

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КИСТОЗНОГО ФИБРОЗА

Гурбанова Э.В.

Детская клиническая больница №6, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось установление ценности клинических признаков и лабораторно-инструментальных методов в постановке диагноза кистозного фиброза (КФ) у детей. Материалы и методы. Нами было обследовано 142 ребенка в возрасте от 3-х месяцев до 12 лет с подозрением на КФ. У всех пациентов оценивались клинические симптомы, результаты потового теста и генетического анализа. При необходимости проводились дополнительные исследования и консультации специалистов. Результаты. Диагноз КФ был подтвержден у 17 детей. У 7 (41,2%) детей в установлении диагноза определяющую роль сыграл генетический анализ, у 10 (58,8%) пациентов диагноз был подтвержден на основании клиники, повторного (2-3 кратного) проведения потового теста, и дополнительных исследований (компьютерная томография грудной клетки была проведена 7 больным, оценка функции поджелудочной железы (определение эластазы 1 в кале) – 3 детям, бронхолегочный лаважсо взятием мокроты - 2 детям, ультразвуковое исследование органов брюшной полости -10 детям, биопсия печени - 1 ребенку, магнитно-резонансная томография брюшной полости -1 ребенку, выделение синегнойной палочки из мокроты -10 детям, 8 детей были консультированы оториноларингологом). Выводы. Данные нашего исследования позволяют утверждать, что на практике ни один из клинико-лабораторных признаков самостоятельно не может быть основанием для достоверной постановки диагноза, что диктует необходимость комплексной оценки результатов.

Ключевые слова: кистозный фиброз, муковисцидоз, дети, потовый тест.

Кистозный фиброз (КФ) или муковисцидоз – одно из самых распространенных наследственных заболеваний, характеризующееся тяжелейшим поражением желез наружной секреции. В настоящее время установлена локализация (середина длинного плеча хромосомы 7) и выделен в чистом виде ген КФи его продукт. Ген КФ состоит из двух частей и контролирует синтез трансмембранного регуляторного белка кистозного фиброза (*Cystic*

Fibrosis Transmembrane Regulator - CFTR). Ген CFTR, отвечая за водно-электролитный состав секретов экзокринных желез организма, способствует формированию симптомов болезни. В данном гене идентифицировано около 2000 мутаций [1].

Большой интерес для клиницистов, занимающихся проблемой КФ, представляет постановка диагноза, которая проводится на основании клинических проявлений болезни и подтверждается оценкой функции гена CFTR (потовый тест, тест разности назальных потенциалов) и генетическим анализом.

Клинические проявления болезни полиморфны, складываются из симптомов поражения различных органов и систем, которые выражены в неодинаковой степени и подразделены на типичную, атипичную и связанную с геном CFTR форму. Фенотипические проявления типичной (классической) формы КФ выражены ярко и диагностически подтверждаются высоким показателем уровня хлора (>60ммоль/л) в секрете потовых желез и наличием мутации в гене CFTR. Клинически у больного наблюдаются частые инфекции дыхательных путей, хронические гастроинтестинальные нарушения, низкий нутритивный статус и электролитный дисбаланс. Функции поджелудочной железы могут быть нормальными или пониженными. По своему течению болезнь может проявляться в легкой, среднетяжелой или тяжелой форме. Фенотипические признаки атипичной формы КФ характеризуются наличием одного или двух клинических симптомов болезни и нормальными (<40 ммоль/л) или пограничными (40ммоль/л -

60ммоль/л) показателями потовой пробы. У большинства больных функции поджелудочной железы не нарушены, частота и проявления бронхолегочных заболеваний незначительны [2].

Самостоятельно рассматриваются некоторые болезни, которые сформировали совершенно новую нозологическую группу, где клинические проявления связаны с геном CFTR. Это те болезни, при которых частота выявления мутации в гене CFTR очень высока. К ним относятся:

- Бронхолегочный аспергилез
- Диффузный панбронхиолит
- Бронхоэктатическая болезнь
- Хронический риносинусит
- Острый или рецидивирующий панкреатит
- Изолированная обструктивная азоспермия

Потовый тест с определением концентрации хлоридов в поте до сих пор считается золотым стандартом при подтверждении

диагноза КФ [3]. Потовая проба может быть проведена двумя способами:

1. На аппарате «Макродакт» - не прямое определение проводимости хлоридов;
2. Классическим способом по Гибсону и Куку – прямое количественное определение концентрации хлоридов, что считается более точным, но сложным в исполнении.

