

УДК: 616.37-003.8-053.34-036.1  
DOI: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.14

## ОСОБЛИВОСТІ МУКОВІСЦИДОЗУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

О.Г. Мазур<sup>1</sup>, О.С. Рубіна<sup>1</sup>,  
К.Т. Берцун<sup>1</sup>, Р.О. Гомон<sup>2</sup>, К.І. Сліпчук<sup>2а</sup>

Вінницький національний медичний університет  
імені М.І. Пирогова<sup>1</sup>,  
Комунальне некомерційне підприємство  
«Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня  
Вінницької обласної ради»<sup>2</sup>  
(м. Вінниця, Україна)

**Резюме.** Муковісцидоз - це важке генетичне захворювання, яке успадковується за аутосомно-рецесивним типом, характеризується поліорганністю клінічних проявів із враженням екзокринних залоз органів дихання і травної системи. Щорічно у всьому світі народжується більше 45000 дітей із даним генетичним захворюванням. За офіційною статистикою на обліку в Україні перебуває 674 дитини з муковісцидозом, 25 з них – у Вінницькій області. Дане захворювання спричиняється мутацією гена, котрий кодує білок «трансмембранний регулятор муковісцидозу» (ТРБМ). Найбільш часто серед дитячого населення трапляється мутація F508del (19-34%). Найбільш частими клінічними проявами муковісцидозу у новонароджених є розлади з боку шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози та органів дихання. У 20% новонароджених одним із найбільш ранніх проявів муковісцидозу є наявність меконіального ілеусу, який може бути небезпечним такими ускладненнями як меконієвий перитоніт, заворот, гангрена або некроз кишки. Рання діагностика за допомогою неонатального скринінгу, покращення допомоги при неонатальних проявах – меконіальному ілеусі та адекватний медичний супровід мультидисциплінарною командою спеціалістів, удосконалення життєвої замісної ферментотерапії значно впливає на тривалість життя пацієнтів з муковісцидозом.

У статті представлено клінічний випадок ранньої діагностики муковісцидозу в новонародженій дитині. При наявності меконіального ілеусу та підозрі на муковісцидоз у новонародженій дитині, окрім вчасно і правильно проведеного неонатального скринінгу, обов'язковим є проведення ранньої генетичної діагностики. Комплексне та своєчасне лікування призводить до поліпшення стану хворих на муковісцидоз та уповільнює розвиток патологічних змін у бронхолегеневій і гепатобіліарній системі.

**Висновки.** Профілактика важкого перебігу при муковісцидозі полягає у ранньому виявленні даного захворювання під час неонатального скринінгу, у вчасно встановленому діагнозі при появі перших ознак захворювання та ранньому початку патогенетичного лікування, що покращує якість життя пацієнтів.

**Ключові слова:** муковісцидоз; меконіальний ілеус; новонароджені; неонатальний скринінг.

Муковісцидоз (від лат. «mucus» - відноситься до слизу або слизовий, «viscidus» - липкий) - це важке генетичне захворювання, яке успадковується за аутосомно-рецесивним типом, характеризується поліорганністю клінічних проявів із враженням екзокринних залоз переважно органів дихання і травної системи. Щорічно у всьому світі народжується більше 45000 дітей із даним генетичним захворюванням. Поширеність муковісцидозу серед новонароджених європейської раси складає 1:2500 - 1:3500, рідше зустрічається серед латиноамериканців 1:7000, афроамериканців 1:17000 [1-4]. За офіційною статистикою на обліку в Україні перебуває 674 дитини з муковісцидозом, 25 з них – у Вінницькій області [5].

Дане захворювання спричиняється мутацією гена, котрий кодує білок «трансмембранний регулятор муковісцидозу» (ТРБМ). Патогенетично, внаслідок мутації гена ТРБМ блокується або порушується транспорт хлору з клітини і збільшення реабсорбції натрію клітиною, що призводить до зменшення вмісту води у секретах екзокринних залоз. Невеликий об'єм періапікальної епітеліальної рідини запобігає правильному мукоциліарному кліренсу, а велика концентрація NaCl та зміна рН рідини зменшує активність ферментів, що беруть участь у захисті від інфекцій. Найбільш часто серед дитячого населення трапляється мутація F508del (19-34%) [6,7].

Найбільш частими клінічними проявами муковіс-

цидозу в новонароджених є розлади з боку шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози та органів дихання. До основних ознак, які можуть свідчити про початок захворювання у новонароджених є: солона на смак шкіра/піт, затяжна жовтяниця, рясний стілець з неприємним гнильним запахом, гемолітична анемія, поганий приріст маси тіла, наявність кашлю і хрипів, а також густого мокротиння [8,9].

