

Е.Н.Миткина, Т.Е.Гембицкая, А.А.Фокина, Е.А.Куприна, А.В.Орлов, П.Б.Глазков

## ИЗМЕРЕНИЕ РАЗНОСТИ НАЗАЛЬНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ — НОВЫЙ ИНФОРМАТИВНЫЙ ТЕСТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ,  
Детская городская больница Святой Ольги, Государственный Центр пренатальной диагностики муковисцидоза, Институт акушерства и гинекологии, г.Санкт-Петербург

### MEASURING OF THE NASAL POTENTIAL DIFFERENCE IS A NEW INFORMATIVE DIAGNOSTIC TEST IN CYSTIC FIBROSIS

E.N.Mitkina, T.E.Guembitskaya, A.A.Fokina, E.A.Kuprina, A.V.Orlov, P.B.Glazkov

#### Summary

An attempt was undertaken to evaluate peculiarities of biophysical phenotype of the basic cystic fibrosis (CF) defect in 21 cystic fibrosis patients from 5 to 41 years old. CF patients have demonstrated markedly more negative potential difference (NPD) across nasal epithelium than 15 patients of non-CF control group. The mean NPD of CF patients was  $44.7 \pm 2.2$  mV (range -32.5 to -68.9 mV), in the control group it was  $17.2 \pm 1.8$  mV. The method of the nasal PD measuring is acceptable and rapidly performed and may provide an additional tool for CF diagnosing.

#### Резюме

Была предпринята попытка оценить особенности биофизического фенотипа основного дефекта муковисцидоза у 21 больного в возрасте от 5 лет до 41 года. У лиц, страдающих муковисцидозом, были получены более выраженные отрицательные величины разности назальных потенциалов (*nasal Potential Difference* — NPD), чем у больных, страдающих хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) контрольной группы. Средние значения NPD в группе больных муковисцидозом составили  $-44,7 \pm 2,2$  мВ (от  $-32,5$  мВ до  $-68,9$  мВ), в контрольной группе  $-17,2 \pm 1,8$  мВ (от  $-6,8$  мВ до  $-30,2$  мВ). Метод измерения NPD является легко и быстро выполнимым, может быть рекомендован в качестве дополнительного теста для диагностики муковисцидоза.

Муковисцидоз — самое распространенное тяжелое моногенное наследственное заболевание человека, патофизиологически характеризующееся нарушением ионного транспорта в эпителии экзокринных желез. Причиной этих нарушений являются мутации гена муковисцидоза (МВ), ответственные за изменения структуры и функции трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (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 [4,5].

Респираторный эпителий при МВ является критическим местом, где реализуются нарушения ионного транспорта. Упруго-вязкие свойства бронхиального секрета в просвете респираторного тракта регулируются двумя противоположными процессами: секрецией и абсорбцией [7,8,14]. Отсутствие или снижение ц-АМФ-зависимой хлорной секреции и усиление абсорбции ионов  $\text{Na}^+$  респираторным эпителием приводят к изменению электролитного состава секрета, что в свою

очередь ведет к дегидратации и сгущению его, нарушению мукоцилиарного клиренса, рецидивирующему инфицированию дыхательных путей, деструкции бронхов и эластической стромы легких, к прогрессирующему снижению их вентиляционной функции [1,10,11]. (рис.1).

Секреция  $\text{Cl}^-$  и гиперабсорбция  $\text{Na}^+$  являются наследственно-обусловленными электрогенными процессами. Вследствие них образуется разность электрических потенциалов (*Potential Difference* — PD) [7,8], которую нетрудно измерить, а по ней можно судить о нарушениях биоэлектрогенеза в респираторном эпителии при МВ [13,14].

