

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Одесский государственный медицинский университет

Муковисцидоз (МВ) — наследственное заболевание экзокринных желез, вызывающее поражение преимущественно пищеварительной и дыхательной систем, что обычно проявляется в виде хронической экзокринной панкреатической недостаточности, хронической obstructивной болезни легких и патологически повышенной концентрации электролитов в поте.

Это наиболее распространенное наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, встречающееся у представителей белой расы, которое ведет к сокращению продолжительности жизни. В США МВ регистрируется в 1 случае из 3300 новорожденных белой расы, в 1 случае из 15 300 новорожденных черной расы и у 1 из 32 000 новорожденных американцев азиатского происхождения.

При МВ с различной частотой и степенью тяжести поражаются железы трех типов. Железы первого типа (поджелудочная железа, железы кишечника, внутрипеченочных желчных протоков, желчного пузыря, подчелюстных слюнных желез) обтурируются вязким или плотным эозинофильным веществом. В железах второго типа (трахеобронхиальные и Бруннеровы железы) происходят гистологические изменения, приводящие к продукции большого количества секрета. Железы третьего типа (потовые, околоушные и мелкие слюнные железы) имеют нормальное гистологическое строение, но при этом секретируют избыточное количество Na и Cl.

К началу XXI ст. изменения в органах пищеварения при

МВ изучены менее, чем бронхолегочные проявления. Это определило **цель** нашей работы — изучение распространенности и клинического полиморфизма гастроэнтерологических проявлений у детей и подростков, страдающих МВ.

Гастроэнтерологические проявления при МВ обусловлены нарушениями переваривания и всасывания пищи вследствие экзокринной панкреатической недостаточности. Начальные признаки поражения поджелудочной железы обычно минимальны, однако со временем они прогрессируют. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы встречается у 85–90 % больных МВ. Она проявляется нарушением всасывания жира и белка, что клинически выражается стеатореей и креатореей. У остальных 10–15 % больных не выявляется клинически выраженного нарушения усвоения жира. Тяжесть нарушений функции поджелудочной железы зависит от генотипа пациента: панкреатическая недостаточность наблюдается у 99 % больных с гомозиготной мутацией аллели $\Delta F508$ и лишь у 36 % — с другими мутациями.

Для больных характерен жирный, обильный, зловонный, замазкообразный серого цвета стул. У маленьких детей нередко наблюдаются гипопроteinемические отеки, диарея и задержка увеличения массы тела. Возможно развитие геморрагического синдрома, вплоть до тяжелых внутричерепных кровоизлияний, вследствие дефицита витамина К. Тяжесть стеатореи обусловлена недостаточностью витаминов Е, А и

Д. У больных может развиваться нарушение транспорта цинка, при этом его уровень в сыворотке крови не связан с его содержанием в тканях, а также с проводимой заместительной терапией. Формирующаяся деминерализация костей связана с дефицитом витамина D и общей трофологической недостаточностью. Клинические проявления дефицита витамина Е возникают редко, однако некоторые нервно-мышечные изменения могут быть необратимы при несвоевременно начатой терапии.

Из 224 больных, наблюдавшихся нами в течение 25 лет, панкреатическая недостаточность отмечалась у 90 % детей и проявлялась, в основном, нарушениями ассимиляции жира и стеатореей в той или иной степени (рис. 1). У остальных детей функция поджелудочной железы была клинически относительно сохранна. Клини-

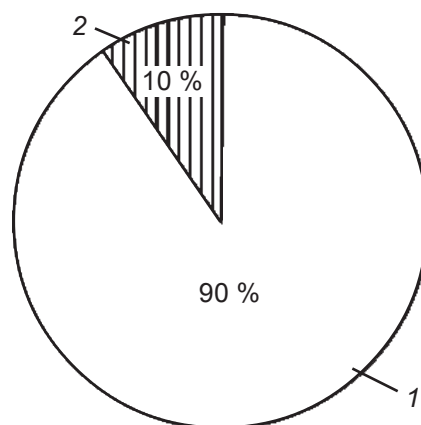


Рис. 1. Панкреатическая недостаточность у больных с муковисцидозом: 1 — нарушенная функция поджелудочной железы; 2 — относительно сохраненная функция поджелудочной железы

ческими признаками поражения поджелудочной железы были мекониевый илеус, синдром дистальной интестинальной обструкции (дистальной кишечной непроходимости — эквивалент мекониевого илеуса), панкреатит, диабет и выпадение прямой кишки.