У 20% новонароджених одним із найбільш ранніх проявів муковісцидозу є наявність меконіального ілеусу (меконіальної кишкової непрохідності), який, зазвичай, пов'язаний із екзокринною недостатністю підшлункової залози. До основних симптомів меконіального ілеусу відносять: здуття живота, блювання з домішками жовчі, неможливість відходження меконію, який є густим, щільним, закупорює просвіт здухвинної кишки і може призвести до ускладнень. Меконіальний ілеус у більшості випадків може бути простим (неускладненим) і не потребувати хірургічного лікування. У 40% новонароджених зустрічаються ускладнення. Найнебезпечнішими проявами є меконієвий перитоніт, заворот, гангрена, некроз кишки [10-13].

Хоча муковісцидоз є захворюванням невиліковним, однак за умови ранньої діагностики (неонатального скринінгу), покращення допомоги при неонатальному ускладненні – меконіальному ілеусі та адекватному медичному супроводі мультидисци-

плінарною командою спеціалістів, удосконаленні пожиттєвої замісної ферментотерапії покращується якість життя пацієнтів [14,15].

**Мета дослідження** - представити клінічний випадок муковісцидозу у новонародженої дитини.

Публікація матеріалів погоджена із Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Усі анамнестичні дані, результати обстежень та фотоматеріали опубліковані за письмовою згодою батьків новонародженого хлопчика.

### Клінічний випадок

Новонароджений хлопчик Н., від першої вагітності, яка протікала на фоні анемії I ступеня, вузлового нетоксичного зубу, УЗД в 34 тижні - одноразове обвиття пуповини. Група крові матері АВ (IV), резус-позитивний. Пологі перші в терміні 40 тижнів гестації у головному передлежанні природнім шляхом. Була проведена індукція пологів окситоцином. Стан дитини при народженні задовільний, за шкалою Апгар на 1 хвилині - 8 балів, на 5 хвилині - 9 балів. Маса тіла при народженні - 3180 г, довжина тіла - 51 см, окружність голови 35 см, окружність грудної клітки - 34 см.

Загальний стан дитини погіршився протягом 1-ї доби життя, важкість стану була обумовлена проявами абдомінального синдрому (живіт збільшений в розмірах, здутий), меконій самостійно не відходив. Була викликана виїзна бригада невідкладної допомоги відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених дітей (ВАІТН) КНП «ВОДКЛ ВОР» і новонароджений хлопчик був транспортований з пологового будинку у ВАІТН з діагнозом: Вроджена вада розвитку шлунково-кишкового тракту (ВВР ШКТ): низька кишкова непрохідність. Аспіраційний синдром.

Новонароджений поступив у ВАІТН КНП «ВОДКЛ ВОР» у віці 15 годин у важкому стані. Були проведені всі необхідні лабораторні та інструментальні методи дослідження. За даними УЗД органів черевної порожнини простежувалась вільна рідина міжпелетельно до 10 мл, у малому тазу - до 15 мл. На оглядовій рентгенограмі органів черевної порожнини були виявлені роздуті петлі кишечника з нерівномірними горизонтальними рівнями рідини (Рис. 1).

У віці 24 години за ургентними показами був проведений 1-й етап оперативного втручання: лапаротомія, ревізія органів черевної порожнини, підвісна ентеростома. Післяопераційний стан дитини залишався важким, стабільним. Дитина знаходилася на респіраторній підтримці, проводилася інотропна підтримка, інфузійна терапія, гемостатична та антибактеріальна терапія, повне парентеральне харчування, у подальшому з поступовим розширенням ентерального харчування, а також перебувала під динамічним спостереженням хірурга та спеціалістів ВАІТН.

Протягом 20 діб стан дитини залишався важким за рахунок ВВР ШКТ. У зв'язку з підозрою на меконіальний ілеус дитині була проведена іригографія: перший знімок (через стоми) – роздута товста кишка, розвернута вправо, контраст у зворотньому напрямку витікав зі стоми. Другий знімок (через пряму кишку) – нерівномірно контрастується вузька стрічкоподібна звивиста товста кишка (проекційно кінець накладається на стоми), максимальна ширина провітру до 1,8 мм – мікроколон (Рис. 2). Було вирі-

шено провести другий етап оперативного втручання: лапаротомія, ревізія органів черевної порожнини, роз'єднання злук, закриття ентеростоми.