В настоящее время измерение уровня электролитов потовой жидкости ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ) остается одним из основных методов диагностики МВ. Однако не редки случаи, когда содержание хлоридов пота в пределах нормы при выраженных клинических проявлениях МВ [15], что может быть связано с генетическими особенностями российской популяции. Частота мажорной мутации  $\Delta F508$ , обуславливающей тяжелое течение МВ и высокий уровень  $\text{Cl}^-$  пота, составляет 45% в отечественной популяции больных, примерно у 1/3 пациентов

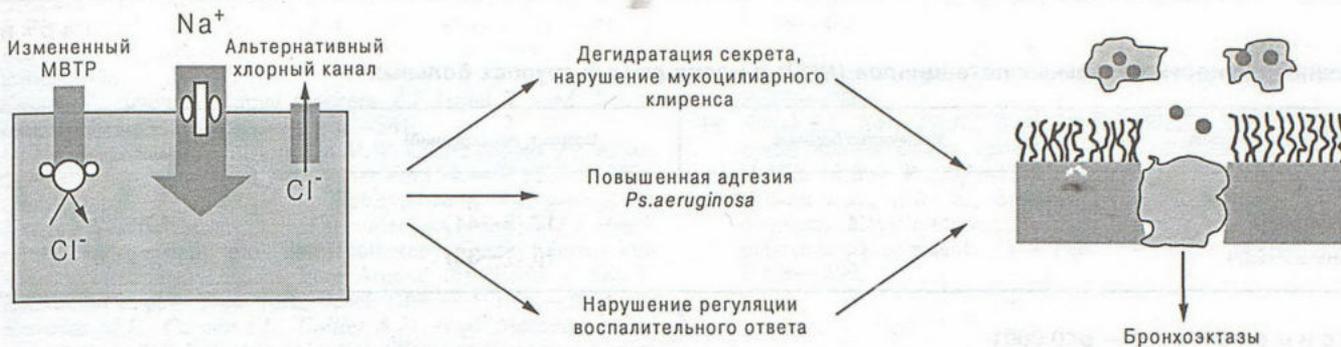


Рис. 1. Возможные механизмы влияния ионных нарушений при муковисцидозе на развитие легочных повреждений (P.B.Davis, 1996).

не удастся уточнить генетический дефект, несмотря на типичное и достаточно тяжелое течение болезни [2,3], в таких случаях электролиты пота обычно умеренно повышены. Поэтому определение биофизического фенотипа у этих больных имеет большое диагностическое значение.

В настоящее время стремительно развиваются новые терапевтические стратегии, направленные на устранение или коррекцию основных дефектов МВ (генная терапия, активация измененного МВТР, G-протеина, альтернативных хлорных каналов с помощью уридинтрифосфата/аденозинтрифосфата — УТФ/АТФ, блокирование натриевых каналов с помощью амилорида и его аналогов и т.д.). Измерение трансэпителиальной разности электрических потенциалов (РД), следовательно, может быть использовано для оценки эффективности такого лечения [6,9,10].

Измерение РД в мировой практике осуществляется, как правило, с поверхности слизистой носа, т.к. измерение непосредственно трахеобронхиального РД сопряжено с рядом трудностей (инвазивная методика, использование местной анестезии, изменяющей истинное значение теста, большое количество инфицированного вязкого секрета, невозможность повторного измерения и т.д.).

Нами было выполнено исследование трансэпителиальной разности потенциалов по методу, описанному в 1981 году Knowels и соавторами [12]. Суть этого метода состоит в измерении разности потенциалов между электродами, один из которых располагается

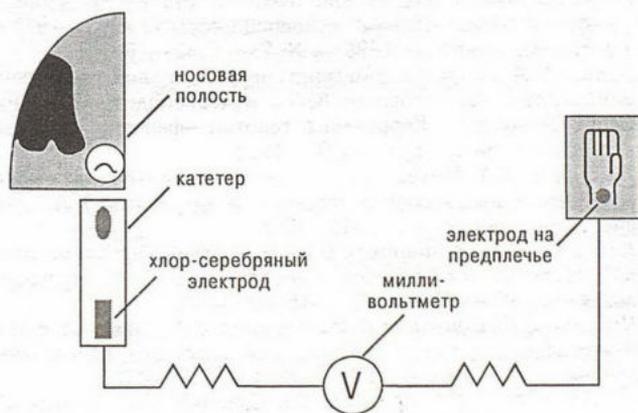


Рис. 2. Блок-схема измерения разности назальных потенциалов.

