

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНСЕНСУС

© Коллектив авторов, 2017

*В.Д. Шерман¹, Н.Ю. Каширская¹, Е.И. Кондратьева¹, А.Ю. Воронкова¹,
Н.И. Капранов¹, Е.Л. Амелина², С.А. Красовский^{1,2}, Н.В. Петрова¹, А.В. Поляков¹,
Т.Э. Иващенко³, А.Е. Павлов⁴, Р.А. Зинченко¹, Е.К. Гинтер¹, С.И. Куцев¹,
О.Н. Одинокова⁵, Л.П. Назаренко⁵, И.К. Ашерова⁶, Т.Е. Гембицкая⁷, Н.А. Ильенкова⁸,
И.П. Каримова⁹, Н.Б. Мерзлова¹⁰, Л.С. Намазова-Баранова¹¹, А.Ф. Неретина¹²,
В.С. Никонова¹, А.В. Орлов¹³, Т.А. Протасова¹⁴, С.Ю. Семькин¹⁵, Д.Ф. Сергиенко¹⁶,
О.И. Симонова¹¹, Л.А. Шабалова¹*

Координаторы: Н.И. Капранов¹, Е.И. Кондратьева¹, Н.Ю. Каширская¹

МУКОВИСЦИДОЗ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ТЕРАПИЯ

РАЗДЕЛ «ДИАГНОСТИКА МУКОВИСЦИДОЗА»

(ПЕЧАТАЕТСЯ С СОКРАЩЕНИЕМ)

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; ²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, г. Москва; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург; ⁴Компания «ПАРСЕК ЛАБ», г. Санкт-Петербург; ⁵НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск; ⁶ГБУЗ Ярославской области «Детская клиническая больница № 1», г. Ярославль; ⁷НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург; ⁸ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск; ⁹ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», г. Челябинск; ¹⁰ФГБОУ ВО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера» МЗ РФ, г. Пермь; ¹¹ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ, г. Москва; ¹²ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж; ¹³ГБУЗ «Детская городская больница святой Ольги», г. Санкт-Петербург; ¹⁴ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», г. Кемерово; ¹⁵ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, г. Москва; ¹⁶ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Астрахань, РФ

*V.D. Sherman¹, N.Y. Kashirskaya¹, E.I. Kondratyeva¹, A.Y. Voronkova¹, N.I. Kapranov¹,
E.L. Amelina², S.A. Krasovskiy^{1,2}, N.V. Petrova¹, A.V. Polyakov¹, T.E. Ivaschenko³,
A.E. Pavlov⁴, R.A. Zinchenko¹, E.K. Ginter¹, S.I. Kutsev¹, O.N. Odinkova⁵, L.P. Nazarenko¹,
I.K. Asherova⁶, T.E. Gembitskaya⁷, N.A. Ilyenkova⁸, I.P. Karimova⁹, N.B. Merzlova¹⁰,
L.S. Namazova-Baranova¹¹, A.F. Neretina¹², V.S. Nikonova¹, A.V. Orlov¹³, T.A. Protasova¹⁴,
S.Y. Semykin¹⁵, D.F. Sergienko¹⁶, O.I. Simonova¹¹, L.A. Shabalova¹*

Coordinators: N.I. Kapranov¹, E.I. Kondratyeva¹, N.Y. Kashirskaya¹

CYSTIC FIBROSIS: DEFINITION, DIAGNOSTIC CRITERIA, TREATMENT SECTION «DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS»

(PUBLISHED IN SHORTER VERSION)

Контактная информация:

Шерман Виктория Давидовна – к.м.н., старший научный сотрудник, зав. медицинской частью ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», врач высшей категории
Адрес: Россия, 115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1
Тел.: (495) 111-03-03, **E-mail:** tovika@yandex.ru
Статья поступила 30.01.17, принята к печати 9.03.17.

Contact Information:

Sherman Victoria Davidovna – Ph.D., senior researcher, Head of Medical Department, Medical Genetics Research Center, doctor of the highest category
Address: Russia, 115478, Moscow, Moskvorechie str., 1
Tel.: (495) 111-03-03, **E-mail:** tovika@yandex.ru
Received on Jan. 30, 2017, submitted for publication on Mar. 9, 2017.