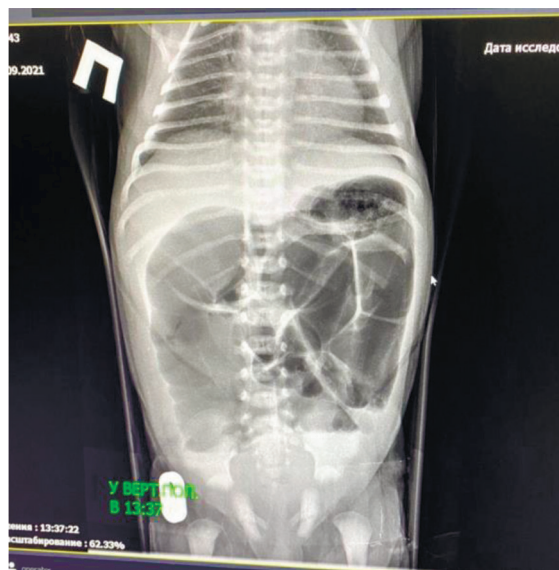


Рис. 1. Пацієнт Н., рентгенологічна картина низької кишкової непрохідності



Рис. 2. Пацієнт Н., іригографія (ознаки меконіального ілеуса)

У подальшому, після стабілізації стану та вітальних показників, дитина була переведена у відділення патології новонароджених і недоношених дітей (ВПНІНД) для подальшого обстеження і лікування. Клінічний діагноз при переводі: Муковісцидоз? ВВР ШКТ: низька кишкова непрохідність, меконіальний ілеус, підвісна ентеростома.

У зв'язку з наявністю меконіального ілеусу та підозрою на муковісцидоз, з метою диференціальної діагностики, дитині проведено комплексне лабораторно-інструментальне обстеження. Відповідно було визначено наступні зміни у загальному аналізі крові: гемоглобін — 98 г/л, лейкоцити — 7,22x10<sup>9</sup>/л, тромбоцити — 430x10<sup>9</sup>/л; у біохімічному аналізі крові: АЛТ — 46 ОД/л, АСТ — 42 ОД/л; загальний білок — 59 г/л; порушення електролітного обміну: гіпохлоремія — 99,2 ммоль/л; гіпокальціємія — 1,92

ммоль/л; іонізований кальцій – 0,95 ммоль/л; панкреатична еластаза в калі – 183 мкг. Сумарні антитіла до гепатиту С - негативно.

Результати неонатального скринінгу: імунореактивний трипсин (IPT) - 450 нг/мл, РЕ-тест IPT-199 нг/мл. Потова проба - NaCl 101 ммоль/л при нормі до 60 ммоль/л. Молекулярно-генетичне дослідження було проведено на базі державного закладу «Референс центр з молекулярної діагностики МОЗ України» - виявлено мутацію 508del(-CTT) (c/1521-1523ddCTT) в гетерозиготному стані та 218insA (c/2052-2053insA) в гетерозиготному стані.

Після проведених сучасних комплексних лабораторно-інструментальних методів обстеження та консультацій вузькопрофільних спеціалістів був виставлений заключний клінічний діагноз: Муковісцидоз з панкреатичною недостатністю, меконіальний ілеус. Підвісна ентєростома (операція 16.10.21), злукова хвороба очеревини.

Дитині проведено комплексне лікування (етапи оперативного втручання описані вище). Інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами з метою корекції електролітного балансу та з метою парентерального харчування, свіжезаморожена плазма та відмиті еритроцити із замісною метою. Антибактеріальна терапія (цефалоспорини III-IV покоління в комбінації з аміноглікозидами) корегувалася відповідно до чутливості виділених збудників. Перорально призначено ферментний препарат Креон 10000 по 3 капсули на добу, вітамін Д по 500 МО 1 раз на добу. Новонароджений хлопчик на змішаному вигодовуванні, отримував грудне молоко та суміш «Nutrilon Мальабсорбція».

Дитина була виписана зі стаціонару у віці 68 дб. Стан дитини при виписці задовільний. Свідомість ясна, реагує на огляд. Вроджені рефлекси викликаються, м'язовий тонус задовільний. Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, блідо-рожеві, без ознак порушень мікроциркуляції. Частота дихання - 40 за хвилину, частота серцевих скорочень – 135 за хвилину. Живіт м'який, безболісний, печінка на +0,5 см нижче реберної дуги. Випорожнення 1-2 рази на добу, сечовиділення вільне, у достатньому об'ємі.

