

© Коллектив авторов, 2007

Т.В. Симанова, А.М. Ожегов, Н.Н. Ермолаева, С.В. Никифорова,
С.А. Петрова, Т.Ю. Тарасова, С.Ф. Евсеев

ТЯЖЕЛАЯ ФОРМА МУКОВИСЦИДОЗА В СОЧЕТАНИИ С ОСТРОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У РЕБЕНКА 2,5 МЕСЯЦА

Кафедра педиатрии Ижевской государственной медицинской академии, Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск, РФ

Муковисцидоз (МВ) – частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена CFTR (трансмембранного регулятора МВ), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем организма, имеющее обычно тяжелое течение и прогноз.

Неонатальный скрининг на МВ проводится путем определения иммунореактивного трипсина (ИРТ) в капиллярной крови на 3–4-е сутки жизни (доношенные новорожденные) или на 7–8-е сутки (недоношенные новорожденные), при положительном результате (ИРТ более 70 нг/мл) на 21–28-е сутки проводится повторный тест. При уровне ИРТ в повторном тесте более 40 нг/мл назначается потовая проба, при пограничных и положительных значениях хлоридов потовой жидкости проводится ДНК-диагностика. Диагноз основывается на выявлении хотя бы одного из характерных клинических симптомов (или случая МВ в семье, или положительного неонатального скрининга) и положительной потовой пробе (или обнаружении двух идентифицированных мутаций).

При «тяжелом» генетическом дефекте (мутация delF508 в гомозиготном положении) болезнь развивается наиболее рано, но диагностика МВ при сочетании с другим тяжелым генерализованным заболеванием представляет трудности при сходных клинических проявлениях. В нашем сообщении мы представляем случай МВ у девочки 2,5 мес, диагностированного своевременно при неонатальном скрининге и осложненного генерализованной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ).

Девочка Л. 2,5 мес поступила в Республиканскую детскую клиническую больницу с жалобами на низкие прибавки в массе тела с 2 месяцев, желтушность кожных покровов и склер, обильные срыгивания, беспокойство, одышку, малопродуктивный кашель, вздутие живота, изменение характера стула (серо-зеленого цвета, замазкообразный, вязкий) и цвета мочи (интенсивно желтая).

Ребенок от молодых родителей (матери и отцу 18 лет), не состоящих в браке, беременность I, нежеланная, мать не состояла на учете в женской консультации, перенесла ОРЗ в сроке 30 недель с длительной фебрильной температурной реакцией, катаральными явлениями, кашлем, принимала ампициллин. Роды в 40 недель, в переднем виде затылочного предлежания, с преждевременным отхождением околоплодных вод,

длительным безводным периодом (12 ч), воды светлые, оценка по шкале Апгар 9/9 баллов, масса тела 3198 г, рост 52 см. Состояние при рождении удовлетворительное, к груди приложена в 1-е сутки. Период адаптации протекал без особенностей, физиологическая убыль массы тела до 3080 г. На 2-е сутки жизни выявлено повышение общего IgM в крови до 89,1 мг/л. Выписана на 6-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии с диагнозом: здорова, риск внутриутробной инфекции и церебральной ишемии. Тест на ИРТ от 13.05.07 – 99,5 нг/мл, ретест на ИРТ от 10.07.07 – 68,9 нг/мл.

С рождения мама заметила соленый вкус на коже ребенка. Желтушное окрашивание кожи появилось на 2-й неделе жизни, с 3 недель – срыгивания, полифекалия и изменения характера кала (серо-зеленый, вязкий, затрудняющий дефекацию) и мочи (интенсивно желтая). Вскармливание грудное, прибавки массы тела до возраста 2 месяцев были достаточными (800 и 1200 г). Наблюдалась участковым педиатром, в анализах кала обнаруживался нейтральный жир, уровень общего билирубина крови был повышен до 83 мкмоль/л, прямой фракции – до 64 мкмоль/л. Госпитализирована в детскую больницу г. Воткинска в возрасте 2 месяцев в связи с сохраняющейся желтухой. На 7-е сутки госпитализации состояние ухудшилось (наросла интоксикация, появились одышка, кашель, фебрильная температура). Изменения биохимических показателей крови свидетельствовали о течении гепатита с синдромом холестаза (АЛТ 70,5 ЕД, АСТ 100,6 ЕД, общий билирубин 57,7 мкмоль/л, прямая фракция 19,7 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 2139 ЕД), появились анемия, микрогематурия, лейкоцитурия. На 10-е сутки госпитализации в возрасте 2,5 мес переведена в РДКБ с диагнозом: внутриутробная инфекция неуточненной этиологии? фетальный гепатит? частичная атрезия желчевыводящих путей? сепсис? ферментопатия?

