромид/фенотерол 16 капель + раствор NaCl 0,9% 3-4 мл 3 раза/день в ингаляциях 7-10 дней (можно использовать гипертонический раствор NaCl). Ацетилцистеин только при обострении 30 мг/кг/сут.</p>	<p>Муколитическая терапия: 1) Ингаляции гипертоническим р-ром NaCl 7% + гиалуроновая кислота 0,1% по 5 мл 2 раза/день, постоянно, ежедневно. После ингаляции обязательная кинезитерапия. 2) Ингаляции дорназа-альфа 2,5 мг/2,5 мл 1 раз/день ежедневно, постоянно. 3) При обострении, обструкции – раствор ипратропия бромид/фенотерол 9 капель + раствор NaCl 0,9% 3-4 мл 3 раза/день в ингаляциях 7-10 дней (можно использовать гипертонический раствор NaCl).</p>
Использовать ингаляционный прибор с низкочастотным компрессором (до 6 л/мин, производительность 450 мг/мин), замена компонентов каждые 3 месяца.	
Кинезитерапия: ЛФК, массаж, дренаж, дыхательная гимнастика, упражнения на мяче, батуте, пэд-система при ингаляциях 2 раза/день ежедневно, занятия спортом.	
Урсодезоксихолевая кислота капсулы 250 мг/5 мл по 4 мл 1 раз/день вечером после еды, постоянно.	
<p>Жирорастворимые витамины – витамин А 5000 МЕ 1 раз/сутки, витамин Е 100 мг/день постоянно, витамин Д3 2000 МЕ (4 капли) 1 раз/день, витамин К ½ таблетки/сутки, постоянно во время еды.</p>	<p>Жирорастворимые витамины – витамин Е 100 мг/день постоянно, витамин Д3 5000 МЕ (10 капель) 1 раз/день, витамин А 5000 МЕ = 1 кап ч/з день, постоянно внутрь во время еды.</p>
<p>Антибактериальная терапия: 1) При ОРВИ антибиотики не < 14 дней, в максимальных возрастных дозировках, по чувствительности микробной флоры: ципрофлоксацин 40 мг/кг/сутки или левофлоксацин 20/мг/сутки внутрь в 2 применения 14 дней.</p>	<p>Антибактериальная терапия: 1) При ОРВИ антибиотики не < 14 дней, в максимальных возрастных дозировках, по амоксициллин с клавулоновой кислотой 80-100 мг/кг/сутки в 2-3 приема внутрь, азитромицин 10/мг/сутки внутрь 7-10 дней.</p>

2) При тяжелом обострении бронхолегочного процесса в/в – 2 антибиотика с синергичным действием в условиях стационара – 14 дней. 3) Антисинегнойная терапия (по чувст-ти) колисти-метат натрия 1 млн 2 раза/сутки, 3 курса подряд.	2) При тяжелом обострении бронхолегочного процесса в/в – 2 антибиотика с синергичным действием в условиях стационара – 14 дней.
Терапия хронического риносинусита: назальный душ изотоническим р-ром NaCl ч/з пари-монтесоль по 250 Мл/сут 2 раза/день при обострении, моментазона фураат по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза/день ч/з PARASINUS или Тиамфинекола глицинат ацетилцистеинат 500 мг 1 раз/14 дней.	
Прививки разрешены по календарю, вне периодов обострения. Вакцинация от пневмококковой, гемофильной, менингококковой инфекции. Туберкулинодиагностика 2 раза/год.	
Таргетная терапия препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор / ивакафтор с 6 лет, при одобрении лекарственной формы фондом «Круг добра» - рекомендована подача заявки.	

Заключение

Описанный семейный клинический случай наглядно демонстрирует важность своевременной диагностики, динамического наблюдения и своевременных госпитализаций пациентов с муковисцидозом с самого рождения. У наблюдаемых пациенток выявлены наиболее распространённая среди европеоидного населения мутации в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза – DelF508, определяющая делецию трёх нуклеотидов в 508-м положении, отвечающих за кодирование аминокислоты фенилаланина. Особенностью представленных клинических случаев является тот факт, что в одной семье с интервалом в 3 года рождаются девочки с тяжелым заболеванием, в отношении которого была проведена ранняя диагностика, позволившая замедлить прогрессирование патологии. В данном семейном клиническом случае отражена и социальная проблема – мама детей лишена родительских прав и двое детей из семьи находятся в одной приёмной семье, а самый младший ребёнок находится в доме ребёнка города С. Совместная работа сотрудников ГБУЗ РДКБ г. Уфа с приёмной мамой и медицинскими работниками дома ребёнка позволила достигнуть улучшения нутритивного статуса. Актуаль-

ными задачами, стоящими перед специалистами мультидисциплинарной команды ГБУЗ РДКБ г.Уфа является достижение возрастных норм в аспекте показателей физического и нервно-психического развития.