Рекомендовано катamnестичне спостереження в кабінеті катamnезу вузькими спеціалістами, зокрема пульмонологом, генетиком. Проведення повторної потової проби через 10 дб. Продовжувати ферментну терапію. Диспансерний нагляд згідно наказу МОЗ України № 723 від 15.07.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної і спеціалізованої допомоги. Муковісцидоз».

Контрольний огляд дитини в кабінеті катamnезу проводився у віці 3 місяці (Рис.3). Загальний стан дитини задовільний, свідомість ясна, нервово-психічний розвиток відповідає віку. Знаходиться на змішаному вигодовуванні, грудне молоко і догодовується

ся сумішшю «Nutrilon Мальабсорбція». Прибавка в масі тіла за 3 місяці 1,000 г. М'язовий тонус задовільний, рефлекси викликаються. Шкіра і видимі слизові оболонки блідо-рожеві. Тургор дещо знижений. Частота дихання - 40 за хв., частота серцевих скорочень - 120 за хв. Аускультативно над легенями везикулярне дихання. Тони серця середньої гучності, ритмічні. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка на +0,5см нижче реберної дуги, селезінка не пальпується. Випорожнення кашкоподібні, жовтого кольору до 5 разів на добу. Сечовиділення не порушене.



Рис. 3. Пацієнт Н., стан при огляді у віці 3 місяці

#### Висновки

Меконіальний ілеус є одним із ранніх проявів муковісцидозу у новонароджених і, зазвичай, характеризується важким перебігом. Проведення неонатального скринінгу, вчасно встановлений діагноз при появі перших ознак захворювання та ранній початок патогенетичного лікування значно знижує ризик розвитку важкого перебігу муковісцидозу. При наявності у новонародженої дитини меконіального ілеусу необхідно проводити ранню генетичну діагностику муковісцидозу. Комплексне та своєчасне лікування призводить до поліпшення стану хворих на муковісцидоз та уповільнює розвиток патологічних змін в бронхолегеневій і гепатобіліарній системі, що покращує якість та тривалість життя пацієнтів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Джерело фінансування:** стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

#### Література

1. Deignan JL, Astbury C, Cutting GR, Del Gaudio D, Gregg AR, Grody WW, et al. CFTR variant testing: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2020;22(8):1288-95. doi: 10.1038/s41436-020-0822-5
2. Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn Screening for CF across the Globe-Where Is It Worthwhile? *Int J Neonatal Screen* [Internet]. 2020[cited 2022 Sep 25];6(1):18. doi: Available from: <https://www.mdpi.com/2409-515X/6/1/18> doi: 10.3390/ijns6010018
3. Fabie NAV, Pappas KB, Feldman GL. The Current State of Newborn Screening in the United States. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):369-86. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.007
4. El-Hattab AW, Almannai M, Sutton VR. Newborn Screening: History, Current Status, and Future Directions. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):389-405. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.013

5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при муковісцидозі. Наказ МОЗ України від 15.07.2016р. № 723 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2016 [цитовано 2022 Вер 29]. Доступно: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ26216>

6. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020[cited 2022 Sep 24];11(6):589. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/6/589> doi: 10.3390/genes11060589

7. Farrell PM, Rock MJ, Baker MW. The Impact of the CFTR Gene Discovery on Cystic Fibrosis Diagnosis, Counseling, and Preventive Therapy. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020[cited 2022 Sep 26];11(4):401. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/4/401> doi: 10.3390/genes11040401

8. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893-9. doi:10.1111/apa.15155

9. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):701-14. doi: 10.1055/s-0039-1697961

10. Galante G, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis in the Newborn. *Neoreviews* [Internet]. 2019[cited 2022 Sep 29];20(1):e12-24. Available from: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/20/1/e12/88487/Gastrointestinal-Pancreatic-and-Hepatic?redirectedFrom=fulltext> doi: 10.1542/neo.20-1-e12

11. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):175-85. doi: 10.1038/nrgastro.2015.226

12. Tan SMJ, Coffey MJ, Ooi CY. Differences in clinical outcomes of paediatric cystic fibrosis patients with and without meconium ileus. *J Cyst Fibros.* 2019;18(6):857-62. doi: 10.1016/j.jcf.2019.09.008

13. Long AM, Jones IH, Knight M, McNally J. Early management of meconium ileus in infants with cystic fibrosis: A prospective population cohort study. *J Pediatr Surg.* 2021;56(8):1287-92. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.02.047

14. Chaudhry S. Cystic Fibrosis: Improving quality of life. *J Community Health Manag* 2021;8(2):91-6. doi: 10.18231/j.jchm.2021.021

15. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6

#### PECULIARITIES OF CYSTIC FIBROSIS IN NEWBORN ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

*O.H. Mazur<sup>1</sup>, O.S. Rubina<sup>1</sup>, K.T. Bertsun<sup>1</sup>, R.O. Homon<sup>2</sup>, K.I. Slipchuk<sup>2</sup>*

*National Pirogov Memorial Medical University<sup>1</sup>,*

*Communal nonprofit enterprise «Vinnytsya Regional Children's Clinical Hospital of Vinnytsya Regional Council»<sup>2</sup>  
(Vinnytsya, Ukraine)*

#### Summary

Cystic fibrosis is a severe genetic disease, which is inherited in an autosomal recessive manner and is characterized by a polyorganic clinical presentation with predominantly exocrine, respiratory and digestive gland involvement. Every year more than 45 000 children are born worldwide with this genetic disease. According to official statistics, 674 children with cystic fibrosis are registered in Ukraine, 25 of them in the Vinnytsya region. The disease is caused by a mutation in the gene encoding the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). The F508del mutation is most common in the paediatric population (19-34%). The most common clinical manifestations of cystic fibrosis in newborns are disorders of the gastrointestinal tract, pancreas, hepatobiliary system and respiratory system. In 20% of newborns, one of the earliest manifestations of cystic fibrosis is meconial ileus, which may pose a risk of complications such as meconium peritonitis, sputum, gangrene or intestinal necrosis. Early diagnosis with neonatal screening, improved care for the neonatal manifestations of meconial ileus and adequate medical follow-up by a multidisciplinary team of specialists, and improved lifelong replacement fermentation therapy have a significant impact on the life expectancy of patients with cystic fibrosis.

This article presents a clinical case of early diagnosis of cystic fibrosis in a newborn. When meconial ileus is present and cystic fibrosis is suspected in a newborn, early genetic diagnosis is mandatory, in addition to timely and correctly performed neonatal screening. Comprehensive and timely treatment leads to improvement in cystic fibrosis patients and slows down the development of pathological changes in the bronchopulmonary and hepatobiliary systems.

**Conclusions.** Prevention of a severe course of cystic fibrosis is in early detection of the disease during neonatal screening, in diagnosis at the first signs of the disease and early start of pathogenetic treatment, which improves the quality of life of patients.

**Key words:** Cystic Fibrosis; Meconial Ileus; Newborns; Neonatal Screening.

**Контактна інформація:**

**Мазур Олена Геннадіївна** - доцент кафедри педіатрії №1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

**e-mail:** alena523@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-7384-6937>

**Resercher ID:** <https://publons.com/researcher/4022011/olena-mazur/ABD-8252-2020>

**Рубіна Оксана Семенівна** - доцент кафедри педіатрії №1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

**e-mail:** rubinaox46@gmail.com

**Берцун Костянтин Тихонович** - доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

**e-mail:** bercunkonstantin@gmail.com

**Гомон Руслана Олександрівна** – обласний неонатолог, КНП «ВОДКЛ ВОР», м. Вінниця, Україна.

**e-mail:** rgomon@meta.ua

**Сліпчук Костянтин Іванович** - дитячий хірург, КНП «ВОДКЛ ВОР», м. Вінниця, Україна.

**e-mail:** k.slipchuk@gmail.com

© О.Г. Мазур, О.С. Рубіна, К.Т. Берцун, Р.О. Гомон, К. І. Сліпчук, 2022

**Contact Information:**

**Olena Mazur**– MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

**e-mail:** alena523@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-7384-6937>

**Resercher ID:** <https://publons.com/researcher/4022011/olena-mazur/ABD-8252-2020>

**Oxana Rubina** - MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

**e-mail:** rubinaox46@gmail.com

**Konstantin Bercun** - MD, PhD, Associate Professor, Anesthesiology and Intensive Care, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

**e-mail:** bercunkonstantin@gmail.com

**Ruslana Homon** – head-neonatologist, Communal nonprofit enterprise «Vinnytsya Regional Children’s Clinical Hospital of Vinnytsya Regional Council», Vinnytsya, Ukraine.

**e-mail:** rgomon@meta.ua

**Konstantin Slipchuk** – neonatal surgeon, Communal nonprofit enterprise «Vinnytsya Regional Children’s Clinical Hospital of Vinnytsya Regional Council», Vinnytsya, Ukraine.

**e-mail:** k.slipchuk@gmail.com

© O.H. Mazur, O.S.Rubina, K.T. Bertsun, R.O. Homon, K.I. Slipchuk, 2022

Надійшло до редакції 10.05.2022 р.  
Підписано до друку 25.08.2022 р.