

**В. И. БОБРОВНИЧЫЙ**

**ТЕРАПИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ  
МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ**

Минск БГМУ 2015

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

**В. И. Бобровничай**

# **ТЕРАПИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2015

УДК 616-003-056.7-053.2-06-08 (075.8)

ББК 54.13 я73

Б72

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 16.12.2015 г., протокол № 4

Рецензенты: канд. мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтики детских болезней В. И. Твардовский; канд. мед. наук, доц. 2-й каф. внутренних болезней С. Е. Алексейчик

**Бобровничай, В. И.**

Б72 Терапия осложнений муковисцидоза у детей : учеб.-метод. пособие / В. И. Бобровничай. – Минск : БГМУ, 2015. – 28 с.

ISBN 978-985-567-405-5.

Освещены современные подходы к диагностике и лечению осложнений со стороны кардиореспираторной, пищеварительной систем и других осложнений у детей с муковисцидозом.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического факультета и врачей-интернов.

УДК 616-003-056.7-053.2-06-08 (075.8)

ББК 54.13 я73

---

Учебное издание

**Бобровничай Владимир Иванович**

## **ТЕРАПИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. Н. Войтович

Редактор О. В. Лавникович

Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 17.12.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,55. Тираж 40 экз. Заказ 732.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-567-405-5

© Бобровничай В. И., 2015

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2015

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

25OHD — 25-гидроксивитамин D  
BNP — натрийуретический пептид  
ВРВП — варикозно расширенные вены пищевода  
ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс  
ЛГ — легочная гипертензия  
МВ — муковисцидоз  
МИ — мекониевый илеус  
МПК — минеральная плотность кости  
ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду  
ПБС — синдром псевдо-Барттера  
СДИО — синдром дистальной интестинальной обструкции  
УДХК — урсодезоксихолевая кислота  
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких  
ФЭГДС — фиброэзофагогастродуоденоскопия  
ХЛС — хроническое легочное сердце  
ЦП — цирроз печени  
ЭхоКГ — эхокардиография

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Темы занятий:** «Респираторные проявления муковисцидоза», «Синдром нарушенного кишечного всасывания». Изложенный материал рассматривается в рамках учебной программы для специальности 1-79 01 02 «Педиатрия».

**Общее время занятий:** 12 ч.

Муковисцидоз (МВ) — наследственное заболевание, в основе которого лежат мутации гена трансмембранного регулятора муковисцидоза. Клинические последствия указанных мутаций представляют собой мультисистемную патологию, характеризующуюся прогрессирующим повреждением легких с развитием дыхательной недостаточности, нарушениями функций поджелудочной железы, поражением печени вплоть до развития цирроза и др. У детей с МВ может развиваться ряд осложнений, угрожающих жизни. К ним относятся: пневмоторакс, кровохарканье, ателектаз, дыхательная недостаточность, назальный полипоз, хроническое легочное сердце, мекониевый илеус, синдром дистальной интестинальной обструкции, цирроз печени, портальная гипертензия, остеопороз, сахарный диабет, панкреатит и др.

Своевременная диагностика и адекватная терапия осложнений позволят улучшить прогноз и качество жизни детей с МВ.

**Цель занятий:** научиться диагностировать осложнения МВ у детей, оказывать пациентам лечебную помощь.

**Задачи занятий.** Студент должен *узнать*:

- методы диагностики осложнений МВ;
- методы лечения осложнений МВ.

Студент должен *овладеть навыками*:

- выявления осложнений МВ у детей;
- интерпретации результатов обследования;
- назначения лечения.

Студент *должен научиться*:

- вести диалог с больными детьми и их родителями, соблюдая деонтологические и этические нормы;
- собирать анамнез, выявлять причину осложнения;
- составлять план обследования;
- оценивать эффективность терапевтических мероприятий.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для успешного освоения темы студенту необходимо повторить:

- из пропедевтики детских болезней: анатомо-физиологические особенности органов и систем организма у детей разных возрастов, методику обследования ребенка;
- патологической физиологии: патофизиологию дыхательной и сердечной недостаточности, недостаточности поджелудочной железы, холестаза, мальдигестии и мальабсорбции;
- фармакологии: фармакодинамику и фармакокинетику муколитиков, бронхолитиков, глюкокортикостероидов, панкреатина, урсодезоксихолевой кислоты, омепразола, метоклопрамида, лактулозы, ацетилцистеина;
- лучевой диагностики и лучевой терапии: рентгенологические исследования легких, компьютерная томография органов грудной полости;
- физиотерапии и медицинской реабилитации: методы ингаляционной терапии и очищения бронхов от мокроты.

**Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Анатомо-физиологические особенности легких и ЛОР-органов.
2. Рентгенологические признаки пневмоторакса.
3. Рентгенологические признаки ателектаза.
4. Показатели нормы калия, кальция, натрия, хлора в сыворотке, рН артериальной крови.
5. Биохимические маркеры холестаза, цитолиза в печени.
6. Эндоскопические и ультразвуковые методы диагностики болезней органов пищеварения.

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Причины и лечение пневмоторакса при МВ.
2. Диагностика кровохарканья и тактика ведения пациента.
3. Причины, диагностика и лечение ателектаза при МВ.
4. Причины и методы терапии острой дыхательной недостаточности при МВ.
5. Консервативные и хирургические методы лечения назальных полипов.

6. Диагностические критерии и лечение легочной гипертензии и хронического легочного сердца при МВ.
7. Особенности и лечение цирроза печени при МВ.
8. Диагностика гепатопульмонального синдрома и портопульмональной гипертензии.
9. Диагностика и лечение желчнокаменной болезни при МВ.
10. Диагностика и лечение варикозно расширенных вен пищевода при МВ.
11. Причины и лечение гастроэзофагеального рефлюкса при МВ.
12. Природа мекониевого илеуса и терапевтическая тактика при МВ.
13. Причины, диагностика и лечение синдрома дистальной интестинальной обструкции при МВ.
14. Критерии и лечение запора при МВ.
15. Тактика ведения детей с ректальным пролапсом и мукоцеле аппендикса.
16. Диагностика и лечение сольтеряющей формы МВ.
17. Причины и лечение остеопороза у детей с МВ.

## **ОСЛОЖНЕНИЯ В КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЕ**

### **ПНЕВМОТОРАКС**

Пневмоторакс — это осложнение, которое встречается у пациентов с МВ чаще всего с тяжелой обструкцией бронхов. Самой частой причиной пневмоторакса при МВ является разрыв субплевральных булл. Об этом осложнении нужно думать в случае внезапного ухудшения состояния пациента, беспричинной острой «кинжальной» боли в груди и/или одышки. Пациент обычно принимает полусидячее положение. При небольшом объеме поступившего в плевральную полость воздуха боль быстро ослабевает, иногда сохраняется одышка, учащенное сердцебиение. При клапанном пневмотораксе быстро усиливается одышка, синеет лицо, нарастает слабость, может развиваться потеря сознания. Пневмоторакс может и не проявиться клинически (бессимптомное течение).

Для постановки диагноза необходимо сделать рентгенографию грудной клетки, также может потребоваться компьютерная томография. Следует проверить уровень насыщения крови кислородом.

Частота пневмоторакса увеличивается с возрастом пациентов. Его развитие указывает на тяжелое легочное заболевание. Пневмоторакс является плохим прогностическим признаком. Средняя продолжительность жизни после первого эпизода составляет около 30 мес., рецидив возможен в 50–70 % случаев.

Малосимптомный пневмоторакс (объемом менее 15 %) не требует инвазивных вмешательств. Можно просто наблюдать. Однако у пациента с гипоксией такое течение может привести к декомпенсации. Для ускорения разрешения пневмоторакса следует назначить кислород (3–4 л/мин).

