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 633группы
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 троекратно. 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-5mVдо - 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 МВТР и/или положительные результаты потовой пробы, а у родных братьев или сестер обследуемого подтвержден диагноз МВ;
- -мутация гена МВТР 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 МВТР, вызывающие МВ
  И
- Неонатальная гипертрипсиногенемия
  или
- Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для
- МВ 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 немукоидных 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), гипопротеинемия 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-типированиес 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;
- коньюгационная 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 прогресирующее заболевание. Характеризуется атрофией слизистой оболочки тонкой кишки вследствие врожденной непереносимости глютена.

4) Гипогаммаглобулинемия.

5) Гипотиреоз, гипопаратиреоз

6) Синдром Мориака

7) Гликогеноз 2 типа.