

doi : 10.52485/19986173_2022_4_151

УДК 616 - 056.7 - 053.2.

¹ Марковская А.И., ¹ Потапова Н.Л., ¹ Игнатьева А.В., ² Мизерницкий Ю.Л.**КИСТОЗНЫЙ ФИБРОЗ (МУКОВИСЦИДОЗ),
ОСЛОЖНЕННЫЙ МЕКОНИАЛЬНЫМ ИЛЕУСОМ И КИШЕЧНЫМ ЗАВОРОТОМ**¹*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;*²*«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1*

Резюме. Кистозный фиброз – тяжелое, прогрессирующее, мультисистемное заболевание, вызванное мутациями в гене трансмембранного регулятора проводимости. Мекониевая кишечная непроходимость часто является первым проявлением муковисцидоза (МВ) и встречается примерно у 20% пациентов. Данная ситуация, несомненно, требует пристального внимания со стороны врачей, так как ранняя диагностика МВ важна для оптимизации как краткосрочного, так и долгосрочного лечения. В статье приводится описание клинического случая мекониевого илеуса, осложненного кишечным заворотом.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, диагностика, мекониевый илеус, клинический случай, хирургическое лечение.

Markovskaya A.I.¹, Potapova N.L.¹, Ignatyeva A.V.¹, Mizernitsky Yu.L.²**CYSTIC FIBROSIS COMPLICATED WITH MECONIAL ILEUS AND INTESTINAL INVERSION**¹*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, Russia, 672000;*²*Research and Clinical Institute for Pediatrics and Child Surgery at the Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str, Moscow, Russia. 117997*

Abstract. Cystic fibrosis (CF) is a severe, progressive, multisystemic disease that is caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Meconium intestinal obstruction is often the first manifestation of CF and occurs in about 20% of patients. This situation undoubtedly requires close attention from specialists who observe children with suspected CF, since early diagnosis is important for optimizing both short-term and long-term treatment. The article describes a clinical case of meconium ileus complicated by intestinal volvulus.

Keywords: cystic fibrosis, children, diagnosis, meconium ileus, clinical case, surgical treatment.

Кистозный фиброз, или муковисцидоз (МВ) – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), приводящей к изменению белка, участвующего в транспорте натрия и хлорида в апикальной плазматической мембране эпителиальных клеток дыхательного и кишечного трактов.

Мекониевая непроходимость является самым ранним клиническим проявлением МВ, которое встречается у 10%-20% пациентов. Существенным фактором, повышающим вероятность развития мекониевого илеуса, является низкий вес младенцев (менее 1500 граммов) [1, 2]. Среди пациентов с тонкокишечной непроходимостью муковисцидоз выявляется у 80-90% пациентов [3]. Данное кишечное проявление чаще всего ассоциируется с мутациями CFTR класса I-III; в частности, связано с F508del, G542X, W1282X, R553X и G551D [4].

Важно отметить, что мекониевая непроходимость может быть установлена пренатально. В норме меконий плода является гипозоогенным или изозоогенным по отношению к окружающим тканям. При муковисцидозе у плода выявляется триада, обладающая достаточно высокой прогностической ценностью в отношении МВ: гиперэзоогенный (за счет плотного высушенного мекония) кишечник (иногда наличие

кальцификатов в брюшной полости), расширение проксимальных по отношению к мекониевой пробке отделов тонкого кишечника и отсутствие визуализации желчного пузыря [5]. Однако гиперэхогенный кишечник также можно увидеть при других состояниях, включая мекониевую пробку, болезнь Гиршпрунга, атрезию тощей кишки, заворот и перфорацию кишечника [2]. 16-летний обзор опыта зарубежных исследователей с 1992 по 2007 гг. показал, что только 7,6% из 289 пациентов, у которых были аномалии кишечника, обнаруженные пренатальным УЗИ, на самом деле имели МВ [6]. В связи с этим при выявлении гиперэхогенных изменений в кишечнике крайне важно оценить риск муковисцидоза у плода [7, 8].