на поверхности слизистой оболочки носа, а второй — на коже предплечья, предварительно зачищенной с помощью скраба (рис.2).

Обследовано 36 больных, из которых у 21 пациента диагноз муковисцидоза был подтвержден клиническим обследованием, генетическим исследованием и измерением хлоридов потовой жидкости. Контрольную группу (15 человек) составили больные с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (хроническим бронхитом, бронхоэктатической болезнью, бронхиальной астмой, облитерирующим бронхолитом), которые поступали в ГНЦП и Детскую городскую больницу Святой Ольги для дифференциального диагноза. Группу больных МВ составили лица в возрасте от 5 до 41 года (средний возраст 17 лет), из них 11 мужчин (мальчиков) и 10 женщин (девочек). Возраст больных контрольной группы от 7 до 33 лет (средний возраст 18 лет), из них мужчин (мальчиков) было 10, женщин (девочек) 5.

При измерении разности назальных потенциалов большое значение уделялось правильной методике измерения. Так, записывалось стабильное, максимальное значение разности назальных потенциалов (*Nasal Potential Difference* — NPD), повторяемый результат из правой и левой половин носа. Больные отбирались на момент измерения без признаков ОРВИ и травм носовой полости. Величины, полученные из правой и левой половин носа не отличались более чем на 3,6 мВ. Исключение составили единичные случаи, когда в носовой полости определялись полипы или имело место обострение хронического гайморита, что значительно снижало NPD. Результаты измерений не зависели от проводимой на момент исследования терапии (антибактериальная,  $\beta_2$ -агонисты, ингаляционные стероиды, муколитики). Не было зарегистрировано значительной разницы величин NPD в зависимости от пола в обеих группах. Значения NPD у больных МВ составили в среднем  $-44,7 \pm 2,2$  мВ (пределы от  $-32,5$  до  $-68,9$  мВ), в контрольной группе  $-17,2 \pm 1,8$  мВ (пределы от  $-6,8$  до  $-30,2$  мВ),  $p < 0,0001$  (табл.1, рис.3).

Заслуживает внимания факт, что у 6 пациентов из группы больных МВ хлориды пота имели нормальные или пограничные значения (от 24 до 62 ммоль·л<sup>-1</sup>), что затрудняло верификацию диагноза на начальном этапе. Значения NPD у этих больных были сравнимы с "NPD-профилем", характерным для МВ. После выполнения генетического исследования оказалось, что 1

Величины разности назальных потенциалов (NPD) в исследуемых группах больных

Группа	Количество больных	Возраст, лет (средний)	Средние значения разности назальных потенциалов, мВ
Больные МВ	21	17 (5—41)	-44,7±2,2*
Больные ХНЗЛ	15	18 (7—33)	-17,2±1,8*

Примечание. \* —  $p < 0,0001$

больной имел  $\Delta F508$  в гомозиготном состоянии, у 4  $\Delta F508$  в компаунде с  $1366\Delta 5$ ,  $3849+10$  kb C→T и *unknown*, 1 больной имел N1303K в компаунде с  $2143\Delta T$ , т.е. у этих больных генетически было обусловлено более легкое течение болезни, однако разность назальных потенциалов была изменена так же, как у больных типичной клиникой МВ.

В то же время у 3 пациентов из группы больных ХНЗЛ (2 больных с бронхиальной астмой и 1 с односторонними бронхоэктазами) были зарегистрированы повышенные значения хлоридов потовой жидкости ( $66—74$  ммоль·л<sup>-1</sup>), однако значения разности назальных потенциалов у них были низкими (-6,8, -16,2, -22,0 мВ).

Подчеркнем, что в настоящее время измерение хлоридов потовой жидкости остается практически единственным доступным методом диагностики МВ в ряде лечебных учреждений России. Принимая во внимание нередкие случаи нормальных или пограничных значений хлоридов потовой жидкости у больных со среднетяжелой клинической картиной МВ или повышенный хлоридов пота у больных ХНЗЛ, возникает необходимость дополнительных, более чувствительных диагностических тестов.