Тест требует особого внимания и опыта его проведения. Для получения достоверных результатов необходимо учитывать возраст, вес и степень гидратации ребенка. На момент проведения теста ребенок должен быть старше 2-х недель, свыше 3-х килограмм и без признаков эксикоза. Не рекомендуется проведение теста у детей, принимающих кортикостероиды, имеющих отеки или системные болезни, так как высока вероятность получения ложноположительных результатов. У каждого из методов имеются свои нормативы (таб.1,2) [4].

Таблица 1.

Оценка результатов потового теста по кондуктивному методу «Макродакт»

Степень проводимости хлора в поте	Результат
0-50 ммоль/л	Тест отрицательный. Наличие кистозного фиброза маловероятно
50 ммоль/л-90 ммоль/л	Сомнительный. Требуется повторное проведение теста и оценка клинических и лабораторных показателей
≥90 ммоль/л	Тест положительный. Подтверждается наличие болезни

Таблица 2.

Оценка результатов потового теста по методу Гибсона и Кука

Возраст	Концентрация хлора в поте	Результат
<6 месяцев	<30 ммоль/л	Тест отрицательный. Наличие кистозного фиброза маловероятно
<6 месяцев	30ммоль/л-60 ммоль/л	Сомнительный Требуется повторное проведение теста и оценка клинических и лабораторных показателей
≥6 месяцев	<40 ммоль/л	Тест отрицательный. Наличие кистозного фиброза маловероятно
≥6 месяцев	40ммоль/л-60 ммоль/л	Сомнительный. Требуется повторное проведение теста и оценка клинических и лабораторных показателей
Для всех возрастов	≥60 ммоль/л	Тест положительный. Подтверждается наличие болезни

Показатель хлора в поте свыше 160 ммоль/л считается не физиологичным и результат неправильным, требующим повторного проведения по двум дополняющим друг друга методам [2].

При положительном ответе потовую пробу следует повторить: для окончательного диагностического заключения требуется 2-3 положительные пробы и достоверные клинические доказательства. При проведении потовой пробы могут встречаться пограничные, а также в небольшом проценте случаев как ложноположительные (см. таб.3), так и ложноотрицательные значения.

Таблица 3. Заболевания, при которых определяется ложноположительный результат теста:

1. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)
2. Недостаточность функции надпочечников
3. Псевдогипоальдостеронизм
4. Адреногенитальный синдром
5. Синдром Дауна
6. Синдром Кляйнфельтера
7. Атопический дерматит
8. Эктодермальная дисплазия
9. Семейный холестатический синдром
10. Фукозидоз
11. Гликогеноз, тип I
12. Недостаточность глюкозо-6-фосфатазы
13. Гипотиреоз
14. Гипопаратиреоз
15. Семейный гипопаратиреоз
16. Резко выраженная гипотрофия (кахексия)
17. Нервная анорексия
18. Синдром Мориака
19. Мукополисахаридоз
20. Нефрогенный несахарный диабет
21. Хронический панкреатит
22. Гипогамаглобулинемия
23. Целиакия

В связи с этим возникает необходимость в дополнительных, более чувствительных диагностических тестах [5]. Одним из таких тестов является измерение трансэпителиальной разницы назальных электрических потенциалов. Суть метода

состоит в измерении разности потенциалов между электродами, один из которых располагается на поверхности слизистой оболочки носа, а второй на предплечье. В норме пределы разности потенциалов колеблются от -5 mV до -40 mV; у больных кистозным фиброзом эти пределы составляют от -40 mV до -90 mV. Изменение разности назальных потенциалов отражает основной дефект CFTR и является информативным методом диагностики КФ у детей старше 6-7 лет и взрослых [6].