¹Medical Genetics Research Center; ²Scientific Research Institute of Pulmonology, Moscow; ³Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg; ⁴Parseq Lab Company, St. Petersburg; ⁵Scientific Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk; ⁶Children's Clinical Hospital № 1, Yaroslavl; ⁷Scientific Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; ⁸Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk; ⁹Chelyabinsk Regional Children Clinical Hospital, Chelyabinsk; ¹⁰Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm; ¹¹Scientific Center of Children's Health, Moscow; ¹²Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh; ¹³City Children's Hospital of St. Olga, St. Petersburg; ¹⁴Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo; ¹⁵Russian Children's Clinical Hospital, Moscow; ¹⁶Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Историческая справка. Несмотря на наличие стандартов (приказ МЗ РФ № 1605н от 28 декабря 2012 г.) и клинических рекомендаций, согласительные документы специалистов продолжают играть важную роль в медицинских сообществах благодаря тому, что могут регулярно дополняться и корректироваться в связи с изменением знаний о заболевании, а также в связи с тем, что являются согласительным документом ведущих специалистов в той или иной области медицины. Решение о старте проекта по разработке документа «Муковисцидоз. Консенсус: определение, диагностические критерии, терапия» было принято 6.02.2013 на заседании научного совета Общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом». Был создан комитет экспертов по муковисцидозу (МВ) для разработки Консенсуса, координаторами проекта стали специалисты ФГБНУ «МГНЦ»: проф. Е.И. Кондратьева, проф. Н.Ю. Каширская, проф. Капранов Н.И. Консенсус готовили 46 ведущих специалистов из клинических и научно-исследовательских учреждений России. Комитет экспертов работал более 3 лет над созданием единого документа и выработки аргументированных решений по основным вопросам диагностики и терапии заболевания. Консенсус обсуждался на конгрессах Респираторного общества (2015, 2016), конгрессах «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (2013, 2015, 2016), школах по муковисцидозу (2014–2016), 12-м Национальном конгрессе по муковисцидозу (2015), заседаниях экспертов, на страницах журналов (Педиатрия им Г.Н. Сперанского, 2014, Педиатрическая фармакология, 2015, Врач, 2016, Медицинская генетика, 2016). Заключительное заседание экспертов по принятию Консенсуса состоялось в Москве 8–9 декабря 2016 г.

Специалисты в области МВ, опираясь на накопленный опыт и используя международные руководства, создали объемный документ, в котором изложили современные представления о возникновении и течении заболевания, его генетике, эффективных способах диагностики заболевания и требованиях к ним, микробиологической диагностике микробно-воспалительного поражения дыхательного тракта, фармакологическом и физиотерапевтическом лечении пациентов, новых подходах к диагностике осложнений и их терапии, профилактике перекрестной инфекции, трансплантации органов, а также вопросы организации центров МВ и

работы междисциплинарной команды, схемы динамического наблюдения пациентов с МВ.

Разработанный Консенсус будет полезен для повседневной работы специалистов, оказывающих помощь больным МВ: педиатрам, терапевтам, генетикам, микробиологам, пульмонологам, диетологам, гастроэнтерологам, эндокринологам и другим специалистам.

Данный раздел Консенсуса представляет обобщенный российский и международный опыт по диагностике МВ. Представлены современные диагностические критерии заболевания, алгоритм обследования пациентов, а также возможные результаты обследования, в т.ч. по программе неонатального скрининга на МВ. Особое внимание уделено пациентам с пограничными результатами потовой пробы, вызывающими сложности в интерпретации. С полным текстом документа можно ознакомиться на сайтах: <http://www.med-gen.ru>, <http://www.mukoviscidoz.org>.

Диагностика муковисцидоза

Критерии диагноза. Своевременная диагностика МВ, обеспечивающая в большинстве случаев раннее начало терапии, в т.ч. на доклиническом этапе, улучшает прогноз заболевания, повышает эффективность лечения, позволяет предупредить развитие тяжелых осложнений, значительного отставания в физическом развитии, а в ряде случаев и необратимых изменений в легких. Ранняя диагностика позволяет семье вовремя решить необходимые вопросы, связанные с рождением здорового ребенка (генетическое консультирование, пренатальная диагностика МВ в последующие беременности) [1].

Диагностика МВ включает в себя:

1) диагностику по неонатальному скринингу (до клинических проявлений или при их дебюте) [2];

2) диагностику при наличии клинических проявлений [1]:

- пациенты из различных групп риска, имеющие характерные клинические проявления, не вошедшие в программу неонатального скрининга на МВ;

- пациенты с ложноотрицательными результатами неонатального скрининга с клиническими проявлениями заболевания;

- пациенты с неонатальной гипертрипсиногенемией, не получившие обследования в виде потовой пробы;

3) диагностику среди родственников больных;

- 4) пренатальную диагностику;
- 5) преимплантационную диагностику.

Диагностические критерии МВ. Для решения проблем диагностики МВ, в т.ч. 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 [3].

Учитывая все научные достижения в понимании природы МВ и МВ-зависимых заболеваний за последние 10 лет [4, 5], в 2013 г. группа экспертов Европейского общества муковисцидоза (European Cystic Fibrosis Society) под руководством Carlo Castellani подготовила новые стандарты диагностики в редакции Alan R. Smyth и Scott Bell (<https://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/introduction>) (табл. 1).

Неонатальный скрининг. С июня 2006 г. в ряде регионов РФ, а с января 2007 г. во всех субъектах РФ в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» проводится массовый скрининг новорожденных на 5 наследственных заболеваний, включая МВ.

В основе большинства существующих схем скрининга лежит определение уровня иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в крови новорожденных на первой неделе жизни, что является высокочувствительным (90–95%), но неспецифичным признаком. В популяции неонатальная гипертрипсиногенемия обнаруживается у 5–10 детей из 1000 здоровых новорожденных. Повышение уровня ИРТ при МВ происходит в результате закупорки протоков панкреатических желез вязким секретом, что препятствует проникновению трипсиногена в просвет тонкого кишечника, где он в норме превращается в трипсин. Это приводит к выбросу трипсиногена в кровь [7].

