

ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ МУКОВИСЦИДОЗА

Е.А. Сироткин

*Кафедра госпитальной педиатрии (зав. — чл.-корр. АЕ, проф. А.С. Эйберман)
Саратовского государственного медицинского университета*

Муковисцидоз (МВ) — частое мутационное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (трансмембранного регулятора МВ), которое характеризуется поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеет обычно тяжелое течение и прогноз. Частота МВ — 1—8 на 100 тыс. населения [1]. В 1989 г. в 7-й хромосоме был изолирован ген МВ, который отвечает за строение трансмембранного белка МВ. МВТР локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки поджелудочной железы, кишечника, бронхолегочной системы, урогенитального тракта, и является мембранным каналом, регулирующим электролитный (преимущественно хлоридный) транспорт между этими клетками и межклеточной жидкостью [2]. В результате нарушения электролитного транспорта возникают сгущение секретов большинства желез внешней секреции, затруднение их эвакуации и вторичные изменения в органах. Клинически это проявляется хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания (бронхиты, пневмонии с формированием легочного сердца), пищеварения (синдром мальабсорбции, синдром холестаза, хронический гепатит), придаточных пазух носа (синуситы) и т.п. Такие больные нуждаются в постоянном приеме ферментных препаратов поджелудочной железы в больших дозах, антибактериальной терапии, веществах, разжижающих слизь, ежедневном лечебном массаже грудной клетки, ингаляциях. Лечение одного больного муковисцидозом в нашей стране обходится в 7000 долларов в год [1]. Несмотря на то что МВ является моногенным заболеванием, его клинические проявления и

течение достаточно разнообразны, и это нередко затрудняет его диагностику. От правильного же диагноза зависит своевременность адекватного лечения, течение и прогноз болезни. Кроме того, ошибки в постановке диагноза муковисцидоза могут привести к сложным социально-психологическим отношениям в семье, необоснованным материальным затратам со стороны государства.

Цель настоящей работы заключалась в изучении проблемы диагностики муковисцидоза в Саратовской области. Было необходимо провести верификацию диагноза у детей Саратовской области и стоящих на диспансерном учете по поводу муковисцидоза, установить причины гипердиагностики этого заболевания и выявить больных муковисцидозом из группы риска.

Нами были изучены 92 истории болезни детей, находившихся в 1985—1990 гг. в различных стационарах г. Саратова с диагнозом муковисцидоза. При осмотре этих детей в детских поликлиниках г. Саратова и в результате их обследования в стационаре было выяснено, что эта группа больных клинически весьма неоднородна. У некоторых из них диагноз вызывал большие сомнения. Были проведены верификация муковисцидоза молекулярно-генетическим методом и контрольный осмотр с экспертами из Республиканского центра муковисцидоза. В результате у 50 детей этот диагноз был снят.

Для выяснения причин гипердиагностики мы сравнили 2 группы детей. В 1-й группе были больные муковисцидозом, во 2-й — пациенты, у которых этот диагноз был снят (соответственно 35 и 50 человек). Анализировали следующие параметры: частоту смешанной, легочной и кишечной форм заболевания, сроки