В большинстве случаев диагноз КФ ясен и установить его не представляет трудностей: клинические проявления имеют типичный характер, а несоответствие норме концентрации хлоридов в поте подтверждает клинический диагноз. В подобных ситуациях проведение генетического анализа не является строго обязательным. У некоторой доли пациентов, в частности, с атипичными и связанными с геном CFTR клиническими проявлениями болезни генетический анализ может подтвердить диагноз КФ. Однако, зачастую в практической деятельности клиницистам приходится сталкиваться с тем, что, либо не всегда удается провести все предусмотренные методы исследования, либо их результаты оказываются сомнительными. В связи с этим, представляется актуальным поиск наиболее информативных и диагностически значимых признаков заболевания, которые могли бы лечь в основу алгоритма поиска при подозрении на КФ.

Целью нашего исследования явилось установление ценности клинических признаков и лабораторно-инструментальных методов в постановке диагноза кистозного фиброза у детей.

Материалы и методы. За период с 2013 по 2017 гг. на базе Детской Клинической больницы №6 нами было обследовано 142 ребенка с подозрением на КФ. Возраст больных на момент установления диагноза варьировал от 2-х месяцев до 12 лет. За критерии диагностики были приняты клинические симптомы, результаты потового теста и генетического анализа. Потовая проба была проведена по классическому методу Гибсона и Кука [4].

Генетический анализ осуществлялся за пределами страны (Турция, Германия, Россия).

При необходимости пациентам проводились дополнительные инструментальные исследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография и др.), консультации специалистов (оториноларинголога, гематолога и др.)

Результаты и обсуждение. Из 142 обследованных диагнозов КФ был подтвержден у 17 детей. Из них мальчиков -3, девочек -14. У 7 (41,2%) детей в установлении диагноза определяющую роль сыграл генетический анализ, у 10 (58,8%) пациентов диагноз был подтвержден на основании клинической симптоматики, повторного (2-3 кратного) проведения потового теста, и дополнительных исследований. У 125 детей поставленный предварительно направившим учреждением диагноз КФ не подтвердился. У 10 детей из 125 результат потовой пробы был оценен как ложноположительный (у 2 пациентов симптомы были обусловлены дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, у 5 – гипотрофией различного генеза, у 1 ребенка – целиакией, у 2 – тяжело протекающим атопическим дерматитом.

При анализе ценности различных методов исследования и их совокупности в постановке диагноза нами были выявлены некоторые аспекты. Так, наличие двух положительных результатов потового теста или одного положительного потового теста и 2 мутаций в гене CFTR в генетическом анализе подтверждало диагноз КФ независимо от возраста обращения больного к врачу. Однако, на практике в связи с дороговизной генетического анализа этот метод использовался нами лишь в 7 случаях из 17. Причем, здесь мы также столкнулись с определенными спорными моментами. Лишь у 2 (28,6%) детей генетический анализ выявил наличие 2 мутаций в гене. У 1 (14,3%) ребенка несмотря на очевидную клинику и положительный трехкратный потовый тест, генетический анализ на двух этапах ни одной мутации не обнаружил, в связи с чем было высказано предположение о наличии редкой мутации гена и принято

решение о проведении дополнительного расширенного генетического анализа (на момент написания статьи ответ еще получен не был). У 1 (14,3%) пациента при наличии положительного генетического анализа и явной клинической симптоматики был получен отрицательный результат потового теста. Однако при повторном проведении потовый тест оказался положительным, что позволило достоверно подтвердить диагноз КФ.

