

УДК 616-003.218-008.817-056.7-08]-053.2

С.О. Никитюк¹, С.С. Левенець¹, О.В. Свобода¹, І.Й. Шостак²**Сучасний підхід у лікуванні муковісцидозу в дітей**¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна²Тернопільська обласна клінічна дитяча лікарня, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 8(144): 129-138; doi 10.15574/SP.2024.8(144).129138

For citation: Nykytyuk SO, Levenets SS, Svoboda OV, Shostak IY. (2024). Modern approach to the treatment of cystic fibrosis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(144): 129-138. doi: 10.15574/SP.2024.8(144).129138.

Муковісцидоз (МВ) – найпоширеніша моногенна патологія з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Частота носіїв гена МВ становить 3–4%. Захворювання призводить до ураження дихальної системи, підшлункової залози, кишечника, жовчного міхура, печінки, може спричиняти втрату електролітів і цукровий діабет. В Україні щороку народжується 250–300 дітей із МВ. Середня тривалість їхнього життя становить 13–14 років. Станом на 2024 рік у Тернопільській області проживало 16 дітей із МВ.

Мета – проаналізувати клінічні випадки муковісцидозу в дітей; дослідити особливості перебігу та лікування муковісцидозу в дітей на прикладі двох клінічних випадків; оцінити вплив трикомпонентного препарату трикафта (івакафтор + тезакафтор + елексакафтор) на перебіг хвороби. Проведено літературний пошук наукових публікацій і вивчення карт стаціонарного хворого двох пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні.

Клінічні випадки. Вивчено карти стаціонарних хворих і генетичне підтвердження двох пацієнтів, у яких діагностовано МВ. У першому випадку – хлопчик, віком 12 років, щорічно лікується амбулаторно і стаціонарно. Відомо, що в лікуванні першого пацієнта застосовано трикомпонентний препарат трикафта з діючою речовиною елексакафтор, тезакафтор та івакафтор. Другий випадок – хлопчик, віком 16 років, якому у лікуванні не призначено трикомпонентного препарату. В обох випадках проведено порівняльний аналіз клінічних проявів й оцінено перебіг захворювання.

Висновки. У дітей, хворих на МВ із панкреатичною недостатністю, паралельно з кишковим трактом уражується бронхолегенева система різного ступеня вираженості функціональних і клінічних проявів.

Клінічні прояви і ускладнення з боку систем уражень при МВ посилюються з віком.

Препарати, що модулюють рецептор CFTR, зменшують вираженість клінічних симптомів із боку бронхолегеневої системи в дітей із МВ, що проявляється в порушеннях найнижчого ступеня вираженості функцій серцево-судинної і бронхолегеневої системи.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: муковісцидоз, діти, трикафта, рецептор CFTR, генетичне захворювання, хлориди поту.

Modern approach to the treatment of cystic fibrosis in children**S.O. Nykytyuk¹, S.S. Levenets¹, O.V. Svoboda¹, I.Y. Shostak²**¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine²Ternopil Regional Clinical Children Hospital, Ukraine

Cystic fibrosis is the most common monogenic pathology with an autosomal recessive type of inheritance. The frequency of carriers of the cystic fibrosis gene is 3–4%. The disease leads to damage to the respiratory system, pancreas, intestines, gallbladder, and liver, and can lead to electrolyte loss and the development of diabetes mellitus. In Ukraine, 250–300 children with cystic fibrosis are born every year. Their average life expectancy is 13–14 years. As of 2024, there are 16 children with cystic fibrosis in the Ternopil region.

Aim – to analyze and present clinical cases of cystic fibrosis in children, to investigate the features of the course and treatment of cystic fibrosis in children using the example of two clinical cases and to evaluate the effect of the three-component drug Tricraft (ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor) on the course of the disease.

Literature search of scientific publications and study of inpatient charts of two patients who were inpatients in the gastroenterology department were conducted.

Clinical cases. The charts of inpatients and genetic confirmation of two patients diagnosed with cystic fibrosis were studied. In the first case, a boy, 12 years old, is treated annually on an outpatient and inpatient basis. It is known that the first patient was treated with the three-component drug Tricraft with the active ingredient elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor. The second case is a boy, 16 years old, who did not receive the three-component drug in his treatment. In both cases, a comparative analysis of clinical manifestations was carried out and the course of the disease was assessed.

Conclusions. In children with cystic fibrosis with pancreatic insufficiency, in parallel with the intestinal tract damage, damage to the bronchopulmonary system is noted with varying degrees of severity of functional and clinical manifestations.

Clinical manifestations and complications from the side of the systems of lesions in cystic fibrosis worsen with age.

Taking drugs that moderate the CFTR receptor reduce the severity of clinical symptoms from the side of the bronchopulmonary system in children with cystic fibrosis, which is manifested in violations of the lowest degree of severity of the functions of the cardiovascular and bronchopulmonary systems. The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: cystic fibrosis, children, tricraft, CFTR receptor, genetic disease, sweat chlorides.

Вступ

Муковісцидоз (МВ) – це спадкове (рецесивно-аутосомне) хронічне захворювання, яке уражує дихальну, трав-

ну і репродуктивну системи. Зазвичай кишкові симптоми виникають першими протягом життя пацієнта, але саме прогресуюче ураження легень через цикли загострення інфекції/запалення

призводить до непоправного погіршення стану і до смерті. З таким діагнозом у світі налічується понад 90 000 людей, з поширеністю 1 : 2 500 і приблизно одним носієм серед 25 осіб. МВ є найпоширенішим менделівським розладом, який загрожує життю, у всьому світі [8].