Состояние при поступлении тяжелое, вялая, выраженная мышечная гипотония, голову не удерживает. Температура тела 37,8 °С. Кожные покровы иктеричные с серым колоритом, сухие, склеры и видимые слизистые оболочки иктеричные. Физическое развитие среднее, масса тела 5500 г. Череп округлой формы, большой родничок 1,5x1,5 см. Носовое дыхание затруднено, в носовых ходах слизь. Частый непродуктивный кашель, тахипноэ до 70 в мин.

Над правым легким и в левой подлопаточной области тугой перкуторный звук, дыхание жесткое, резко ослаблено над всем правым легким, с крепитирующими хрипами, слева дыхание проводится, с крепитирующими хрипами в межлопаточной и подлопаточной областях. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 148 в мин. Живот мягкий, умеренно вздут, печень выступает на 4,5 см ниже края реберной дуги, пальпируется край селезенки. Стул серо-зеленого цвета, замазкообразный, с неприятным запахом. Самостоятельная дефекация затруднена из-за выраженной вязкости каловых масс. Моча интенсивно желтая.

Диагноз при поступлении: генерализованная инфекция неуточненной этиологии; пневмония правосторонняя, осложненная плевритом; ДН II степени; фетальный гепатит? нефрит?

Учитывая данные анамнеза (отягощенный антенатальный период, повышение IgM на 2-е сутки жизни, начало заболевания на первом месяце жизни, признаки генерализованной инфекции, отсроченное развитие холестатической желтухи, изменения стула, положительные тест и ретест на ИРТ) и осмотра (выраженная интоксикация, симптомы поражения печени и органов дыхания, изменение характера стула), дифференциальный диагноз проводили между генерализованной внутриутробной инфекцией (ЦМВИ) с фетальным гепатитом и частичной атрезией желчевыводящих путей (ЖВП), сепсисом и смешанной формой МВ.

В связи с выраженной интоксикацией и респираторной недостаточностью девочка переведена в реанимационное отделение, где находилась на лечении 21 сутки. За время лечения удалось купировать ДН, синдром холестаза, однако на фоне интенсивной терапии сохранялись выраженные симптомы интоксикации, стойкая гипокалиемия, гипонатриемия в течение 3 недель, отрицательная весовая кривая (убыль веса до 4200 г в 3,5 месяца). Дальнейшее лечение продолжено в отделении патологии новорожденных.

Анализ крови: Нв 90 г/л, эр. $2,95 \cdot 10^{12}$ /л, л. $42,2 \cdot 10^9$ /л, мц 2%, ю 1%, п 16%, с 17%, лимф. 52%, мон. 10%, э 2%, СОЭ 46 мм/ч, тр. $831 \cdot 10^9$ /л, выраженная токсическая зернистость нейтрофилов. Анализ мочи: уд. вес 1005, белок 0,6 г/л, л. 30–40 в п/зр, эр. 30–40–50 в п/зр, бактерии 1+, слизь 1+, оксалаты единичные. Анализ по Нечипоренко: л. 90 000, эр. 8 750. Уроцитограмма: нейтрофилы 50%, лимфоциты 50%. Анализ кала: нейтральный жир 3+, жирные кислоты 3+, мыла, слизь 3+. Биохимический анализ крови: билирубин общий 83 мкмоль/л, прямой 21 мкмоль/л, АЛТ 93,2 МЕ/л, АСТ 135 МЕ/л, ЩФ 525,5 МЕ/л, γ -ГТ 201,4 МЕ/л, общий белок 59 г/л, СРБ 120 мг/л, глюкоза 4,2 ммоль/л, натрий 110,8 ммоль/л, калий 1,76 ммоль/л, кальций 1,68 ммоль/л, фосфор 1,1 ммоль/л. Мочевина, остаточный азот, креатинин в норме. КОС: pH 7,42, рСО₂ 38 мм рт. ст., рО₂ 68,5 мм рт. ст. ИФА: IgM к CMV 50 ЕД, IgG к CMV 46,54 ЕД (с нарастанием титра до 63,5 ЕД), IgM к токсоплазме не обнаружены, IgG к токсоплазме 48,9 ЕД, IgM к ВПГ не обнаружены, IgG к ВПГ 77,8 ЕД, IgM и IgG к HBS и HCV не обнаружены. ПЦР: обнаружена ДНК CMV в крови и моче. Бактериологический анализ: обиль-