К ранним проявлениям МВ относится мекониевый илеус, который развивается вследствие внутриутробной панкреатической недостаточности и в 12 % случаев наших наблюдений проявлялся в течение первых 48 ч после рождения симптомами кишечной непроходимости при отсутствии признаков какого-либо другого заболевания. При МВ содержание воды в меконии резко снижено и в нем определяются нерасщепленные сывороточные белки, дисахариды и лизосомальные ферменты. Тяжесть илеуса зависит от степени поражения кишечных желез. При неосложненном илеусе происходит обтурация дистальной части подвздошной кишки сгустками мекония, проксимальнее места обструкции наблюдается дилатация кишки, которая заполняется меконием клейкой консистенции.

У 60 % матерей наблюдаемых нами детей во время беременности было многоводие. При неосложненном илеусе не отходил меконий, нарастало растяжение живота и появлялась рвота. При осмотре и пальпации преимущественно в правом нижнем квадранте определялись расширенные, плотные петли кишечника. При ректальном исследовании на перчатке оставалось небольшое количество слизи или липкого мекония. В наших наблюдениях у некоторых больных илеус удалось размыть с помощью промывания кишечника 5%-м раствором панкреатина и 10%-м раствором ацетилцистеина с пероральным применением больших доз мукосалвина. У 47 % больных консервативная терапия была безуспешной и у них развился мекониевый перитонит.

Синдром дистальной кишечной непроходимости наблюдался у 7 % детей, который был обусловлен обтурацией кишечника непереваренной пищей (особенно при неадекватной заместительной терапии панкреатической недостаточности), нарушением моторики, дилатацией, каловым стазом и обезвоживанием. У всех детей была выражена схваткообразная абдоминальная боль, связанная с запором или обтурацией кишки каловыми массами, признаки кишечной непроходимости, в правой подвздошной области пальпировался конгломерат каловых масс. Данные рентгенологического исследования подтверждали диагноз.

Терапевтический эффект при состоянии средней тяжести достигали пероральным приемом лактулозы в сочетании с ацетилцистеином 2–3 раза в день. При тяжелом состоянии дети находились в стационаре под наблюдением хирурга; им применяли инфузионную регидратационную терапию и высокоосмолярные растворы в клизмах (50 мл ацетилцистеина и 50 мл физиологического раствора 2–3 раза в день). В зарубежных центрах применяется гастрोगрафин. В дальнейшем всем детям проводилась коррекция дозы панкреатических ферментов с одновременным назначением лактулозы. Осложнениями эквивалента мекониевого илеуса были частичная или полная кишечная непроходимость (3 %), инвагинация кишечника (2 %) с дальнейшей хирургической коррекцией.

Выпадение прямой кишки связано с большим объемом каловых масс, частым стулом, трофологической недостаточностью и повышением внутрибрюшного давления вследствие кашля и возникает к 3 годам у 1–2 % больных. Инвагинация кишечника обусловлена налипанием конгломерата каловых масс к стенке кишки (обычно — подвздошной или толстой), который действует как поворотная точка.

Несмотря на то, что признаки панкреатита всегда сопутствуют нарушениям эвакуации секрета, клинически и/или эхографически выраженные формы воспаления поджелудочной железы встречаются редко. Панкреатитом страдали 15 % наблюдаемых нами детей.

Эндокринная недостаточность поджелудочной железы в виде нарушения толерантности к глюкозе встречалась в 57 % случаев, а клиническая манифестация сахарного диабета — в 8 %. Переход в стадию клинических проявлений характеризовался появлением классических симптомов в виде полифагии, полидипсии, полиурии и потери массы тела.

При МВ в связи с экзокринной панкреатической и трофологической недостаточностью, мекониевым илеусом, а также с наличием определенных классов антигенов системы HLA повышен риск поражения печени. Изменения печени у больных с мальабсорбцией могут быть связаны также с дефицитом эссенциальных жирных кислот (рис. 2). Выделяют три основные формы поражения печени при МВ: холестаз новорожденных с мекониевым илеусом или без него, жировую дис-

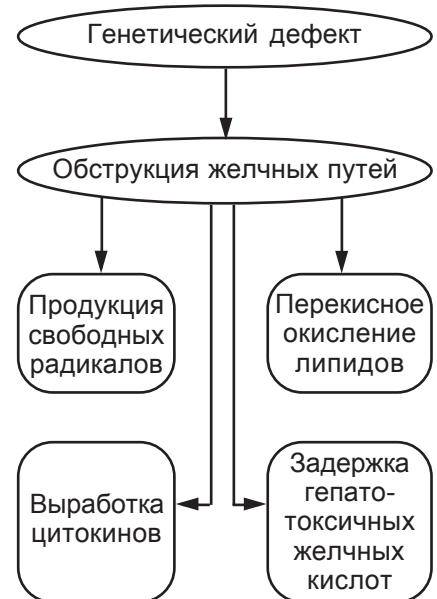


Рис. 2. Механизмы поражения печени при муковисцидозе



трофию печени и цирроз с портальной гипертензией и печеночной недостаточностью. Формирование варикозно расширенных вен пищевода и асцита может опережать развитие печеночно-клеточной недостаточности на многие годы. Нередко наблюдается бессимптомное повышение трансаминаз или изменение данных инструментальных исследований. При развитии желчного сладжа, конкрементов, инфицировании желчных путей у больных появляются характерные острые или рецидивирующие боли в правом верхнем квадранте живота, а при обтурации желчных протоков камнем — также кожный зуд и желтуха.

