

УДК 616.344-002-007.272-003.292-053.2-056.7:575

**О.А. Курышева¹, А.В. Налетов¹, Л.Ф. Чалая¹, Д.И. Масюта¹, Т.Т. Бораева³,
Н.И. Мацынина², Н.В. Якимчук², А.А. Михеева²**¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», Донецк, ДНР²«Городская детская киническая больница №1 г. Донецка», Донецк, ДНР³ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, Россия

МЕКОНИАЛЬНЫЙ ИЛЕУС: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Муковисцидоз (МВ) представляет собой системное моногенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе патофизиологических механизмов которого лежат нарушения ионного транспорта в эпителии экзокринных желез [1]. МВ характеризуется полиорганным поражением, клиническим полиморфизмом и считается одним из самых частых наследственных заболеваний человека. Дефектный ген МВ широко распространен в человеческой популяции (встречается у каждого 25-го жителя Земли). По оценкам генетиков, вероятность носительства двумя партнерами рецессивного гена составляет приблизительно 1:625. Отсюда ожидаемая частота рождения больного ребенка должна составлять 1:2500 новорожденных, хотя в действительности показатели заболеваемости несколько меньше [1,2].

МВ как самостоятельная нозологическая форма впервые был описан в 1936 г. G. Fanconi и соавт. В 1953 г. обнаружено повышение концентрации Na^+ и Cl^- в поте больных, а в 1959 г. предложен пилокарпиновый тест для диагностики МВ. В 1989 г. идентифицирован сам ген, охарактеризован белковый продукт данного гена, получивший название белка трансмембранного регулятора муковисцидоза (ТРМ). В классических работах M. Knowles и R. Boucher, исследовавших клетки дыхательных путей, доказано, что первичным физиологическим дефектом при МВ является изменение транспорта ионов Cl^- и Na^+ – снижение проводимости для ионов Cl^- и ее повышение для ионов Na^+ , причем дефект локализуется на апикальной поверхности эпителиальных клеток [3]. Белок ТРМ пронизывает апикальную мембрану, являясь транспортным каналом для ионов Cl^- . Он состоит из 2 мембраносвязывающих доменов, 2 нуклеотидсвязывающих доменов и центрального, внутриклеточного связывающего домена (R-домен) с многочисленными сайтами фосфорилирования. Определен биохимизм действия «хлорно-

го» канала. Аденозинтрифосфат (АТФ) гидролизуется на АТФ-связывающих доменах ТРМ с помощью циклической аденозинмонофосфат (цАМФ)-зависимой протеинкиназы, что дает возможность конформационных изменений белка МВ за счет высвобождения энергии. R-домен делает пору доступной для потока ионов Cl^- . Роль поршня (клапана), открывающего и запирающего канал, выполняет центральный R-домен, при наличии мутаций нормального гена его функция не реализуется. Исследования позволили обнаружить, что среднее число «хлорных» каналов на апикальных мембранах клеток у больных МВ и у здоровых примерно одинаковое. Однако при МВ «хлорные» каналы остаются функционально неполноценными. При нарушении транспорта ионов Cl^- через апикальную мембрану клеток эпителия увеличивается реабсорбция ионов Na^+ железистыми клетками, нарушается электролитный состав секрета и выделяется секрет повышенной вязкости. В настоящее время известно около 2000 мутаций гена ТРМ [3,4]. Таким образом, первичным физиологическим дефектом при МВ является снижение проводимости ионов Cl^- на апикальной поверхности эпителия. В протоках потовых желез данное снижение выражается в недостаточной реабсорбции ионов Cl^- при движении пота вдоль протоков, что обуславливает увеличение концентрации Cl^- в поте. Этот факт получил применение в диагностике МВ – определении хлоридов потовой жидкости.

В эпителии дыхательных путей, как и в других экзокринных железах организма, при МВ наблюдается нарушение (снижение или отсутствие) секреции ионов Cl^- . Нарушение транспорта ионов Cl^- приводит к изменению проницаемости мембраны для молекул воды и, как след-

© О.А. Курышева, А.В. Налетов, Л.Ф. Чалая, Д.И. Масюта, Т.Т. Бораева, Н.И. Мацынина, Н.В. Якимчук, А.А. Михеева, 2022

© Университетская Клиника, 2022

стве, к дегидратации – сгущению выделяемого секрета. Значительное количество белка ТРМ найдено в поджелудочной железе и субмукозных железах бронхиального дерева, это показывает, что в наибольшей мере страдают дыхательная система и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [1,3,4].