NPD отражает основной дефект МВ и, по нашим данным, является дополнительным информативным и доступным методом диагностики МВ. Тест является легко выполнимым и не требует дополнительных навыков. Однако следует отметить некоторые трудности при выполнении исследования у детей младше 5 лет

и легко возбудимых детей более старшего возраста. Продвижение кончика катетера вдоль носового хода является безболезненным, но выраженный рефлекс чихания может затруднить запись стабильного результата. Полипы, острая вирусная инфекция, травмы носовой полости значительно снижают значения NPD, что нельзя не учитывать при анализе результатов.

Благодаря этому методу удается исключить спорные вопросы при диагностике МВ в случаях, когда клиническое обследование, повторные измерения хлоридов потовой жидкости и рутинный ДНК-анализ дает разнонаправленные данные. Учитывая генетические особенности российской популяции больных МВ, метод может быть особенно эффективен в подобных ситуациях.

### Выводы

1. Разность назальных потенциалов является прямым отражением генетически обусловленного вследствие изменения структуры и функции МВТР нарушения ионного транспорта при МВ.
2. Величины разности назальных потенциалов у больных МВ достоверно отличаются от таковых у больных, страдающих ХНЗЛ.
3. Метод измерения величин разности назальных потенциалов может быть использован в качестве информативного и доступного теста для диагностики муковисцидоза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Ретроспективный анализ клинического статуса и легочной функции взрослых больных муковисцидозом за 1993—1997 гг. // Пульмонология.— 1998.— № 2.— С.42—46.
2. Бакай М.А. Молекулярно-генетический анализ гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза у больных Санкт-Петербурга. Корреляция генотип—фенотип: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— СПб., 1998.
3. Желенина Л.А. Муковисцидоз у детей (клинико-генетические особенности, инфекционный процесс в легких, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1998.
4. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России // Пульмонология.— 1997.— № 4.— С.7—16.
5. Чучалин А.Г., Воронина Л.М., Кронина Л.А., Самсонова М.В. Муковисцидоз у взрослых: этиология, патогенез, перспективы лечения // Там же.— 1994.— № 3.— С.17—23.
6. Ackerman M.J., Clapham D.E. Ion Channels- basic science and clinic disease // New Engl. J. Med.— 1997.— Vol.336, № 22.— P.1575—1586.

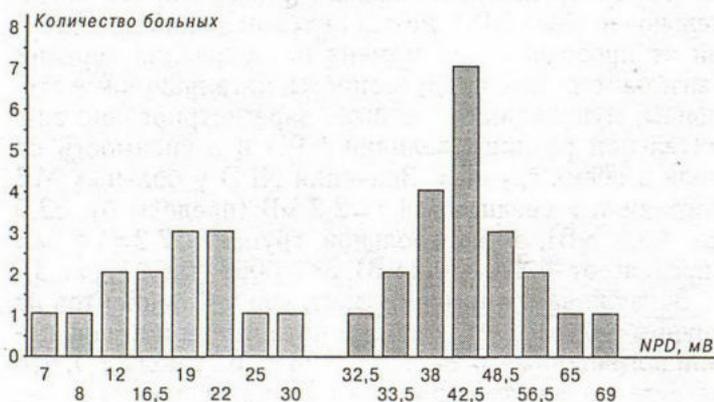


Рис.3. Базальные величины разности назальных потенциалов (NPD).

Левые столбики — больные ХНЗЛ (n=15), правые столбики — больные МВ (n=21).