В наших наблюдениях у половины детей с МВ отмечалась затяжная холестатическая желтуха неонатального периода, у 40 % — изменения ультразвуковой картины печени (чаще жировая дистрофия) на эхогепатограммах, у 8 % — цирроз печени, у 40 % — аномалии развития желчного пузыря, у 5 % — желчнокаменная болезнь (рис. 3). Изменения водно-электролитного состава желчи обуславливают развитие хронического холестаза, которые проявлялись симптомами хо-

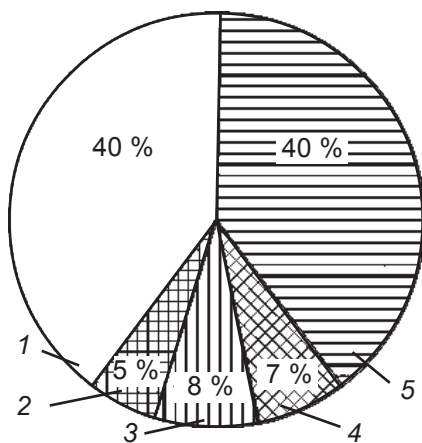


Рис. 3. Проявления поражения печени у детей, больных муковисцидозом: 1 — изменение ультразвуковой картины; 2 — холестатиз; 3 — цирроз печени; 4 — отсутствие видимых проявлений; 5 — аномалии развития желчного пузыря

лангиолита (68,4 %), хронического холестатического гепатита (22,8 %) и его конечной стадии — билиарного цирроза печени (8 %). Однако клинические симптомы поражения печени выявлялись поздно, как правило, в стадии выраженного цирроза.

Среди других поражений органов пищеварения при МВ необходимо выделить увеличение слюнных желез, которые мы наблюдали в 90 % случаев с развитием сиалолитиаза в 15 % случаев.

У 1/3 больных при эндоскопическом исследовании выявлен гастроэзофагеальный рефлюкс, а у 5 % больных он был осложнен развитием пищевода Баррета.

Тяжелые трофологические нарушения при МВ обусловлены экзокринной панкреатической недостаточностью, рвотой, избытком кишечной слизи, нарушением секреции желчных кислот, а также сахарным диабетом. Важную роль играют и психосоматические факторы: депрессия, анорексия, нарушение обоняния (изменения запаха пищи).

Основным диагностическим методом МВ служит количественный потовый тест после ионофореза с пилокарпином. Также определяют уровень трипсина в сыворотке крови (определение с помощью иммуноферментного анализа — ИФА), структурные изменения поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании (УЗИ), компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), объем панкреатического секрета и содержание в нем ферментов после стимуляции секретинном и холецистокинином и определение панкреатической эластазы-1 в кале (ИФА), содержание витамина А и ретинолсвязывающего протеина, витамина Е и соотношение витамин Е / общие липиды в сыворотке крови. Место обструкции тонкой кишки определяют с помощью ирригоскопии. Для диагностики поражения печени и желчного пузыря используют традиционные методики.

Лечение панкреатической экзокринной недостаточности предусматривает постоянный прием препаратов панкреатина в высокой дозе: 500–2000 ЕД липазы на 1 кг массы тела на прием пищи. Оптимальная доза в каждом случае зависит от возраста пациента, степени панкреатической недостаточности, выбранного вида коммерческого препарата. Панкреатические ферменты применяются во время еды: либо вся доза непосредственно перед приемом пищи, либо в 2 приема (перед едой и между первым и вторым блюдом). Одновременный прием антисекреторных препаратов повышает усвоение жира до 80 %. Контроль за адекватностью заместительной терапии должен проводиться как клинически, так и лабораторно (копрограмма, липидограмма кала). Дозы ферментов более 10 000 ЕД липазы/(кг·сут) следует назначать с осторожностью из-за риска развития фиброзирующей коллопатии.

Не следует ограничивать детей в приеме каких-либо пищевых продуктов, необходимо обогащать рацион белковой пищей, принимать пищу следует дробно. Назначают мультивитаминные препараты, а также дополнительно витамины группы В, рибофлавин, витамины А, D, Е и К. При тяжелой трофологической недостаточности больным следует добавлять среднецепочечные триглицериды и полимеры глюкозы. Эффективность терапии оценивают по уменьшению потери жира с калом, снижению частоты и нормализации консистенции стула, восстановлению нормального развития ребенка.