Щороку додається приблизно 1000 нових випадків. МВ найчастіше трапляється в білошкірих людей північноєвропейської раси – 1 випадок на 2000–3000 пологів, а найменше – в американців азійського походження – 1:30 000 новонароджених [8].

На початку 30-х років ХХ століття, коли вперше описано це захворювання, середня тривалість життя хворих не перевищувала 2 роки. Сьогодні ця патологія піддається лікуванню. Тому діагноз МВ уже не є вироком. Тривалість життя таких хворих у багатьох розвинутих країнах світу значно зросла, що зумовлено високим рівнем надання медичних послуг. Так, у США середня тривалість життя хворих на МВ у 1970 р. становила 16 років, а у 2000 р. – вже 32 роки. У розвинутих країнах цей показник зростає постійно, і чим пізніше народилися такі хворі, тим якісніше лікування вони отримують, а прогнози щодо середньої тривалості їхнього життя суттєво поліпшуються [7]. Середня тривалість життя українських пацієнтів удвічі менша (близько 16 років) порівняно з відповідним показником у розвинутих країнах. Така ситуація насамперед зумовлена значною кількістю невирішених на сьогодні проблем із надання своєчасної й адекватної медичної допомоги хворим на МВ [2].

Основним галузевим стандартом і клінічною настановою, що стосується положень профілактики і лікування МВ в Україні, є клінічна настанова, заснована на доказах, – Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги МВ – наказ Міністерства охорони здоров'я України [4].

Причиною характерних патологічних змін в організмі хворого є мутації в обох алелях гена, локалізованого на довгому плечі хромосоми 7 (7q31). Цей ген має 27 екзонів і кодує мембранний білок «трансмембранний регулятор МВ» (CFTR), який функціонує як хлорний канал на апікальній поверхні епітеліальних клітин та є регулятором інших іонних каналів і відповідає за транспортування бікарбонатів. Описано більш ніж дві тисячі різновидів мутацій, частіше за все

трапляється мутація F508del [4]. Вона виникає в результаті одного пропуску фенілаланіну в положенні 508, що призводить до такої аномалії, як закупорка вивідних протоків екзокринних залоз. Дозрівання білка зупиняється в ендоплазматичному ретикулумі, і білок не досягає плазматичної мембрани. Потім він піддається деградації в цитоплазмі. Профілактика тяжких уражень при МВ полягає в ранньому встановленні діагнозу під час неонатального скринінгу в досимптомному періоді або в разі появи перших симптомів захворювання та раннього початку патогенетичного лікування [4].

Хворі на МВ, які мають в обох алелях однакові мутації, є гомозиготами, а ті, які мають різні види мутацій у двох алелях гена CFTR – компаундними (збірними) гетерозиготами. Батьки хворого на МВ у переважній більшості є гетерозиготними носіями гена CFTR.

Тип мутації частково впливає на тяжкість і особливості перебігу захворювання, однак за генотипом CFTR неможливо прогнозувати особливості захворювання в окремого пацієнта. Хвора на МВ дитина народжується у випадку, якщо обоє батьків є гетерозиготними за одним мутантним геном CFTR. Дві мутації гена CFTR, що є підтвердженням діагнозу МВ, можна виявити на будь-якому етапі розвитку (преконцепційному, пренатальному, неонатальному, постнатальному).

Мета дослідження – проаналізувати клінічні випадки МВ у дітей; дослідити особливості перебігу та лікування МВ у дітей на прикладі двох клінічних випадків; оцінити вплив трикомпонентного препарату трикафтор (івакафтор + тезакафтор + елексакафтор) на перебіг хвороби.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Клінічний випадок 1

До Тернопільської обласної клінічної дитячої лікарні (ТОДКЛ) госпіталізовано хлопчика віком 12 років зі скаргами на сухий нав'язливий малопродуктивний кашель, задишку, відставанням у масі тіла і зрості, із вираженою загальною слабкістю, зниженим апетитом.

З анамнезу захворювання відомо, що дитина хворіє практично від народження. Діагноз МВ підтверджено генетично у віці 7 місяців. Щорічно лікується амбулаторно і стаціонарно. Це загострення виникло за тиждень до госпіталізації.

Анамнез життя. Дитина народжена від III вагітності, що перебігала без ускладнень, термінових пологів. Маса тіла при народженні – 2900 г. Виписаний із пологового будинку на 5-ту добу. Профілактичні щеплення проведені відповідно до віку. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Спадковий анамнез – старша сестра хворіє на МВ, часті гострі респіраторні вірусні інфекції та бронхіти.

Епіданамнез: протягом 21-ї доби в контакті з інфекційними хворими не перебував, розладів випорожнень не було.

Об'єктивне обстеження: загальний стан дитини середнього ступеня тяжкості за рахунок основного захворювання. Свідомість ясна. Шкірні покриви сіруваті, «тіні» під очима, периоральна синюшність, нігті у вигляді «годинникових скелець», нігтьові фаланги за типом «барабаних паличок», «судинні зірочки» на кистях рук. Тургор та еластичність знижені. Кон'юнктиви бліді. Язик обкладений сірою осугою. Лімфатичні вузли пальпуються підщелепні, передньошийні, розмірами до 1–1,5 см, не болючі, не злучені, еластичні. Перкуторно межі серця – згідно з віковою нормою. Серцева діяльність ритмічна, тони звучні, шум не вислуховується, частота серцевих скорочень (ЧСС) – 86/хв. Перкуторно над легеньми – коробковий звук, укорочення звуку зліва внизу та в міжлопатковому просторі. Аускультативно в легенях розсіяні різнокаліберні хрипи, більше справа. Частота дихання (ЧД) – 20–22 /хв. Сатурація (SpO₂) – 97%. Живіт звичайних розмірів, м'який, чутливий при пальпації. Печінка +2,5 см, не болюча, край загострений, поверхня щільна, симптом Ортнера (+/-), Кера, Менделя, Мерфі (-). Селезінка не пальпується. Випорожнення щодня, 2–3 рази на добу з домішками неперетравленої їжі. Сечопуск достатній. Маса тіла дитини – 40 кг, зріст – 156 см, індекс маси тіла (ІМТ) – 16,4 кг/м².

