

Трудности в диагностике муковисцидоза

Н.Ю.Каширская, Н.И.Капранов, Ю.И.Васильева

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Своевременная диагностика муковисцидоза все еще относится к разряду нерешенных проблем отечественного здравоохранения. При развитии у большинства больных клинической картины заболевания уже на первом году жизни (кишечного синдрома – у 76,6% и респираторного – у 80,2%) диагноз в этом возрасте устанавливается только у 30% из них. Это связано с недостаточной информированностью о данной патологии, как у врачей амбулаторного звена здравоохранения, так и врачей стационаров, включая неонатологов и детских хирургов. В статье приводятся описания двух клинических случаев муковисцидоза, в которых диагноз больным был установлен в возрасте 6 и 13 лет, в то время как характерные клинические симптомы наблюдались у них уже на 3 дне и на 3 мес жизни соответственно.

Ключевые слова: муковисцидоз, диагностика, дети

Difficulties of diagnosing mucoviscidosis

N.Yu.Kashirskaia, N.I.Kapranov, Yu.I.Vasilieva

Medico-Genetic Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

An early diagnosis of mucoviscidosis is still one of the unsolved problems for the public health care system in Russia. While in the majority of patients the clinical features of the disease develop as soon as during the first year of life (intestinal syndrome in 76.6% and respiratory syndrome in 80.2%), at this age it is diagnosed only in 30% of them. This fact is accounted for by insufficient information about this pathology of both general practitioners, and medical doctors at hospitals, including neonatologists and pediatric surgeons. The article describes two clinical cases of mucoviscidosis, in which the diagnosis was made when the patients were 6 and 13 years old, while characteristic clinical symptoms could be observed as soon as on the 3rd day and on the 3rd month of their life, respectively.

Key words: mucoviscidosis, diagnosis, children

Муковисцидоз в последнее десятилетие в Российской Федерации рассматривается как важная медико-социальная проблема. Благодаря совершенствованию лечебно-реабилитационных режимов продолжительность жизни, и, соответственно, число больных этой патологией увеличиваются. Ретроспективный анализ показал, что в 2000 г. средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом в России составила 25,2 г, а доля взрослых больных выросла до 26,4% [1]. Однако несмотря на существенные достижения в терапии муковисцидоза, качество диагностики этого заболевания все еще далеко от идеального. По данным Российского центра муковисцидоза, где наблюдаются дети до 18 лет, возраст, в котором впервые был установлен диагноз муковисцидоза, колеблется от первого дня жизни до 17,83 г, и в среднем по группе составляет $2,54 \pm 0,62$ г. При развитии у большинства больных клинической картины заболевания уже на первом году жизни (кишечного синдрома – у 76,6% и респираторного – у 80,2%), диагноз в этом возрасте устанавливался только у 30% из них [2].

До настоящего времени сохраняются объективные сложности при ранней диагностике заболевания, связанные как с клинической гетерогенностью проявлений основного дефекта

в гене MBTP (регулятор белка трансмембранной проводимости муковисцидоза), низкой частотой распространенности большинства мутаций, нахождением их преимущественно в компаундном состоянии, так и лабильностью потового теста. Генетический полиморфизм заболевания обуславливает выраженное фенотипическое разнообразие форм муковисцидоза: от тяжелых до субклинических, причем в последнем случае уровень хлоридов потовой жидкости оказывается низким (от 40 до 60 ммоль/л). Положительным (подтверждающим диагноз муковисцидоза) он считается, если концентрация хлора в поте превышает 60 ммоль/л, отрицательным – если менее 40 ммоль/л. Среди российских больных (до 18 лет), по нашим данным, положительный потовый тест отмечался у 89,2%, пограничные значения – у 10,3%, а отрицательный – у 0,5% [2].

Кроме того, нередко наблюдается повышение уровня хлоридов пота у больных с некоторыми другими заболеваниями (табл. 1). Указанные обстоятельства диктуют необходимость поиска более чувствительных диагностических тестов. Одним из последних является измерение величины разности назальных потенциалов, нашедший широкое применение в развитых странах мира. Этот показатель позволил расширить рамки диагностических критериев, особенно при атипичных формах заболевания. С помощью этого теста оценивается эффективность стремительно развивающейся в настоящее время генной терапии, а также новых терапевтических направлений, нацеленных на нормализацию ионных нарушений у больных муковисцидозом (стимуляция альтернативных путей секреции ионов Cl⁻ и снижение гиперабсорбции ионов Na⁺). В нашей стране этот тест про-

Для корреспонденции:

Каширская Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1
Телефон: (095) 936-9497

Статья поступила 16.05.2004 г., принята к печати 21.12.2004 г.