Для ранней диагностики МВ используют неонатальный скрининг [5]. На первом этапе в высушенном пятне крови оценивают содержание иммунореактивного трипсина (ИРТ). Образцы с повышенным содержанием ИРТ направляют на ДНК-типирование с целью обнаружения мутаций в гене ТРМ. При выявлении 1 или 2 мутаций результаты скрининга считаются положительными. Если мутации не выявлены, а содержание ИРТ в крови высокое, проводят потовую пробу. Положительный потовый тест у таких лиц также расценивают как положительный результат скрининга [5-7].

Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических проявлений МВ в сочетании с доказательством наличия мутации гена ТРМ: выявление мутаций гена ТРМ при генотипировании или увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез больного.

Классический метод пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959) – «золотой стандарт» диагностики МВ, проводится трижды. Пограничные значения хлора – 40-59 ммоль/л, патология – 60 ммоль/л и более (при навеске пота не менее 100 мг) [1,6].

Потовый тест с помощью специальных потовых анализаторов позволяет получить результат электролитов в течение 30 минут с минимальной навеской 3-10 мкг. При определении проводимости положительным результатом для МВ считается показатель выше 80 ммоль/л, пограничным – 50-80 ммоль/л, нормальным – до 50 ммоль/л [6].

Исследование разности назальных потенциалов используется в качестве дополнительного теста. В норме пределы разности потенциалов колеблются от -5 до -40 mV, у больных МВ составляют от -40 до -90 mV.

При отсутствии фенотипических проявлений диагноз МВ может считаться установленным в тех случаях, когда: у обследуемого выявлена мутация гена ТРМ и/или положительные результаты потовой пробы, а у его родных братьев или сестер подтвержден диагноз МВ; мутация гена ТРМ и/или положительные результаты потовой пробы были выявлены у новорожденного [1].

Мекониальный илеус (МИ) является одной из клинических форм МВ. Заболевание развивается на фоне отсутствия фермента поджелудоч-

ной железы – трипсина. Дефицит данной гидролазы становится причиной чрезмерной вязкости физиологического секрета ЖКТ. В результате на фоне скопления большого количества мекониальных масс в дистальном отделе тонкой кишки (подвздошная кишка) еще в утробе матери возникает кишечная непроходимость [2,4]. Помимо этого наблюдаются и другие патологические изменения данного отдела ЖКТ: выраженная атрофия слизистой оболочки, расширение просвета выводящих протоков слизистых желез, увеличение лимфатических щелей [1,3]. Петли кишечника, находящиеся дистальнее места обтурации, полностью или практически полностью лишаются первородного кала и уменьшаются в размере. Данное явление носит название микроколон. МИ встречается у детей периода новорожденности. Заболевание характеризуется появлением у ребенка на 2-3-й день беспокония, вздутия живота, срыгиваний, рвоты после первых 4-6 кормлений, отсутствием мекония. При пальпации живота в кишечнике определяются каловые массы, выражен сосудистый рисунок на коже живота, при перкуссии – тимпанит, при аускультации – отсутствие перистальтики. Развивается токсикоз с экзикозом, адинамией.

В диагностике МИ, наряду с клинической симптоматикой, имеют значение данные рентгенологического исследования ЖКТ: определяется уровень жидкости в расширенной кишечной петле с медленным изменением его (при смене положения тела ребенка). При рентгеноконтрастном исследовании толстой кишки выявляется симптом тонкой толстой кишки, то есть уменьшение толстой кишки в диаметре. Окончательный диагноз МВ ставится при обнаружении высокой концентрации хлоридов пота [3].

Приводим случай наблюдения пациента с МИ на основании обследования ребенка, изучения его истории болезни и амбулаторной карты.

Девочка, 2 месяцев поступила в педиатрическое отделение ГБУ «ГДКБ №1 г. Донецка» в декабре 2020 года с жалобами на водянистый стул из илеостомы, срыгивания во время и после кормления свежей и створоженной молочной смесью, отсутствие прибавки массы тела.

Ребенок от второй беременности, срок гестации 40 недель. Мать ребенка во время беременности дважды обследована в Республиканском специализированном центре медицинской генетики и перинатальной диагностики МЗ ДНР (РСЦМГиПД), патология плода не выявлена. Роды первые, срочные, ягодичное предлежание, было выполнено пособие по Цовьянову. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Масса тела при рождении 3000 г. Со вторых суток жизни у ребенка отмечалось резкое вздутие живота, рвота, от-

сутствие стула. Ребенок консультирован детским хирургом, установлен диагноз: полная врожденная низкая кишечная непроходимость. Ребенок переведен в Республиканскую детскую клиническую больницу МЗ ДНР (РДКБ), проведено оперативное лечение: лапаротомия, наложение илеостомы.