Риск наличия КФ у ребенка старше 6 месяцев с результатом потового теста ≤ 39 ммоль/л был расценен как минимальный, однако обнаружение у этого больного двух мутаций в гене CFTR рассматривалось как подтверждение диагноза. В случае получения пограничных результатов потового теста (у детей младше 6 месяцев в пределах 30-59 ммоль/л, старше 6 месяцев в пределах 40-59 ммоль/л) требовалось проведение генетического анализа для выявления мутаций. Так, обнаружение двух мутаций в гене CFTR верифицирует диагноз, а отсутствие мутации в гене CFTR или присутствие одной мутации при наличии клинических проявлений симптомов болезни заставляет думать о болезнях, связанных с геном CFTR. Такие больные подлежат повторному проведению потового теста и в случае получения вновь пограничных результатов, возникает необходимость в проведении дополнительных обследований (оценки клинического статуса, проведения расширенного повторного генетического анализа, определения синегнойной палочки в исследуемых культурах). В нашем исследовании у 2 (11,8%) детей (1 ребенок старше 6 месяцев, 1 ребенок – младше) потовый тест был пограничным и диагноз был подтвержден наличием 2 мутаций в гене CFTR. У 1 (5,9%) ребенка – генетический анализ выявил одну мутацию в гене, но так как потовый тест был положительным, а в посевах мокроты была обнаружена синегнойная палочка (один из высокоинформативных признаков, характерных для КФ), это позволило нам подтвердить диагноз у данного пациента. [7, 8]

Некоторым больным потребовались дополнительные исследования, причем,

зачастую для установления точного диагноза у одного пациента приходилось прибегать к нескольким методам обследования. Так, компьютерная томография грудной клетки была проведена 7 (41,2%) больным, тест на определения функции поджелудочной железы (определение эластазы 1 в кале) – 3 (17,6%) детям, бронхолегочный лаваж с взятием мокроты -2 (11,8%) детям, ультразвуковое исследование органов брюшной полости -10 (58,8%) детям, биопсия печени -1 (5,9%) ребенку, магнитно-резонансная томография брюшной полости -1 (5,9%) ребенку, выделение синегнойной палочки из мокроты -10 (58,8%) детям, 8 (47,1%) детей были консультированы оториноларингологом. Как правило, наличие симптомов и признаков болезни, выделение синегнойной палочки и недостаточность функций поджелудочной железы рассматривались как подтверждение диагноза КФ.

Если у больного отсутствовали клинические симптомы, а результаты повторных потовых проб продолжали оставаться сомнительными, то больной подлежал пристальному наблюдению до проявления каких-либо изменений. Так, у1 больного из 125(возраст -1 год 4 месяца) с признаками стойкой обструкции дыхательных путей и эпизодами диспепсии 5-кратно был получен пограничный результат потового

теста. Было высказано подозрение на болезнь, связанную с геном CFTR, однако, в связи с отсутствием возможности проведения генетического анализа, диагноз не был подтвержден. 2 больных из 125 на момент написания статьи находятся под наблюдением с не утвержденным диагнозом КФ. У данных пациентов имеет место клиника затяжной пневмонии, отставание в весе и некоторые другие признаки, подозрительные в отношении КФ, однако отрицательный потовый тест и отсутствие генетического анализа не позволяют высказать какое-либо четкое мнение по поводу диагноза.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют утверждать, что постановка диагноза кистозного фиброза все еще сопряжена со множеством трудностей. Наиболее достоверный и информативный генетический анализ, к сожалению, не всегда доступен в связи с дороговизной, а в отношении остальных признаков нужно отметить, что, как показала практика, ни один из них самостоятельно не может быть основанием для точной постановки диагноза. Все это диктует необходимость комплексной оценки результатов, а также выработки более прицельного алгоритма проведения диагностических исследований у детей с подозрением на кистозный фиброз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J.Cystic Fibrosis* 2008; 179-96.
2. De Boek K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-35.
3. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, et al. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cystic Fibrosis* 2003; 2:1-7
4. *Türk Toraks Dergisi* 2011, Cilt 12, Ek 2.
5. Farrell FM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis

- in newborn through older adults:cystic fibrosis foundation consensus report. *JPediatr* 2008; 153: S4-14
6. Standaert TA, Boitana L, Emerson J, et al. Standardized procedure for measurements of nasal potential difference: an outcome measure in multicenter cystic fibrosis clinical trials. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:385-92.
7. Муковисцидоз // Педиатрия. Клинические рекомендации.- М.: ГЭОТАРМедиа, 2009.-С.215-239
8. Муковисцидоз / под ред. Н.И.Капанова, Н.Ю.Каширской.-М.: Медпрактика-М, 2014, - 672 с.

