

УДК 616.37-008.6-082-052

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХАРАКТЕР СОПУТСТВУЮЩЕЙ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ,  
СТРАДАЮЩИХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Э.В. ВОДОВОЗОВА, А.С. КАЛМЫКОВА

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**Аннотация:** обследовано 97 детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом. В клинической картине у данной группы детей преобладали пневмонии, обструктивный бронхит, билиарная дисфункция, кардиопатии, кардиомегалия. Особенностью перинатального анамнеза у этих детей явились патологическое течение беременности, первичная слабость родовой деятельности, внутриутробная гипоксия плода. Более половины новорожденных с муковисцидозом имели низкое физическое развитие. Сопутствующие хронические заболевания регистрировались у 2/3 детей с муковисцидозом.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, дети, анамнез, заболеваемость.

CLINICAL FEATURES AND NATURE RELATED CHRONIC PATHOLOGIES IN CHILDREN  
OF STAVROPOL TERRITORY. SUFFERING FROM CYSTIC FIBROSIS

E.V. VODOVOZOVA, A.S. KALMYKOVA

Stavropol State Medical Academy

**Abstract:** 97 children of Stavropol territory, suffering from cystic fibrosis are examined. The clinical picture of this group of children was dominated by pneumonia, obstructive bronchitis, biliary dysfunction, cardiopathy, and megalocardia. Feature of perinatal history these children were pathological pregnancy, the primary weakness of labour, fetal hypoxia. More than half of infants with cystic fibrosis have low physical development. Related chronic diseases registered by 2/3 children with cystic fibrosis.

**Key words:** cystic fibrosis, children history, incidence.

Муковисцидоз (МВ) (Cystic Fibrosis) – наиболее частая наследственная полиорганная патология, характеризующаяся выраженной генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. Муковисцидоз является важной медико-социальной проблемой. Это моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз [1,5,6].

Данные, полученные в ГУ Медико-генетическом научном центре РАМН, свидетельствуют, о том, что МВ в России распространен с частотой 1:10000-12000 новорожденных [6].

К настоящему времени обнаружены около 1500 мутаций в гене *CFTR*, приводящих к развитию заболевания. По данным Международного консорциума, менее 10 мутаций в гене *CFTR* можно считать часто встречающимися в мире [10]. Относительные частоты этих мутации в объединенной выборке МВ генов достигают следующих значений:  $\Delta F508$  – 66%,  $G542X$  – 2,2%,  $G551D$  – 1,6%,  $N1303K$  – 1,3%,  $W1282X$  – 1,2%,  $R553X$  – 0,7%,  $621 + 1G-T$  – 0,7%,  $1717-1G-A$  – 0,6%. Остальные являются распространенными лишь в некоторых популяциях, а многие уникальны, т.е. встречаются только в одной семье. Дети, страдающие МВ, зачастую отстают в физическом развитии от своих сверстников, подвержены заболеваниям бронхолегочной системы, страдают панкреатической недостаточностью и циррозом печени [3,4,7,8,9,11].

**Цель исследования** – изучение перинатального анамнеза, клинических особенностей и характера сопутствующей хронической патологии детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом.

**Материал и методы исследования.** Нами обследовано 97 детей, страдающих МВ, зарегистрированных в консультативной поликлинике Краевой детской клинической больницы (КДКБ) г. Ставрополя и получавших лечение в пульмонологическом отделении данной больницы в 1999-2009 гг. (основная группа). Мальчиков было 61 (63%), девочек – 36 (37%), 35 детей (36,1%) проживали в городе и 62 – в селе (63,9%). Контрольную группу составили 94 ребенка такого же возраста, не страдающие хроническими заболеваниями и не относящиеся к группе часто болеющих детей, 50 мальчиков (53,2%) и 44-девочки (46,8%), 35 детей (37,2%) проживали в городе и 59 – в селе (62,8%).

Всем детям основной группы проводился потовый тест, копрологическое исследование, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ЭКГ, брались мазки из носа и зева и посев мокроты на флору, и чувствительность к антибиотикам. При необходимости

назначалась бронхоскопия с посевом промывных вод бронхов на флору и чувствительность к антибиотикам, эхокардиография с доплер-анализом, спирография, компьютерная томография легких. Генетическая диагностика муковисцидоза проведена 46 (47,4%) пациентам, генетиком проконсультированы 95 (97,9%) детей.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью компьютерной программы Microsoft Excel с вычислением достоверности по Стьюденту, для определения доверительных границ долей (процентов) использовался метод углового преобразования Фишера [2].