ный рост *Ps. aeruginosa* из носоглотки, ринофарингеальной слизи, мочи и кала, чувствительной к цефтазидиму, цефепиму, цiproфлоксацину; обильный рост *St. aureus* из носоглотки, фарингеальной слизи; умеренный рост *Enterococcus durans*, *Candida* из фарингеальной слизи, *St. haemolyticus* и *Candida* с кожи, *Enterococcus cloacae* из кала. Посевы крови на стерильность отрицательные.

Рентгенограмма грудной клетки от 22.07.07: тотальное затемнение правого легочного поля, диафрагма, синусы и правый контур сердца не дифференцируются, слева инфильтрация в прикорневых отделах, диффузное усиление интерстициального рисунка (рис. 1а); от 15.08.07: справа уплотнение костальной и диафрагмальной плевры, инфильтрация 5-го сегмента (рис. 1б). УЗИ органов брюшной полости: печень на 3 см выступает за края реберной дуги, контуры четкие, ровные, структура однородная, эхогенность повышена; воротная вена, холедох, печеночные вены не изменены; желчный пузырь 2,6x0,6 см, стенки не утолщены, содержимое однородное. Заключение: увеличение размеров печени, диффузные изменения паренхимы печени. В динамике печень на 2 см выступает за край реберной дуги, контуры четкие, ровные, структура однородная, эхогенность обычная; желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, надпочечники – без особенностей. УЗИ почек: расположение обычное, увеличение размеров почек (правая – 68x28 мм, левая – 71x28 мм), контуры ровные, паренхима «белая». Заключение: увеличение почек с диффузными изменениями паренхимы по типу нефрита. ЭКГ: обменно-гипоксические изменения. ЭХОКГ и НСГ: патологии не выявлено. Консультация невролога: последствия церебральной ишемии в форме синдрома гипервозбудимости. Для подтверждения диагноза МВ проведен потовый тест на анализаторе «Sweat-Chek» с системой стимуляции и коллекции потовой жидкости «Macroduct». Выявлено значительное повышение электропроводности пота: 77 и 106 мэкв/л. Генетический анализ: мутация delF508 в гомозиготном положении.

Диагноз МВ у пациентки выставлен на основании анамнестических и клинических критериев: кишечный синдром с 2 недель (изменение характера стула, стеаторея), легочные проявления с 2,5 мес (непродуктивный кашель, пневмония тяжелого течения), стойкие электролитные нарушения (гипокалиемия, гипонатриемия), соленый вкус кожи с рождения, приобретенная гипотрофия II степени, высевы *Ps. aeruginosa*. МВ подтвержден данными потового теста (значительное повышение электролитов пота) и генетическим анализом (мутация delF508 в гомозиготном положении).

Течение МВ усугубилось наложением острой генерализованной ЦМВИ (холестатический гепатит, интерстициальная пневмония, осложненная бактериальным плевритом, интерстициальный нефрит). Диагноз подтвержден обнаружением ДНК CMV в крови и моче, IgM к CMV в крови, нарастанием уровня IgG к CMV, высокой эффективностью противовирусной терапии (Неоцитотект).

Таким образом, на основании данных анамнеза, клинического наблюдения и проведенного обследования установлен диагноз: муковисцидоз, смешанная форма,

