



В.А. Клименко¹, В.П. Кандыба¹, Е.Г. Колиушко², Д.Т. Древаль¹, Е.В. Пасичник², Л.М. Адарюкова², А.В. Серветник¹
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА С МУКОВИСЦИДОЗОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

¹Харьковский национальный медицинский университет,

²КУОЗ Областная детская клиническая больница №1, г. Харьков

Ключові слова: діти, муковісцидоз, поліноз, бронхіальна астма, алергічний риніт.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, поллиноз, бронхиальная астма, аллергический ринит.

Key words: children, cystic fibrosis, pollinosis, bronchial asthma, allergic rhinitis.

У хлопчика з муковісцидозом у 10 років діагностовано поліноз – бронхіальну астму та алергічний сезонний риніт. Додаткове призначення до базисної терапії муковісцидозу недокромілу натрію 4 мг двічі на добу й монтелукасту 10 мг одноразово ввечері (курсом 6 міс.) дозволило досягти контролю бронхіальної астми й алергічного риніту. Обговорюється проблема діагностики бронхіальної астми при муковісцидозі.

У мальчика с муковисцидозом в 10 лет диагностирован поллиноз – бронхиальная астма и аллергический сезонный ринит. Дополнительное назначение к базисной терапии муковисцидоза недокромилла натрия 4 мг 2 раза в сутки и монтелукаста 10 мг однократно вечером (курсом 6 месяцев) позволило достигнуть контроля бронхиальной астмы и аллергического ринита. Обсуждается проблема диагностики бронхиальной астмы при муковисцидозе.

The pollinosis (bronchial asthma and seasonal allergic rhinitis) was diagnosed in 10-years boy with the cystic fibrosis. The treatment with nedocromyl sodium 4 mg two times per day and montelukast 10 mg in the evening (duration - 6 months) added to basic cystic fibrosis therapy gives possibility to achieve a control of bronchial asthma and allergic rhinitis. A problem of a bronchial asthma diagnosis in children with a cystic fibrosis is discussed in the article.

Муковисцидоз (МВ) – самое распространенное наследственное заболевание. Ежегодно в мире рождается более 45 000 детей, больных МВ [1]. В 1950-е годы МВ относили к разряду «фатальных» заболеваний, т. к. 60% больных умирали в возрасте до 1 года. В наши дни, благодаря расширению знаний о МВ и разработке эффективных методов лечения, средняя продолжительность жизни больных с МВ увеличилась и составляет в Украине 12–14 лет, в России – 27 лет, а в развитых странах мира – до 40 лет [1]. Возросшая продолжительность жизни больных МВ актуализировала новые проблемы: изучение иммунологической реактивности у этих больных, особенностей заболевания у детей старшего возраста и взрослых, наличие сопутствующей патологии. Для аллергологов актуальной остается проблема сочетания МВ и атопии, МВ и бронхиальной астмы (БА).

Существуют различные точки зрения на проблему сочетания МВ и БА. Ряд авторов считают, что под маской БА, торпидной к традиционной терапии, может скрываться легочная форма МВ. По данным НИИ педиатрии РАМН, в России среди пациентов, страдающих тяжелой формой БА, МВ выявляется в 1–2% случаев [2]. А. Мозолевский (главный детский пульмонолог МЗ Украины) в 1997 году писал: «С 1991 года через клинику НИИ ПАГ прошло 25 детей, у которых их лечащие врачи подозревали муковисцидоз. Трое детей было в возрасте старше 10 лет, от 4 до 5 лет было 5 человек, трехлетний ребенок был один. То есть, почти у половины детей, прошедших лечение в клинике, диагноз впервые был поставлен в «солидном» (для данного заболевания) возрасте. У троих детей этот диагноз снят. К сожалению, не смотря на прошедшие 20 лет, ситуация мало изменилась. Но даже в «благополучной» Франции, анализируя опыт наблюдения за 251 больным в течение 53 лет, ученые выявили, что у 10% пациентов диагноз МВ установлен в возрасте 20–30 лет [2].

Другие ученые (L.L. Kulczycki, 1961; G.S. Rachelefsky, 1974; C. Torres-Lozano, 1999) рассматривают БА у больных МВ не как отдельное заболевание, а как клиническое проявление или осложнение МВ. Доказано, что у большинства больных МВ (67,5% [3]) имеет место повышенная реактивность дыхательных путей.

Также существуют научные школы, которые утверждают, что аллергические заболевания являются отдельными нозологическими формами. Предложен термин «Cystic fibrosis asthma» [4,5]. На сегодня отсутствуют протоколы диагностики БА при МВ, не существует общепринятой тактики ведения этих больных, что и обуславливает актуальность проблемы.