Существенным является понимание патофизиологии мекониевого илеуса. В тонком кишечнике CFTR отвечает как за Cl^- , так и за HCO_3^- экскрецию. Именно HCO_3^- играет неотъемлемую роль в хелатировании Ca^{2+} , связанного с плотной матрицей нормально экзоцитозированных муцинов в просвете кишечника, образуя нормальную, рыхлую, хорошо увлажненную слизь [5]. Аномальный CFTR приводит к нарушению секреции HCO_3^- , тем самым уменьшая люминальный pH. Это создает кислую и обезвоженную среду, в которой плотная матрица экзоцитозных муцинов не нарушается должным образом, приводя к образованию густой обезвоженной слизи [9]. Высокая кислотность люминальной среды также способствует нарастанию уровней альбумина, минералов и связанных с белком углеводов. В результате сочетания с повышенной плотностью слизи образуется вязкий меконий, который в конечном итоге приводит к физической обструкции терминальной подвздошной кишки [8, 9].

Тактика наблюдения беременной женщины с симптомами гиперэхогенного кишечника у плода должна включать динамическое мониторирование с контрольным ультразвуковым обследованием каждые 6 недель [10]. Младенцы из группы высокого риска (наличие членов семьи, больных муковисцидозом, симптомы гиперэхогенного кишечника) должны быть обследованы в первые часы после рождения: диагностическим критерием мекониевого илеуса является появление симптома «матового стекла» или «мыльного пузыря» в дистальных отделах тонкой кишки при рентгенологическом исследовании брюшной полости. Данный симптом связан с наличием мелких пузырьков заглоченного воздуха, смешанных с вязким меконием в кишечнике, и является одним из важных признаков мекониевой непроходимости [3].

Мекониевый илеус может быть неосложненным и осложненным. Осложненная форма характеризуется обструкцией кишки, которая приводит к сегментарному завороту, атрезии, некрозу или перфорации кишечной стенки, стерильному мекониевому перитониту или формированию гигантской мекониевой псевдокисты [6]. Тактика при простом мекониевом илеусе включает рентгеноскопию с проведением клизмы с 10% раствором N-ацетилцистеина или с диатризоата меглюмина, приводящими за счет гиперосмолярности к увлажнению, размягчению и выведению мекониевых масс [11]. Осложненный мекониевый илеус всегда требует экстренного хирургического лечения: возможно выполнение резекции поврежденного кишечника или формирование илеостомы для эвакуации уплотненного мекония. После удаления мекония можно провести повторную операцию по восстановлению желудочно-кишечного тракта [12, 13]. В данной статье мы приводим клинический случай осложненного мекониевого илеуса у новорожденного.

Мальчик М., родился от 3-й беременности, 1-х родов на сроке 39-40 нед. Масса тела при рождении 3060 г, рост 49 см. Оценка по шкале Апгар 9/10 баллов.

Беременность матери протекала на фоне раннего токсикоза, хронической фетоплацентарной недостаточности; в 19 недель угрожающей самопроизвольным выкидышем. После рождения состояние ребенка тяжелое, выраженное вздутие живота, отсутствие перистальтики, болевой синдром. Меконий не отходил, проводилось зондирование, получена слизь. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости выявлена пневматизация проксимальных отделов. Ребенок был госпитализирован в отделение хирургии и реанимации новорожденных ГУЗ «Краевая детская клиническая больница». В возрасте 1 суток ребенку выполнена операция: лапаротомия, ревизия брюшной полости, сегментарная резекция тонкой кишки, раздельная энтеростомия. Диагноз после операции: Врожденная низкая кишечная непроходимость, Мекониевый илеус, Изолированный

заворот подвздошной кишки без нарушения питания. Подозрение на муковисцидоз. В послеоперационном периоде ребенок в течение 3 суток находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), получал антибактериальную терапию, полное парентеральное питание.

На фоне лечения сохранялись признаки кишечной непроходимости, расцененные как проявление некротизирующего энтероколита, развившегося внутриутробно. В питание постепенно с положительным ответом введены смеси на основе глубокого гидролиза белка.