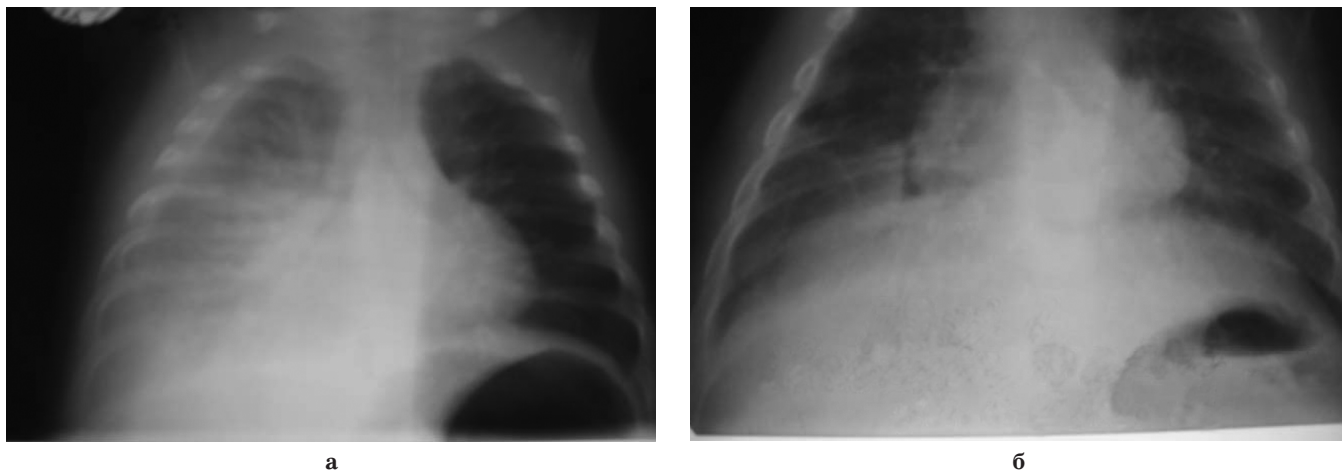


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больной Л. в 2,5 месяца (а) и 3,5 месяца (б). а – двусторонняя пневмония, плеврит справа; б – уплотнение костальной, диафрагмальной плевры справа, инфильтрация S₅ справа.

тяжелое течение (мутация delF508/delF508); панкреатическая недостаточность тяжелой степени; псевдо-Барретт синдром; приобретенная гипотрофия II степени; острая цитомегаловирусная инфекция, генерализованная форма: пневмония смешанной этиологии (*Cytomegalovirus*, *Ps. aeruginosa*), двусторонняя, справа – субтотальная, осложненная экссудативным плевритом; ДН II степени; холестатический гепатит, активность I степени; нефрит, ПН 0–I степени; анемия II степени.

Ребенку проводилась следующая терапия: питание с повышенным калоражем (смесь Нутрилак 130 ккал/кг/сут на 8 кормлений), антибактериальная (клафоран, сульперацеф, урофосфабол, фортум, ванкомицин, ципрофлоксацин) и противовирусная терапия (виферон-1), трансфузия эритроцитарной массы, иммунотерапия (неоцитотект, хумаглобин), муколитическая и бронхолитическая (амброксол, ингаляции химопсина, физиологического раствора, беродуала), желчегонная (галсте-



Рис. 2. Внешний вид больной Л., 4 месяцев (пояснения в тексте).

на, урсофальк) и метаболитная терапия (калия хлорид, витамин D₃, А, Е, кальция глицерофосфат, свечи «корилип», магне-В6), инфузионная терапия, коррекция электролитных нарушений, заместительная терапия микросферическими ферментами (Креон 25 000 ЕД липазы – 5000 ЕД/кг/сут).

На фоне проводимой терапии достигнута положительная динамика – разрешилась пневмония, восстановилась убыль массы тела к 35-м суткам госпитализации, нормализовались общеклинические и биохимические показатели крови и мочи, купированы явления гепатита и мальабсорбции жира. В возрасте 3 мес начата базисная терапия МВ: питание с повышенным калоражем, гимнастика и массаж грудной клетки, постоянный прием креона 5000 ЕД/кг/сут, урсодеоксихолевая кислота (урсофальк), субтерапевтические дозы азитромицина, ежедневные ингаляции химопсина, физиологического раствора и беродуала, витамины А, Е, D₃, препараты кальция (кальция глицерофосфат), калия хлорид 4% внутрь. С мамой проведены занятия по программе «Школы муковисцидоза». Родители девочки позитивно настроены на лечение, планируют заключить брак.

К моменту выписки девочке 4 месяца, масса тела 5980 г, сохраняются клинические проявления типичной смешанной формы МВ – редкий кашель с вязкой мокротой, одышка при нагрузке, постоянные необильные влажные мелкопузырчатые хрипы в легких, сухость кожи, периодическое вздутие живота. Психомоторное развитие соответствует возрасту (рис. 2). В возрасте 4,5 мес установлена инвалидность. Ежедневные ингаляции Дорназы-альфа (Пульмозима) в дозе 2,5 мг/сут назначены с возраста 5 мес по жизненным показаниям. Активное диспансерное наблюдение педиатра проводится еженедельно, пульмонолога регионального центра МВ – ежемесячно.