**Результаты и их обсуждение.** Из 97 детей СК, которым был выставлен диагноз МВ в период с 1999 по 2009 годы, смешанная форма заболевания диагностирована у 82 (84,5%), преимущественно легочная – у 6 (6,2%) и преимущественно кишечная – у 9 (9,3%) пациентов. При этом легкое течение заболевания было у 4 (4,1%), средне-тяжелое – у 65 (67%) и тяжелое – у 28 (28,9%), 7 (7,2%) детей из числа тяжело больных умерли.

Клиническое наблюдение за детьми основной группы позволило установить, что наиболее часто встречающимися возбудителями обострения заболевания были стрептококк – 72 (74,2%) и стафилококк – 48 (49,5%), синегнойная палочка высеивалась в 10 (10,3%) случаях. Хроническое носительство стафилококка было выявлено у 40 (41,2%) пациентов, синегнойной палочки – у 7 (7,2%), *Burkholderia cerasia* высеяна у 2 (2,1%) детей СК, страдающего МВ. Частота мутаций CFTR выявлена у 20 (20,6%) больных, в том числе делеции F-508 – у 16 (16,5%).

За эти годы дети основной группы были 233 раза госпитализированы в пульмонологическое отделение КДКБ города Ставрополя, из них 128 раз (54,9%) с обострением основного заболевания, у 40 (41,2%) отмечалась дыхательная недостаточность различной степени тяжести, у 2 (2,1%) псевдо-Барттер синдром. Количество госпитализаций на 1 ребенка в год составило – в среднем 3-4 раза, из них по поводу основного заболевания – в среднем 2-3 раза в год, сопутствующих заболеваний – 1-2 раза, при этом все больные МВ получали антибактериальную, муколитическую, ферментативную терапию, отхаркивающие средства. Следует отметить, что в СК такие препараты как пульмозим, микросферические ферменты и урсодезоксихолевая кислота начали применять лишь в 2004 году согласно стандарта лечения больных МВ (8).

Анализ анамнеза больных МВ выявил следующие особенности. Здоровы были 90,0% женщин контрольной группы, у остальных выявлена различная экстрагенитальная патология.

Физиологически беременность протекала у 79,0% женщин. Наиболее частой патологией являлся ранний гестоз беременных – 11,6%, угроза прерывания беременности – 3,2% и поздний токсикоз беременных – 6,2% (рис.1). От первых родов родилось 55 детей (58,4%), от вторых родов – 33 ребенка (35,1%) и от третьих родов – 6 детей (6,4%). У 95,4% рожениц течение родов было физиологическим. Наиболее часто встречающейся патологией в родах была первичная слабость родовой деятельности, внутриутробная гипоксия плода не была зарегистрирована ни в одном случае.

В основной группе, 50,0% беременных матерей были здоровы, у остальных выявлена различная экстрагенитальная патология. Кроме того, у 72,0% женщин выявлено патологическое течение беременности. Поздний гестоз беременных встречался в 39% случаев, угроза прерывания беременности – у 33%, у 85,4% рожениц течение родов было физиологическим. Наиболее часто встречающейся патологией в родах была первичная слабость родовой деятельности, в 20 случаях (20,7%) диагностирована внутриутробная гипоксия плода, что диктовало необходимость назначения им терапии, направленной на улучшение маточно-плацентарного кровообращения.

Таким образом, дети основной группы в пренатальном и неонатальном периодах больше подвергались негативному воздействию факторов, связанных с патологическим течением беременности и родов, чем дети контрольной группы.

По состоянию здоровья после рождения (по шкале Апгар) новорожденные распределились следующим образом (рис.2).

При рождении у 96,8% новорожденных контрольной группы было удовлетворительным, у 3,2% – средне-тяжелым, в тяжелом состоянии не родился ни один ребенок. Все дети родились доношенными. Состояние при рождении у 91,5% новорожденных основной группы было удовлетворительным, у 4,9% – средне-тяжелым и у 3,6% – тяжелым. Доношенными родились 83 (85,4%) ребенка, недоношенными – 11 (10,9%) и переносными – 4 (3,7%) детей.