Девочка консультирована в РСЦМГиПД. У ребенка отмечались изменения при неонатальном скрининге (повышен уровень ИРТ в первичном скрининге и при повторном исследовании). Рекомендована консультация педиатра РДКБ для проведения дополнительных исследований («потовая проба»), ДНК-диагностика. Проведено исследование хлоридов пота, данный показатель составил 130 ммоль/л (норма у детей до 1 года 40 ммоль/л). Ребенок консультирован педиатром РДКБ, установлен диагноз: МВ с панкреатической недостаточностью. По настоянию родителей ребенок выписан на дом под наблюдение детского хирурга, педиатра. Амбулаторно исследованы уровень липазы – 24,4 ммоль/л (норма 0-8 ммоль/л), амилазы – 13,7 ммоль/л (норма 5-65 ммоль/л). В копроцитограмме выявлено большое количество нейтрального жира.

Общее состояние ребенка при поступлении в ГБУ «ГДКБ №1 г. Донецка» тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена основным заболеванием, метаболическими нарушениями на фоне белково-энергетической недостаточности. Самочувствие не нарушено. Не лихорадит. Сознание ясное. Активна. Реагирует на осмотр адекватно, взгляд фиксирует, улыбается, гулит. Большой родничок 1,5x1,5 см, на уровне костей черепа. Аппетит сохранен. Вскармливание искусственное – смесь «NAN Opti PRO», 90-120 мл через 2,5-3 часа. Срыгивает во время и после кормления свежей и створоженной молочной смесью (около 30-40мл). Вес при поступлении 2850 г (дефицит массы тела 35 %). На передней брюшной стенке по срединной линии – послеоперационный рубец 10 см без признаков воспаления, справа в подвздошной области функционирует илеостома без признаков воспаления. Видимые слизистые бледные, влажные, чистые. Тургор и эластичность кожи снижены. Подкожно-жировой слой истончен на туловище, конечностях, лице. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими перкуторно легочный звук, аускультативно – жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны приглушены, ритмичные, систолический шум над всей областью сердца. Живот мягкий, доступен пальпации, симметричный, несколько увеличен в объеме, диафрагма прямых мышц живота, слева в подвздошной области контурируются петли кишечника. Перистальтика активная. Печень на 2,0 см ниже края реберной дуги. Почки, селезенка – не пальпируются. Стул до 8-10 раз в сутки, желтый, водянистый. Мочеиспускания свободные, безболезненные.

Ребенок обследован в отделении. В клиническом анализе крови выявлена анемия средней степени тяжести, которая сохранялась в динамике.

Уровень сывороточного железа – 18,4 мкмоль/л (норма 7,2-30 мкмоль/л). В биохимическом анализе крови регистрировались гипокальциемия, гипопроteinемия, показатели амилазы составили 42 Е/л (норма < 100 Е/л).

В копроцитограмме при поступлении отмечалось значительное количество нейтрального жира, в динамике на фоне заместительной терапии ферментными препаратами – единичный нейтральный жир в кале.

Бактериологическое исследование кала – патогенные и условно-патогенные микроорганизмы не выявлены.

Исследование эластазы кала не было проведено из-за технических сложностей (отсутствие реагентов).

ЭКГ: частота сердечных сокращений 150 ударов в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца, усиление электрической активности правого желудочка.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек – нормальная эхокартина печени, поджелудочной железы, селезенки, эхопризнаки пиелонефрита слева.

Нейросонографическое исследование – нормальная эхокартина структур головного мозга, увеличение скорости кровотока в вене Галена.

Эхокардиографическое исследование – открытое овальное окно (3,6 мм).

УЗИ тимуса – нормальная эхокартина вилочковой железы.

Ребенок осмотрен неврологом, окулистом, детским хирургом – даны рекомендации.

После проведенных исследований установлен диагноз: МВ с панкреатической недостаточностью. Состояние после операции: мекониальный илеус, лапаротомия, наложение илеостомы. Белково-энергетическая недостаточность III степени (дефицит массы тела 34 %). Перинатальное гипоксическое поражение ЦНС, синдром угнетения, ранний восстановительный период. Открытое овальное окно. Анемия средней степени тяжести.

В отделении ребенок получал терапию: смесь «NAN Opti PRO», заместительная ферментотерапия (Микразим) в дозе 2500 ЕД на кормление, витамины А, Е, Д, препараты урсодезоксихолиевой кислоты, гигиенический уход за стомой.

На фоне проводимого лечения состояние девочки улучшилось, уменьшились срыгивания, нормализовалась консистенция стула. За 11 дней пребывания в отделении ребенок прибавил в весе 440 г. Выписан под наблюдение педиатра, узких специалистов, даны рекомендации. В 6 месяце показана консультация детского хирурга для решения вопроса о закрытии илеостомы.