В настоящее время на учете в пульмонологическом отделении КУОЗ ОДКБ №1 (зав. отделением Пасичник Е.В.) состоит 22 ребенка с МВ, у 2 из которых диагностирована БА.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение качества медицинской помощи детям, страдающим муковисцидозом, путем улучшения диагностики аллергических заболеваний у этих больных и коррекции терапии.

Методика

Больной обследован в соответствии с «Инструкцией о клинической классификации муковисцидоза: консенсус по диагностике, лечению и профилактике муковисцидоза» (утверждена приказом МОЗ Украины №499 от 28.10.2003) и «Протоколами диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей» (утверждены приказом МОЗ Украины №767 от 27.12.2005).

Клиническое наблюдение

Анамнез жизни и заболевания. Мальчик Б., 13 лет, родился от первой, физиологически протекавшей беременности. Роды в срок, без особенностей. Масса при рождении 3000 г, рост 51 см. На естественном вскармливании ребенок находился до 1 мес. С 2-месячного возраста мать отметила замедление



прибавки в весе. В 3 мес. появились жалобы со стороны респираторной системы (кашель). Ребенок госпитализирован по месту жительства, диагностирован острый бронхит, на фоне проводимого традиционного лечения отмечена положительная динамика. В 4 месяца мальчик направлен в ОДКБ №1 с жалобами на длительно сохраняющийся кашель, задержку физического развития и частый (5–6 раз в сутки), обильный, зловонный, «жирный» стул. При обследовании выполнен потовый тест, выявлено повышение хлоридов пота более 120 ммоль/л; установлен диагноз МВ. Назначенная терапия (антибактериальная, панкреатин, флуимидин) дала позитивный клинический эффект. С 4 мес. до 3 лет ребенок получал постоянно ферменты, муколитическую терапию, периодические курсы антибактериальной терапии. Бактериологический мониторинг мокроты выявил хроническую колонизацию золотистым стафилококком с 4 мес. возраста. Клинически у больного отмечены обструктивные бронхиты с умеренно выраженной обструкцией (дыхательная недостаточность 0–1 степени), перенес 2 пневмонии. В 3 года ребенок находился на обследовании в Институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург), где был подтвержден диагноз МВ, расшифрован генетический дефект: обнаружены 2 мутации в гене трансмембранного регуляторного белка МВ – delF508/delI21kb. Проведена коррекция базисной терапии в соответствии с Международными протоколами. Мальчик начал получать базисную терапию Креоном, для купирования бронхообструкции применяет Беродуал (в растворе через небулайзер). С 4-летнего возраста отмечается выраженное затруднение носового дыхания, выявлен полипозный риносинусит. Положительного эффекта на фоне терапии местными кортикостероидами не отмечено; в 6 лет ребенок прооперирован по поводу данного заболевания. В 7 лет при бакпосеве мокроты впервые выделена Ps. Aeroginosae; проведена эрадикационная терапия (внутривенно фортум и амикацин, затем ципрофлоксацин в течение 1 мес.). С этого возраста у ребенка имеет место интермиттирующая колонизация Ps. Aeroginosae, по поводу которой он регулярно получает лечение в пульмонологическом отделении ОДКБ №1. Дважды (в 9 и 11 лет) пациент находился на обследовании и лечении в Научном центре здоровья детей РАМН (Москва). С 11 лет диагностирована язвенная болезнь луковицы 12-перстной кишки, эрозивный гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, эзофагит (диагноз подтвержден фиброгастроуденоскопией, суточной рН-метрией). В 11 лет при осмотре офтальмологом выявлена эпителиальная кератопатия, ангиопатия сетчатки и близорукость слабой степени обоих глаз. При мониторинге функции внешнего дыхания (спирография 4 раза/год и при каждой госпитализации) отрицательной динамики нет, имеет место обструктивный тип нарушения дыхания с легким снижением на уровне крупных бронхов. Сатурация крови кислородом вне обострений сохраняется в пределах 90–93%. При компьютерной томографии (проведена дважды – в 9 и 11 лет) диагностирован хронический диффузный бронхит, бронхоэктазы не выявлены. При оценке физического развития в течение всего периода наблюдения отмечается задержка развития. При последнем обследовании ребенка в январе 2011 года (мальчику 13 лет) масса тела составляла 33 кг (между 3 и 10 центилем), рост – 144 см (10–25 центи-

ли), окружность груди – 61 см (менее 3 центиля), индекс массы тела – 15,9, что соответствует выраженному дефициту массы.

