

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuhlmann H. In: Rudmann M.A., ed. The magic potions in the belly gland. Hannover: Solvay Pharmaceuticals GmbH; 2000.
2. Rapaille M. Solvay. Ein Mann und sein Werk. Brussels: Didier Hatier; 1991.
3. Gockel M. Über Erfolge mit 'Pankreon', einem neuen, gegen Magensaft widerstandsfähigen Pankreaspräparat. Cbl. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankheit. 1900; 11: 251—256.
4. Von Noorden C. Zur Diagnostik der Pankreaserkrankungen. Klin.-ther. Wschr. 1908; 35: 929—934.
5. Peschke G. Solvay Pharmaceuticals GmbH (data on file), 2000.
6. Smyth R.L. et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. Lancet 1995; 346: 1247—1251.
7. Prescott P., Bakowski M.T. Pathogenesis of fibrosing colonopathy: the role of methacrylic acid copolymer. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 1999; 8: 377—384.
8. Bansi D.S. et al. Fibrosing colonopathy in an adult owing to overuse of pancreatic enzyme supplements. Gut 2000; 46: 283—285.
9. Littlewood J.M., Wolfe S.P. Control of malabsorption in cystic fibrosis. Paediatr. Drugs 2000; 3: 205—222.
10. Apte M.V. et al. Chronic pancreatitis: complications and management. J. Clin. Gastroenterol. 1999; 29: 225—240.
11. Mohan V. et al. Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. Int. J. Pancreatol. 1998; 24: 19—22.
12. Van Hoozen C.M. et al. Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 14: 174—180.
13. Neoptolemos J.P. et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Int. J. Pancreatol. 1999; 25: 171—180.
14. Bragelmann R. et al. The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhoea after gastrectomy. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999; 11: 231—237.
15. Kitagawa M. et al. Evaluating exocrine function tests for diagnosing chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 15: 402—408.
16. Rathmann W. et al. Pancreatic exocrine insufficiency and type 2 diabetes are strongly associated. Diabetologia 1999; 42 (suppl.1A): 297.
17. George D.E. et al. Comparison of two pancreatic enzyme supplements in patients with cystic fibrosis. Adv. Ther. 1990; 7: 109—118.
18. Friesen C., Prestidge C. Comparison of a high-strength pancreatic enzyme preparation and a standard-strength preparation in cystic fibrosis. Ibid. 1995; 12: 236—244.
19. Braden B. et al. Monitoring pancreatin supplementation in cystic fibrosis patients with the 13C-Hiolein® breath test: evidence of normalized fat assimilation with high dose pancreatin therapy. Z. Gastroenterol. 1997; 35: 123—129.
20. Lankisch P.G. Conservative treatment of chronic pancreatitis. Digestion 1987; 37 (suppl.1): 47—55.
21. Vyas H. et al. A comparison of enteric coated microspheres with enteric coated tablet pancreatic enzyme preparations in cystic fibrosis: A controlled study. Eur. J. Pediatr. 1990; 149: 241—243.
22. Layer P., Holtmann G. Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. Int. J. Pancreatol. 1994; 15: 1—11.
23. Meyer J.H. et al. Human postprandial gastric emptying of 1—3 millimeter spheres. Gastroenterology 1988; 94: 1315—1325.
24. Kuhnelt P., Mundlos S., Adler G. Einfluss der Pelletgröße eines Pankreasenzympräparates auf die duodenale lipolytische Aktivität. Z. Gastroenterol. 1991; 29: 417—421.
25. Mundlos S., Kuhnelt P., Adler G. Monitoring enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test. Gut 1991; 31: 1324—1328.
26. Layer P. et al. Enzyme pellet size and luminal nutrient digestion in pancreatic insufficiency. Digestion 1992; 52: 100.
27. Norregard P. et al. Gastric emptying of pancreatin granules and dietary lipids in pancreatic insufficiency. Aliment. Pharmacol. Ther. 1996; 10: 427—432.
28. Lippold B.C. What is the ideal size for enteric-coated pancreatic preparations? Drugs made in Germany 1998; 41: 52—56.
29. Beverley D.W. et al. Comparison of four different pancreatic extracts in cystic fibrosis. Arch. Dis. Child. 1987; 62: 564—568.
30. Stead R.J. et al. Treatment of steatorrhoea in cystic fibrosis: A comparison of enteric coated microspheres of pancreatin versus non-enteric coated pancreatin and adjuvant cimetidine. Aliment. Pharmacol. Ther. 1988; 2: 471—482.
31. Whitehead A.M. Study to compare the enzyme activity, acid resistance and dissolution characteristics of currently available pancreatic enzyme preparations. Pharm. Weekbl. (Sci.) 1988; 10: 12—16.
32. Atkinson S.N. A comparative study of enzyme activity, acid resistance and dissolution characteristics of four enteric coated microsphere preparations of pancreatin. Eur. J. Clin. Res. 1991; 1: 37—45.
33. Huwel S., Behrens R., Spener F. Pankreasenzyme: Präparate im Vergleich. Pharm. Ztg. 1996; 37: 33—42.