Масса и длина тела детей контрольной группы при рождении соответствовала 25-75 центиллю возрастных стандартов. Только 57,1% детей, страдающих МВ родились с массой тела соответствующей 25-75 центиллю возрастных региональных стандартов. Длина тела при рождении у детей страдающих МВ также в границы физиологической нормы входила лишь у 51,2% новорожденных, у остальных детей данной группы длина тела была ниже нормы.

Таким образом, массо-ростовые показатели детей с МВ и контрольной группы различались по распространенности дефицита массы тела при рождении. Ранний неонатальный период у новорожденных обеих групп протекал следующим образом: все новорожденные контрольной группы были приложены к груди на первые сутки жизни, выписаны из родильного дома до- и на пятые сутки были 92 (97,9%), поз-

же – 2 (2,1%) ребенка. На грудном вскармливании до 1 месяца находились 14 (14,9%), до 3 месяцев – 15 (16,0%), до 6 месяцев – 33 (35,1%), до 1 года – 30 (31,9%) и более года – 2 (2,1%) детей контрольной.



Рис. 1. Сравнительная характеристика течения беременности, родов и перинатального анамнеза у матерей детей контрольной и основной групп (%)

В группе детей, больных муковисцидозом к груди на первые сутки жизни были приложены 56 (57,3%) новорожденных, на вторые – 20 (20,7%) и на третьи – 21 (22,0%). Выписаны из родильного дома до- и на пятые сутки были 33 (34,2%), позже – 64 (65,8%) детей. На грудном вскармливании до 1 месяца находились 24 (24,4%), до 3 месяцев – 25 (25,6%), до 6 месяцев – 23 (23,2%), до 1 года – 19 (19,5%) и более года – 6 (7,3%) детей основной группы. В дальнейшем у детей исследуемой группы наблюдались следующие проявления муковисцидоза (табл.1).

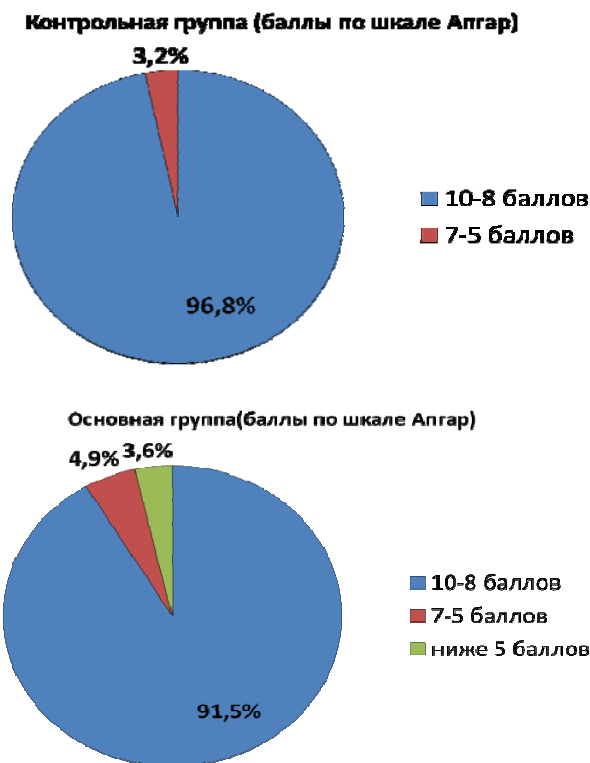


Рис.2 Распределение новорожденных контрольной и основной групп по состоянию здоровья после рождения (%)

Таблица 1

**Клинические проявления муковисцидоза у детей СК**

Клинические проявления	Контрольная группа (n=94)		Основная группа (n=97)	
Обструктивный бронхит	12	12,8%	97	100
Хр.деформирующий бронхит	-	-	15	15,6%
Ателектазы	-	-	6	6,2%
Пневмония	10	10,6%	59	60,8%
Пневмофиброз	-	-	23	23,7%
Гиповентиляция легких	-	-	12	12,4%
Кардиомегалия	-	-	46	47,4%
Вторичная кардиопатия	2	2,1%	53	54,6%
Легочное сердце	-	-	13	13,4%
Пансинусит	-	-	12	12,4%
Этмоидит	-	-	10	10,6%
Гайморит	2	2,1%	17	17,5%
Цирроз печени	-	-	3	3,1%
Гастродуоденит	4	4,3%	21	21,6%
Билиарная дисфункция	7	7,4%	51	52,6%
Дисбактериоз кишечника	3	3,1%	22	22,7%

Проведенные исследования позволили установить структуру сопутствующих заболеваний детей СК, страдающих МВ (табл. 2) в возрасте до 1 года, с 1 года - до 7 лет и старше 7 лет.