Аллергоанамнез. В раннем возрасте аллергические реакции не отмечены. Наследственность по аллергии не отягощена. В возрасте 10 лет (апрель 2008 г.) впервые возникли крапивница, отек Квинке (в т. ч. отек гортани), предположительно, на прием меда. Повторно крапивница, сопровождающаяся отеком Квинке, отмечена в мае 2008 г., возможно, связана с приемом грецких орехов. В августе этого же года на даче у ребенка отмечен приступообразный сухой кашель, сопровождающийся дистанционными хрипами и выраженной экспираторной одышкой, возникший внезапно на фоне нормальной температуры. При обследовании выявлен высокий уровень IgE (407 МЕ/мл при норме до 200 МЕ/мл). Назначенная терапия (вентолин + фенотерол, эуфиллин, будесонид, дезлоратадин) имела положительный эффект. С сентября 2008 г. по апрель 2009 г. бронхообструкции у ребенка не отмечены, проба с бронхолитиком (400 мкг вентолина) отрицательна, базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами мальчик не получал. В декабре 2008 г. у ребенка отмечен риноконъюнктивальный синдром при контакте с хлорсодержащими дезинфицирующими растворами. В апреле 2009 г. отмечен приступ бронхоспазма при контакте с одуванчиками. При обследовании выявлены незначительная эозинофилия крови (6%), эозинофилия в мазке из носа, высокий уровень общего IgE (480 МЕ/мл), высокие уровни специфических IgE к пыльцевым аллергенам, положительный тест с бронхолитиком (прирост ОФВ1 – 22 %). ЛОР-врач при осмотре диагностировал аллергический риносинусит. В базисную терапию добавлены ингаляционные глюкокортикостероиды, на фоне которых удалось добиться клинической ремиссии. В марте 2010 года ребенок обследован в Областном детском аллергоцентре (зав. – Л.М. Адарюкова). Выявлены нормальный уровень IgE (86 МЕ/мл), отрицательный тест на обратимость, гиперэргические реакции с 3 бытовыми (домашняя пыль, шерсть кошки и собаки) и 7 пыльцевыми (одуванчик, амброзия, грецкий орех, полынь, подсолнечник, бузина, крапива) аллергенами при прик-тесте.

Учитывая наличие сезонности обострений бронхообструкции и ринита (с апреля по август), четкую связь обострений с контактом с неинфекционными аллергенами (одуванчик, пребывание на даче), высокий уровень IgE, повышенные уровни специфических пыльцевых IgE (к 4 аллергенам), эозинофилию крови и отделяемого из носа, гиперэргические реакции на бытовые (n=3) и пыльцевые (n=7) аллергены, положительный тест на обратимость в весенне-летне-осенний период и отрицательный – в зимний, заключение ЛОР-врача о наличии аллергического ринита, наличие крапивницы в анамнезе, ребенку выставлен диагноз: поллиноз – бронхиальная астма, II степень, легкое персистирующее течение, аллергический сезонный ринит.

С апреля по сентябрь 2010 г. ребенку назначена базисная противоастматическая терапия недокромилом натрия в дозе 4 мг 2 раза/сутки и Сингуляром 10 мг 1 таблетка 1 раз/сутки. На фоне проводимого лечения приступы бронхообструкции не отмечены.

В настоящее время ребенок находится под наблюдением



пульмонолога и аллерголога ОДКБ №1. Клинический диагноз: муковисцидоз (генотип: delF508/del121kb), с панкреатической недостаточностью, типичная форма, среднетяжелое течение. Хронический диффузный бронхит. Бронхиальная астма, II степень, легкое персистирующее течение, аллергический сезонный ринит. Язвенная болезнь 12-перстной кишки. Хронический гастрит. Дуоденогастральный рефлюкс. Дискинезия желчевыводящих путей. Эпителиальная кератопатия, ангиопатия сетчатки обоих глаз, близорукость слабой степени. Отставание в физическом развитии.

Ребенок получает терапию: высококалорийное питание, дополнительное подсаживание пищи; кинезитерапию ежедневно (с применением флаттера); креон в дозе 25 000 ЕД × 8 капсул в день во время еды постоянно; урсосан 1 капс. утром и 2 капс. на ночь постоянно; АЦЦ 200 мг 2 раза/сутки постоянно под контролем фиброгастроуденоскопии (при наличии эрозивного гастрита, обострений язвенной болезни – не ранее 3 мес. после ремиссии); Сумамед 1 раз в 3 дня постоянно; поливитамины (витамин Е 400 мг 1 раз в день постоянно, витамины А, Д3, К, В6 курсами); Мотилиум 10 мг 3 раза в день за 20 мин до еды – 10 дней в месяц; Маалокс по 1 десертной ложке 3 раза в день за 15 мин до еды и на ночь – 10 дней в месяц. Рекомендован Сингуляр по 1 табл. (10 мг) 1 раз в день на ночь с 1 апреля с последующей коррекцией терапии. Выбор Сингуляра как базисной терапии обусловлен позитивным клиническим эффектом его применения в весенне-осеннем периоде 2009 г. у данного больного и фармакологическими особенностями препарата, в частности, отсутствием иммуносупрессивного действия, что положительно влияет на микробный пейзаж респираторного тракта.