Напряженный пневмоторакс (объемом более 15 %) — это критическое состояние, которое требует срочного вмешательства. Необходимо активное дренирование плевральной полости — плевральная пункция толстой иглой. Ее проводят во II межреберье по среднеключичной линии. Иглу фиксируют к коже лейкопластырем. Пациенту необходимо дать кислород, ввести обезболивающее. Антибиотики применяют во всех случаях с учетом данных последнего бактериологического исследования мокроты (внутривенно). Продолжают легкую кинезитерапию. При отсутствии эффекта в течение 5–7 дней, а также при повторном пневмотораксе проводят плевротомию, прошивание или лазерную абляцию субплевральных булл. На всех уровнях оказания медицинской помощи заранее должны быть согласованы пути направления пациентов с МВ в отделение торакальной хирургии.

### **КРОВОХАРКАНИЕ**

Кровохарканье — это обычное осложнение, которое по тяжести может варьировать от скудного до массивного, определяемого как  $> 240$  мл/сут или  $> 100$  мл/сут в течение нескольких дней. Массивное легочное кровотечение представляет угрозу для жизни. С возрастом пациента с МВ частота кровохарканья увеличивается, которое, как правило, является симптомом обострения хронического бронхолегочного процесса. Основным источником кровотечения являются патологически расширенные бронхиальные артерии. У пациента может возникнуть ощущение, что в легких что-то булькает, — это основной направленный симптом, указывающий на область кровотечения. Необходимо помнить и о возможности легочной эмболии, если ребенку был введен портативный катетер.

При оказании первой помощи пациента прежде всего следует успокоить. Если необходимо, его укладывают на бок (на сторону предполагаемого кровотечения), дают кислород. Нужно назначить общий анализ крови, коагулограмму, определить группу крови и резус-фактор. Рентгенография грудной клетки может указать на новые инфильтраты, но она не помогает определить локализацию кровотечения.

Показана внутривенная антибиотикотерапия с учетом результатов предыдущего бактериологического обследования мокроты, регулярная легкая кинезитерапия с исключением упражнений похлопывания по грудной клетке первые 24 ч. Оснований для прекращения приема Пульмозима нет. Использование препаратов витамина К, гемостатиков, компонентов крови в данном случае малоэффективно. Если после оказания первой помощи кровотечение продолжается или через малый промежуток времени открывается снова, необходимо сделать бронхоскопию. Она позволяет визуализировать источник кровотечения, провести тампонаду главного бронха, ввести раствор адреналина. Однако настоящий источник кровотечения найти трудно. В этих случаях только опытным специалистом может быть проведена селективная бронхиальная ангиография и эндоваскулярная эмболизация бронхи-

альных артерий. Эмболизация бронхиальных артерий достигается в 77–95 % случаев. Резекция кровоточащего сегмента легких выполняется только в крайнем случае.

### АТЕЛЕКТАЗ

Ателектаз является одним из осложнений МВ, которое развивается в результате обтурации крупных бронхов слизистыми и гнойными пробками. Ателектаз диагностируется с помощью рентгенографии или компьютерной томографии грудной клетки. Основными методами лечения являются: физиотерапия, СРАР-терапия, санационная бронхоскопия, интрабронхиальная вентиляция и инсуффляция воздуха под давлением 30 см вод. ст.

### ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Основной причиной смерти пациентов с МВ является острая дыхательная недостаточность. Чаще она развивается на фоне уже существующей хронической дыхательной недостаточности при обострении хронического бронхолегочного процесса, пневмотораксе, ателектазе. Основные подходы к лечению острой дыхательной недостаточности при МВ сводятся к устранению причины обострения и включают: антибактериальную, муколитическую, бронхолитическую, противовоспалительную терапию, разрешение пневмоторакса, кислородотерапию, респираторную поддержку.

Кислород — основной элемент терапии. В связи с риском развития гиперкапнии кислород подается потоком 1–3 л/мин. В идеале задачей длительной (более 15 ч в сутки) кислородотерапии является поддержание значений  $PaO_2$  на уровне более 60 мм рт. ст.,  $SatO_2$  — выше 90 %, а у пациентов с легочной гипертензией — выше 94 %. При рефрактерной гипоксемии или нарастании гиперкапнии и респираторного ацидоза необходима респираторная поддержка. Однако если острая дыхательная недостаточность развивается на фоне терминальной стадии болезни и проведение инвазивной вентиляции легких может лишь продлить и усугубить предсмертное страдание пациента, то от такого вмешательства следует, наверное, воздержаться. Можно рассмотреть ее применение у детей, у которых легочная недостаточность развилась в условиях острого приступа и восстановление возможно (например, массивное кровохарканье, пневмоторакс, грипп, послеоперационный уход).

Безопасным и эффективным методом терапии острой дыхательной недостаточности является неинвазивная вентиляция легких. Она позволяет свести до минимума число инфекционных и механических осложнений, повышает выживаемость пациентов. Ее проведение возможно как в отделениях пульмонологического профиля, терапевтических отделениях, так и в домашних условиях. На поздней стадии болезни легких ( $O_{FV_1} < 40$  % от должного) неинвазивная вентиляция легких должна предоставляться по желанию пациента для облегчения одышки. Для облегчения одышки и боли, связанных с поздней стадией болезни, необходимо назначение опиатов.



## НАЗАЛЬНЫЙ ПОЛИПОЗ

Хронический воспалительный процесс в носоглотке у детей с МВ в 32–45% случаев приводит к формированию назальных полипов. Полипоз носа у детей без МВ встречается крайне редко. Этот факт является основанием для включения назальных полипов в список абсолютных показаний к проведению потового теста с целью исключения МВ. Назальные полипы склонны к рецидиву.

Консервативные методы лечения включают: промывание полости носа физиологическим раствором, применение сосудосуживающих препаратов, топических глюкокортикостероидов, местных антибиотиков. Туалет носоглотки проводят ежедневно 2–3 раза в сутки. Для этого используют 0,9%-ный раствор хлорида натрия или буферный физиологический раствор, в состав которого входят  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{K}_2\text{SO}_4$  в качестве основных компонентов и небольшое количество других ионов. В период обострения хронического риносинусита используются сосудосуживающие средства. Во избежание развития ятрогенного ринита они применяются только короткими курсами.

Применение топических глюкокортикостероидов при МВ позволяет предотвратить ранний рецидив полипов после полипэктомии.

Местное применение антибиотиков с помощью стандартного небулайзера неэффективно из-за узости соустьей, посредством которых пазухи сообщаются с полостью носа. Использование небулайзера с импульсной подачей лекарственного вещества (PARI SINUS™), разработанного для введения растворов в полость носа и его придаточные пазухи, позволяет улучшить депозицию антибиотика в носу и синусах. Добавление антибиотика к последней порции раствора, используемого для проведения назального лаважа после полипэктомии, снижает частоту рецидивов.

Хирургическое лечение проводится при неэффективности терапевтических подходов. Современные хирургические методы направлены на восстановление свободного носового дыхания, полное удаление полипозной ткани, максимальное сохранение неизменной слизистой оболочки. В 46–100 % случаев в течение 2–4 лет развивается рецидив. Количество рецидивов уменьшается, если полипэктомию сочетать с более радикальной операцией и последующей консервативной терапией. Эти операции направлены на расширение соустьей околоносовых пазух и удаление полипов. После выполнения вмешательства необходим тщательный медицинский уход и эндоскопический контроль. Резекция основных анатомических образований полости носа (средней и нижней носовых раковин) не улучшает симптоматику хронического риносинусита. Это может привести к изменению правильного направления воздушного потока и нарушению аэрации полости носа. В результате возможно высушивание слизистой оболочки, что становится причиной дискомфорта и появления корок, которые могут еще больше усугубить нарушение назальной проходимости.

## ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ

Для пациентов с МВ повышение давления в легочной артерии и формирование хронического легочного сердца (ХЛС) является неблагоприятным прогностическим фактором. Своевременная их диагностика у ребенка с МВ зависит от информированности врача о таких возможных осложнениях и о важности регулярного проведения необходимого обследования для их выявления. В последнее время происходит пересмотр должных показателей гемодинамики в малом круге кровообращения. Ранее нормальным считалось среднее давление в легочной артерии менее 25 мм рт. ст. В настоящее время предлагается считать легочной гипертензией (ЛГ) вследствие хронической бронхолегочной патологии значения среднего давления в легочной артерии более 20 мм рт. ст.

Под ХЛС подразумевают ЛГ в сочетании с гипертрофией, дилатацией правого желудочка, дисфункцией обоих желудочков сердца, возникающих вследствие структурных и функциональных изменений в легких, нарушения функции эндотелия сосудов легких и нейрогуморальных расстройств при хронической гипоксии, вызванной патологией органов дыхания.

В зависимости от нарушений сердечной деятельности различают три стадии ХЛС. Стадия I характеризуется преходящей ЛГ, требует небольших компенсаторных усилий правого желудочка и не проявляется клинически. При стадии II определяются признаки гипертрофии правого желудочка сердца на фоне устойчивой ЛГ. Стадии III соответствуют постоянная ЛГ, клиническая картина правожелудочковой сердечной недостаточности, выраженная гипертрофия и дилатация правого желудочка на фоне стабильной дыхательной недостаточности. Вместе с тем, по мнению многих авторов, диагноз ХЛС у пациентов с МВ можно ставить в случае стойкого повышения давления в легочной артерии не только в период обострения заболевания, но и во время ремиссии. Следует отметить, что далеко не у всех пациентов с МВ, даже с тяжелым бронхообструктивным синдромом, выявляются признаки ЛГ и ХЛС.

При ЛГ и ХЛС клиническая картина складывается из симптомов основного заболевания, дыхательной и сердечной недостаточности. Дыхательная недостаточность всегда предшествует сердечной. Основным проявлением ЛГ у детей является одышка. Часто отмечается упорный и длительный кашель. ХЛС при МВ развивается в течение длительного времени, постепенно. Проявлениями ХЛС могут быть ощущения сердцебиений, синкопальные состояния, возникающие при физической нагрузке или во время эмоционального перенапряжения, возможны приступы болей в грудной клетке, появление которых при высоких степенях ЛГ связывают с перерастяжением стенок легочного ствола. Боли или чувство тяжести в правом подреберье обусловлены увеличением печени как проявлением правожелудочковой недостаточности. Интенсивные боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, вздутие живота связаны с артериальной гипоксемией, при которой возникает гипоксическое повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

К объективным симптомам ХЛС относятся тахикардия, одышка, цианоз. Цианоз нередко бывает диффузным, усиленным на кончиках пальцев, носе и мочках ушей. При прогрессировании он приобретает багрово-синюшный оттенок. На его фоне появляется деформация пальцев в виде барабанных палочек и ногтей в виде часовых стекол. Лицо становится одутловатым. Наблюдается выраженная венозная сеть на груди и у верхнего края лопаток.

При пальпации грудной клетки в области сердца может быть обнаружен симптом двух молоточков, обусловленный усилением пульсации I и II тонов. При аускультации во II межреберье слева определяется акцент II тона, нередко диастолический шум недостаточности клапана легочной артерии, над мечевидным отростком грудины — систолический шум относительной недостаточности трехстворчатого клапана. Аритмии при ХЛС встречаются редко. В случае выраженной правожелудочковой декомпенсации отмечается набухание шейных вен, увеличение печени, выявляется усиление набухания шейных вен при надавливании на печень. У ряда пациентов с ХЛС может появиться осиплость голоса, обусловленная сдавлением возвратного нерва расширенной легочной артерией. Отеки являются безусловным признаком правожелудочковой недостаточности кровообращения.

Для ранней диагностики ЛГ и ХЛС необходимо использовать инструментальные методы исследования. На рентгенограммах определяется так называемое капельное сердце, выбухание дуги легочной артерии, увеличение корней легких, усиление сосудистого рисунка. Томография помогает дифференцированно оценить состояние легочных артерий и вен. При легочном сердце обычно увеличивается ширина междолевой части правой легочной артерии.

У детей с МВ ЭКГ-критерии ХЛС встречаются редко. К вероятным признакам ХЛС относят: P-pulmonale в отведениях II, III, aVF; отклонение электрической оси сердца вправо более  $110^\circ$ ; соотношение R/S в V6 меньше или равно 1; rRS в правых грудных отведениях; блокаду правой ножки пучка Гиса.

Наиболее перспективным методом в диагностике ЛГ и ХЛС считается эхокардиография (ЭхоКГ). В диагностике и дифференциальной диагностике ЛГ и ХЛС значимую роль играют компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, электронно-лучевая томография. Они дают возможность увидеть размеры полостей, сосудов, состояние стенок сердца, дефекты перегородок, тромбы.

Неинвазивным методом для оценки и контроля дисфункции правого желудочка у пациентов с ЛГ является определение уровня в плазме мозгового натрийуретического пептида (BNP). Нормализация показателей BNP/proBNP на фоне лечения свидетельствует об улучшении и стабилизации состояния.

С учетом того, что ЛГ и ХЛС являются вторичными у пациентов с МВ, с клинической точки зрения терапевтические мероприятия должны быть направлены, в первую очередь, на лечение основного заболевания. В плане лечения пациентов с МВ и тяжелыми обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания на первое место выходит адекватная антибиотикоте-

рапия и терапия, способствующая улучшению проходимости бронхов, при гипоксемии — длительная оксигенотерапия. На стадии ЛГ напряжения внимание педиатра должно быть направлено на лечение хронического заболевания легких. Это позволит предупредить стойкое повышение давления в малом круге кровообращения. В случае выявления гипертензии покоя действия врача должны быть направлены на лечение как хронического бронхолегочного заболевания, так и скрытой недостаточности правого желудочка.

Лицам с ЛГ показана регулярная физическая активность (аэробные упражнения низкой интенсивности, например прогулки умеренным шагом, если пациент их нормально переносит), оксигенотерапия для достижения парциального давления кислорода в артериальной крови более 8 кПа на протяжении не менее 15 ч в сутки. Кислород показан и в ходе полетов на высоте более 1500–2000 м пациентам с ЛГ III–IV функционального класса при  $PaO_2$  менее 60 мм рт. ст. (скорость 2 л/мин).

Назначение диуретиков и ограничение потребления соли и жидкости считается оправданным только при декомпенсации ХЛС, наличии признаков застоя крови в большом круге кровообращения (периферические отеки, асцит). Применение диуретиков у детей с МВ ограничивается в связи со способностью данных препаратов снижать содержание жидкости в паренхиматозных органах (в том числе и в легких), что может привести к усилению мукостаза и усугублению клинических проявлений.

Длительная поддерживающая терапия сердечными гликозидами назначается только по жизненным показаниям, при упорно прогрессирующей недостаточности кровообращения. В остальных случаях вероятность развития побочных эффектов значительно превышает ожидаемое положительное действие препарата.

При повышении давления в легочной артерии и признаках сердечной недостаточности используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора: каптоприл, силденафил. Их применение у данной категории пациентов сопровождается нормализацией артериального давления, снижением ЛГ, влияет на ремоделирование правого желудочка, улучшает качество жизни. Кроме того, от препарата следует ожидать гемодинамическую разгрузку сердца за счет уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления, в том числе в малом круге кровообращения, положительное влияние на систему гемостаза и функцию эндотелия. Назначать ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора рекомендуется на поздних стадиях развития ХЛС при присоединении вторичного эритроцитоза.

Использовать антикоагулянты, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов эндотелина, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа у детей с ЛГ, обусловленной заболеваниями легких, не рекомендуется, поскольку отсутствуют какие-либо систематические данные об их безопасности или эффективности.