Таким образом, пациенты, перенесшие МИ при рождении, продолжают оставаться сложной категорией больных, несмотря на разработанную и успешную терапию МВ при ранней диа-

гностике заболевания по неонатальному скринингу. Такие дети нуждаются в расширенном, пролонгированном наблюдении.

**О.А. Курьшева¹, А.В. Налетов¹, Л.Ф. Чалая¹, Д.И. Масюта¹, Т.Т. Бораева³,
Н.И. Мацынина², Н.В. Якимчук², А.А. Михеева²**

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

²«Городская детская киническая больница №1 г. Донецка», Донецк, ДНР

³ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, Россия

МЕКОНИАЛЬНЫЙ ИЛЕУС: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

В статье представлено собственное наблюдение клинического случая меконияльного илеуса у ребенка. Диагноз установлен на основании клинической картины, и подтвержден результатами неонатального скрининга, при котором было выявлено повышенное содержание иммунореактивного трипсина, а так-

же повышения уровня хлоридов пота. Пациенты, перенесшие меконияльный илеус, продолжают оставаться сложной категорией больных и нуждаются в расширенном, пролонгированном наблюдении.

Ключевые слова: ребенок, меконияльный илеус, ферменты.

**O.A. Kuryshcheva¹, A.V. Nalyotov¹, L.F. Chalaya¹, D.I. Masyuta¹, T.T. Boraeva³,
N.I. Matsynina², N.V. Yakimchuk², A.A. Mikheeva²**

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

²SBI «Donetsk City Pediatric Hospital № 1», Donetsk, DPR

³FSBI HPE «North Ossetia State Medical Academy» MOH Russia, Vladikavkaz, Russia

MECONIAL ILEUS: A CASE FROM PRACTICE

The article presents the results of our own observation of a clinical case of meconium ileus in a child. The diagnosis was established on the basis of the clinical picture, and confirmed by the results of neonatal screening, which revealed an increased content of immunoreactive

trypsin, as well as an increase in the level of sweat chlorides. Patients who underwent meconial ileus continue to be a difficult category of patients and require extended, prolonged follow-up.

Key words: child, meconium ileus, enzymes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И. и др. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2015; 12: 5: 589-604.
2. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л. и соавт. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 6: 77-81.
3. Гембицкая Т.И., Черменский А.В., Бойцова Е.В. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этипатогенетической терапии. Врач. 2012; 2: 5-8.
4. Zybert K., Mierzejewska E., Sands D. Clinical status and somatic development of patients with or without meconium ileus diagnosed through neonatal screening for cystic fibrosis. Dev Period Med. 2015; 19: 1: 41-49.
5. Sherman V., Kashirskaya N., Kapranov N. et al. The significance of a neonatal screening program in the early diagnosis of cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis. 2015; 14: S 22.
6. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Капранов Н.И. и соавт. Актуальные вопросы диагностики муковисцидоза. Практика педиатра. 2015; 3: 20-27.
7. Малиновская Ю.В., Шагиахметова Д.С., Храмова Л.В. и др. Муковисцидоз – проблема ранней диагностики, современные методы лечения. Практическая медицина. 2012; № 7-2(63): 60.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Simonova O.I. et al. Sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii detej s mukoviscidozom. Pediatric Pharmacology. 2015; 12: 5: 589-604 (in Russian).
2. Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Amelina E.L. et al. Kliniko-geneticheskaya kharakteristika i iskhody mekonievogo ileusa pri mukoviscidoze. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2016; 6: 77-81 (in Russian).
3. Gembitskaya T.I., Chermensky A.V., Boytsova E.V. Mukoviscidoz segodnya: dostizheniya i problemy, perspektivy etipatogeneticheskoy terapii. Doctor. 2012; 2: 5-8 (in Russian).
4. Zybert K., Mierzejewska E., Sands D. Clinical status and somatic development of patients with or without meconium ileus diagnosed through neonatal screening for cystic fibrosis. Dev Period Med. 2015; 19: 1: 41-49.
5. Sherman V., Kashirskaya N., Kapranov N. et al. The significance of a neonatal screening program in the early diagnosis of cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis. 2015; 14: S 22.
6. Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Kapranov N.I. et al. Aktual'nye voprosy diagnostiki mukoviscidoza. Pediatrician practice. 2015; 3: 20-27 (in Russian).
7. Malinovskaja Ju.V., Shagiahmetova D.S., Hramova L.V. et al. Mukoviscidoz – problema rannej diagnostiki, sovremennye metody lechenija. Prakticheskaja medicina. 2012; № 7-2(63): 60 (in Russian).