Протокол скрининга в РФ включает 3 обязательных этапа: ИРТ, ретест (чувствительность более 96%, специфичность не менее 99,8%) [8], потовый тест (см. рисунок). На первом этапе в крови новорожденных (4–5-й день у доношенных, 7–8-й день у недоношенных) определяется уровень ИРТ. Взятие образцов крови осуществляется в соответствии с Приказом № 185 от 22.03.2006 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные забо-

левания». Все требования к получению, хранению и отправке образцов крови должны строго соблюдаться. В образцах крови ИРТ нестабилен, в связи с чем не рекомендуется их хранение и транспортировка в течение более чем 14 дней. Недопустимо загрязнение сухих пятен крови фекалиями новорожденного, приводящее к ложноположительным результатам [9]. При превышении порогового уровня ИРТ проводится ретест на 21–28-й день жизни. Допускается оценка ИРТ в образцах, взятых не позднее 8 недель жизни, так как может происходить снижение его активности и теряется диагностическая ценность исследования [10, 11]. Как правило, в случае ложноположительных результатов к концу первого месяца первично повышенные показатели ИРТ снижаются, в отличие от показателей детей с МВ. Однако возможны исключения [12].

Если по какой-то причине первый образец крови для определения ИРТ берется после 21-го дня, но до 8 недель, то за пороговый показатель принимается значение ретеста (40 нг/мл). Если образец крови взят после 8-й недели и показатель ИРТ превышает пороговый показатель, ребенок должен быть направлен в центр МВ для проведения потовой пробы. В случае нормального показателя ИРТ, взятого после 8 недель, нельзя учитывать этот результат для исключения ребенка из группы риска. В этом случае должно быть указано, что неонатальный скрининг на МВ не проводился [13]. По желанию родителей

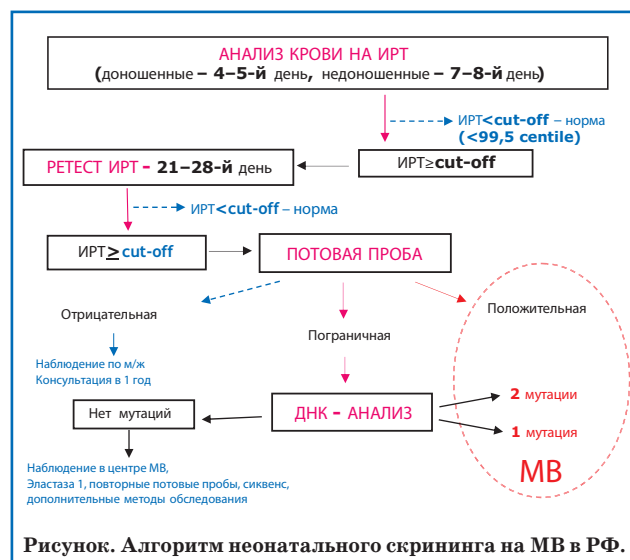


Рисунок. Алгоритм неонатального скрининга на МВ в РФ.

Таблица 1

Диагностические критерии муковисцидоза ECFS 2013 [6]

Положительная потовая проба и/или две патогенные мутации в гене <i>CFTR</i> в транспозиции, вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2, http://www.cftr2.org , вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2, http://www.cftr2.org)*
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

*Если мутация не представлена в *CFTR2*, то возможно использовать базу данных SeqDB <http://seqdb.med-gen.ru/> или оценивать по очевидной патогенности (обширные перестройки – делеции/инсерции).

Интерпретация результатов потового теста

Метод потового теста	Норма, ммоль/л	Пограничный результат, ммоль/л	Положительный результат, ммоль/л
Классический (по Гибсону–Куку)	<29	30–59	>60, но не выше 150
Проводимость	<49	50–79	>80, но не выше 170

такому ребенку необходимо провести потовую пробу.

Потовая проба. Потовая проба является надежным методом диагностики МВ практически у 98% больных [14]. По-прежнему, «золотым стандартом» считается определение хлоридов пота по Гибсону–Куку [15]. Во многих центрах в качестве потового теста используется определение проводимости пота с использованием системы для сбора и анализа пота «Macroduct» в комплексе с потовым анализатором Sweat-Chek, а также системы «Nanoduct» фирмы ELITechGroup Inc. (США), разработанной специально для обследования новорожденных. Определение концентрации хлоридов возможно из потовой жидкости, собранной с помощью системы для сбора и анализа пота «Macroduct». Многочисленные зарубежные исследования, многолетний российский опыт демонстрируют хорошую корреляцию между определением проводимости и концентрацией хлоридов [16–20]. На практике оптимальным является сочетанное применение методик. Во всех сомнительных случаях, при получении повторных пограничных результатов проводимости пота следует провести количественную пробу по Гибсону–Куку в лаборатории с достаточным опытом подобных исследований [6]. В случае недоступности метода определения хлоридов пота необходимо наряду с повторными определениями проводимости пота провести полное обследование пациента, включающее ДНК диагностику, фекальную эластазу и др. Важно помнить, что проводимость пота определяется совокупностью всех ионов, присутствующих в потовой жидкости (калий, натрий, хлор, бикарбонат, аммоний и др.), и полученный результат превышает истинную концентрацию хлоридов [16, 17].