Проведено лабораторно-інструментальні обстеження (табл. 1–4).

Копрограма: яйця глист – не виявлено, елементи гриба подібного дріжджового – помірна кількість, мила – поодинокі, жирні кислоти – відсутні, нейтральний жир – відсутній.

Кал на яйця глист (19.12.2023): не виявлено.

Зішкріб на ентеробіоз (19.12.2023): не виявлено.

Електрокардіограма (07.12.2023): синусовий ритм; порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса; процеси реполяризації не порушені.

Таблиця 1

Результати загального аналізу крові в динаміці

Параметр	7/12	19/12
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,77	4,00
Гемоглобін, г/л	146	144
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,95	4,87
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	145	152
Нейтрофіли, %	77	68
Лімфоцити, %	18	21
Моноцити, %	4	8
Еозинофіли, %	1	3
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), мм/год	5	10

Таблиця 2

Результати біохімічного аналізу крові

Параметр	7/12	Референтне значення
Натрій (Na), ммоль/л	138,5	135–145
Калій (K), ммоль/л	4,16	3,5–5,1
Кальцій (Ca), іонізований, ммоль/л	2,45	1,17–1,32
Глюкоза, ммоль/л	4,89	4,11–5,89
Сечовина, ммоль/л	3,1	2,14–7,14
Креатинін, ммоль/л	59,1	62–106
Білок загальний, г/л	64,7	64–83
Альбумін, г/л	34,0	32–45
Загальний білірубін, ммоль/л	13,5	17–20,0
Аланінамінотрансфераза (АЛТ), Од/л	31,2	до 41
Аспартатамінотрансфераза (АСТ), Од/л	30,3	до 40

Таблиця 3

Результати коагулограми

Параметр	7/12	Референтне значення
Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), с	27,2	24–35
Протромбіновий час, с	14,0	12–16
Фібриноген, г/л	2,5	2,0–4,0
Тромбіновий час, с	16,5	14–21
Міжнародне нормалізоване співвідношення	0,96	0,85–1,0

Ехокардіографія (08.12.2023): варіант норми.

Спірометрія (07.12.2023): VC-2.56/80%, FEV1-1.73/63%, FVC-2.16/68%, FEV1/FVC-80.0/91%, FEF25-3.80/67%, FEF50-2.11/61%, FEF75-0.54/29%, FEF25-75-1.68/54%.

Спірометрія (13.12.2023): VC-2.93/92%, FEV1-2.17/79%, FVC-2.59/81%, FEV1/FVC-83.7/95%, FEF25-5.08/98%, FEF50-2.77/80%, FEF75-0.93/49%, FEF25-75-2.45/75%.

Ультразвукове дослідження внутрішніх органів (08.12.2023). Печінка не збільшена в розмірах,

Загальний аналіз сечі

Дата	Білок	Цукор	Питома вага	Лейкоцити	Епітелій	Слиз
19.12.2023	0,045 г/л	–	–	3–4 у полі зору	2–3 в полі зору	незначна кількість

ехогенність паренхіми підвищена, структура дрібнозерниста, однорідна. Строма печінки не ущільнена, не потовщена, v.portae не розширена, діаметром до 7 мм. Жовчний міхур розташований типово, овоїдної форми, одиничний перегин, у ділянці шийки, стінки не ущільнені, не потовщені, містить ехогенну завісу.

Підшлункова залоза – контур нечіткий, не потовщена, ехогенність підвищена, структура гомогенна, v. lienalis – не розширена, d до 7 мм. Селезінка не збільшена, ехогенність звичайна, структура однорідна, розмірами 110×37 мм. Підшлункова залоза відносно акустично потоншена: голівка – 7 мм, тіло – 7 мм, хвіст – 8 мм. Поодинокі мезентеріальні лімфовузли – до 9 мм. Вільна рідина в черевній порожнині не візуалізується. Нирки розташовані типово, ліва – 93×43,9 мм, права – 94×44 мм. Товщина паренхіми нирок справа – 14 мм, зліва – 15 мм. Ехогенність паренхіми звичайна, кортико-медулярна диференціація збережена. Чашково-мискова система (ЧМС) – без ознак дилатації. Зліва – псевдоподвоєння ЧМС. Синуси незначно ущільнені.

Встановлено клінічний діагноз «Муковісцидоз (cystic fibrosis F508del/F508del) з панкреатичною недостатністю. Хронічний обструктивний бронхіт, стадія загострення. Дихальна недостатність (ДН) I ст., недостатність кровообігу (НК) 0 ст. Хронічна колонізація *Staphylococcus aureus*, інтермітуючий висів *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* (2020). Хронічний риносинусит, ускладнений поліпозом справа, стадія ремісії. Гперацидний тип шлункової секреції, стадія ремісії».

Проведено лікування: дієта гіперкалорійна з додаванням солі, урсохол, креон 25000, сумамед, інфузійна терапія (0,9% NaCl, діацеф, браксон), трікафта, івакафтор, укрлів 250 мг, тобраміцин, цистісорб, омепразол, промивання носа, інгаляції з беродуалом, пульмозимом та 7% NaCl, фрі вей, мукоклар, вітаміни А, D, Е, дренажний масаж, дихальна гімнастика.