Информированное согласие

От официальных представителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания семейного клинического случая, в том числе на использование их медицинских данных, публикацию в медицинском журнале, включая его электронную версию (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания —10.09.2023).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 29.11.2022 N 2161 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_432913/
2. Чагай Н.Б., Хайт Г.Я., Вдовина Т.М., Шафорост А.А. Муковисцидоз как полиэндокринное заболевание (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. 2021. Т.67, №2. С.28–39. EDN: TZQQYE. <https://doi.org/10.14341/probl12694>
3. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del // Пульмонология. 2019. Т.29, №2. С. 235–238. EDN: VCKJKQ. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>
4. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старина М.А., Амелина Е.Л., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы // Пульмонология. 2023. Т.33, №2. 171–181. EDN: DVHMER. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>
5. Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу) 2021 г. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_394787/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/
6. Распоряжение Правительства РФ от 5 декабря 2022 г. № 3731-р «Об утверждении перечня специализиро-

ванных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2023г». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_433653/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/

REFERENCES

1. [Resolution of the Government of the Russian Federation of 29.11.2022 N 2161 «On Amendments to the State Program of the Russian Federation «Health Care Development»] (in Russian). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_432913/
2. Chagay N.B., Khayt G.Ya., Vdovina T.M., Shaforost A.A. [Cystic fibrosis being a polyendocrine disease (review)]. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2021; 67(2): 28–39 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl12694>
3. Amelina Ye.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A. [Targeted therapy for cf patients with f508del/f508del genotype]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2019; 29(2): 235–238 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>
4. Kondrat'yeva YE.I., Voronkova A.YU., Kashirskaya N.YU., Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Amelina YE.L., Avdeyev S.N., Kutsev S.I. [Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2023; 33(2): 171–181 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>
5. [Clinical guidelines for cystic fibrosis (Cystic fibrosis) 2021] (in Russian). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_394787/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/
6. [Order of the Government of the Russian Federation No. 3731-r dated December 5, 2022. «On Approval of the List of Specialized Therapeutic Nutrition Products for Disabled Children for 2023»] (in Russian). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_433653/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/

Информация об авторах:

Дарья Александровна Шарифутдинова, лечащий врач пациенток, врач-пульмонолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6284-2794>; e-mail: Lyashkevich-dasha97@mail.ru

Радик Фидагевич Гатиятуллин, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2914-8290>; e-mail: radikfidagi@mail.ru

Диана Салаватовна Валеева, зам. главного врача по медицинской части, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4421-0005>; e-mail: valeevads@doctorr.ru

Екатерина Александровна Богомолова, студентка 6 курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1764-6599>; e-mail: bogomolova.ekaterina.2000@gmail.com

Рита Ринатовна Гафурова, аспирант, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0001-9077-9780; e-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru

Лиана Эльвировна Бурангулова, ассистент кафедры анатомии человека, ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2357-781X>; e-mail: burangulova_liana@mail.ru

Author information:

Daria A. Sharafutdinova, attending physician of patients, Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution Republican Clinical Children's Hospital of the Republic of Bashkortostan; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6284-2794>; e-mail: Lyashkevich-dasha97@mail.ru

Radik F. Gatiyatullin, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2914-8290>; e-mail: radikfidagi@mail.ru

Diana S. Valeeva, Deputy Chief Medical Officer, State Budgetary Healthcare Institution Republican Clinical Children's Hospital of the Republic Bashkortostan; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4421-0005>; e-mail: valeevads@doctorr.ru

Ekaterina A. Bogomolova, 6th year Student of the Pediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1764-6599>; e-mail: bogomolova.ekaterina.2000@gmail.com

Rita R. Gafurova, Postgraduate student, assistant at the Department of Faculty Pediatrics with courses in Pediatrics, Neonatology and the IDPO Simulation Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: 0000-0001-9077-9780; e-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru

Liana E. Burangulova, assistant at the Department of Anatomy, 1th year resident, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2357-781X>; e-mail: burangulova_liana@mail.ru

Эльвира Расилевна Магафурова, заведующая пульмонологическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница»;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1246-8235>; e-mail: prettyelviras@gmail.com

Elvira R. Magafurova, Head of the Pulmology Department, State Budgetary Healthcare Institution Republican Clinical Children's Hospital of the Republic of Bashkortostan; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1246-8235>; e-mail: prettyelviras@gmail.com

*Поступила 16.10.2023
Принята к печати 29.02.2024*

*Received October 10, 2023
Accepted February 29, 2024*
