

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Тюменский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО тюменский ГМУ Минздрава России)

Кафедра детских болезней

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
МУКОВИСЦИДОЗА. ПРИЧИНЫ
ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ
РЕЗУЛЬТАТОВ СКРИННИНГА НА
МУКОВИСЦИДОЗ.**

**Выполнила студентка
633 группы
Педиатрического
факультета
Тимошенко М.К.**

ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА.

- Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических проявлений МВ в сочетании с доказательствами наличия мутации гена МВТР, такими как:
выявление мутаций гена МВТР при генотипировании или увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез больного.

1) МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО СОСТАВА ПОТА

- Классический метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия) методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959г.) является «золотым стандартом диагностики», проводится тоекратно. Пограничные значения хлора 40-59 ммоль/л, патология 60 ммоль/л и выше (при навеске пота не менее 100 мг).
- Потовый тест с помощью специальных потовых анализаторов позволяет получить результат электролитов в течение 30 минут, с минимальной навеской в 3-10мкг.
- При определении проводимости положительным результатом для муковисцидоза считается показатель: выше 80 ммоль/л; пограничным значением: 50-80ммоль/л; нормальным – до 50 ммоль/л. Показатели проводимости выше 170 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.
- В качестве дополнительного теста может быть проведено исследование разности назальных потенциалов. В норме пределы разности потенциалов колеблются от -5mV до - 40 mV; у больных муковисцидозом эти пределы составляют от -40mV до - 90 mV

2) МЕТОД ГЕНОТИПИРОВАНИЯ

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

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МВ

- Для решения проблем диагностики МВ, в том числе и его атипичных форм, были разработаны критерии, согласно которым обязательным для МВ является наличие характерного клинического синдрома плюс доказательство какого-либо нарушения функции хлорного канала.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, УТВЕРЖДЕННЫЕ ЕВРОПЕЙСКИМИ СТАНДАРТАМИ 2014 ГОДА

- Положительная потовая проба и/или
- Две мутации MBTR, вызывающие MB И
- Неонатальная гипертрипсиногемия или
- Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высеив из мокроты значимой для
- MB патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ МВ ИЗМЕНЕНИЯ ФЕНОТИПА, КОТОРЫЕ ИМЕЮТ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ:

- 1. Хроническое заболевание дыхательной системы, которое манифестирует как:
 - а) хронический кашель с выделением вязкой мокроты;
 - б) персистирующая колонизация/инфекция дыхательных путей, типичных для МВ патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, мукоидных и немуконидных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*);
 - в) персистирующие изменения на рентгенограмме органов грудной клетки (напр. бронхоэктазы, ателектазы, инфильтраты, гиперинфляция);
 - г) обструкция дыхательных путей, которая проявляется свистом и прерывистым дыханием;
 - д) носовые полипы; синусит или рентгенологические изменения в параназальных синусах;
 - е) деформации дистальных фаланг пальцев в виде барабанных палочек.

-
- 2. Изменения в пищеварительной системе и нутритивном статусе, а именно:
 - а) в кишечнике: мекониальный илеус, синдром обструкции дистальных отделов, выпадение:
 - тонкой кишки (эквивалент мекониального илеуса);
 - прямой кишки;
 - б) в поджелудочной железе: экзокринная панкреатическая недостаточность с типичными изменениями стула, рекуррентный панкреатит;
 - в) в печени: клинические или гистологические проявления фокального билиарного цирроза или мультилобулярного цирроза печени;
 - г) нарушения нутритивного статуса: проявления недостаточного усвоения компонентов пищи (дефицит массы и длины тела относительно долженствующих по возрасту), гипопроteinемия с отеками и анемией, вторичный дефицит жирорастворимых витаминов.
 - 3. Синдром острой потери соли, хронический метаболический алкалоз.
 - 4. Обструктивная азооспермия у мужчин, которая связана с врожденной билатеральной аплазией семявыносящего протока.