Рекомендовано:

1. Режим домашній із помірним фізичним навантаженням.

2. Гіперкалорійна дієта з додатковим підсолюванням їжі 5 г/добу).

3. Креон – 25 000, 15 капсул на добу з їжею, постійно (доза потребує корекції).

4. Інгаляції з 7% NaCl 2 рази на добу, постійно.

5. Інгаляції з пульмозимом – 2,5 мг/2,5 мл 1 раз на добу, постійно.

6. Фізіотерапевтичні процедури: дренажний масаж бронхолегеневого дерева 2 рази на добу, постійно, інгаляції з 3% NaCl 2 рази на добу перед масажем легень у дренажному положенні.

7. Лікувальна фізична культура (дихальна гімнастика), постійно.

8. Промивання носа ізотонічним розчином 2 рази на добу, постійно.

9. Пульмозим – 2,5 мл 1 раз на добу через небулайзер, постійно.

10. Трікафта – 100/50/75 мг, івакафтор – 150 мг 2 рази на добу з жирною їжею, постійно.

11. Бісептол – 960 мг 2 рази на добу після їди, протягом 1 місяця.

12. Сумамед – 250 мг, 1 капсула 1 раз на 3 доби *per os* після їди, тривало.

13. Урсофальк – 250 мг зранку + 500 мг ввечері після їди, тривало.

14. Цистісорб – 1 капсула 1 раз на добу, постійно.

15. Брамітоб – 300 мг 2 рази на добу в інгаляціях, протягом місяця 6 курсів на рік), по чергово з колістином – 300 мг 2 рази на добу тривалістю по 1 місяцю 6 курсів на рік).

16. Рекомендовано визначати рівень вітаміну D₃ у крові через 1 місяць.

18. Спостереження педіатра, пульмонолога, гастроентеролога.

Стан дитини на час виписки зі стаціонару поліпшився, покращилися апетит і рухова активність.

Клінічний випадок 2

Хлопчик віком 16 років госпіталізований до ТОКДЛ зі скаргами на погане самопочуття, задишку в стані спокою, сухий нав'язливий малопродуктивний кашель, знижений апетит, сухість у роті, спрагу.

Анамнез захворювання. Пацієнт хворіє від народження. Виявлено зміни випорожнень (смердючий, блискучий, сірого кольору кал, замазкоподібний, поліфекалія зі збільшенням частоти випорожнень). Діагноз підтверджено генетично у віці 6 місяців у Львівському західноукраїнському центрі муковісцидозу. Спостерігається гастроентерологом як інвалід дитинства. Постійно лікується амбулаторно і стаціонарно. Два роки тому встановлено бронхоектатичну хворобу і кістофіброз легень. Це загострення розпочалося за 10 днів до госпіталізації після перенесеного гострого респіраторного захворювання. Остання госпіталізація була місяць тому, коли на момент госпіталізації лікувався в реанімаційному відділенні у зв'язку з тяжким загальним станом і низькою SpO_2 (80–82%).

Анамнез життя. Дитина народжена від другої вагітності, що перебігала без ускладнень, термінових пологів. Маса тіла при народженні – 2900 г. Виписаний із пологового будинку на 5-ту добу. Профілактичні щеплення проведені відповідно до віку, а також щеплений від грипу. Алергічний анамнез не ускладнений. Спадковий анамнез: у віці 6 місяців консультований генетиком, встановлено мутації F 508 del/ F 508 del у гені CFTR.

Об'єктивно. Стан хлопчика тяжкий. Виражені ознаки хронічної гіпоксії: шкіра сіра, тургор та еластичність знижені, виражена сухість шкіри, виражений періоральний та акроціаноз, дистальні фаланги у вигляді «барабаних паличок», нігті у вигляді «годинникових скелець». В акті дихання бере участь допоміжна мускулатура: надключичні впадини та міжреберні проміжки. ЧД – 36 на 1 хвилину, ЧСС – 138 на 1 хвилину, SpO_2 – 82%, ІМТ – 14,6 кг/м², зріст – 159 см, маса тіла – 37 кг. Язик обкладений сірою осугою, носове дихання утруднене, виділень немає. Мигдалики гіпертрофовані, виступають за дужки на $\frac{2}{3}$ об'єму. Серце – тони приглушені ослаблені, ритмічні. Експерсія грудної клітки практично відсутня. Над легеньми перкуторно – коробковий звук, укорочення звуку на рівні 2–4 міжребер'я, з обох боків. Аускультативно велика кількість сухих і дрібно міхурцевих «тріскучих» хрипів з обох боків. Живіт здутий, доступний пальпації, печінка різко ущільнена, збільшена, виступає на 4 см, мало чутлива. Селезінка +3,0 см. Кал – 1 раз на 2–3 доби, самостійно з рештками неперетравленої їжі. Сечопуск – вільний, достатній.

Проведено лабораторно-інструментальне обстеження (табл. 5–11).