Поступила 25.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-07

Е.А.Зорина, Н.Ю.Каширская, Н.И.Капранов, И.А.Осипова СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МУКОВИСЦИДОЗА

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Муковисцидоз (МВ) — самое распространенное тяжелое моногенное наследственное заболевание человека, патофизиологически характеризующееся нарушением ионного транспорта в эпителии экзокринных желез. Причиной этих нарушений являются мутации гена МВ, ответственного за изменение структуры и функции трансмембранного регуляторного белка МВ (МВТР), последний в норме локализуется в апикальном участке плазмолеммы эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки экзокринных желез

(поджелудочной железы, кишечника, бронхолегочной системы, урогенитального тракта) и регулирует электролитный транспорт [1].

В 1938 г. американским патологоанатомом Д.Андерсон МВ был выделен как самостоятельная нозологическая единица; ею впервые была описана клиническая и патолого-анатомическая картина этого заболевания. Но лишь спустя 15 лет, в 1953 г., ди Сант-Агнесе открыл один из основных диагностических признаков МВ — повышенное содержание (в 2—5 раз) электро-

литов в поте у больных МВ. Метод определения хлоридов в поте был разработан в 1959 г. Гибсоном и Куком и до сих пор является “золотым стандартом” прижизненной диагностики МВ [2].

Положительным (подтверждающим диагноз МВ) потовый тест считается, если хлор в поте превышает 60 ммоль/л. Существует пограничная зона от 40 до 60 ммоль/л. При таких значениях потового теста необходимо учитывать клиническую картину заболевания, дополнительные методы обследования, при возможности генетическое обследование ребенка для достоверности диагноза. Отрицательным считается потовый тест с хлоридами менее 40 ммоль/л. Следует помнить также, что существуют ложноотрицательный и ложноположительный потовые тесты. Так, ложноотрицательные результаты потовый тест может дать у детей больных МВ с наличием безбелковых отеков, по ликвидации которых тест становится положительным, а также при лечении антибиотиком *Cloxacillin*. Ложноположительные результаты можно получить у больных со следующими состояниями [3]:

1. Не леченная надпочечниковая недостаточность.
2. Эктодермальная дисплазия.
3. Нефрогенный несахарный диабет.
4. Гипотиреоз.
5. Резко выраженная гипотрофия (кахексия).
6. Мукополисахаридоз.
7. Фукозидоз.
8. Семейный холестаза.
9. Гликогеноз 2-го типа.
10. Псевдогипоальдостеронизм.
11. Аденогенитальный синдром.
12. Хронический панкреатит.
13. ВИЧ-инфекция.
14. Дефицит глюкозо-6-фосфатазы.
15. Синдром Кляйнфельтера.
16. Семейный гипопаратиреоз.
17. Синдром Мауриака.
18. Нервная анорексия.
19. Атопический дерматит.
20. Гипогаммаглобулинемия.
21. Целиакия.

Определяя хлориды пота методом Гибсона–Кука, необходимо соблюдать следующие условия [4]:

- тест должен проводиться в лаборатории специально обученным персоналом;
- потовый тест необходимо проводить 3 раза;
- навеска пота должна быть не менее 100 мг;
- у взрослых и подростков часто наблюдаются повышенные значения хлоридов пота, в связи с чем необходимо проводить провокационный потовый тест с введением глюкокортикоидов.