XÜLASƏ

KİSTOZ FİBROZUN BƏZİ KLİNİK-DİAQNOSTİK ASPEKTLƏRİ

Qurbanova E.V.

6 saylı Uşaq klinik xəstəxanası, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: kistoz fibroz, mukovissidoz, uşaqlar, tər testi

Tədqiqatın məqsədi uşaqlarda kistoz fibrozun diaqnosikasında klinik simptomların və laborator-instrumental müayinə üsullarının əhəmiyyətinin öyrənilməsi olmuşdur.

Material və metodlar. Bizim tərəfimizdən KF şübhəsi olan 3 aydan 12 yaşa qədər 142 uşaq müayinə olunmuşdur. Bütün pasientlərdə klinik təzahürlər, tər testi və genetik müayinənin nəticələri qiymətləndirilmişdir. Lazım olduqda əlavə müayinələr və mütəxəssislərin məsləhəti aparılmışdır.

Nəticələr. KF diaqnozu 17 xəstədə təsdiq olunmuşdur. Onlardan 7-də (41,2%) diaqnozun qoyulmasında əsas rolu genetik müayinə oynamışdır, 10 (58,8%) xəstədə isə diaqnoz klinik təzahürlər, təkrar (2-3 dəfə) tər testi və əlavə müayinələr əsasında təsdiqlənmişdir. Əlavə olaraq 7 xəstəyə döş qəfəsi orqanlarının kompüter tomoqrafiyası, 3 xəstəyə mədəaltı vəzin funksional vəziyyətini qiymətləndirmək üçün nəcisdə elastazal təyini, 2 uşağa –bəlğəmin götürülməsi ilə bronx-ağciyər lavajı, 10 uşağa-qarın boşluğu orqanlarının ultrasəs müayinəsi, 1 xəstəyə-qaraciyərin biopsiyası, 1 xəstəyə -qarın boşluğunun maqnit-rezonans tomoqrafiyası, 10 uşaqda- *bəlğəmdə Pseudomonas aeruginosa* aşkarlanması aparılmışdır. 8 xəstə otorinolaringoloq tərəfindən məsləhət edilmişdir.

Beləliklə, tədqiqatımızın nəticələrinə əsasən demək olar ki, təcrübədə klinik və laborator əlamətlərdən və müayinə üsullarından heç biri müstəgil şəkildə diaqnozu qoymağa imkan vermir, bu da həmin əlamətlərin kompleks şəkildə qiymətləndirilməyinin zəruriliyini göstərir.

SUMMARY

SOME CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF A CYSTIC FIBROSIS

Gurbanova E.V.

Children's hospital №6, Baku, Azerbaijan

Key words: cystic fibrosis, *mucoviscidosis*, children, sweat test.

The aim of investigation was studying of value of clinical signs and laboratory and other researching methods in diagnosis of a cystic fibrosis in children.

Materials and methods. 142 children aged from 3 months up to 12 years with suspicion on CF were observed. Clinical symptoms, results of the sweat test and genetic analysis were estimated at all patients. Additional researches and consultations of specialists were performed if necessary.

Results. The diagnosis of CF was confirmed in 17 children. In 7 (41,2%) children in establishment of the diagnosis the defining role was played by the genetic analysis, in 10 (58,8%) patients the diagnosis was confirmed on the basis of clinic, repeated (2-3 multiple) carrying out the sweat test, and additional researches (the computed tomography of a thorax was carried out to 7 patients, assessment of function of a pancreas (definition of elastase 1 in a feces) – to 3 children, bronchopulmonary lavage- to 2 children, ultrasound examination of abdominal organs – to 10 children, a liver biopsy - to 1 child, magnetic resonance imaging of an abdominal cavity- to 1 child, allocation of a *Pseudomonas aeruginosa* from a sputum – to 10 children, 8 children were consulted by the otorhinolaryngologist).

Conclusions. Data of our research allow to claim that in practice any of clinical and laboratory signs can't independently be the basis for reliable diagnosis, so all signs must be evaluated in complex.