Показана высокая эффективность левокарнитина в качестве эндотелийпротективного препарата и рекомендовано его включение в комплексное

лечение детей с хронической бронхолегочной патологией и нарушением легочной гемодинамики уже на ранних этапах заболевания.

Пациент с ЛГ должен постоянно наблюдаться у кардиолога, особенно в случае выраженной симптоматики, нарушенной гемодинамики. Таких пациентов рекомендуется осматривать не реже чем 1 раз в 3 мес., а при необходимости — чаще.

## **ОСЛОЖНЕНИЯ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ**

### **ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ПЕЧЕНИ**

При МВ даже выраженные изменения печени длительное время протекают бессимптомно. В связи с этим необходимо регулярно осматривать пациентов, проводить биохимические тесты и специальные аппаратные визуализирующие методы обследования. Более чувствительным методом является ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерометрией по сравнению с клиническим осмотром и биохимическими исследованиями. Гепатобилиарная сцинтиграфия, эластография на аппарате Fibroscan, абдоминальная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и ангиография — методы, которые также широко применяются для диагностики гепатобилиарных нарушений при МВ.

### **ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ**

Цирроз печени (ЦП) является наиболее тяжелым осложнением при МВ. В общем списке причин смертности при МВ он стоит на втором месте после бронхолегочных осложнений и составляет около 2,3–2,5 %. К 10 годам жизни ЦП развивается у 5–10 % детей с МВ, у большинства из них — с синдромом портальной гипертензии. У 1,5 % пациентов поражение печени является первым клиническим симптомом МВ. Именно поэтому в диагностический алгоритм при ЦП неясной этиологии рекомендуется включать потовый тест для исключения МВ.

Ведение детей с МВ и тяжелым поражением печени (ЦП) включает: ежегодное обследование на печеночные маркеры (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, протромбиновое время, тромбоциты), осмотр гастроэнтерологом или гепатологом для оценки степени прогрессирования цирроза, выявления признаков портальной гипертензии или других осложнений.

Всем детям с ЦП и спленомегалией и/или признаками гиперспленизма при первом диагностировании этих осложнений должна быть проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) для исключения наличия у них варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП). При отсутствии ВРВП ФЭГДС должна проводиться 1 раз в 2 года. При выявлении ВРВП показано ежегодное обследование с эндоскопическим лечением при необходимости. При обнаружении признаков гастроинтестинального кровотечения (анемия,

микроцитоз, хронический железодефицит) требуется немедленное проведение диагностической ФЭГДС. У части детей может развиваться расширение ректальных вен, что приводит к ректальным кровотечениям.

Ежегодно следует контролировать осложнения, связанные с портальной гипертензией: гепатопульмональный синдром и портопульмональную гипертензию. Эти осложнения могут быть проявлениями сниженного печеночного клиренса или гиперпродукции в печени цитокинов и факторов роста.

Для диагностики гепатопульмонального синдрома требуется подтвердить наличие артериальной гипоксемии и внутрилегочной вазодилатации. Для оценки уровня оксигенации крови необходимо измерить сатурацию крови методом пульсоксиметрии, а также исследовать газовый состав артериальной крови. При гепатопульмональном синдроме наблюдается ортодеоксия — уменьшение  $PaO_2$  более чем на 3–10 мм рт. ст. при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное. При снижении  $PaO_2$  на 5 % или на 4 мм рт. ст., что бывает, например, при вставании, пациенты отмечают быстрое ухудшение, нарастание одышки. Ингаляция 100%-ного кислорода помогает отличить функциональное шунтирование ( $PaO_2$  резко увеличивается до значений  $> 600$  мм рт. ст.) от анатомического (прирост  $PaO_2 < 150$ – $300$  мм рт. ст.). Золотым стандартом диагностики внутрилегочной вазодилатации признана двухмерная трансторакальная контрастная ЭхоКГ.

Портопульмональная, или легочная артериальная, гипертензия диагностируется при проведении ЭхоКГ.

Тромбоцитопения и лейкопения при гиперспленизме никакого специфического лечения не требуют.

При выявлении первых признаков печеночной недостаточности ежегодно следует контролировать протромбиновое время и проводить коагулограмму.

Для мониторинга возможного развития гепатоцеллюлярной карциномы рекомендуется проводить УЗИ печени с определением уровня альфа-фетопротеина.

Диета при ЦП должна оставаться высококалорийной с 40–50%-ной энергетической составляющей за счет жиров. Предпочтение отдается продуктам, богатым полиненасыщенными жирными кислотами, дополнительно вводятся среднецепочечные триглицериды. Пациенты без признаков печеночной недостаточности должны получать с пищей белка не менее 3 г/кг/сут. При ЦП с признаками портальной гипертензии, с асцитом следует ограничивать потребление соли. Детям с анорексией и пациентам, ожидающим трансплантацию, может быть показано энтеральное питание через назогастральный зонд. Установление гастростомы пациентам с ЦП, ВРВП нежелательно из-за возможности развития желудочного кровотечения.

Эффективных методов лечения, которые могли бы предотвратить прогрессирование поражения печени у пациентов с МВ, в настоящее время не существует. Рекомендуется назначать урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в дозе 25–30 мг/кг/сут, минимум на 2 приема, желателно во второй поло-

вине дня. Достоверных данных о необходимости и безопасности применения Гептрала при МВ, особенно у детей, нет.

При асците назначают диуретики (спиронолактон, фуросемид). Детям, у которых мочегонная терапия максимальными дозами диуретиков не дала результатов, показано внутривенное введение альбумина или его сочетанное применение с терапевтическим парацентезом.

Пациентам с терминальной стадией ЦП и портальной гипертензией, но с относительно сохранной функцией внешнего дыхания показана трансплантация печени. Показаниями к трансплантации печени при МВ считаются: прогрессирующая печеночная дисфункция (падение альбумина ниже 30 г/л; увеличивающаяся коагулопатия, не поддающаяся коррекции при назначении витамина К); развитие асцита или желтухи; повторные кровотечения из расширенных вен пищевода, не контролируемые обычными методами лечения; гепатопульмональный и портопальмональный синдромы; тяжелая недостаточность питания, не поддающаяся коррекции даже при интенсивной нутриционной поддержке; ухудшение качества жизни, связанное с поражением печени; выраженное снижение легочной функции ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 50\%$ ).

Ведение детей с ЦП при МВ должно включать иммунизацию против вирусов гепатита А и В, исключение нестероидных противовоспалительных лекарств и гепатотоксических агентов, лечение ВРВП 2-й и более степени, мониторинг функционального состояния печени.

### **ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**

Холелитиаз диагностируется у 12–24 % пациентов с МВ. Его частота не зависит от пола, но нарастает с увеличением возраста пациентов. Желчнокаменная болезнь у детей с МВ протекает бессимптомно. Желчные камни, состоящие из холестерина, обнаруживаются при УЗИ. При бессимптомных, рентгенонегативных единичных желчных камнях диаметром до 5–7 мм рекомендуется назначать УДХК в дозе 25–30 мг/кг/сут. Желчные камни, беспокоящие детей, требуют холецистэктомии.

### **ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫЕ ВЕНЫ ПИЩЕВОДА**

Варикозно расширенные вены пищевода могут оставаться бессимптомными на протяжении всей жизни пациента, однако кровотечение из них является опасным для жизни осложнением.

С целью первичной профилактики варикозного кровотечения может быть назначен спиронолактон и/или селективные бета-блокаторы (пропранолол в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела в сутки в 2 приема). При отсутствии эффекта от бета-блокаторов целесообразно проведение эндоскопического склерозирования или лигирования этих вен с одновременным назначением селективных бета-блокаторов. Учитывая риск кровотечения во время проведения склеротерапии или сразу после нее, а также факт того, что повторная общая анестезия может вызывать снижение легочной функции, склеротера-

пию не следует использовать в качестве профилактической процедуры. Предпочтение должно отдаваться лигированию вен пищевода.