Таблица 1. Состояния, отличные от муковисцидоза, при которых потовая проба может быть пограничной или положительной

- Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)
- Недостаточность функции надпочечников
- Псевдогипоальдостеронизм
- Аденогенитальный синдром
- Синдром Дауна
- Синдром Клайнфельтера
- Атопический дерматит
- Эктодермальная дисплазия
- Семейный холестатический синдром
- Фукозидоз
- Гликогеноз, тип II
- Недостаточность глюкозо-6-фосфатазы
- Гипотиреоз
- Гипопаратиреоз
- Семейный гипопаратиреоз
- Резко выраженная гипотрофия (кахексия)
- Нервная анорексия
- Синдром Мориака
- Мукополисахаридоз
- Нефрогенный несахарный диабет
- Хронический панкреатит
- Гипогаμμαглобулинемия
- Целиакия

водится только в Медико-генетическом научном центре РАМН (Москва) и НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова.

Международные диагностические критерии муковисцидоза включают в настоящее время два блока: 1) один из характерных клинических симптомов, или случай муковисцидоза в семье, или положительный результат неонатального скрининга по иммунореактивному трипсину; 2) повышенная концентрация хлоридов пота (> 60 ммоль/л), или две идентифицированные мутации, или значение разности назальных потенциалов в пределах от –40 до –90 mV. Диагноз считается достоверным, если присутствует хотя бы по одному критерию из каждого блока [3]. Характерные фенотипические синдромы и симптомы, подтверждающие диагноз муковис-

Таблица 2. Характерные фенотипические проявления муковисцидоза [3]

1. Хронические бронхолегочные заболевания:
 - Хроническая колонизация или инфекция характерными для муковисцидоза патогенами, *Staphylococcus aureus*, нетипируемая *Haemophilus influenzae*, мукоидная и немуккоидная формы *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*.
 - Хронический кашель и отделение мокроты.
 - Персистирующие рентгенологические изменения в легких (бронхоэктазы, ателектазы, инфильтрация, гиперинфляция).
 - Обструкция дыхательных путей, проявляющаяся «свистом» и «эмфиземой».
 - Полипы носа, патология гайморовых пазух, выявляемая рентгенологически или с помощью КТ.
 - Симптом «часовых стекол» и «барабанных палочек».
2. Заболевания желудочно-кишечного тракта и нарушения питания:
 - Кишечные: мекониальный илеус, синдром дистальной интестинальной обструкции, выпадение прямой кишки.
 - Панкреатические: недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, рецидивирующий панкреатит.
 - Хроническая патология печени с клиническими или гистологическими признаками очагового билиарного цирроза или мультилобулярного цирроза.
 - Нарушения питания: дистрофия (белково-калорийная недостаточность), гипопротейнемия и отек, вторичные нарушения из-за дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К).
3. Синдром потери соли: острая солевая потеря с коллапсом, хроническим метаболическим алкалозом.
4. Урогенитальная патология: у мужчин обструктивная азооспермия как следствие двухстороннего отсутствия семявыносящих каналов.

цидоза, были суммированы консенсусом специалистов в США (табл. 2).

Целью настоящей работы явилась демонстрация объективных сложностей в постановке диагноза атипичных или мягких форм муковисцидоза на примере описания двух типичных клинических случаев.

Ребенок Ш.М., 1995 г. рождения. Девочка от 1 беременности, протекавшей с анемией, срочных родов. Родители здоровы. Сибс – сестра 1998 г. рождения, здорова (проводилась пренатальная диагностика).