7. Boucher R.C. Human airway ion transport. Part one // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.150.— P.271—281.
8. Boucher R.C. Human airway ion transport. Part two // Ibid.— P.581—593.
9. Chinet T. Sodium channel blockers // Israel J. med. Sci.— 1996.— Vol.32.— Suppl.— P.S40—S41.
10. Davis P.B., Drumm M., Konstan M.W. Cystic fibrosis // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.154.— P.1229—1256.
11. Guembitskaia T., Jelenina L., Vishnjakova L. The general approach to cystic fibrosis pulmonary infection in Russia // Respiratory Pharmacology and Pharmacotherapy. Cystic Fibrosis Pulmonary Infections: Lessons from Around the World / Eds F. Baumfeind et al.— New York; Basel, 1996.— P.167—173.
12. Knowles M.R., Carson J.L., Collier A.M. et al. Measurement of nasal transepithelial electric potential difference in normal human subjects *in vivo* // Amer. Rev. respir. Dis.— 1981.— Vol.124.— P.484—490.
13. Rosenstein B.J., Cutting G.R. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement // J. Pediat.— 1998.— Vol.132, № 4.— P.589—595.
14. Smith J.J., Karp Ph.H., Welsh M.J. Defective fluid transport by cystic fibrosis airway epithelia // J. clin. Invest.— 1994.— Vol.93, № 3.— P.1307—1311.
15. Wilson D.C., Ellis L., Zielenski J. et al. Uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis: Possible role of *in vivo* nasal potential difference measurements // J. Pediat.— 1998.— Vol.132, № 4.— P.596—599.

Поступила 17.05.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.233-033.4-004-053.8-07

*Н.Ю.Сенкевич, Е.Л.Амелина*

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ: ФАКТЫ И ГИПОТЕЗЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

ADULT CYSTIC FIBROSIS PATIENTS' QUALITY OF LIFE: FACTS AND HYPOTHESES

*N.Yu.Senkevich, E.L.Amelina*

### Summary

With spectacular progress of cystic fibrosis (CF) treatment, a majority of patients come of age and reach adulthood, so the problem has arisen of their social and psychological adaptation to adult community life.

The present study monitors the quality of life (QL) of adult CF patients, compares the obtained results with respective indices of a control group and bronchial asthma (BA) patients, and evaluates the correlation between CF patients' QL and other clinical indices.

Involved in the study were 16 CF patients, five of which were receiving intravenous antibacterial treatment on an outpatient arrangement; 31 BA patients and 31 respondents of the control group. QL was evaluated on a Russian-language version of the questionnaire SF36.

The study revealed a significant QL reduction in the CF group on the following entries: physical activity (PA) ( $p < 0.05$ ), general health (GH) ( $p < 0.001$ ), vitality (V) ( $p < 0.05$ ), and mental health ( $p < 0.001$ ). Female patients' QL was graphically below male in V ( $p < 0.05$ ). Social activity (SA) and mental health were notably higher ( $p < 0.05$ ) with CF outpatients receiving intravenous antibacterial therapy. The intellectual QL of CF patients' labour was directly related to SA ( $r = 0.56$ ,  $p < 0.05$ ). A similar direct correlation was observed between GH and FEV<sub>1</sub> (% predicted) ( $r = 0.51$ ,  $p < 0.05$ ). QL proved to have no correlation to the length of disease and body mass index. All QL indices except pain and PA were notably higher in CF than BA. The results show an adverse impact of CF on adult patients' QL, more pronounced in women than men. Home antibacterial therapy has beneficial social and mental effects. CF has a smaller impact on QL than BA.

### Резюме

Значительные успехи в лечении муковисцидоза (МВ) привели к тому, что в течение последних лет большинство больных МВ достигают совершеннолетия, переходят ко взрослой жизни. В связи с этим возникает вопрос о степени их психосоциальной адаптации к условиям взрослого общества.

Целью данного исследования было определение качества жизни (КЖ) взрослых больных МВ, сравнение полученных результатов с аналогичными показателями в контрольной группе и у больных бронхиальной астмой (БА), а также оценка взаимосвязи показателей КЖ с другими клиническими показателями при МВ.

В исследовании приняли участие 16 больных МВ, 5 из которых получали внутривенную антибактериальную терапию в домашних условиях, 31 больной БА и 31 респондент, составившие контрольную группу. Для оценки КЖ применялась русскоязычная версия общего опросника SF36.