

**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, высеv 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 немучоидных 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-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.

---

? Потова́я 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. Потова́я 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.