Таблиця 5

Результати загального аналізу крові в динаміці

Параметр	6/11	18/11
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	9,06	8,88
Колірний показник	0,9	0,9
Гемоглобін, г/л	119	120
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,28	4,61
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	145	152
Нейтрофіли, %	66	64
Лімфоцити, %	22	28
Моноцити, %	9	7
Еозинофіли, %	3	1
ШОЕ, мм/год	37	26

Таблиця 6

Результати біохімічного аналізу крові

Параметр	7/12	Референтне значення
Na, ммоль/л	124,7	135–145
K, ммоль/л	4,12	3,5–5,1
Ca (іонізований), ммоль/л	2,42	1,17–1,32
Глюкоза, ммоль/л	8,32	4,11–5,89
Сечовина, ммоль/л	1,83	2,14–7,14
Креатинін, ммоль/л	46,2	62–106
Білок загальний, г/л	84,7	64–83
Альбумін, г/л	34,0	32–45
Загальний білірубін, ммоль/л	13,5	17–20,0
АЛТ, Од/л	72,1	42,0
АСТ, Од/л	70,9	40,0
Амілаза, ммоль/л	32,9	40,2

Таблиця 7

Коагулограма

Параметр	7/12	Референтне значення
АЧТЧ, с	23,9	24–35
Протромбіновий індекс за Квіком, %	107	70–130
Протромбіновий час, с	12,0	12–16
Фібриноген, г/л	5,5	2–4
Тромбіновий час, с	16,5	14–21
Міжнародне нормалізоване співвідношення	0,96	0,85–1,0

Глікований гемоглобін (21.11.2023) – 7,56%.

Копрограма: яйця глист – не виявлено, елементи гриба подібного дріжджового – помірна кількість, мила – помірна кількість, жирні кислоти – помірна кількість, нейтральний жир – помірна кількість.

Зішкріб на ентеробіоз – не виявлено.

Ультразвукове дослідження: печінка збільшена, права доля – 145 мм, ліва доля – 70 мм, жиро-

Таблиця 8

Глікемічний профіль, ммоль/л

Дата	6:00 глюкоза	9:00 глюкоза	13:00 глюкоза	17:00 глюкоза	21:00 глюкоза	6:00 глюкоза
22.11.2023	16,3	7,9	9,8	11,7	9,62	5,0

Таблиця 9

Загальний аналіз сечі

Дата	Білок, г/л	Цукор	Питома вага	Лейкоцити в полі зору	Епітелій у полі зору	Соли	Еритроцити в полі зору
15.11.2023	–	–	1013	2–4	Плоский – 1–3	–	–
17.11.2023	–	–	1015	3–5	Плоский – 4	Слиз, помірна кількість	0–1
22.11.2023	сліди	–	м/с	3–4	Плоский – 2–3 Перехідний – 1–2	–	0–1

Таблиця 10

Аналіз сечі на глюкозуричний профіль

Час, год	9:00	12:00	15:00	18:00	21:00	24:00	03:00	6:00
Кількість сечі, мл	70,0	250,0	300,0	300,0	300,0	200,0	–	–
Питома вага	1003	1003	1002	1007	1006	1010	–	–
Глюкоза, ммоль/л	0,5	0,45	0,2	4,1	0,7	0,5	–	–

Таблиця 11

Бактеріологічний посів сечі з визначенням чутливості збудника до антибіотиків

Дата	18.11.2023
Виділено	<i>Staphylococcus aureus</i> 10 ⁶ КУО/мл
Ампіцилін	Стійкий
Азитроміцин	Чутливий
Амікацин	Чутливий
Кларитроміцин	Чутливий
Дапроміцин	Чутливий
Амоксиклав	Чутливий
Цефазолін	Чутливий
Цефтріаксон	Чутливий
Цефалексин	Чутливий
Ципрофлоксацин	Стійкий

ва інфільтрація незначно виражена, жовчний міхур скорочений – 57×7 мм, вміст не однорідний. Підшлункова залоза незначно збільшена 17×16×19 мм, ехогенність підвищена. Розширення петель кишечника. Селезінка помірно збільшена, незначно потовщена – 145×60 мм. Права нирка – 98×47 мм, не збільшена. ЧМС – не розширена. Дрібні ехопозитивні включення до 2,5 мм. Ліва нирка – 102×47 мм, збільшена, ЧМС не розширена, дрібні ехопозитивні включення до 2,5 мм, паренхіма підвищеної ехогенності. Співвідношення збережене. Сечовий міхур виповнений, стінка – 3,0 мм, не потовщена, не ущільнена.

Консультований ЛОР-лікарем (діагноз «Атрофічний фарингіт») і пульмонологом.

Встановлено *клінічний діагноз* «Муковісцидоз (Cystic fibrosis F 508 del/ F 508 del) з панкреатичною недостатністю. Хронічний обструктивний бронхіт, загострення. Двобічна бронхоектатична хвороба. Кістофіброз легень. ДН II ст. НК II ст. Цироз печінки компенсований, клас А за Чайлд-П'ю, портальна гіпертензія з варикозно розширеними венами стравоходу 1–2-го ступенів. Спленомегалія. Хронічна колонізація *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Цукровий діабет, пов'язаний із муковісцидозом. Дефіцит маси тіла. Атрофічний назофарингіт».

Проведене лікування: дієта – стіл № 15 із додатковим підсолюванням 5 г/добу, креон 25000, урсофальк, сумамед, браксон, гепацеф, флюконазол, еуфілін, фізрозчин, вітаміни D, A, E, нурофен, Мисослеаг дексаметазон, ампісульбін, інгаляції з беродуалом, 6% NaCl, пульмозим, колістин, перорально: лінезолід, цистісорб, омепразол, амітриптилін, лорент спрей, дренажний масаж, дихальна гімнастика, фізіотерапія: процедури з ультразвуковими хвилями, інгаляції зволеним киснем, актрапід підшкірно, контроль рівня цукру перед основними прийомами їжі.