СКРИНИНГ

- Проводится у всех новорожденных. На первом этапе в высушенном пятне крови оценивают содержание иммунореактивного трипсина (ИРТ). Образцы с повышенным содержанием ИРТ направляют на ДНК-типирование с целью обнаружения мутаций в гене МВТР. При выявлении 1 или 2 мутаций результаты скрининга считаются положительными, и больной направляется в Центр муковисцидоза (либо профильное отделение для данной категории пациентов) верификации диагноза. Если мутации не выявлены, а содержание ИРТ в крови высокое, проводят потовую пробу. Позитивный потовый тест у таких лиц также расценивают как положительный результат скрининга, и больные направляются в Центр муковисцидоза (либо профильное отделение).
- Протокол скрининга на МВ в России включает 4 этапа:
 - -ИРТ,
 - -повторный ИРТ,
 - -потовый тест и
 - -ДНК-диагностику,
- при этом только первые три являются обязательными.

СХЕМА ПРОВЕДЕНИЯ СКРИНИНГА НА МУКОВИСЦИДОЗ

- На первом этапе проводится тест на содержание иммунореактивного трипсина в капле крови, взятой на фильтровальную бумагу (карту Гатри). Тест положителен у больных в связи с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы.
- Пороговая концентрация иммунореактивного трипсина составляет 750 нг/мл. При превышении порогового уровня проводится повторное обследование ребенка через 4-6 недель. При положительном результате повторного исследования проводится проба на содержание хлора и натрия в поте. Пороговый уровень хлора и натрия в поте составляет 60 ммоль/л.

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ИРТ У НОВОРОЖДЕННЫХ МОЖЕТ БЫТЬ РЕЗУЛЬТАТОМ РАЗНЫХ ПАТОЛОГИЙ, СРЕДИ КОТОРЫХ:

- гипоксия плода;
- внутриутробные инфекции;
- конъюгационная желтуха;
- перинатальный стресс;
- хромосомные мутации.

-
- Потовая проба - определение содержания хлора (и натрия) в капле пота, адсорбированной с кожи на фильтровальную бумагу после пилокарпинового электрофореза (пилокарпин-мощный стимулятор потоотделения). Для муковисцидоза типично повышение содержания хлора в поте у детей в возрасте до 1 года более 40 ммоль/л и свыше 60 ммоль/л — у детей более старшего возраста. Потовая проба должна обязательно проводиться при подозрении на муковисцидоз независимо от результатов скрининг-теста (или при отсутствии данных о включении ребенка в программу скрининга).

-
- Для полного подтверждения диагноза муковисцидоза рекомендуется провести молекулярно-генетическую идентификацию мутантного гена дельта-F-508, даже несмотря на то, что эта мутация выявляется примерно у 60 % больных (у остальных больных имеются редкие генные мутации).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Наиболее частые нозологические формы для дифференциального диагноза при

МВ

1) врожденные аномалии бронхиального дерева (КТ, трахеобронхоскопия);

2) туберкулезная инфекция (консультация фтизиатра, проба Манту, при

необходимости – аллерген туберкулезный рекомбинантный, квантифероновый тест);

3) Иммунодефицитное состояние (необходима консультация врача иммунолога (аллерголога-иммунолога), определение уровней иммуноглобулинов основных классов (G, M, A, E), а также, по показаниям, субклассов иммуноглобулинов, уровня и функции Т клеток, В клеток, фагоцитоза, компонентов комплемента, естественных киллеров, тесты на

вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);

4) первичная цилиарная дискинезия – характерные клинические проявления (триада Картагенера у половины больных первичной цилиарной дискинезией (ПЦД): хронический бронхит, хронический синусит, обратное расположение внутренних органов) световая и электронная микроскопия биоптата слизистой оболочки носа и/или бронха, как скрининг - метод может быть использовано исследование уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией - снижен).

МВ НЕОБХОДИМО ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬ С ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРИ КОТОРЫХ МОЖЕТ БЫТЬ ПОЛОЖИТЕЛЬНА ПОТОВАЯ ПРОБА:

- 1) Псевдогипоальдостеронизм. Это заболевание, при котором нарушена реакция дистальных почечных канальцев на альдостерон, вследствие чего, несмотря на повышенную концентрацию альдостерона в сыворотке, развивается гиперкалиемия.
- 2) Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)
- 3) Целиакия. Это наследственное прогрессирующее заболевание. Характеризуется атрофией слизистой оболочки тонкой кишки вследствие врожденной непереносимости глютена.

-
- 4) Гипогаммаглобулинемия.
 - 5) Гипотиреоз, гипопаратиреоз
 - 6) Синдром Мориака
 - 7) Гликогеноз 2 типа.