Потовая проба может быть проведена ребенку в возрасте 48 ч с массой тела не менее 2 кг [4, 21–22]. У недоношенных детей скорость потоотделения, как правило, ниже, чем у доношенных. Время сбора пота не должно превышать 30 мин, минимально допустимое количество пота – 75 мг (15 мкл в коллекторе «Macroduct»), скорость потоотделения должна быть не менее 1 г/м²/мин [9]. Обязательным является предварительное тщательное очищение кожи пациента, включающее мытье мылом и последующую обработку спиртом без добавления хлора. Не допускается нанесение лосьонов и масел на кожу перед проведением пробы. Особого внимания требует подготовка кожи у пациентов, длительно находящихся в стационаре.

В качестве нормальных показателей рекомендуется учитывать уровни хлоридов (проба по Гибсону–Куку), не превышающие <30 ммоль/л, и показатели проводимости <50 ммоль/л. Положительным в отношении МВ являются уровни хлоридов >60 ммоль/л и проводимость пота >80 ммоль/л (табл. 2) [4, 5, 9, 17, 18].

Пограничные результаты потовой пробы. Возможные причины пограничных результатов потовой пробы:

- 1) индивидуальные особенности у людей без МВ, особенно у взрослых;
- 2) неправильная подготовка к пробе;
- 3) носительство «мягких» мутаций при МВ.

Таким образом, пациенты с пограничными результатами потовых проб (хлориды 30–60 ммоль/л и/или проводимость 50–80 ммоль/л), представляют реальные трудности для диагностики.

Рекомендации:

- использование нескольких методов определения хлоридов пота (см. раздел Потовые пробы); повторные исследования;
- расширенный ДНК-анализ (секвенирование гена);
- расширенное клинико-лабораторное и инструментальное обследование: копрология и фекальная эластаза, электролиты в биохимическом анализе крови, посев мокроты/мазок с задней стенки глотки, рентгенография грудной клетки, пазух носа, спермограмма;
- наблюдение в центре МВ до окончательного принятия решения о диагнозе. Пациенты не снимаются с учета, пока диагноз не будет исключен;
- в ряде европейских центров для подтверждения дефекта ионного транспорта применяется метод определения разности назальных потенциалов или измерение электрического тока в биоптате кишки [23–25], отражающие нарушение функции хлорного канала. Оба метода основаны на электрическом характере транспорта ионов и являются высокоинформативными для диагностики МВ.

Ложноположительные и ложноотрицательные результаты потового теста. При проведении потового теста возможно получение ложноположительных (до 15%) и ложноотрицательных (до 12%) результатов. Это может быть связано как с техническими ошибками, так и с физиологическими особенностями пациента [26].

«Ложноотрицательные» результаты потовой тест может дать у детей больных МВ с наличием безбелковых отеков, по ликвидации которых тест становится положительным. Необходимо

помнить о возможности получения отрицательного результата потовой пробы у больных МВ, в частности у гомо- или гетерозиготных носителей некоторых мутаций *МВТР*, при которых частично сохраняется функция хлорного канала (например –3849+10 kb C>T, E92K) [27–29].

С другой стороны, «ложноположительный» тест можно получить у больных с целым рядом заболеваний. Однако большинство из этих состояний имеет весьма характерную клинику и частота их в популяции невелика [30].

В табл. 3 перечислены состояния, в ряде случаев сопровождающиеся повышением содержания хлоридов пота. Следует помнить, что подобные ситуации встречаются крайне редко, а положительная потовая проба является высокоспецифичным тестом для диагностики МВ.

При получении положительного результата потовой пробы ее следует повторить во время следующего визита пациента.

Дети с мекониальным илеусом, внутриутробными признаками «гиперэхогенности кишечника», имеющие больных МВ сибсов, а также относящиеся к группе высокого риска должны быть обследованы путем проведения потового теста независимо от результатов скрининга [9].

Показания к проведению молекулярно-генетического тестирования в рамках неонатального скрининга:

- положительный результат неонатального скрининга (неонатальная гипертрипсиногемия и положительная потовая проба);
- пограничные результаты потовой пробы;
- невозможность проведения потовой пробы (недостаточный вес, незрелость новорожденно-го, тяжесть состояния и др.);
- по желанию родителей при неонатальной гипертрипсиногемии и отрицательном результате потовой пробы.

Таблица 3

Другие состояния, при которых потовая проба может быть положительной и пограничной

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

Учитывая современные подходы к патогенетической терапии МВ, всем пациентам с МВ должно быть рекомендовано проведение генетического исследования (см. раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»).