При отсутствии эффекта от склерозирования и лигирования или высоком риске кровотечения из ВРВП на фоне портальной гипертензии, спленомегалии и синдрома гиперспленизма некоторые авторы рекомендуют проводить частичную спленэктомия с сохранением верхнего полюса селезенки. Такая операция может предотвратить или значительно отсрочить трансплантацию печени.

Опыт специалистов нашей республики, совпадающий с данными зарубежных авторов, показал, что трансъюгулярное транспеченочное портосистемное шунтирование у пациентов с МВ полного успеха не приносит из-за потери портальной перфузии печени и ассоциированного появления признаков печеночной недостаточности. Кроме того, операция портосистемного шунтирования противопоказана для большинства пациентов из-за наличия у них тяжелого бронхолегочного процесса.

### **УВЕЛИЧЕНИЕ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ**

Увеличение слюнных желез отмечается у 90 % пациентов с МВ, однако выраженного клинического значения это не имеет. Закупорка слюнных желез вязким секретом и воспаление, которые требуют бужирования, развиваются крайне редко.

## **ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

### **ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС**

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) часто встречается у детей с МВ (до 5 лет — 74–80 %, у детей старше — 55–66 %). Его развитие при МВ связано с задержкой желудочного освобождения, повышенной продукцией кислоты и нарушением перистальтики желудка. ГЭР поддерживается у многих пациентов из-за поражения легких, усиливается при кашле и определенных приемах кинезитерапии. Следует учитывать, что и сам ГЭР может привести к ухудшению состояния бронхолегочной системы, а также осложниться развитием пищевода Барретта. Диагностика ГЭР базируется на выявлении клинических признаков и симптомов, рН-метрии пищевода, ФЭГДС.

Регулярно проводимая эндоскопия позволит вовремя назначить медикаментозную терапию ГЭР и дать общие рекомендации. При данном осложнении следует спать с поднятым головным концом кровати не менее чем на 15 см, избегать тесной одежды и тугих поясов, физических упражнений, связанных с перенапряжением мышц брюшного пояса, глубоких наклонов, поднятия руками тяжестей более 8–10 кг на обе руки. В питании необходимо уменьшить разовый объем принимаемой пищи, отказаться от газированных напитков. Детям грудного возраста следует давать специальные антирефлюксные смеси. Рекомендуется ограничить прием лекарственных средств,



снижающих моторику пищевода и тонус нижнего пищеводного сфинктера (пролонгированные нитраты, антагонисты кальция, теофиллин, сальбутамол), повреждающих слизистую пищевода (нестероидные противовоспалительные препараты). В тяжелых случаях противопоказан постуральный дренаж.

Медикаментозная терапия включает применение прокинетики (домперидон — 2,5 мг на 10 кг массы тела 3 раза в сутки в течение 1–2 мес.). Назначаются ингибиторы протонной помпы (омепразол — по 20 мг/сут), H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы, снижающие кислотность желудочного сока.

К хирургическому лечению прибегают только в крайних случаях, когда медикаментозная терапия оказывается неэффективной. Операция фундопликации по Ниссену при ГЭР у пациентов с МВ чаще всего не дает результатов. Возможно, это связано с хроническим кашлем, который считается основной причиной неудач при проведении антирефлюксных операций у пациентов с ГЭР без МВ или с задержкой опорожнения желудка. Некоторые авторы считают, что для таких пациентов показаны пилоропластика или пилоромиотомия.

Нарушение опорожнения желудка у пациентов с МВ обусловлено панкреатической недостаточностью. Меняется баланс между перевариванием и всасыванием, а также затрагивается обратная связь панкреатической секреции через холецистокининовую систему. Нарушения еще больше усугубляются низким рН в двенадцатиперстной кишке, сниженной бикарбонатной секрецией или ее отсутствием и интестинальной дисфункцией.

Задержку опорожнения желудка у пациентов с МВ можно выявить по нескольким клиническим признакам. Довольно часто в рвотных массах пациентов через несколько часов после приема пищи можно увидеть непереваренные кусочки пищи и нерастворившиеся гранулы панкреатических ферментов. Задержкой пищи в желудке также объясняется плохой аппетит и быстрое насыщение ребенка.

### **МЕКОНИЕВЫЙ ИЛЕУС**

Мекониевый илеус (МИ) при рождении, синдром дистальной интестинальной обструкции (или эквивалент МИ в старшем возрасте) и запоры возникают при МВ в результате повышенной вязкости кишечного секрета и низкой скорости продвижения кишечного содержимого.

Мекониевый илеус — это неотложное неонатальное состояние. Он встречается у 6–20 % новорожденных с МВ. Первопричиной возникновения данного состояния у плода является нарушение секреции в кишечной стенке. Гиперэхогенный, или расширенный, кишечник плода, диагностированный по УЗИ после 20-й нед. беременности, может с большой долей вероятности указывать на МВ. За таким плодом необходимо тщательно наблюдать, проводя дополнительные обследования, для принятия адекватного решения по ведению беременности, родов и первых дней жизни.

Клинически МИ манифестирует в первые 48 ч жизни новорожденного. Иногда перфорация и мекониевый перитонит диагностируются уже антенна-

тально. Типичным признаком МИ является расширенная подвздошная кишка, заполненная клейким темным меконием. Дистальнее уровня обструкции выявляется уменьшение и сжатие петель кишки (микроколон), в которых находятся одиночные мелкие твердые феколиты. При пальпации живота часто определяется плотное содержимое в нижнем квадранте справа или в тазовой области. При ректальном обследовании можно обнаружить небольшое количество вязкого мекония или твердые феколиты. В 80 % случаев МИ является осложнением МВ. МИ подлежит компетенции детского хирурга и педиатрического рентгенолога. Хирургическая бригада должна быть ознакомлена как с консервативной, так и с хирургической терапией. МИ с осложнениями протекает тяжелее, излечивается труднее и может потребовать длительной госпитализации. При послеоперационном ведении может потребоваться диетическая терапия синдрома укороченного кишечника.

При МИ без перфорации стенки толстой кишки показано несколько контрастных клизм с высокоосмолярным раствором (50 мл 20%-ного раствора ацетилцистеина + 50 мл 0,9%-ного натрия хлорида 2 раза в сутки). Важно следить за тем, чтобы раствор достигал подвздошной кишки. Клизмы необходимо сочетать с внутривенным введением большого количества жидкости. Контрастная клизма — относительно опасная процедура, поэтому она должна выполняться опытными врачами только в условиях хирургического стационара, где есть возможность при необходимости провести экстренное хирургическое вмешательство.

При отсутствии эффекта от консервативной терапии выполняют хирургическое вмешательство, в ходе которого очищают проксимальные и дистальные отделы кишечника от мекония, резецируют некротизированные или поврежденные участки кишки. Операцию завершают наложением двойной энтеростомы, или энтероэнтеростомы. Это позволяет обеспечить адекватное промывание кишечника в послеоперационном периоде. По мере восстановления устойчивого пассажа каловых масс энтеростомы закрывают.

### **СИНДРОМ ДИСТАЛЬНОЙ ИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ**

Синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО) встречается примерно у 2 % детей с МВ младше 5 лет, у 27 % пациентов в возрасте старше 30 лет. Патофизиология СДИО до конца не выяснена. По данным последних исследований, СДИО вызывается следующими факторами: обезвоживанием, вязкостью кишечных секретов, резким увеличением дозы фермента, панкреатической недостаточностью со сниженным объемом панкреатического сока и бикарбонатной секрецией, нарушением моторики кишечника и снижением дуоденального pH.