Несмотря на свою специфичность, метод Гибсона–Кука является длительным, трудоемким и зависит от опыта проводящего его человека. В связи с этим постоянно ведутся разработки аппаратов, которые позволили бы унифицировать методику, сократить время проведения теста и уменьшить количество пота,

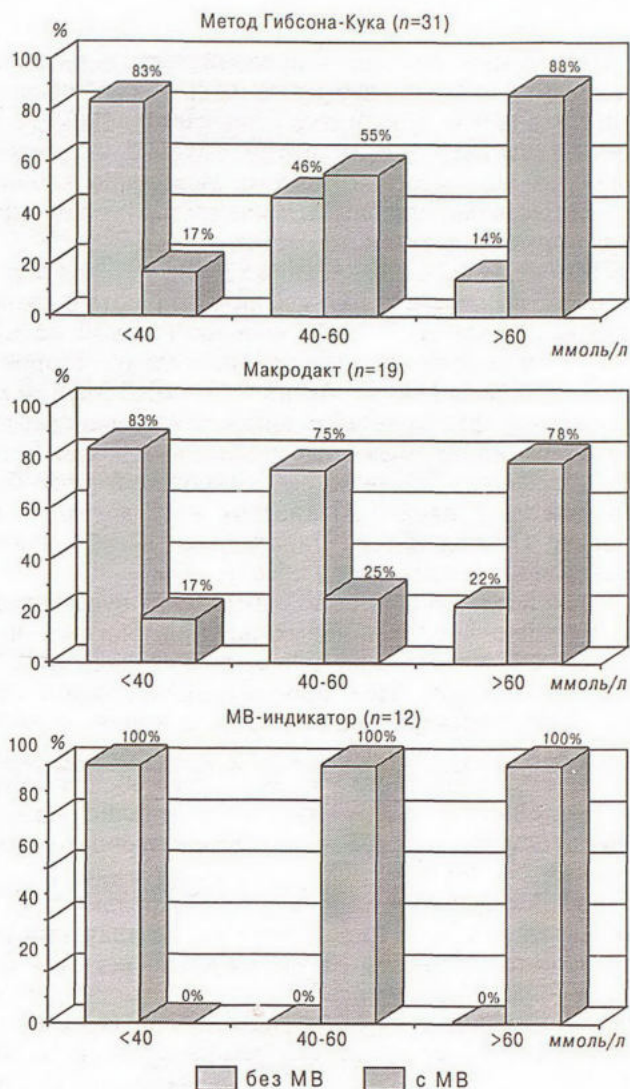


Рис. Сравнительная частота совпадений результатов потового теста и диагноза муковисцидоза при различных методах исследования.

необходимое для постановки диагноза. В середине 80-х годов в практику были внедрены аппараты Макродакт и CF-индикатор американских фирм “Вескор” и “Скандифарм” для скрининг-диагностики МВ.

Макродакт включает в себя аппарат для ионофореза, который работает от двух батарей по 9 Вт каждая; 2 электрода, накладываемые на предплечье; комплект пилотелевых дисков; коллектор-манжета для сбора пота, которая плотно прикладывается на место ионофореза, пот через отверстие, находящееся на нижней поверхности манжеты, собирается по спирали в капилляр. Он в свою очередь переносится на аппарат-анализатор, в котором заключен электрод, определяющий концентрацию хлоридов пота.

CF-индикатор представляет собой аппарат для ионофореза, на который накладываются 2 диска, один из которых пропитан пилокарпином, другой — сульфатом натрия и непосредственно индикатор для анализа пота (см.рис.). Тест считается законченным, когда половина полоски индикатора поменяет свой цвет с белого на коричневый. О самом результате судят по

центральной его части, где появляется белое пятно. Отрицательным считается потовый тест, если пятно не выходит за пределы периметра индикаторной области; сомнительным — если пятно совпадает с периметром; положительным — если пятно выходит за пределы периметра индикаторной области. Измерение хлоридов пота с помощью аппарата *CF*-индикатор — это скрининг, полуколичественный метод.