Возможные результаты неонатального скрининга:

1) неонатальная гипертрипсиногемия и положительный результат потовой пробы. Диагноз МВ подтвержден. Необходимо наблюдение командой специалистов по МВ, оптимально – в центре МВ;

2) неонатальная гипертрипсиногемия, повторные пограничные результаты потовой пробы, две мутации *МВТР*, клинически значимые, в трансположении (см. раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»). Диагноз МВ подтвержден. Необходимо наблюдение командой специалистов по МВ, оптимально – в центре МВ;

3) неонатальная гипертрипсиногемия, повторные пограничные результаты потовой пробы, одна или ноль мутаций *МВТР*, вызывающих МВ. Диагноз МВ исключить нельзя [28]. Обязательна консультация в центре МВ, ежеквартальные осмотры пациента, при необходимости чаще. Повторные потовые пробы как минимум в 6–12 мес, при необходимости на втором году жизни. Секвенирование гена *МВТР*. Дополнительные методы обследования в полном объеме;

4) неонатальная гипертрипсиногемия, отрицательные результаты потовой пробы, две мутации *МВТР* (одна из которых – с недоказанным или неясным клиническим проявлением). Диагноз МВ исключить нельзя [31]. Обязательна консультация в центре МВ. Осмотры и повторные потовые пробы в возрасте 6–12 мес, далее ежегодно или чаще с оценкой основных клинических параметров (вес, рост, наличие респираторных проявлений). Национальный алгоритм неонатального скрининга не предполагает проведения ДНК-диагностики в случае отрицательного результата потовой пробы. Однако в редких случаях такая диагностическая последовательность возможна. Например, в случае невозможности проведения потовой пробы новорожденному с неонатальной гипертрипсиногемией;

5) неонатальная гипертрипсиногемия, отрицательные результаты потовой пробы. МВ маловероятен. Диагноз: неонатальная гипертрипсиногемия. Наблюдение по месту жительства, повторная консультация с проведением повторной потовой пробы проводится в возрасте 1 года или раньше при появлении симптомов заболевания.

Состояния, описанные в пунктах 3 и 4, соотносятся с «Неопределенным диагнозом при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз» (CFSPID, CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis) в европейских рекомендациях по диагностике и *CFTR*-ассоциированным мета-

болическим синдромом (CRMS, *CFTR*-related metabolic syndrome) (Cystic Fibrosis Foundation, США) (см. раздел «Классификация муковисцидоза») [31]. Они отражают сложности, периодически возникающие во всем мире с интерпретацией результатов неонатального скрининга. Пациенты с неонатальной гипертрипсиногемией и неустановленным диагнозом представляют собой группу риска по развитию МВ или *МВТР*-ассоциированных состояний, в связи с чем требуют наблюдения специалистами в течение неопределенного времени. Родители должны получить максимально исчерпывающую информацию о состоянии ребенка, симптомах заболевания, в т.ч. синдрома псевдо-Барттера, методах его профилактики.

Ложноположительные результаты скрининга. Наряду с МВ существует целый ряд патологических состояний, при которых может иметь место гипертрипсиногемия, а именно: почечная недостаточность, внутриутробная инфекция, атрезия кишечника, несахарный почечный диабет, трисомия 13 и 18 пар хромосом. С определенной частотой повышение ИРТ отмечается у новорожденных североафриканского и афроамериканского происхождения, а также у носителей мутаций в гене *МВТР* [32, 33]. Минимальная положительная прогнозирующая величина (PPV), т.е. число детей с истинно положительным результатом скрининга по отношению к общему числу положительных результатов, должна составлять 0,3 [6].

Ложноотрицательные результаты скрининга. Минимальная чувствительность программы скрининга (процент истинно положительных результатов скрининга от суммы истинно положительных и ложноотрицательных, т.е. пропущенных при скрининге) должна составлять 95% [6, 9].

Ложноотрицательные результаты теста на ИРТ, взятого на первой неделе жизни, могут отмечаться:

- у новорожденных с мекониевым илеусом. Причины этого явления до конца не понятны, возможно, это связано с отсутствием энтерального питания или оперативным вмешательством. Причем позже у этих детей может отмечаться существенный подъем показателя;
- при переливании препаратов крови менее чем за 72 ч до взятия образца [13];
- при респираторных и кишечных вирусных инфекциях;
- у некоторых недоношенных или незрелых новорожденных.

Учитывая вероятность наличия неонатальной гипертрипсиногемии у гетерозиготных носителей мутаций в гене *CFTR*, считаем необходимым информировать родителей ребенка с положительным скринингом на МВ и отрицательными результатами потовой пробы о возможности обследования на предмет носительства мутаций.

План наблюдения ребенка с МВ, выявленного по программе скрининга новорожденных [1, 34]. Оптимальные сроки постановки диагноза: не позднее 8 недель [35]. Ранняя диагностика способствует лучшему физическому развитию, снижает потребность в терапии, а также дает возможность замедлить прогрессирование патологических изменений в легких.