На 25-й день жизни выполнен второй этап оперативного лечения: лапаротомия, энтеролиз, реконструктивная резекция тонкой кишки, илео-илеоанастомоз «бок в бок». Течение послеоперационного периода осложнилось респираторными нарушениями, при обследовании выявлена двусторонняя очаговая пневмония, воспалительные изменения в гемограмме. На фоне проводимой антибактериальной терапии состояние стабилизировалось, экстубирован через 4 суток.

В процессе госпитализации были получены результаты неонатального скрининга. Уровень неонатального иммунореактивного трипсина составил 250,9 нг/мл, после проведения ретеста – 144,1 нг/мл. При анализе потового теста (аппарат «Nanoduct») – уровень хлоридов пота составил 103 (1 тест) и 106 (2 тест) мкмоль/л. В результате генетического типирования была выявлена мутация F508del в компаундном состоянии с мутацией CFTRdele2,3(21kb) (генотип: F508del/CFTRdele2,3). Ребенок осмотрен генетиком, гастроэнтерологом, пульмонологом.

При дальнейшем обследовании показатели состояния в возрасте 1 месяц 9 дней:

1. Оценка физического развития: масса тела – 3400 гр. (z-score = - 2), рост 52 см (z-score = - 1), масса/рост 77% (z-score = - 2). Диагноз: Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) 1 степени.
2. Объективный статус: Состояние тяжелое за счет синдрома интоксикации, обменно-трофических нарушений, неврологической симптоматики, умеренных дыхательных нарушений. Кашель нечастый, малопродуктивный. В легких жесткое дыхание, проводится неравномерно, с ослаблением больше в нижних отделах, хрипов нет, ЧДД – 45 в минуту. При аускультации сердца тоны ясные, ритмичные, ЧСС 140 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный, умеренно вздут. При пальпации печени – нижний край +2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, желто-зеленого цвета, до 5 раз в сутки, с умеренной стеатореей. Диурез не нарушен.
3. Дополнительные методы обследования:
 - общий анализ крови – умеренный лейкоцитоз (лейкоциты (WBC) – $12,96 \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты – 71%, анемия средней степени тяжести (гемоглобин (Hb) – 89 г/л, эритроциты (RBC) – $3,08 \times 10^{12}/\text{л}$);
 - биохимический анализ крови – гипопроteinемия (общий белок – 55,3 г/л), повышение уровня АСТ (69,5 ЕД/л) и щелочной фосфатазы (354 ЕД/л), электролиты в пределах нормы (калий – 5,1 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л, хлор – 102 ммоль/л, кальций – 2,52 ммоль/л);
 - общий анализ мочи без патологических изменений;
 - копрограмма – стеаторея (нейтральный жир ++);
 - КТ органов грудной клетки – неоднородная пневматизация легочной ткани за счет участков пониженной и повышенной плотности по типу «воздушных ловушек» по дорзальным поверхностям легких. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено;
 - эхокардиография – функционирующее овальное окно и артериальный проток; дилатация правого предсердия, трикуспидальная регургитация 1-2 степени, признаки умеренной легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 47 мм рт. ст.);
 - УЗИ абдоминальное – увеличение размеров и диффузные изменения паренхимы печени.

Проводимое лечение: антибактериальная терапия (Цефоперазон + Сульбактам), заместительная ферментотерапия (Панкреатин в форме минимикросфер), комбинированный бронхолитический препарат (Ипратропия бромид + Фенотерол), ферментный муколитик (Дорназа альфа), гепатопротекторное средство (Урсодезоксихолевая кислота), инфузионная

терапия (глюкозо-солевыми растворами). На фоне лечения – положительная динамика. Купирован интоксикационный синдром, ребенок начал прибавлять в весе, дыхательные и кишечные симптомы не прогрессировали.

Пациенту установлен клинический диагноз:

Основной: Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение. Диффузный легочный фиброз. ДН 1 ст. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

Генетический диагноз: F508del/CFTRdele2,3.

Осложнение: Мекониевый илеус. Некротизирующий энтероколит 2А, реконвалесцент. Белково-энергетическая недостаточность 1. Анемия средней степени.