Критерии диагностики СДИО при МВ, выработанные Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов, следующие:

1) полная тонкокишечная непроходимость, сопровождаемая рвотой с желчью и/или наличием уровней жидкости в тонкой кишке на рентгенограмме брюшной полости;

- 2) фекальные массы в илеоцекальном углу;
- 3) абдоминальные боли и/или вздутие живота.

Полный СДИО характеризуется наличием всех трех критериев, неполный — последних двух.

Лечение СДИО при нетяжелом состоянии пациента включает:

- увеличение в питании содержания растительных волокон до 30 г с дополнительным приемом воды;
- коррекцию дозы панкреатических ферментов;
- назначение лактулозы детям до 1 года в дозе 5 мл, 1–5 лет — 10 мл, 6–12 лет — 30 мл 3 раза в день внутрь или ацетилцистеина — 200–600 мг 3 раза в день внутрь до устранения симптомов. Лактулозу и ацетилцистеин для детей с массой тела до 10 кг разводят в 100 мл воды, 10–25 кг — в 200 мл воды, более 25 кг — в 400 мл воды;
- при необходимости — назначение ингибиторов секреции желудочного сока.

Лечение СДИО при тяжелом состоянии пациента следующее:

- госпитализация под наблюдение хирурга;
- контроль электролитного и водного баланса организма ребенка;
- увеличение в питании содержания растительных волокон до 30 г с дополнительным приемом воды;
- коррекция дозы панкреатических ферментов;
- контрастные клизмы: 50 мл 20%-ного раствора ацетилцистеина + 50 мл 0,9%-ного натрия хлорида 2 раза в сутки в течение нескольких дней;
- при необходимости — назначение ингибиторов секреции желудочного сока.

## ЗАПОР

Запор при МВ — обычное явление. Для диагностики запоров при МВ Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов предлагает следующие критерии:

- 1) абдоминальные боли и/или вздутие живота;
- 2а) снижение частоты дефекации в последние несколько недель или месяцев;
- 2б) повышение плотности стула в последние несколько недель или месяцев;
- 3) разрешение симптомов, указанных в пунктах 1 и 2, после применения слабительных средств.

Запор диагностируется при наличии критериев 1, или 2а, или 2б и 3.

Большинство временных запоров разрешаются при гидратационной терапии или применении слабительных средств (например, полиэтиленгликоля). Клизмы требуются редко.

## **РЕКТАЛЬНЫЙ ПРОЛАПС**

Ректальный пролапс (выпадение прямой кишки) развивается у 20–30 % детей до 5 лет. Его патофизиология не совсем понятна, однако известно, что он охватывает не всю стенку толстой кишки, а только ее слизистый и подслизистый слои. При применении новых форм микрогранулированных панкреатических ферментов с рН-чувствительной оболочкой ректальный пролапс практически не встречается и не требует хирургического лечения.

Известно, что около 11 % детей с выпадением прямой кишки имеют МВ, поэтому все дети с ректальным пролапсом должны быть направлены на потовую пробу для исключения МВ.

## **МУКОЦЕЛЕ АППЕНДИКСА**

Диагноз мукоцеле аппендикса ставится с помощью УЗИ. В случае обнаружения симптомов операция аппендэктомии с резекцией краев аппендикса и кончика слепой кишки устранит риск рецидива.

## **ИЗБЫТОЧНЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ РОСТ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ**

Колонизацию тонкого кишечника подозревают, если у ребенка разлитая или околопупочная боль, чрезмерные кишечные газы, тошнота и несварение, несмотря на достаточный прием ферментов. Риск повышен у детей с МВ после проведения операции на кишечнике или использования наркотиков. Диагноз рекомендуется ставить с клинической терапевтической пробой метронидазола. Требуется консультация гастроэнтеролога.

## **ЛЯМБЛИОЗ И ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ**

*Giardia Lamblia* — протозойный паразит, который встречается у пациентов с МВ довольно часто (имелся по антителам у 28 % пациентов с МВ, в контрольной группе — у 6 %). Лечение метронидазолом обычно оказывается эффективным, однако некоторым пациентам требуется повторный курс. Необходимо помнить об одновременном лечении всех членов семьи, а также людей, тесно контактирующих с пациентом, для исключения реинфекции.

Среди заболеваний, встречаемых при МВ чаще, чем без него, отмечают язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, целиакию, лактазную недостаточность. Болезнь Крона у пациентов с МВ встречается в 17 раз чаще, чем у людей без МВ. Целиакию следует подозревать у тех детей с МВ, у которых сохраняется диарея с обильным стулом и отсутствует прибавка в весе, несмотря на получение адекватных доз панкреатических ферментов. Обследование и последующее лечение этих сопутствующих заболеваний должны осуществляться под наблюдением опытных гастроэнтерологов.

## **ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

### **ПАНКРЕАТИТ**

Панкреатит — менее частое осложнение, но мучительное у некоторых пациентов с МВ и сохранной функцией поджелудочной железы. Периодический острый панкреатит может способствовать переходу от сохранной поджелудочной железы к панкреатической недостаточности при МВ. Жалобы могут быть на периодическую неспецифическую и необъяснимую боль в животе с тошнотой и рвотой, поэтому должна быть высокая настороженность при осмотре таких пациентов. Они должны обследоваться с помощью стандартных лабораторных (амилаза) и инструментальных методов (УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография). Принципы ведения такие же, как при общей терапии панкреатита. Однако острый панкреатит связан с тяжелой дегидратацией, а у пациентов с МВ она может быть еще серьезнее, поэтому важно особое внимание уделять регидратации и контролю электролитов.

### **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ**

Все дети с МВ, которым не был диагностирован диабет, с 10-летнего возраста должны ежегодно проверяться в период клинической стабильности согласно стандартному протоколу ВОЗ. Единичный аномальный оральный тест на толерантность к глюкозе требует подтверждения повторным тестом. Более часто проверять глюкозу натощак или после еды и/или проводить тест на толерантность к глюкозе необходимо в следующих ситуациях: легочное обострение, введение глюкокортикоидов, появление клинических симптомов диабета, кормление через энтеральный зонд, планирование трансплантации органов.

МВ рекомендуется лечить инсулином, а не оральными диабетическими средствами. Во время легочных осложнений может потребоваться усиление контроля глюкозы с более частыми пробами и повышением инсулина. Диетологические рекомендации для пациентов с МВ относятся и к пациентам с диабетом. Изменять потребление калорий, жира, белка и соли вследствие диагностированного диабета нецелесообразно. Мониторинг осложнений такой же, как при других формах диабета.

Особое внимание следует обращать на пациентов с МВ со сниженной толерантностью к глюкозе, особенно во время обострений, поскольку им может потребоваться периодическая инсулиновая терапия.

## ПРОЧИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Лечение инфекций при МВ может привести к осложнениям вследствие токсичности принимаемых лекарств, в особенности аминогликозидов (например, нефро-, ототоксичность и вестибулярная токсичность). Врач должен использовать стандартные протоколы для мониторинга лекарственной терапии с применением аминогликозидов и соблюдать рекомендуемые терапевтические дозировки. Во избежание нефротоксичности, во время внутривенного введения аминогликозидов должны быть строго запрещены нестероидные противовоспалительные лекарственные средства. При сниженном слухе или шуме в ушах у пациентов либо в ходе регулярного скрининга необходимо проводить обследование на ототоксичность методом аудиометрии.

### СОЛЬТЕРЯЮЩАЯ ФОРМА МУКОВИСЦИДОЗА

Сольтеряющая форма МВ (синдром псевдо-Барттера — ПБС) — одно из серьезных осложнений МВ с возможным летальным исходом. Частота ПБС среди пациентов с МВ составляет 12–16 %. Это тяжелое электролитное нарушение, которое развивается преимущественно в младенческом возрасте у детей с МВ и может в ряде случаев являться манифестацией заболевания.