Обследование новорожденного проводится амбулаторно с соблюдением мер по предупреждению перекрестного инфицирования. Госпитализация – в случае развития тяжелого обострения, требующего мониторинга состояния и проведения внутривенной терапии. При госпитализации необходимо соблюдать принцип разделения больных по характеру выделяемой микрофлоры, оптимально госпитализировать в боксы (<http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rossii-ot-15052012-n-535n/>).

Повторная консультация после постановки диагноза должна быть проведена не позднее 2 недель, по желанию родителей – раньше. Родители ребенка с МВ должны иметь возможность консультироваться со специалистом по мере возникновения такой необходимости (в рабочие часы). Они должны иметь инструкции, куда обращаться в нерабочие часы в случае непредвиденных обстоятельств [9].

Частота осмотров: до 3 месяцев – каждые 2 недели, 3–6 мес – ежемесячно, 6–12 мес – 1 раз в 2 мес, далее – ежеквартально.

С момента постановки диагноза МВ ребенок должен наблюдаться командой специалистов: врач-педиатр (специалист по МВ), кинезитерапевт, нутрициолог, а семья должна иметь возможность получать консультации психолога, врача-генетика, сибсам должна быть проведена потовая проба. При необходимости привлекаются врачи других специальностей.

В случае невозможности проведения в короткие сроки подтверждающей диагностики МВ (потовый тест, ДНК-диагностика), при наличии характерных клинических проявлений заболевания (кишечный синдром со стеатореей, задержка физического развития, респираторные проявления, мекониевый илеус и др.) диагноз МВ может быть установлен клинически. Незамедлительно должна быть начата посиндромная терапия (заместительная ферментная, муколитическая, терапия жирорастворимыми витаминами, добавление соли в пищу). Подтверждающая диагностика в этих случаях может быть проведена позднее.

Диагностика по клиническим признакам. Диагностика классической формы МВ обычно не представляет сложностей. Классический фенотип больного является результатом наличия двух мутантных копий гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (*CFTR*), имеющих клинические последствия (<http://seqdb.med-gen.ru/>), и характеризуется хрониче-

Группы риска для дифференциальной диагностики МВ [1]

I. Бронхолегочные нарушения
Повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением, особенно двусторонние Бронхиальная астма, рефрактерная к традиционной терапии Рецидивирующие бронхиты, бронхолиты, особенно с высевом <i>Ps. aeruginosa</i> Двусторонние бронхоэктазы
II. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта
Синдром нарушенного кишечного всасывания неясного генеза Мекониевый илеус и его эквиваленты Гиперэхогенность кишечника плода Желтуха обструктивного типа у новорожденных с затяжным течением Цирроз печени Сахарный диабет Гастроэзофагеальный рефлюкс Выпадение прямой кишки
III. Патология со стороны других органов
Нарушение роста и развития Задержка полового развития Мужское бесплодие Хронический синусит Полипы носа Электролитные нарушения
IV. Члены семей больных МВ

Таблица 5

Клинические проявления, характерные для МВ

Высокоспецифичные для МВ	Менее специфичные для МВ
Желудочно-кишечные: <ul style="list-style-type: none"> • Мекониевый илеус • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей 	Желудочно-кишечные: <ul style="list-style-type: none"> • Отставание физического развития • Гипопротеинемия • Дефицит жирорастворимых витаминов • Синдром дистальной интестинальной обструкции • Ректальный пролапс • Билиарный цирроз • Портальная гипертензия • Желчекаменная болезнь у детей без гемолитического синдрома • Первичный склерозирующий холангит • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у взрослых • Рецидивирующий панкреатит
Со стороны дыхательных путей: <ul style="list-style-type: none"> • Хроническая инфекция, вызванная мукоидной формой <i>P. aeruginosa</i> • Бронхоэктазы в верхних долях обоих легких • Персистирующая инфекция, вызванная <i>B. ceratia com.</i> • Полипы носа у детей 	Со стороны дыхательных путей: <ul style="list-style-type: none"> • Хроническая или рецидивирующая инфекция, вызванная <i>St. aureus, P. aeruginosa, Ach. xylooxidans, H. influenzae</i> • Рентгенологические признаки бронхоэктазов, ателектазов, гиперинфляции или хроническая инфильтрация на рентгенограмме органов грудной полости • Кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких, отличным от туберкулеза или васкулита • Хронический и/или продуктивный кашель • Аллергический бронхолегочный аспергиллез • Полипы носа у взрослых • Рентгенологические признаки хронического пансинусита
Другое: <ul style="list-style-type: none"> • Гипохлоремический алкалоз при отсутствии рвоты • Врожденное двустороннее отсутствие семьявыносящих протоков 	Другое: <ul style="list-style-type: none"> • Утолщение концевых фаланг • Остеопения/остеопороз в возрасте <40 лет • Нетипичный диабет

ческой бактериальной инфекцией дыхательных путей и придаточных пазух носа, стеатореей из-за внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, мужским бесплодием из-за обструктивной азооспермии, а также повышенной концентрацией хлоридов потовой жидкости [1, 3, 4, 6, 29]. Проблемы диагностики МВ, как правило, связаны с фенотипическим разнообразием его форм, обусловленным генетическим