Таким образом, представленный клинический случай отражает важность ранней диагностики наследственного заболевания, которое имело клинические проявления с первого дня жизни пациента и могло быть диагностировано уже в антенатальном периоде. Известно, что от своевременной диагностики МВ напрямую зависит прогноз заболевания. Согласно данным литературы, прогноз для младенцев, страдающих кишечной непроходимостью мекония, улучшился с развитием как неоперативного, так и оперативного лечения, наряду с хорошей нутритивной поддержкой и лечением бактериальных инфекций. Своевременное введение энтерального питания смесями на основе гидролизатов и среднецепочечных триглицеридов формирует толерантность желудочно-кишечного тракта ребенка, больного муковисцидозом, и способствует поддержанию оптимального нутритивного статуса с первых дней жизни.

В заключение важно признать, что сочетание факторов, включая раннюю диагностику как меконияльной непроходимости, так и МВ, общее улучшение мультидисциплинарного подхода к уходу за пациентами с МВ, а также конкретные улучшения в медицинском и хирургическом лечении меконияльного илеуса, привело к прогнозу для пациентов с МВ с меконияльным илеусом, сопоставимому с прогнозом для пациентов с МВ без меконияльного илеуса. Развитие науки и постоянное улучшение качества клинической помощи продолжают делать будущее пациентов с МВ более перспективным.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Марковская А.И. – идея и разработка концепции обзора, сбор и интерпретация данных, анализ литературы, написание текста статьи (30%).

Потапова Н.Л. – поиск, анализ, описание публикаций, утверждение окончательного текста статьи (30%).

Игнатьева А.В. – техническая редакция, оформление текста статьи (20%).

Мизерницкий Ю.Л. – консультативная помощь, утверждение окончательного текста статьи (20%).

Список литературы:

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус (2-е издание) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Компания БОРГЕС. 2018. 356.
2. Ronin C., Mace P., Stenard F., Loundou A., Capelle M., Mortier M., Pellisier M.C., Sigaudy S., Levy A., Hoffmann P., Merrot Th., Lopater J., Lagausie P., Philip N., Bretelle F. Antenatal prognostic factor of fetal echogenic bowel. Maternal-Fetal Medicine. 2017. 212. 166-170. DOI: 10.1016/j.eogrb.2017.01/060.
3. Cochran W.J. Meconium Ileus. MSD Manual professional version. 2021. (режим доступа: Meconium Ileus - Pediatrics - MSD Manual Professional Edition (msdmanuals.com) от 12.06.2022).
4. Dupuis A., Keenan K., Ooi C.Y., Dorfman R., Sontag M.K., Naehrlich L., Castellani C., Strug

- L.J., Rommens J.M., Gonska T. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genet Med.* 2016. Apr 18(4). 333-40. DOI: 10.1038/gim.2015.79.
5. Sathe M., Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017. Nov 16. Suppl 2. 32-39. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.06.007.
6. Scotet V., Duguépéroux I., Audrézet M.P., Audebert-Bellanger S., Muller M., Blayau M. Focus on cystic fibrosis and other disorders evidenced in fetuses with sonographic finding of echogenic bowel: 16-year report from Brittany, France. *Am J Obstet Gynecol.* 2010. 203(6). 592.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.033.
7. Zybert K., Borawska-Kowalczyk U., Wozniacki L., Dawidziuk M., Ołtarzewski M., Sands D. Clinical complications in children with false-negative results in cystic fibrosis newborn screening. *J Pediatr.* 2021. Dec 22. S0021-7557(21)00169-8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.11.007.
8. Lacrosniere S.M., Gerardin M., Clainche-Viala L.L., Houdoui V. Phenotypic Presentations of Cystic Fibrosis in Children of African Descent. *Genes.* 2021. Mar 23. 12(3). 458. DOI:10.3390/genes12030458.
9. Mentessidou A., Loukou I., Kampouroglou G., Livani A., Georgopoulos I., Mirilas P. Long-term intestinal obstruction sequelae and growth in children with cystic fibrosis operated for meconium ileus: expectancies and surprises. *J Pediatr Surg.* 2018. Aug. 53(8). 1504-1508. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.11.040.
10. Smith A., Ryan E., Keefe D., Donovan D. Meconium Ileus in Two Irish Newborns: The Presenting Feature of Cystic Fibrosis *Ir Med J.* 2019 Mar 14.112(3):901.
11. Carlyle B.E, Borowitz D.S, Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg.* 2012. 47(4):772-81
12. Кучеров Ю.И., Симонова О.И., Жиркова Ю.В., Рехвиашвили М.Г. Выбор хирургической тактики при неосложненном мекониевом илеусе у новорожденных. *Детская хирургия.* 2015. 19(1). 46-49.
13. Long A.M., Jones I.H., Knight M., McNally J. Early management of meconium ileus in infants with cystic fibrosis: A prospective population cohort study. *J Pediatr Surg.* 2021. Aug. 56(8). 1287-1292. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.02.047.