ПБС характеризуется гиперсекрецией ренина, гиперальдостеронизмом без развития артериальной гипертензии, выраженными электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия), метаболическим алкалозом. В отличие от синдрома Барттера, при котором потери солей с потом нормальные, но нарушен солевой обмен в почечных канальцах, при ПБС, развившемся у пациентов с МВ, хронические потери натрия и хлоридов с потом имеют принципиальное значение. Хроническая потеря солей с потом при МВ может возрастать при повышенном потоотделении в жаркое время года (до 2 л/ч), лихорадочных состояниях, недостаточном поступлении соли с пищей, усугубляться потерей электролитов при рвоте, диарее, возникающих при интеркуррентных заболеваниях. В ответ на возрастающую потерю натрия повышается уровень альдостерона. Это приводит к увеличению реабсорбции натрия в дистальных почечных канальцах в обмен на повышенную секрецию ионов водорода и калия. В итоге развивается гипокалиемия и метаболический алкалоз. Дети, находящиеся на грудном вскармливании, больше подвержены развитию ПБС в связи с тем, что грудное молоко содержит мало соли.

Клинически ПБС проявляется нарастающей гипотонией, задержкой прибавки или потерей веса при адекватно подобранной дозе ферментов, повторными срыгиваниями или рвотой, диареей или задержкой стула, связанной с парезом кишечника на фоне электролитных нарушений.

Лабораторно определяется любое сочетание электролитных нарушений (гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия) и метаболический алкалоз.

Задержка прибавки веса может отмечаться даже на фоне уровня калия в крови на нижней границе нормы.

Лечение ПБС заключается во введении солевых растворов. В случае тяжелого дефицита препараты вводят внутривенно, затем переходят на пероральный прием с последующей постепенной отменой под строгим контролем концентрации электролитов в крови. Суточная потребность в калии у детей в возрасте до 3 лет в норме составляет 3 ммоль/кг, в более старшем возрасте — 2 ммоль/кг. Дефицит калия (ДК) в организме пациента рассчитывают по формуле

$$\text{ДК} = (\text{K1} - \text{K2}) \cdot \text{объем внеклеточной жидкости},$$

где K1 — калий в норме, ммоль/л; K2 — калий пациента, ммоль/л.

Объем внеклеточной жидкости рассчитывают путем умножения величины массы тела ребенка (в кг) на 0,5 у новорожденных, 0,4 — у грудных детей, 0,3 — у детей в возрасте от 2 до 5 лет и 0,2 — у детей старше 5 лет (эти цифры отражают парциальную величину внеклеточной жидкости по отношению к массе тела ребенка того или иного возраста).

Для определения количества калия, которое надлежит ввести ребенку с ПБС, к величине суточной потребности в калии у здорового ребенка нужно прибавить найденную величину дефицита калия.

Основным препаратом калия, используемым для ликвидации гипокалиемии, является хлорид калия. Для перорального приема используется 10%-ный раствор. Возможно сочетание хлорида калия и калийсберегающего диуретика — верошпирона. Продолжительность лечения очень индивидуальна, она может составлять от 1 мес. до года и более. Критериями отмены являются нормализация концентрации электролитов в плазме без дополнительного их введения и нормальная весовая кривая. При своевременной и адекватной терапии не отмечается никаких осложнений этого состояния.

## ОСТЕОПОРОЗ

Снижение минеральной плотности костей (МПК) — обычное осложнение у подростков и взрослых пациентов, которое также может наблюдаться у детей при ухудшении клинического состояния. Остеопороз — это системное заболевание, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов при минимальной травме.

Причинами остеопороза у пациентов с МВ являются самые обычные факторы риска: легочные инфекции, низкий алиментарный/нутритивный статус, отсутствие силовых упражнений, замедление полового созревания, лечение глюкокортикоидами, гипогонадизм, дефициты витамина D и кальция.

Типичной клинической картиной остеопороза является развитие низко-травматичных переломов. У пациентов с МВ переломы костей могут быть любой локализации.

Диагностика остеопороза включает двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, рентгенографию позвоночника, лабораторные исследова-

ния. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия является золотым стандартом для измерения МПК. Ее проведение рекомендовано с возраста 8–10 лет. The Cystic Fibrosis Foundation Bone Health Consensus Committee рекомендует определять исходную МПК у детей старше 8 лет при наличии таких факторов риска, как низкий индекс массы тела ( $< 90\%$  от идеального), активность легочного заболевания ( $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  от должного), прием системных глюкокортикоидов в суточной дозе  $> 5$  мг в течение более 3 мес., нарушение пубертата, наличие переломов.

Лабораторное исследование включает определение кальция сыворотки и мочи, фосфора, щелочной фосфатазы и креатинина, паратгормона и 25-гидроксивитамина D (25ОНD) сыворотки. Оценка костных биохимических маркеров не входит в рутинную диагностику. Их изменения свидетельствуют о снижении костного формирования и повышении костной резорбции, что соответствует данным гистоморфометрии.

Основные меры профилактики остеопороза включают поддержание мышечной массы и индекса массы тела на должном уровне, контроль за легочной инфекцией и системным воспалением, оптимизация уровней витаминов D и K, физическую активность, выявление и лечение нарушений полового созревания и гипогонадизма, минимальное использование системных глюкокортикоидов.

Адекватный прием кальция необходим для потребностей растущего скелета и достижения оптимальной пиковой костной массы.

Предполагаемая взаимосвязь между МПК и уровнем витамина D не была подтверждена в метаанализе, и причиной неудачи считается многофакторность низкой МПК у пациентов с МВ, а также сезонные колебания уровня витамина D в сыворотке. Как и снижение МПК, дефицит витамина D увеличивается с возрастом пациента и тяжестью заболевания. Выявлена прямая корреляция между концентрацией 25ОНD и  $\text{ОФВ}_1$ . О недостатке витамина D свидетельствует уровень 25ОНD сыворотки крови  $< 30$  нг/мл ( $< 75$  нмоль/л).

Лучший способ пополнения витамина D у пациентов с МВ до сих пор не определен. Ниже представлен один из алгоритмов добавления витамина D. Измерение 25ОНD сыворотки должно проводиться ежегодно. Доза витамина D у детей до года составляет 8000 МЕ/нед., у детей старше 1 года и взрослых — 800 МЕ/сут и более. При уровне более 75 нмоль/л (30 нг/мл) пациенты продолжают прием витамина D в той же дозе. При концентрации менее 75 нмоль/л рекомендуются средние дозы витамина D в течение 12 нед. Они составляют 50 000 МЕ/нед. для детей старше 5 лет и взрослых, 12 000 МЕ/нед. для детей до 5 лет. Холекальциферол предпочтительнее, чем эргокальциферол. Через 12 нед. следует снова измерить 25ОНD сыворотки. При уровне более 75 нмоль/л продолжается терапия средними дозами (поддерживая концентрацию 25ОНD не выше 200 нмоль/л). При уровне менее 75 нмоль/л рекомендуется переходить к высоким дозам, составляющим 50 000 МЕ 2 раза в неделю для детей старше 5 лет и взрослых, 12 000 МЕ 2 раза в неделю для детей до 5 лет.



Если через 3 мес. лечения оптимальный уровень витамина D не достигнут, рассматривают возможность применения фототерапии. На каждом этапе оценивается приверженность пациентов к проводимому лечению. Следует заметить, что безопасность такого подхода при длительном лечении не изучалась должным образом в больших группах детей или взрослых. В европейских рекомендациях (2012 г.) для достижения уровня 25ОНD 20 нг/мл рекомендуется титровать дозу перорального эрго- или холекальциферола вплоть до 5000 МЕ/сут.

Бисфосфонаты являются ингибиторами остеокластической резорбции костей. Показаниями к их назначению у детей (по рекомендации the UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group) являются:

- 1) низкотравматичные переломы;
- 2) планируемая трансплантация легких или после нее;
- 3) низкая МПК и продолжающаяся потеря костной массы, несмотря на проведение основных мер по оптимизации здоровья костной ткани.