Основной метод лечения мекониевого илеуса — хирургическое вмешательство с параллельным применением препаратов, уменьшающих вязкость мекония (N-ацетилцистеин по 100–200 мг 2–3 раза в сутки).

Для нехирургического лечения иногда с успехом используется рентгеноконтрастный метглюмина диатризоат, который



действует как детергент и гипертонический раствор. Тем не менее, использование водорастворимых гипертонических растворов может вызывать опасные нарушения водно-электролитного баланса.

Для лечения остро возникшего синдрома дистальной кишечной непроходимости применяют клизмы с диатризоатом или без него, а также препараты для очищения кишечника (растворы полиэтиленгликоля с электролитами). В хронической ситуации следует использовать панкреатические ферменты, препараты, размягчающие стул, минеральные масла, лактулозу, 10%-й раствор N-ацетилцистеина перорально или в клизмах. Поддерживающая терапия должна включать пероральный прием N-ацетилцистеина, панкреатин в высокой дозе и лактулозу.

При выпадении прямой кишки 10 % больных нуждаются в хирургическом лечении, у остальных хороший эффект дает назначение адекватной заместительной терапии панкреатической недостаточности.

При развитии холестаза больным назначают урсодиэзоксиколевую кислоту в дозе 20 мг/(кг·сут). Лечение цирроза печени проводят по общим

принципам. При возникновении печеночной энцефалопатии ограничивают поступление белка, назначают лактулозу, неомицин, плазмаферез (в том числе в период подготовки к трансплантации печени). При лечении варикозно расширенных вен пищевода используют эндоскопическую склеротерапию. β -Адреноблокаторы не нашли широкого применения у больных МВ.

В настоящее время кардинальные методы терапии МВ, такие, как генная инженерия в области гепатологии, еще не разработаны, а трансплантация органов в условиях Украины пока недоступна. Таким образом, вся применяемая нами терапия МВ — паллиативная, заместительная и симптоматическая. Однако ранняя диагностика и своевременная заместительная терапия позволяют изменить прогноз МВ и значительно повысить качество и продолжительность жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis* / J. A. Cohn, K. J. Friedman, P. G. Noone [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339 (10). — P. 653-658.
2. *Cystic fibrosis in: The Merck manual of diagnosis and therapy* / ed. M. H. Beers, R. Berkow; published by

Merck research laboratories, div. of Merck & Co inc., Whitehouse Station. — 17th ed. — N. J., 1999. — P. 2366-2371.

3. *George D. E. Nutritional management and pancreatic enzyme therapy in cystic fibrosis patients: state of the art in 1987 and projects into the future* / D. E. George, J. A. Mangos // *J. Paediatric Gastroenterol. Nutrit.* — 1988. — Vol. 7. — P. 49-57.

4. *Lopez M. J. Hereditary and childhood diseases of the pancreas* / M. J. Lopez, R. J. Grand // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management*; eds. M. Feldman, B. F. Scharschmidt, M. H. Sleisenger. — 6th ed. — Philadelphia; London; Toronto; Montreal; Sydney; Tokyo: W. B. Saunders company A division of Harcourt Brace & Company, 1998. — P. 782-808.

5. *Obstructive diseases/Pulmonology* // *Pediatric medicine*; ed. by M. E. Avery, L. R. First. — 2nd ed. — Baltimore; Philadelphia; Hong Kong; London; Munich; Sydney; Tokyo: Williams&Wilkins, 1994. — P. 280-309.

6. *Roberts I. M. Enzyme therapy for malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency* / I. M. Roberts // *Pancreas.* — 1989. — Vol. 4. — P. 496-503.

7. *Каширская Н. Ю. Коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы микрогранулированными панкреатическими ферментными препаратами у больных муковисцидозом детей* / Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов // *Вопросы современной педиатрии.* — 2002. — № 1 (5). — С. 74-78.

УДК 616.15:616.34-008.314.4-036.11-053.3

Б. А. Безкаравайный, Н. А. Яковенко

РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ФЛОРЫ В ИНДУКЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОСТРЫХ ДИАРЕЯХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Луганский государственный медицинский университет

Вступление

Неуклонное увеличение в структуре заболеваемости детского населения инфекционной патологией различной этио-

логии и локализации заставило в последние годы с большим вниманием отнестись к вопросам данной патологии [5]. Вместе с тем, течение и исход любого заболевания, в том числе

и острых диарей, во многом определяются своевременностью включения и адекватностью иммунных реакций. Именно поэтому изменения показателей иммунитета наиболее