В основе любого из описанных выше методов лежат 3 этапа: стимуляция потоотделения, сбор пота и анализ потовой жидкости. В свою очередь каждый из них имеет свои положительные и отрицательные стороны.

В Российском центре МВ на базе РДКБ МЗ РФ мы обследовали группу детей с направляющим диагнозом муковисцидоза по 3 вышеизложенным методикам. Всего был обследован 31 ребенок: 19 потовый тест был проведен на аппарате Макродакт и 12 детям — на аппарате *CF*-индикатор. Параллельно всем больным проводился потовый тест *Гибсона-Кука*.

Целью исследования было определение чувствительности и специфичности новых скринингдиагностических методов в сравнении с “золотым стандартом”.

Метод *Гибсона-Кука* проводился 31 ребенку (см. рис.) При подтверждении диагноза муковисцидоза учитывались: клиническая картина заболевания, результаты потового теста и генетическое обследование ребенка. Однако в 6,4% случаев встречались ложноположительные и в 3,2% — ложноотрицательные значения потового теста.

При исследовании на аппарате Макродакт ложноположительные и ложноотрицательные значения потового теста составили 10,5 и 5,2% соответственно.

И наконец, при проведении потового теста на аппарате *CF*-индикатор нами не выявлено ни ложноположительных, ни ложноотрицательных значений, что характеризует его как высокочувствительный метод.

Таким образом, при использовании вышеописанных методов определения хлоридов пота могут встречаться пограничные значения (35,5% по *Гибсону-Куку*; 21% при использовании Макродакта; 8,5% при использовании *CF*-индикатора), а также в небольшом проценте случаев как ложноположительные, так и ложноотрицательные значения хлоридов пота. В связи с этим возникает необходимость в дополнительных, более чувствительных диагностических тестах. Одним из таких тестов является измерение трансэпителиальной разности электрических потенциалов (РП), который был разработан в 1995 г. [5].

Респираторный эпителий при МВ является критическим местом, где реализуются нарушения ионного транспорта. Упруговязкие свойства бронхиального секрета в просвете респираторного тракта регулируются двумя противоположными процессами: секрецией и адсорбцией. Отсутствие или снижение цАМФ — зависимой хлорной секреции и усиление адсорбции ионов Na^+ респираторным эпителием приводят к изменению электролитного состава секрета, что в свою очередь ведет к дегидратации и сгущению секрета, изменению мукоцилиарного клиренса, инфицированию дыхательных путей, прогрессирующему снижению вен-

тиляционной функции легких из-за рецидивирующего бронхита и/или пневмонических эпизодов [6].

Секреция Cl^- и гиперабсорбция Na^+ являются непосредственно-обусловленными электрогенными процессами. Вследствие в них образуется разность РП, которую нетрудно измерить, а по ней можно судить о нарушениях биоэлектрогенеза в респираторном эпителии при МВ [6]. Было показано, что в норме пределы РП колеблются от -5 до -40 мВ; у больных МВ эти пределы составляют от -40 до -90 мВ.

Суть этого метода состоит в измерении разности потенциалов между электродами, один из которых располагается на поверхности слизистой оболочки носа, а второй — на предплечье в катетере, непосредственно введенном под кожу.

Нами было обследовано 11 человек, из которых у 6 потовый тест был отрицательным, у 1 — положительным и у 6 человек хлориды пота имели пограничные значения, что затрудняло верификацию диагноза на начальном этапе из-за наличия у этих больных специфических клинических симптомов МВ. Диагноз муковисцидоза был подтвержден у 2 больных (хлориды пота 52,2 и 47,8 ммоль/л), у которых значения РП составили -75 , -90 мВ соответственно; у других больных значения были значительно выше: от -5 до -28 мВ.

При измерении разности назальных потенциалов большое значение уделялось правильной методике измерения. Так, записывалось стабильное, максимальное значение РП, повторяемый результат из правой и левой половин носа. Больные отбирались на момент измерения без признаков ОРВИ и травм носовой полости. Результаты измерений не зависели от проводимой на момент исследования терапии.