Рекомендовано:

1. Гіперкалорійна дієта за рахунок складних вуглеводів, білків і жирів із додатковим підсолюванням (5 г) постійно.
2. Креон – 25000, 12 капсул на добу під час їди, постійно (доза потребує корекції).
3. Сумамед – 500 мг 1 раз на 3 доби, постійно.
4. Лінезолід – 1 таблетка (600 мг) 2 рази на добу після їди, до 10 діб.
5. Цистисорб – 1 капсула на добу, постійно.
6. Омепразол – 20 мг 2 рази на добу вранці і ввечері перед їдою, тривало.
7. Інсулін підшкірно, актрапід: перед сніданком – 1 ОД, перед обідом – 1 ОД, перед вечерею – 1 ОД.
8. Контроль рівня цукру перед основними прийомами їди, глікований гемоглобін 1 раз на 3 місяці, тоді ж огляд ендокринолога планово.
9. Інгаляції з беродуалом – 25 крапель на 2 мл 0,9% NaCl 2 рази на добу. 6% NaCl 2 рази на добу, пульмозимом – 2,5 мг/2,5 мл увечері, постійно; брамітобом – 300 мг 2 рази на добу, 1-й місяць, чергуючи з колістином – 2 млн ОД 2 рази на добу, 2-й місяць (по 6 курсів на рік). Інгаляції зволженим киснем через кисневий концентратор у домашніх умовах кожні 6 год із корекцією за потреби.
10. Дихальна гімнастика, дренажний масаж, постійно.
11. Урсофальк (урсосан, урсолізін, укрлів) – по 500 мг уранці після їди і 1000 мг увечері після їди, постійно.
12. Промивати ніс сольовим розчином 3–6% 2 рази на добу, постійно.
13. Додаткове харчування Nutridrink Compact Fibre – по 100 мл (9,5 г) 3 рази на добу, тривало, почергово.
14. За відсутності позитивної динаміки прибавки в масі хлопчику рекомендована консультація хірурга для вирішення питання про встановлення гастростоми.
15. Повторний курс стаціонарного лікування – через 3 місяці.
16. Спостереження пульмонолога, гастроентеролога, ендокринолога, педіатра.

За час лікування стан хлопчика значно поліпшився: SpO_2 піднялася до 90–92%, у легенях значно зменшилася кількість хрипів, прослуховуються від нижнього кута лопатки зліва, поліпшилася екскурсія легень. Хлопчик відзначив поліпшення апетиту і самопочуття.

Обговорення

За останні чверть століття діагностування та лікування МВ трансформувалися молекулярними науками, які започаткували нову еру з відкриттям гена – регулятора трансмембранної провідності МВ.

Якщо брати до уваги патогенез МВ, суть якого полягає в порушенні транспортування іонів Cl через мембрану епітеліальних клітин, що збільшує реабсорбцію Na клітинами, змінюючи тим самим електrolітний склад і зневоднюючи секрет усіх екзокринних залоз, то стають зрозумілими основні клінічні прояви захворювання [4]. Безперечно, важливим є розуміння, від чого залежать основні прояви уражень і тяжкість цих проявів у різних дітей з однією і тією самою патологією. Це цікавить різноманітних дослідників такого захворювання [1,3]. Аналізуючи наведені клінічні випадки, можна стверджувати, що одна з причин відмінностей тяжкості клінічних проявів криється в патогенетичному лікуванні, спрямованому на зміцненні бар'єрної функції кровоносних судин у легенях. У першому клінічному випадку застосовували модулятор регулятора трансмембранної проникності при МВ (CFTR), який може зменшити вплив або навіть виправити молекулярний дефект у хлоридному каналі – основній причині МВ, у другому – лікування проводили без його застосування. Основні відмінності в клінічних і лабораторних проявах МВ наведено в таблиці 12.

У таблиці 12 проаналізовано тяжкість на момент госпіталізації до стаціонару, параметри дихальної і серцево-судинної систем у хлопчиків підліткового віку, які від народження хворіють на МВ із панкреатичною недостатністю. Хлопчик, у лікуванні якого не застосовували модулятор CFTR, мав погане самопочуття і тяжкий загальний стан на момент госпіталізації. Показники вітальних функцій дихальної і серцево-судинної системи відповідали 2-му ступеню недостатності, що підтверджено низьким показником сатурації киснем крові на рівні 82%. Параметри ІМТ на рівні 14,6 кг/м² свідчать про значний дефіцит маси тіла. Зміни з боку гепатобіліарної системи мають кінцевий результат хронічного процесу – цироз печінки і супутню спленомегалію. Підвищення рівня цукру свідчать про цукровий діабет. Лабораторні зміни відповідно до виражених клінічних змін носять аналогічний характер – ШОЕ крові, трансамінази,

Клінічні прояви хвороби в дітей із відмінностями в патогенетичному лікуванні на момент госпіталізації до стаціонару

Параметр	Пацієнт 1 – лікування із застосуванням модулятора CFTR	Пацієнт 2 – лікування без застосування модулятора CFTR
Вік встановлення діагнозу, місяці	7	6
Погане самопочуття	+	+++
Загальний стан на момент госпіталізації, тяжкість	Середня	Тяжкий
Ознаки ДН, ступінь	I	II
Ознаки НК, ступінь	0	II
Спленомегалія	Немає	Наявна
Цироз печінки	Немає	Наявний
Бронхоктази	Немає	Наявні
Цукровий діабет	Немає	Наявний
SPO ₂ , %	97	82
ІМТ, кг/м ²	16,4	14,6
Лейкоцити крові в динаміці, г/л	7,7/4,0	9,1/8,9
Динаміка ШОЕ, мм/год	5/10	37/26
Na крові, ммоль/л	138,5	124,7
Глюкоза крові, ммоль/л	4,9	8,3
Нейтральний жир у копрограмі	Відсутній	Помірна кількість
Жирні кислоти	Відсутні	Помірна кількість
Панкреатична еластаза-1, мкг/г	168	97
АЛТ, Од/л	31,2	72,1
АСТ, Од/л	30,3	70,9
Альбуміни крові, г/л	34,0	34,0

глюкоза підвищені, у копрограмі – стеаторея, підвищення жирних кислот, зниження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози.