На 3 сут жизни появилась кишечная непроходимость, успешное консервативное лечение которой проводилось в течение 12 дней в отделении хирургии новорожденных и недоношенных детей Детской клинической больницы №13 им. Н.Ф.Филатова (Москва). В дальнейшем стул был обильным, зловонным с периодически видимой стеатореей. В 3 г. 4 мес перенесла рентгенологически подтвержденную пневмонию. С декабря 2000 г. отмечаются постоянный кашель, нарастание симптомов интоксикации, периодические эпизоды лихорадки. С 16.01.2001 г. по 29.01.2001 г. ребенок находился в пульмонологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с диагнозом: муковисцидоз, смешанная форма, средней тяжести течения (хлориды пота – 82 ммоль/л, 18.01.2001 г.). Хронический бронхит, период обострения. Хронический катаральный риносинусит. Левосторонний катаральный евстахеит. С 08.02.2001 г. девочка регулярно (каждые 3 мес) наблюдается в Российском центре муковисцидоза на базе поликлинического отделения РДКБ с диагнозом: муковисцидоз, смешанная форма, течение средней тяжести. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Диффузный пневмофиброз. Дыхательная недостаточность – 0–1 степени. Хроническая панкреатическая недостаточность. Дискинезия желчевыводящих путей. Микробиологический диагноз – хронический высев синегнойной палочки и золотистого стафилококка. Генетический диагноз – гомозигота по deltaF508 мутации. Необходимости в госпитализациях не было. Высев *Ps. aeruginosa* мукоидной и немуккоидной форм с 12.02.2003 г.

Объективно: Грудная клетка цилиндрическая, симметричная, участвует в акте дыхания, перкуторный звук с коробочным оттенком. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД 20 экск/мин. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы, ЧСС 94 уд/мин, тоны сердца громкие, ритмичные, патологических акцентов и шумов нет. Артериальное давление 85/55 мм рт. ст. Живот не вздут, в объеме не увеличен, доступен глубокой пальпации, безболезненный, печень + 2 см + 2 см + 0 см, селезенка не увеличена. На фоне терапии панкреатическими ферментами стул 1 раз в сут, полифекалии, видимой стеатореи нет. Отсков, дизурии нет.

Показатели функции внешнего дыхания: ФЖЕЛ – 98%, ОФВ1 – 92%, МВЛ – 90%, ПОС – 96,2%, СОС25-75 – 71,4%. На рентгенограмме органов грудной клетки от 26.03.2003 г. очаговые инфильтративные тени в легких не определяются. Сосудистый рисунок избыточный, в медиальных отделах тяжистого характера. Синусы свободны. Срединная тень не изменена.

На фоне адекватной базисной терапии (микросферические панкреатические ферменты, муколитики, включая

Дорназу-альфа, витамины, включая E и D, кинезитерапия, холеретическая терапия, плановые курсы противосинегнойной антибактериальной терапии) отмечаются малая активность воспалительного процесса в легких, незначительный мукостаз, несмотря на присоединение хронической синегнойной инфекции в 2003 г., хорошая прибавка в массе тела и росте (31.03.2003 г. масса тела составила 27,5 кг (между 75-м и 91-м перцентилем), рост – 127,4 см (75-й перцентиль), МРИ = 104% (МРС = 22,5 кг/м²).

Настоящее наблюдение демонстрирует, что подозрение на муковисцидоз у врачей возникло только на шестом году жизни ребенка, хотя клиническая манифестация имела место в первые дни жизни ребенка в виде мекониального илеуса. Известно, что в 80% случаев развития мекониального илеуса у доношенных новорожденных причиной является муковисцидоз, поэтому всем детям с мекониальным илеусом необходимо исключать это заболевание. К постоянной стеаторее в 3,5 года присоединился хронический кашель с мокротой, после перенесенной пневмонии, что также должно было рассматриваться как признак возможного муковисцидоза. Таким образом, можно констатировать позднюю диагностику муковисцидоза в связи с тем, что ни в городских стационарах, где неоднократно лечилась девочка, ни в амбулаторной сети, не возникало подозрения о наличии данного заболевания.

Больной М.Б., 1983 г. рождения. Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 2 мес ребенок перенес двустороннюю пневмонию, после чего у него отмечался постоянный кашель с отделением гнойной мокроты, с этого же возраста у ребенка отмечалась незначительная стеаторея. Частые ОРВИ сопровождалась увеличением количества выделяемой мокроты. С 1987 г. ребенок состоял на учете в противотуберкулезном диспансере по поводу «виража» туберкулиновой пробы. Неоднократно проводилась химиопрофилактика фтивазидом. Следует отметить, что до поступления в Центральный НИИ туберкулеза РАМН в декабре 1996 г., ребенок ни разу не проходил рентгенологического обследования.