Бисфосфонаты не рекомендуется назначать пациентам с дефицитом витамина D или с нарушенной почечной функцией. К наиболее частым нежелательным явлениям, как при внутривенном, так и пероральном их введении, относятся боли в костях и гриппоподобный синдром. Болевой синдром особенно выражен у пациентов, не принимающих пероральные глюкокортикоиды. Костно-мышечные боли наиболее выражены при применении золедроновой кислоты, в меньшей степени — при использовании памидроната. Внутривенное введение имеет преимущества перед пероральным приемом при плохой абсорбции из желудочно-кишечного тракта и наличии патологии его верхних отделов, в частности рефлюкса-эзофагита и ВРВП. Внутривенные бисфосфонаты предпочтительны для лиц с низкой приверженностью к лечению, т. к. их режим дозирования более редкий.

При невозможности назначения бисфосфонатов необходимо рассмотреть другой вариант антирезорбтивной терапии, в частности миакальциком и деносуабом. Преимуществом лечения миакальциком является эффективное купирование болевого синдрома, недостатком — высокая стоимость терапии.

## САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

**1. Внезапное появление одышки и «кинжальной» боли в груди у ребенка с МВ характерно:**

- а) для отека легких;
- б) плеврального выпота;
- в) пневмоторакса;
- г) ХЛС.

**2. Установите соответствие между объемом пневмоторакса и тактикой врача:**

1) на рентгенограмме органов грудной клетки видимая полоса воздуха между краем легкого и грудной стенкой < 2 см;	а) как правило, врач просто наблюдает пациента;
2) на рентгенограмме органов грудной клетки видимая полоса воздуха между краем легкого и грудной стенкой > 2 см	б) как правило, врач сначала выполняет пункцию

**3. В случае развития напряженного пневмоторакса у ребенка с МВ необходимо:**

- а) провести плевральную пункцию в V межреберье по среднеключичной линии;
- б) провести плевральную пункцию во II межреберье по среднеключичной линии;
- в) вводить внутривенно антибиотики во всех случаях;
- г) вводить внутривенно антибиотики в случае повышения температуры тела выше 38 °С;
- д) полностью отменить кинезитерапию.

**4. Наиболее правильно диагностировать и охарактеризовать дыхательную недостаточность можно на основании данных:**

- а) анамнеза;
- б) физикального обследования пациента;
- в) рентгенологического исследования грудной клетки;
- г) спирографического исследования;
- д) исследования газового состава артериальной крови.

**5. Дыхательную недостаточность определяют:**

- а) по снижению  $PaO_2$  в артериальной крови < 8 кПа;
- б) снижению  $PaO_2$  в артериальной крови < 6 кПа;
- в) повышению  $PaO_2$  в артериальной крови > 10 кПа;
- г) снижению  $PaO_2$  в артериальной крови < 8 кПа и наличию гиперкапнии.

- 6. Консервативные методы лечения полипоза носа у детей с МВ включает все, кроме:**
- а) промывания полости носа 0,9%-ным раствором хлорида натрия;
  - б) постоянного использования сосудосуживающих препаратов;
  - в) применения топических глюкокортикостероидов;
  - г) использования местных антибиотиков.
- 7. При легочном кровотечении у ребенка с МВ показано все, кроме:**
- а) внутривенной антибиотикотерапии;
  - б) регулярной легкой кинезитерапии;
  - в) прекращения приема Пульмозима;
  - г) бронхоскопии (если кровотечение открывается снова через малый промежуток времени).
- 8. Терапия ЛГ у детей с МВ включает:**
- а) антибиотикотерапию, бронхолитики, муколитики;
  - б) аэробные упражнения низкой интенсивности;
  - в) левокарнитин;
  - г) антикоагулянты, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов эндотелина, простаноиды, сердечные гликозиды.
- 9. Доза УДХК (мг/кг/сут) при ЦП, обусловленном МВ, следующая:**
- а) 2–3;
  - б) 10–15;
  - в) 20–30;
  - г) 40–60.
- 10. Желудочно-кишечное кровотечение можно заподозрить:**
- а) по кровавой рвоте;
  - б) дегтеобразному стулу;
  - в) бледности кожных покровов;
  - г) высокому артериальному давлению.
- 11. Нормальные сроки отхождения мекония у новорожденного ребенка следующие:**
- а) первые сутки;
  - б) первые 2–3 дня;
  - в) первые 4–5 дней;
  - г) первые 6–7 дней.
- 12. Лечение синдрома непроходимости дистального отдела кишечника при нетяжелом состоянии пациента включает все, кроме:**
- а) увеличения в питании содержания растительных волокон до 30 г;
  - б) дополнительного приема воды;
  - в) использования мочегонных средств;
  - г) назначения лактулозы или ацетилцистеина.

- 13. Для диагностики желчнокаменной болезни у пациентов с МВ наиболее информативно:**
- а) УЗИ;
  - б) термографическое исследование;
  - в) ФЭГДС;
  - г) клинический осмотр.
- 14. При ПБС применяется:**
- а) хлорид калия;
  - б) верошпирон;
  - в) фуросемид;
  - г) хлорид натрия.
- 15. Верно ли утверждение, что дети с сольтертяющей формой МВ, находящиеся на грудном вскармливании, больше подвержены развитию ПБС? Почему?**
- 16. У ребенка с МВ развился ЦП со спленомегалией. При плановом обследовании в общем анализе крови выявлены лейкопения и тромбоцитопения. Сделайте заключение и назначьте лечение диагностированного состояния.**

**Ответы:** 1 — в; 2 — 1а, 2б; 3 — б, в; 4 — д; 5 — а, г; 6 — б, 7 — в; 8 — г; 9 — в; 10 — а, б, в; 11 — б; 12 — в; 13 — а; 14 — а, б, г; 15 — да, это обусловлено малым содержанием соли в грудном молоке; 16 — гиперспленизм, никакого специфического лечения не требуется.

## ЛИТЕРАТУРА

### *Основная*

1. *Шабалов, Н. П.* Детские болезни : учеб. для вузов : в 2 т. / Н. П. Шабалов. 6-е изд. СПб. : Питер, 2010. Т. 1–2.

### *Дополнительная*

2. *Кистозный фиброз у детей* : клиника, диагностика, лечение, профилактика : учеб.-метод. пособие / В. И. Бобровникий [и др.]. Минск : БГМУ, 2010. 44 с.

3. *Муковисцидоз* / под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. М. : Медпрактика-М, 2014. 672 с.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Мотивационная характеристика темы.....	3
Осложнения в кардиореспираторной системе .....	5
Пневмоторакс.....	5
Кровохарканье.....	6
Ателектаз .....	7
Дыхательная недостаточность .....	7
Назальный полипоз.....	8
Легочная гипертензия и хроническое легочное сердце.....	9
Осложнения в пищеварительной системе .....	12
Осложнения со стороны печени.....	12
Цирроз печени.....	12
Желчнокаменная болезнь .....	14
Варикозно расширенные вены пищевода .....	14
Увеличение слюнных желез .....	15
Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта.....	15
Гастроэзофагеальный рефлюкс.....	15
Мекониевый илеус.....	16
Синдром дистальной интестинальной обструкции.....	17
Запор.....	18
Ректальный пролапс .....	19
Мукоцеле аппендикса .....	19
Избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике .....	19
Лямблиоз и другие осложнения .....	19
Осложнения со стороны поджелудочной железы .....	20
Панкреатит .....	20
Сахарный диабет.....	20
Прочие осложнения .....	21
Лекарственная токсичность.....	21
Сольтертящая форма муковисцидоза.....	21
Остеопороз .....	22
Самоконтроль усвоения темы.....	25
Литература .....	27