**Сопутствующая заболеваемость детей СК, страдающих муковисцидозом**

Перенесенные заболевания	Контрольная группа (n=94)		Основная группа до 1 года (n=49)		Основная группа от 1 года до 7 лет (n=29)		Основная группа старше 7 лет (n=19)	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
ОРВИ (за 1 год)	32	34,0%	41	83,7%	25	86,2%	16	84,2%
Поражения ЦНС	-	-	33	67,3%	19	65,5%	13	68,4%
ЖДА	-	-	2	4,1%	-	-	-	--
Рахит	2	2,1%	2	4,1%	-	-	-	-
Аномалии конституции	1	1,1%	1	2,0%	-	-	-	-
ВПС	-	-	5	10,2%	-	-	-	=
Тимомегалия	7	7,4%	15	30,6%	-	-	-	-
АтД	2	2,1%	10	20,4%	6	20,7%	4	21,1%
Детские инфекции	20	21,3%	-	-	28	96,6%	19	100%
Кишечные инфекции	8	8,5%	4	8,2%	10	34,5%	-	-
Бронхиальная астма	-	-	-	-	3	10,3%	7	36,8%

Таким образом, у детей СК, страдающих МВ наряду с основным чаще всего диагностируется патология нервной системы, тимомегалия, АтД, детские и кишечные инфекции, причем частота этих заболеваний напрямую зависит от возраста пациента за исключением ОРВИ, которую дети всех возрастов переносят практически одинаковое количество раз в году, что может свидетельствовать о снижении иммунитета во всех возрастных группах исследуемого контингента детей. Гипотрофией страдали 39,2% детей основной группы, то есть сохранялось отставание в физическом развитии.

Все дети, страдающие МВ, получали амбулаторно базисную терапию, рекомендуемую Российским центром муковисцидоза, в результате чего 16 (16,5%) пациентов достигли возраста 18 лет и были переданы под наблюдение врачей-терапевтов.

Таким образом, у детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом, в клинической картине преобладали пневмонии, обструктивный бронхит, билиарная дисфункция, кардиопатии, кардиомегалия. Особенностью перинатального анамнеза у этих детей явились патологическое течение беременности, первичная слабость родовой деятельности, внутриутробная гипоксия плода. Более половины новорожденных с муковисцидозом имели низкое физическое развитие. Сопутствующие хронические заболевания регистрировались у 2/3 детей с муковисцидозом.

### Литература

1. Амелина, Е.Л., Муковисцидоз: определение продолжительности жизни /Е.Л. Амелина, А.В. Черняк, А.Л. Черняев // Пульмонология.– 2001.– №3.– С.61–65.
2. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М.Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин.– С.-Пб., 2003.– 432 с.
3. Капранов, Н.И., Муковисцидоз (Современные достижения и актуальные проблемы) /Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская // Методические рекомендации.– М., 2005.– С.43–100.
4. Капранов, Н.И., Муковисцидоз – современное состояние проблемы / Н.И. Капранов //Пульмонология, приложение.– 2006.– С. 5–11.
5. Медико-социальное обеспечение больных муковисцидозом /З.А. Блистинова, В.А. Прошин, Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская // Пульмонология.– 2001.– №3.– С. 20–24.
6. Неретина, А.Ф. Современные подходы к решению проблемы муковисцидоза у детей / А.Ф. Неретина, Л.В. Ульянова, А.Н. Пашков // Консилиум.– 2002.– 31.– С. 33–37.
7. Современные методы диагностики и диагностические критерии муковисцидоза /Е.А. Зорина [и др.]// Пульмонология.– 2001.– №3.– С. 124–127.
8. Стандарты терапии больных муковисцидозом: Европейский консенсус// Journal of cystis fibrisis, 2005.– №4.– Р. 7–26.
9. Ульянова Л.В. Система комплексного динамического наблюдения, диагностики и терапии детей, больных муковисцидозом. /Л.В. Ульянова // Автор. д.м.н. Воронеж, 2008.
10. Genetics scrineeng and Assisted Procreation: Ethical and Special consideration SVB, ACFCQ, 2007.– Р. 4–7
11. Cystic fibrosis in children and adults («the Leeds Method of Managment»), St James’s&Seacroft Univer-sity Hospitals, UK.– 2003.– Р. 25–62.