полиморфизмом заболевания, наряду с влиянием генов-модификаторов, факторов внешней среды (медикаментов, поллютантов, курения и др.). Пациенты с так называемым атипичным МВ имеют как минимум одну копию мутантного гена *CFTR*, функция которого частично сохранена – «мягкие» мутации. Это может приводить к отсутствию у них явных признаков нарушения функции поджелудочной железы,

а также к более низким показателям концентрации хлоридов в поте (60–90 ммоль/л) по сравнению с носителями классического фенотипа (90–110 ммоль/л). Для этих пациентов характерны также пограничные и отрицательные результаты потового теста [3, 28, 29]. В ряде случаев «мягкие» мутации МВ обуславливают его диагностику во взрослом возрасте. Как правило, в этой группе больных отмечается более мягкое течение болезни в связи с сохранностью функции поджелудочной железы и нетяжелым поражением органов дыхания [36].

В абсолютном большинстве случаев МВ может быть диагностирован в раннем детском возрасте (в 90% случаев – на первом году жизни). К сожалению, нередко случаи диагностики МВ у взрослых с классическим фенотипом.

Учитывая возможность получения ложноотрицательных результатов неонатального скрининга, а также то обстоятельство, что в РФ неонатальный скрининг на МВ проводится с 2006–2007 гг., не теряет своей актуальности анализ групп риска, включающих пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, бронхолегочными нарушениями, патологией других органов и родственников больных МВ (табл. 4).

Среди клинических проявлений, характерных для МВ, можно выделить высоко- и менее специфичные (табл. 5). Состояния, представленные в левой колонке таблицы, в абсолютном большинстве случаев встречаются у больных МВ. Причиной состояний, упомянутых в правой колонке, могут быть другие заболевания, например, первичная цилиарная дискинезия, гуморальный иммунодефицит и др.

Диагностика среди родственников больных. При диагностике МВ должны быть обследованы сибсы больного, независимо от результатов неонатального скрининга. Семье необходимо предложить консультацию генетика для получения информации о типе наследования заболевания и возможностях последующего планирования деторождения (см. раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»).

Пренатальная диагностика.

- Молекулярно-генетическая диагностика в семьях высокого риска (см. раздел Консенсуса «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»).
- Диагноз может быть заподозрен по УЗИ

плода внутриутробно при наличии характерной УЗ-характеристики гиперэхогенного кишечника [37]. В 50–78% случаев это состояние будет связано с МВ и проявится мекониальным илеусом. Диагноз в этом случае может быть установлен еще до рождения ребенка. В то же время этот признак не является высокоспецифичным для МВ, может быть транзиторным явлением, а также связанным с другими патологическими состояниями [37]. ДНК-диагностика родителей дает необходимую информацию о наличии мутаций у каждого из родителей и позволяет предполагать заболевание у ребенка при рождении.

Преимплантационная диагностика (см. Раздел Консенсуса «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе»).

Основные положения:

1. Нормальный показатель ИРТ, взятый после 8 недель жизни новорожденного, не позволяет исключить МВ.
2. Дети с мекониевым илеусом независимо от уровня ИРТ нуждаются в проведении потовой пробы.
3. Нормальными показателями потовой пробы следует считать в любом возрасте хлориды ≤ 29 ммоль/л и проводимость пота, эквивалентную < 50 ммоль/л хлорида натрия.
4. Необходима тщательная подготовка кожи перед проведением потовой пробы.
5. Ложноположительные результаты неонатального скрининга могут иметь место у носителей мутаций в гене *МВТР*.
6. Больные МВ – носители «мягких» мутаций в гене *МВТР* могут иметь пограничные и отрицательные результаты потовой пробы.
7. Отрицательная потовая проба при положительном неонатальном скрининге и характерной клинической картине требует проведения ДНК-диагностики.
8. Оптимальные сроки установки диагноза и начала наблюдения пациента, выявленного по программе неонатального скрининга – первые 2 месяца жизни.
9. Обследование и наблюдение новорожденных по программе массового скрининга новорожденных должны проводиться с соблюдением принципов профилактики перекрестного и внутрибольничного инфицирования, оптимально амбулаторно или в условиях дневного стационара.

Литература

1. Муковисцидоз. Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, ред. М.: ИД «Медпрактика-М», 2014: 672.
2. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ. Медицинская генетика. 2013; 11: 24–29.
3. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. Journal of Cystic Fibrosis. 2011; 10 (Suppl. 2): 86–102.
4. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Cystic

fibrosis foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J. Pediatr. 2008; 153 (2): 4–14.

5 de Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. 2006; 61: 627–635.

6. European cystic fibrosis society standarts of care working group. Best practice guidelines. Alan R Smith, Scott Bell, eds. 2014 (<http://www.ecfs.eu/ecfs-standarts-care/introduction>)

7. Dandona P, Hodson M, Bell J, Ramdial L, Beldon I,

Batten JC. Serum immunoreactive trypsin in cystic fibrosis. *Thorax*. 1981; 36 (1): 60–62.