References:

1. Kondrat'eva E.I., Kashirskaja N.Ju., Kapranov N.I. National Consensus (2nd edition) "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy". M. LLC "BORGES Company". 2018. 356. in Russian.
2. Ronin C., Mace P., Stenard F., Loundou A., Capelle M., Mortier M., Pellisier M.C., Sigaudy S., Levy A., Hoffmann P., Merrot Th., Lopater J., Lagausie P., Philip N., Bretelle F. Antenatal prognostic factor of fetal echogenic bowel. *Maternal-Fetal Medicine.* 2017. 212. 166-170. DOI: 10.1016/j.eogrb.2017.01/060.
3. Cochran W.J. Meconium Ileus. MSD Manual professional version. 2021. (Available on: Meconium Ileus - Pediatrics - MSD Manual Professional Edition (msdmanuals.com), access date 12.06.2022).
4. Dupuis A., Keenan K., Ooi C.Y., Dorfman R., Sontag M.K., Naehrlich L., Castellani C., Strug L.J., Rommens J.M., Gonska T. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genet Med.* 2016. Apr 18(4). 333-40. DOI: 10.1038/gim.2015.79.
5. Sathe M., Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017. Nov 16. Suppl 2. 32-39. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.06.007.
6. Scotet V., Duguépéroux I., Audrézet M.P., Audebert-Bellanger S., Muller M., Blayau M. Focus on cystic fibrosis and other disorders evidenced in fetuses with sonographic finding of echogenic bowel: 16-year report from Brittany, France. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Dec;203(6):592.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.033.
7. Zybert K., Borawska-Kowalczyk U., Wozniacki L., Dawidziuk M., Ołtarzewski M., Sands D.

- Clinical complications in children with false-negative results in cystic fibrosis newborn screening. *J Pediatr*. 2021. Dec 22. S0021-7557(21)00169-8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.11.007.
8. Lacrosniere S.M., Gerardin M., Clainche-Viala L.L., Houdoui V. Phenotypic Presentations of Cystic Fibrosis in Children of African Descent. *Genes*. 2021. Mar 23. 12(3). 458. DOI:10.3390/genes12030458.
 9. Mentessidou A., Loukou I., Kampouroglou G., Livani A., Georgopoulos I., Mirilas P. Long-term intestinal obstruction sequelae and growth in children with cystic fibrosis operated for meconium ileus: expectancies and surprises. *J Pediatr Surg*. 2018. Aug. 53(8). 1504-1508. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.11.040.
 10. Smith A., Ryan E., Keefe D., Donovan D. Meconium Ileus in Two Irish Newborns: The Presenting Feature of Cystic Fibrosis *Ir Med J*. 2019 Mar 14.112(3):901.
 11. Carlyle B.E, Borowitz D.S, Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg*. 2012. 47(4):772-81.
 12. Kucherov Ju.I., Simonova O.I., Zhirkova Ju.V., Rehviashvili M.G. The choice of surgical tactics for complicated meconium ileus in newborns. *Pediatric Surgery*. 2015. 19(1). 46-49. in Russian.
 13. Long A.M., Jones I.H., Knight M., McNally J. Early management of meconium ileus in infants with cystic fibrosis: A prospective population cohort study. *J Pediatr Surg*. 2021. Aug. 56(8). 1287-1292. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.02.047.