С 1992 г. мальчик страдал двухсторонним гайморитом, по поводу чего было проведено 5 лечебных пункций гайморовых пазух. В декабре 1996 г. с жалобами на повышение температуры до 38°C, усилением кашля и направляющим диагнозом «Туберкулез» ребенок поступил в Центральный НИИ туберкулеза РАМН. При первичном осмотре в стационаре была отмечена деформация грудной клетки, наличие у больного выраженного синдрома «барабанных палочек» и «часовых стекол». В легких отмечалось жесткое дыхание с крепитирующими и мелкопузырчатыми хрипами. Обращало на себя внимание увеличение печени до 5 см и увеличение селезенки до 8 см от края реберных дуг.

При компьютерной томографии была выявлена грубая перестройка легочного рисунка по пятнисто-ячеистому типу с очагово-подобными пятнами, что дало основание заподозрить у ребенка муковисцидоз. При проведении потового теста уровень хлоридов пота был повышен до 77,3 ммоль/л. С направляющим диагнозом «Муковисцидоз» ребенок был переведен в отделение медицинской генетики РДКБ МЗ и СР РФ, возраст ребенка составлял в этот момент 13,5 лет. При осмотре 31.01.1997 г. отмечалось выраженное отставание ребенка в физическом развитии. Масса тела – 30,1 кг

(< 3 перцентиль), рост – 142,7 см (< 3 перцентиль), МРИ = 82% (МРС = 16,2 кг/м²). Показатели функции внешнего дыхания: ФЖЕЛ – 55,5%, ОФВ1 – 39,7%, МВЛ – 51,3%, ТТ – 79,8%, ПОС – 60,4%, МОС200-1200 – 13,1%, СОС25-75 – 20,9%. У ребенка выявлен цирроз печени, осложненный синдромом портальной гипертензии, варикозным расширением вен пищевода 4 степени, по поводу чего в марте 1997 г. ему была проведена спленоренальная шунтирующая операция.

Клинический диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Распространенные бронхиоло-бронхоэктазы. Диффузный пневмофиброз. Дыхательная недостаточность 2–3 степени. Цирроз печени. Состояние после шунтирующей операции. Панкреатическая недостаточность 1 степени. Хронический гиперацидный гастрит, дуоденит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Отставание физического развития. Дистрофия. Микробиологический диагноз: хроническая синегнойная инфекция. Генетический диагноз: компаунд гетерозигота по F508del мутации и неизвестной мутации.

Таким образом, в данном случае диагноз установлен еще позже – в возрасте 13 лет, несмотря на то, что клинические признаки классической смешанной формы муковисцидоза возникли с 2-х мес жизни.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что ранняя диагностика муковисцидоза напрямую связана с лучшим прогнозом заболевания. Ранняя адекватная терапия, включающая заместительные ферментные препараты, приводит к улучшению или даже нормализации нутритивного статуса, что, в свою очередь, ведет к улучшению состояния и замедлению развития необратимых процессов в бронхолегочной системе, а, следовательно, определяет и более высокую продолжительность жизни данного контингента больных [4].

В свою очередь пренатальная диагностика в семьях, имеющих больного муковисцидозом ребенка, способствует так называемой первичной профилактике этой патологии и уменьшению числа больных с этим заболеванием.

Ранней диагностике муковисцидоза могла бы способствовать программа неонатального скрининга, проводимая во многих странах [5]. Например, определение иммунореактивного трипсина в пятнах крови у всех новорожденных, с последующей ДНК-диагностикой и потовой пробой. К сожалению, по ряду причин в нашей стране в настоящее время эти вопросы не решены. В связи с этим первоочередное значение имеет своевременное выявление муковисцидоза по клиническим проявлениям заболевания (табл. 3) [6].

По нашим данным, в Москве, несмотря на достаточное число квалифицированных лечебно-профилактических учреждений и высококвалифицированных специалистов, диагноз «Муковисцидоз» на первом году жизни устанавливается лишь у 47% больных (табл. 4). Наши показатели достоверно ($p < 0,001$) отстают от экономически развитых стран. Так, в Соединенных Штатах Америки у 70% больных муковисцидоз диагностируется в возрасте до 1 года. Только к 8 годам наши данные (87%), становятся сопоставимыми с зарубежными – 90% ($p > 0,05$) [7, 8].