8. Кусова З.А. Эффективность программы массового обследования новорожденных на муковисцидоз: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2011: 23.

9. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *Journal of cystic fibrosis*. 2009; 8: 153–173.

10. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979; 1: 472–474.

11. Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, et al. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. *Pediatrics*. 1990; 85 (6): 1001–1007.

12. Wilcken B, Brown AR, Urwin R, Brown DA. Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay: results in 75,000 newborn infants. *J. Pediatr*. 1983; 102: 383–387.

13. NHS Newborn Blood Spot Screening Programme (2013) Standards for newborn blood spot screening [Online] Available from: www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk [Accessed 25th September 2013].

14. Mishra A, Greaves R, Massie J. The Relevance of Sweat Testing for the Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26 (4): 135–153.

15. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959; 129: 892–897.

16. Hall E, Lapworth R. Use of sweat conductivity measurements. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2010; 47: 390–392.

17. Sands D, Oltarzewski M, Nowakowska A, Zybert K. Bilateral sweat tests with two different methods as a part of cystic fibrosis newborn screening (CF NBS) protocol and additional quality control. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2010; 48 (3): 358–365.

18. Sezer RG, Aydemir G, Akcan AB, et al. Nanoduct sweat conductivity measurements in 2664 patients: relationship to age, arterial blood gas, serum electrolyte profiles and clinical diagnosis. *J. Clin. Med. Res.* 2013; 5 (1): 34–41.

19. Langen AV, Dompeling E, Yntema JB, et al. Clinical evaluation of the Nanoduct sweat test system in the diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Eur. J. Pediatr*. 2015; 174 (8): 1025–1034.

20. Barben J, Ammann RA, Metlagel A, Schöni MH. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *J. Pediatr*. 2005; 146: 183–188.

21. Eng W, LeGrys VA, Shechter MS, et al. Sweat-testing in preterm and full-term infants less than 6 weeks of age. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 40: 64–67.

22. Legris VA, Yankaskas JR, Quittell LM. Diagnostic sweat testing: The CFF guidelines. *The Journal of Pediatrics*. 2007; 151 (1): 85–89.

23. Knowles MR, Hohneker KW, Zhaoqing Zhou RN, et al. A controlled study of adenoviral-vector-mediated gene transfer

in the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 823–831.

24. Derichs N, Sanz J, Von Kanel T, et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax*. 2010; 65 (7): 594–599.

25. Servidoni MF, Sousa M, Vinagre AM, et al. Rectal forceps biopsy procedure in cystic fibrosis: technical aspects and patients perspective for clinical trials feasibility. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13 (1): 91.

26. Webster HL. Laboratory diagnosis of cystic fibrosis. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1983; 18 (4): 313–338.

27. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J. Pediatr*. 1995; 127: 705–710.

28. Stewart B, Zabner J, Shuber AP, et al. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (3Pt 1): 899–903.

29. Hodson M, Geddes D, Bush A. Cystic fibrosis. Third ed. London, UK: Edward Arnold Ltd, 2000.

30. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of the CF in the UK, 2014. (http://www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/Sweat%20Guideline%20v3%20reformat_2.pdf)

31. Munk A, Mayell SJ, Winters V. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015; 14: 706–713.

32. Gomez Lira M, Patuzzo C, Castellani C, Bovo P, Cavallini G, Mastella G, Pignatti PF. CFTR and cationic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis and neonatal hypertrypsinemia. *Pancreatol.* 2001; 1 (5): 538–542.

33. Castellani C, Picci, L, Scarpa M. Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers. *American Journal of Medical Genetics* 2005; Part A; 135A (2): 142–144.

34. Sermet-Gadelous I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010; 9: 323–329.

35. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A. United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007; 119: 19–28.

36. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А., Усачева М.В., Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Никонова В.С. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей «мягких» мутаций. *Пульмонология*. 2012; 6: 5–11.

37. de Oronzo MA. Hyperechogenic fetal bowel: an ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome? *J. Prenat. Med.* 2011; 5 (1): 9–13.

РЕФЕРАТЫ

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОГРАММ САМОКОНТРОЛЯ АСТМЫ У ПОДРОСТКОВ: ОТ КРИЗИСНОГО ПЛАНА ДО СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЕЙ

Программы самоконтроля при хронических заболеваниях были впервые описаны детей с астмой в Научно-Исследовательском Институте и Больнице Детской Астмы (The Children's Asthma Research Institute and Hospital). В дальнейшем группа специалистов предложила план по вовлечению пациентов в самостоятельный контроль за течением болезни и ее текущим лечением. Значение самостоятельных действий в лечении астмы признано давно. В 1976 го-

ду Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI) финансировались 3 проекта по разработке программ для самостоятельного контроля за течением детской астмы: в Колумбийском университете, Национальном центре астмы и Американском Исследовательском Институте.

Deborah R. Liptzin, Stanley J. Szefler. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 179: 19–23.