Диагностика БА у больных МВ представляет определенные трудности, в связи с отсутствием патогномичных симптомов. Традиционные критерии БА в этой ситуации неприменимы, т. к. они могут быть положительными у больных МВ. Обструктивные изменения при спирометрии, повышенная реактивность дыхательных путей, позитивный тест с бронхолитиком являются характерными симптомами МВ. Повышенный уровень общего IgE характерен для иммунологического ответа на *Aspergillus fumigatus*, колонизация которого в респираторном тракте встречается у 40–57% больных МВ [7]. Высокий уровень IgE характерен для бронхопульмонального аспергиллеза, который отмечен у 1–8%

пациентов с МВ [8,9]. Выявление повышенных уровней специфических IgE, положительных аллерготестов свидетельствует о наличии сенсибилизации, но не о заболевании. Только системный анализ всех клинико-параclinical данных и накопление опыта наблюдения и ведения больных с МВ и БА позволит достичь прогресса в диагностике аллергических нозологических форм при МВ.

ВЫВОДЫ

1. Больные МВ должны быть обследованы согласно протоколам диагностики аллергических заболеваний для исключения или установления диагноза бронхиальной астмы, аллергического ринита.

2. Добавление базисной противоастматической терапии у больных с сочетанием МВ и БА позволяет повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муковисцидоз (Современные достижения и актуальные проблемы): метод. реком. / Под ред. Н.И. Капанова и Н.Ю. Каширской – М.: ООО «4ТЕ Арт», 2008. – 124 с.
2. Фейжельсон Ж. Муковисцидоз. Опыт наблюдения за 251 больным за 53 года педиатрической и амбулаторной практики / Ж. Фейжельсон, И. Пеко // Муковисцидоз у детей и взрослых: сб. статей и тезисов VIII Нац. конгресса / под ред. Н.И. Капанова. – Ярославль, 2007. – С. 11–18.
3. Ефимов Н.С. Анализ влияния поло-возрастных особенностей на формирование гиперреактивности бронхов у детей, больных муковисцидозом / Н.С. Ефимов, Л.А. Желенина, А.В. Орлов // VII Национальный Конгресс по муковисцидозу: сб. статей и тезисов / под ред. Н.И. Капанова. – М., 2005. – С. 41–43.
4. Antunes J. Cystic fibrosis, atopy, asthma and ABPA / J. Antunes, A. Fernandes, L. Miguel Borrego et al. // *Allergol Immunopathol.* – 2010. – Режим доступа: doi:10.1016/j.aller.2010.06.002
5. Balfour-Lynn I.M. «CFasthma»: what is it and what do we do about it? / Balfour-Lynn I.M., Elborn J.S. // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 742–748.
6. Schonheyder H. Frequency of *Aspergillus fumigatus* isolates and antibodies to *Aspergillus* antigen in cystic fibrosis / Schonheyder H., Jensen T., Hoiby N. et al. // *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* – 1985. – Vol. 93. – P. 105–112.
7. Chotirmall S.H. *Aspergillus*, allergic bronchopulmonary aspergillosis in an Irish cystic fibrosis population: a diagnostically challenging entity / Chotirmall S.H., Branagan P., Gunaratnam C., Mc Elvaney N.G. // *Respir. Care.* – 2008. – Vol. 53. – P. 1035–1041.
8. De Almeida M.B. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients / de Almeida M.B., Bussamra M.H., Rodrigues J.C. // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2006. – Vol. 7. – P. 67–72.

Сведения об авторах:

Клименко В.А., д. мед. н., доцент, зав. каф. пропедевтики педиатрии №2, ХНМУ.

Кандиба В.П., доцент каф. пропедевтики педиатрии №2 ХНМУ.

Колиушко Е.Г., главный врач ОДКБ №1.

Древаль Д.Т., ассистент каф. пропедевтики педиатрии №2 ХНМУ.

Пасечник Е.В., зав. отделения пульмонологии ОДКБ №1.

Адарюкова Л.М., зав. аллергоцентра ОДКБ №1.

Серветник А.В., аспирант каф. пропедевтики педиатрии №2 ХНМУ.

Адрес для переписки:

Клименко Виктория Анатольевна. 61051, г. Харьков, ул. Клочковская, 337-А, КЗОЗ ОДКБ №1.

E-mail: klim-64@mail.ru