Аналіз даних вказує на меншу вираженість як клінічних, так і лабораторних проявів у пацієнта, який отримував модулятор CFTR (табл. 12).

Середній вік на момент встановлення діагнозу МВ становить 6–8 місяців; двом третинам пацієнтів діагноз встановлюють до 1 року [3]. Обом дітям встановлено діагноз МВ у віці 7 і 6 місяців, відповідно. Клінічні прояви, тяжкість симптомів і швидкості прогресування захворювання в органах, що уражуються при цій патології, коливаються в широких межах. Клінічні прояви зазвичай визначаються віком пацієнта на момент розпаду захворювання. Обидва наших пацієнтів були дітьми раннього (12 років) і пізнього (16 років) підліткового віку. За дослідженнями авторів, тяжкі прояви МВ відзначаються в пацієнтів, гомозиготних за генотипом *delF508*, що спостерігався у нашого пацієнта віком 16 років, який мав тяжчі клінічні прояви порівняно з пацієнтом першого клінічного випадку [5].

Форма МВ із панкреатичною недостатністю починається в ранньому дитячому віці, часто після переходу на штучне вигодовування, через не-

достатність панкреатичних ферментів. МВ у новонароджених може маніфестувати з меконіальною непрохідністю, кишковою атрезією, пролапсу прямої кишки [5].

Автори вказують, що в кишечнику переважають гнильні процеси, що супроводжуються скупченням газів і здуттям живота. Дефекації часті, відзначається поліфекалія. Випорожнення з неприємним запахом, світлі, зі значною кількістю жиру. В обох клінічних випадках, описаних вище, маніфестація хвороби розпочиналася з аналогічних проявів, із більшою вираженістю в другому клінічному випадку. Часто спостерігаються скарги на сухість у роті, що обумовлено високою в'язкістю слини. Апетит у перші місяці життя в дітей, яких спостерігали, був збереженим, іноді підвищеним, але через порушення процесів травлення швидко розвинулася гіпотрофія. Ураження печінки в хлопчика віком 16 років, який не отримував модулятора CFTR, виявлялося у вигляді жирової інфільтрації, холестаτικού гепатиту і цирозу. Аналогічні зміни відзначено іншими науковцями [1].

Ускладнення з боку дихальної системи включають бронхоектатичну хворобу – підтверджено клінічним випадком 2, хронічні інфекції, що призво-

дять до пневмонії, новоутворення (поліпи носа), кровохаркання, пневмоторакс і ДН. Пацієнти з МВ мають підвищену чутливість до інфекцій дихальних шляхів, спричинених такими мікроорганізмами, як золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus*), гемофільна паличка (*Haemophilus influenzae*) та синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*) [1,6]. Через густий слиз і зменшений шар перичиліарної рідини війки в легенях більше не можуть нормально рухатися, інфекція не може бути очищена механічно, і це дає змогу бактеріям встановити стан хронічної інфекції [6]. Вроджена імунна система реагує на це підвищенням рівня прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-6 та інтерлейкін-8. Ці цитокіни залучають нейтрофіли до легень, щоб очистити їх від патогенів, але ці нейтрофіли мають знижену бактерицидну активність. Нейтрофіли персистують у респіраторному секреті і вивільняють токсичні молекули, ферменти та позаклітинні пастки, які можуть пошкоджувати тканини хазяїна і потенційно призводити до загибелі клітин; бактерії також персистують у легенях і можуть спричиняти як пряме пошкодження через вивільнення ферментів, так і непряме пошкодження легень, посилюючи захисні реакції організму [1].

Діагностичний алгоритм починається з перинатального центру (неонатальний скринінг на МВ). Надалі «золотим стандартом» є проведення потової проби після іонофорезу з пілокарпіном. Діагностично значущою є концентрація іонів Cl >60 ммоль/л. У сумнівних випадках проводиться трансепітеліальний тест різниці потенціалів – transepithelial nasal potential difference (nasal PD), який є економічно більш вигідним. У розробленні знаходиться внутрішньокішкове вимірювання концентрації електролітів – intestinal current measurement (ICM). Використання цитогенетичного методу дає змогу визначати мутації CFTR, що допомагає встановити остаточний діагноз [5].

Лікування, яке отримували пацієнти, націлене на дві ланки – легеневу та кишкову системи, що насамперед передбачало профілактику і контроль легневих інфекцій залежно від чутливості збудника.

Контроль запалення дихальних шляхів здійснювали за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів, інгаляційних і системних стероїдів і кромонів. Зменшення в'язкості та видалення густого, липкого слизу з легень і розши-

рення дихальних шляхів – інгаляційні β -агоністи зі зволеним киснем, 3–6% гіпертонічний фізіологічний розчин і дорназа альфа. Один із хлопчиків отримував трансмембранний регулятор МВ (CFTR), який виконує функції каналу іонів Cl та переважно розташований у клітинах слизової оболонки дихальних шляхів і відіграє важливу роль у реології слизу [10]. Прогресуюче зниження функції легень є основною причиною інвалідності та смертності при МВ. Потрійна комбінація елексакафтору/тезакафтору/івакафтору схвалена для пацієнтів, які мають принаймні одну копію мутації F508del [9]. Цей препарат впливає на білок CFTR. У людей із МВ цей білок пошкоджений, через наявність мутації в гені CFTR. Елексакафтор і тезакафтор у гені CFTR збільшують кількість білка CFTR на клітинній поверхні, тоді як івакафтор поліпшує роботу цього білка. Івакафтор функціонує як потенціатор білка CFTR для поширених мутацій воріт, що дає змогу збільшити потік іонів Cl. Тезакафтор функціонує як коректор для полегшення згортання і презентації зрілого білка CFTR на поверхні клітини, поліпшуючи функцію CFTR для мутації F508del. Елексакафтор також є коректором CFTR, який працює в іншому місці зв'язування з білком CFTR, ніж тезакафтор, для подальшого полегшення функціональності білка CFTR на поверхні клітини. У разі комбінованого застосування елексакафтору, тезакафтору та івакафтору посилюють функцію мутантного F508del білка CFTR на поверхні клітини, що призводить до збільшення транспортування іонів Cl [9].