С ноября 2003 г. по октябрь 2004 г. среди 14 вновь выявленных, больных муковисцидозом москвичей, только один ребенок был направлен к нам своевременно, в возрасте 1 мес. В период от 1 года до 3 лет включительно диагноз му-

Таблица 3. Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения муковисцидоза [6]

<p>В грудном возрасте</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка • Рецидивирующая или хроническая пневмония • Отставание в физическом развитии • Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул • Хроническая диарея • Выпадение прямой кишки • Затяжная неонатальная желтуха • Соленый вкус кожи • Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде • Хроническая гипонатриемия • Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями • Гипопротеинемия / отеки <p>У детей дошкольного возраста</p> <ul style="list-style-type: none"> • Стойкий кашель с или без гнойной мокроты • Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка • Отставание в весе и росте • Выпадение прямой кишки • Инвагинация • Хроническая диарея • Симптом «барабанных палочек» • Кристаллы соли на коже • Гипотоническая дегидратация • Гипонатриемия и метаболический ацидоз • Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени <p>У детей школьного возраста</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хронические респираторные симптомы неясной этиологии • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в мокроте • Хронический синусит • Назальный полипоз • Бронхоэктазы • Симптом «барабанных палочек» • Хроническая диарея • Синдром дистальной кишечной обструкции • Панкреатит • Выпадение прямой кишки • Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами • Гепатомегалия • Заболевание печени неясной этиологии <p>У подростков и взрослых</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гнойное заболевание легких неясной этиологии • Симптом «барабанных палочек» • Панкреатит • Синдром дистальной кишечной обструкции • Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами • Признаки цирроза печени и портальной гипертензии • Отставание в росте • Задержка полового развития • Стерильность с азооспермией у лиц мужского пола • Снижение фертильности у лиц женского пола
--

Таблица 4. Сроки установления диагноза у детей и подростков в возрасте до 18 лет, больных муковисцидозом (Москва)

Возраст	Наблюдаемые в 2001 г.		Диагностированные в 2004 г. (абс. число)
	абс. число	%	
Менее 1 года	42	47	1
1–3 года	21	23	7
4–5 лет	9	10	1
6–7 лет	6	7	3
8–10 лет	4	4	2
11 лет и старше	8	9	0
Всего	90	100	14

муковисцидоза был установлен еще 7 детям, остальные дети вновь попали к специалистам крайне поздно (см. табл. 4).

Таким образом, несмотря на определенные достижения в области терапии муковисцидоза диагностика этого заболевания осуществляется крайне поздно. Это во многом связано с отсутствием необходимой подготовки участковых врачей и сотрудников стационаров, включая неонатологов и детских хирургов. В этой связи представляется необходимым улучшить освещение проблемы муковисцидоза в программах обучения студентов медицинских вузов и ввести обязательное ознакомление с проблемой на курсах повышения последипломного образования педиатров, неонатологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, эндокринологов и хирургов.

Литература

1. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. Пульмонология 2001; 3: 61–4.
2. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2001; 45.
3. Rosenstein B.J., Cutting G.R. Cystic fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatrics 1998; 132: 589-95.
4. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J., et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cystic Fibrosis 2002; 1: 51–75.
5. Grosse S.D., Boyle C.A., Botkin J.R., Comeau A.M., et al. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. MMWR Recomm Rep 2004; 53(13): 1–36.
6. Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и соавт. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. М.: Медпрактика, 2001; 76.
7. Блестина З.А., Прошин В.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Медико-социальное обеспечение больных муковисцидозом. Пульмонология 2001; 3: 20–4.
8. Cystic Fibrosis. Second edition. Ed. M.E.Hodson, D.M.Geddes. Arnold, a member of the Hodder Headline Group, London, UK. 2000; 477.

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

17-й Международный конгресс по педиатрии

17th International Congress of Pediatrics
29 сентября – 5 октября 2005 г.
Тегеран, Иран
Оргкомитет: Dr. Ali Rabbani
Телефон: 98-216-428-998
Факс: 98-216-923-054
E-mail: pedcong@tums.ac.ir

Европейская конференция по детской гематологии и онкологии

ESH-EHA Euroconference on Paediatric Haematology and Oncology
27–30 октября 2005 г.
Sestri Levante, Italy
Оргкомитет: ESH
Телефон: 33-142-066-540
Факс: 33-142-060-587
E-mail: ghsylaine@chu-stlouis.fr

Европейский конгресс по эндокринологии 2006

European Congress of Endocrinology 2006
1–5 апреля 2006 г.
Глазго, Великобритания
Оргкомитет: Liz Brookes
Телефон: 44-0-1-454-642-210
Факс: 44-0-1-454-642-222
E-mail: conferences@endocrinology.org