Измерение разности назальных потенциалов отражает основной дефект МВ и, на наш взгляд, является дополнительным информативным методом диагностики МВ. Однако следует отметить некоторые трудности при выполнении исследования у детей до 6—7 лет и легко возбудимых детей старше 6 лет. Во-первых, это продвижение кончика электрода внутри носовой полости, что вызывает рефлекс чихания, слезотечения; во-вторых, постановка подкожного катетера. И наконец, такие состояния, как полипы, ОРВИ, значительно изменяют значения РП, что нельзя не учитывать при анализе результатов исследования.

На основании проведенной работы можно сделать следующие выводы:

1. Потовый тест остается основным при прижизненной диагностики МВ, при этом “золотым стандартом” остается классический метод *Гибсона-Кука*.
2. Аппараты (Макродакт, *CF*-индикатор) удобны для диагностики МВ, особенно в условиях амбулаторной практики для скрининга МВ.
3. Метод измерения РП может быть использован в качестве дополнительного информативного теста для диагностики МВ у детей старше 6—7 лет и взрослых больных.
4. При наличии характерных клинических симптомов МВ и получении сомнительных или отрица-

тельных результатов потового теста, особенно у детей 1-го года жизни, необходимо динамическое наблюдение за ребенком с проведением генетического обследования и определения хлоридов пота в динамике. У детей старше 6—7 лет возможно использование метода измерения разности назальных потенциалов для подтверждения или исключения диагноза МВ.

Таким образом, диагноз МВ ставится при наличии:

- одного из характерных клинических симптомов,
- случаев МВ в семье,
- положительного неонатального скрининга по иммунореактивному трипсину [7],
- повышенной концентрации хлоридов пота (>60 ммоль/л),
- двух идентифицированных мутаций МВ,
- значений разности назальных потенциалов в пределах от -40 до -90 мВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные вопросы муковисцидоза в России на современном этапе. М.; 1998.
2. Рачинский С.В., Капранов Н.И. Муковисцидоз. М.; 1995.
3. Rosenstein B.J., Cutting G.R. Cystic Fibrosis Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. J. Pediatr. 1998; 132: 589—595.
4. Littewood J.M. The sweat test. Arch. Dis. Child. 1986; 61: 1041—1043.
5. Knowles M.R. et al. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. Hum. Gene Ther. 1995; 6: 445—455.
6. Муткина Е.Н., Гембицкая Т.Е., Фокина А.А. и др. Измерение разности назальных потенциалов — новый информативный тест для диагностики муковисцидоза. Пульмонология 1999; 3: 48—51.
7. Littewood J.M. Neonatal cystic fibrosis screening. In: Proceedings of the 22-th European international conference on cystic fibrosis. Caen: Presses Universitaires de Caen; 1999. 309—324.

Поступила 26.06.01

Юбилей

К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Н.И.КАПРАНОВА

На стыке тысячелетий свой 60-летний юбилей отмечает Николай Иванович Капранов — высококвалифицированный педиатр, детский пульмонолог, крупный ученый, признанный не только в России, СНГ, но и в Западной Европе и Северной Америке как уникальный специалист по проблемам муковисцидоза.

Николай Иванович Капранов родился 5 января 1941 г. в городе Моршанске Тамбовской обл. В 1964 г. окончил педиатрический факультет II Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова. После окончания института, с 1964 по 1967 г., работая в Усть-Алданском районе Якутской АССР районным педиатром, добился снижения детской смертности в 2 раза. В 1967 г. поступил в аспирантуру Научно-исследовательского института педиатрии Академии медицинских наук СССР. В 1970 г. защитил кандидатскую диссертацию, которая была отмечена Академией медицинских наук премией М.С.Маслова, а в 1987 г. успешно защитил докторскую диссертацию по проблемам муковисцидоза. Во время работы в пульмонологическом отделении НИИ педиатрии с 1976 по 1989 г. был включен в состав бригады консультантов Санавиации при МЗ СССР и неоднократно выезжал в качестве детского пульмонолога для оказания помощи в разные города России и союзных республик (Грузия, Азербайджан, Киргизия, Таджикистан, Казахстан).

По заданию МЗ СССР Н.И.Капранов работал педиатром в Сомали (1975—1977 гг.), Алжире (1980—1982 гг.), где показал высокую квалификацию и профессионализм.