Таке лікування слід застосовувати з жиророзчинними продуктами та панкреатичними ферментами в тих, хто страждає на недостатність підшлункової залози, для досягнення максимальної ефективності; конкретна кількість жиру, необхідна для однієї дози, не відома. Продукти, що містять жир, – це горіхи, незбиране молоко, сири, м'ясо та продукти з олією або маслом.

З боку шлунково-кишкового тракту: профілактика або лікування кишкової непрохідності – оральна регідратація, замісна терапія ферментами підшлункової залози, що містить різні комбінації протеаз, ліпаз та амілаз.

Рекомендації з харчування та електролітної корекції – це забезпечення належного харчування та запобігання дегідратації. Рекомендується висококалорійна дієта з високим вмістом жирів,

додаткові вітаміни А, D, Е, К і мінерали, у т.ч. фтор і цинк. Додатково призначаються препарати хлориду натрію відповідно до віку пацієнта та умов навколишнього середовища.

Завдяки успіхам у лікуванні дітей, хворих на МВ, більшість людей із МВ у США зараз вже дорослі [3]. Здоров'я дітей, підвищення якості життя дітей з інвалідністю є прерогативою профілактичної медицини.

Висновки

У дітей, хворих на МВ із панкреатичною недостатністю, паралельно з кишковим трактом

уражується бронхолегенева система різного ступеня вираженості функціональних і клінічних проявів.

Клінічні прояви і ускладнення з боку систем уражень при МВ посилюються з віком.

Препарати, що модерують рецептор CFTR, зменшують вираженість клінічних симптомів із боку бронхолегеневої системи в дітей із МВ, що проявляється в порушеннях найнижчого ступеня вираженості функцій серцево-судинної і бронхолегеневої систем.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Berezenko VS, Reznikov YuP, Krat VV. (2017). Cystic fibrosis in children. Early diagnosis as important predictor of treatment efficiency (clinical case). *Perinatologiya i pediatriya*. 3(71): 74-80. [Березенко ВС, Резніков ЮП, Крат ВВ. (2017). Муковісцидоз у дітей. Своєчасна діагностика як важливий предиктор ефективності лікування (клінічний випадок). *Перинатологія и педиатрия*. 3(71): 74-80]. doi: 10.15574/PP.2017.71.74.
- Boiarchuk OR, Kosovska VO, Kosovska TM. (2019). Osoblyvosti perebihu mukovistsydozu v ditei Ternopil'skoi oblasti. Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii. 1: 5-9. [Боярчук ОР, Косовська ВО, Косовська ТМ. (2019). Особливості перебігу муковісцидозу в дітей Тернопільської області. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1: 5-9]. doi:10.11603/24116-4944.2019.1.10173.
- Guo J, Garratt A., Hill A. (2022). Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 21(3): 456-462. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.009>.
- MOZ Ukrainy. (2016). Mukovistsydoz. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 15.07.2016 No. 723. [МОЗ України. (2016). Муковісцидоз. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2016 № 723]. URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2016_723_Mykoviscidoz/2016_723_YKPMO_Mkvsz.pdf.
- Ong T, Ramsey BW. (2023). Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA*. 329(21): 1859-1871. doi: 10.1001/jama.2023.8120; PMID: 37278811.
- Patel S, Nugent K. (2023, Oct 31). Neutrophil bactericidal activity and host defenses in cystic fibrosis: a narrative review. *J Thorac Dis*. 15(10): 5773-5783. Epub 2023 Sep 22. doi: 10.21037/jtd-23-846. PMID: 37969285; PMCID: PMC10636459.
- Rafeeq MM, Murad HAS. (2017, Apr 27). Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*. 15(1): 84. doi: 10.1186/s12967-017-1193-9. PMID: 28449677; PMCID: PMC5408469.
- Schmidt BZ, Haaf JB, Leal T, Noel S. (2016 Sep 21). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis: current perspectives. *Clin Pharmacol*. 8: 127-140. doi: 10.2147/CPAA.S100759. PMID: 27703398; PMCID: PMC5036583.
- TGA. (2022). TRIKAFTA (Vertex Pharmaceuticals Australia Pty Ltd). URL: <https://www.tga.gov.au/resources/prescription-medicines-registrations/trikafta-vertex-pharmaceuticals-australia-pty-ltd-0>.
- Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, ElSaygh H, Sanni A. (2021 Jul 3). A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus*. 13(7):e16144. doi: 10.7759/cureus.16144; PMID: 34268058. PMCID: PMC8266292.

Відомості про авторів:

Никитюк Світлана Олександрівна – д.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>.

Левенець Софія Сергіївна – к. мед. н., доц. кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-2400-8328>.

Свобода Ольга Василівна – студентка 6-го курсу медичного факультету ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0009-0002-8447-3253>.

Шостак Ірина Йосипівна – лікар вищої категорії, гастроентеролог ТДОКЛ. Адреса: м. Тернопіль, Сахарова, 2. Стаття надійшла до редакції 24.08.2024 р., прийнята до друку 10.12.2024 р.