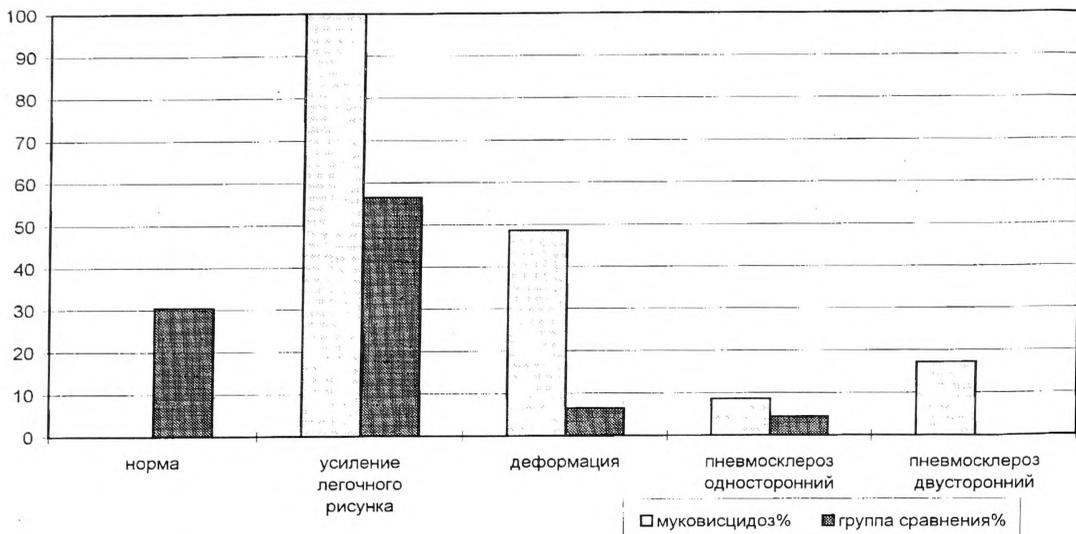


Рис. 1. Рентгенологическая картина легких у детей с установленным и снятым диагнозом муковисцидоза.

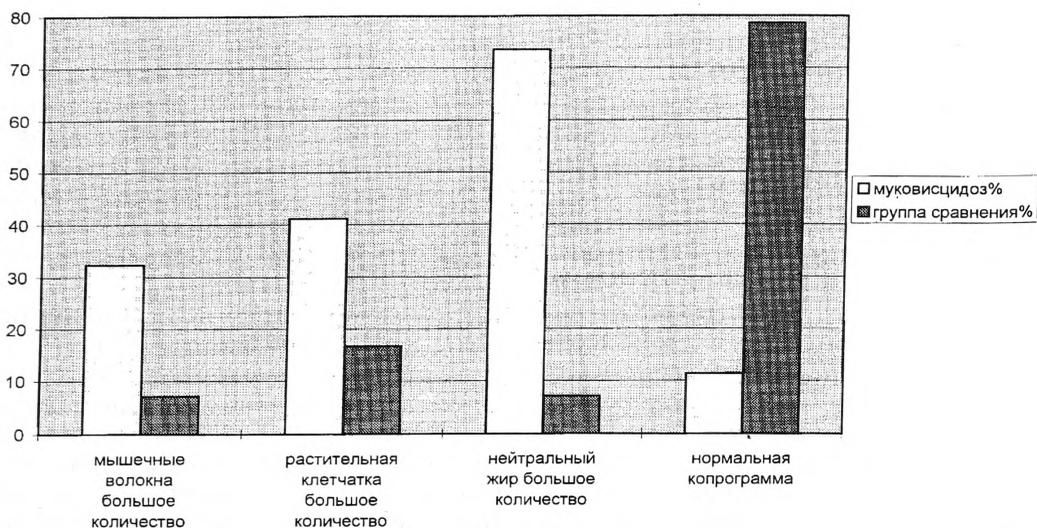


Рис. 2. Характеристика копрограммы у больных с установленным и снятым диагнозом муковисцидоза.

начальных проявлений болезни, возраст детей, которым был поставлен диагноз муковисцидоза, особенности рентгенологической картины легких, копрограммы и УЗИ поджелудочной железы, результаты потового теста.

У 97,2% больных муковисцидозом клинические симптомы заболевания наблюдались в первые 2 года жизни, а в группе детей, у которых диагноз муковисцидоза был снят, у 1/4 пациентов респираторный или (и) кишечный синдромы появились после 3 лет жизни ($P < 0,001$). Уже на первом году жизни

у 57,2% детей 1-й группы диагноз не вызывал сомнений. Во 2-й группе таких детей было только 10% ($P < 0,001$). У больных муковисцидозом преобладала смешанная форма заболевания (85,7%), в сравниваемой же группе такая форма была диагностирована лишь у 1/4 детей ($P < 0,001$). Не было ни одного больного муковисцидозом с нормальной рентгенологической картиной легких (рис. 1; $P < 0,001$). У 100% обследованных выявлено усиление, у 48,6% — деформация легочного рисунка и у 17,1% — двусторонний пневмосклероз.

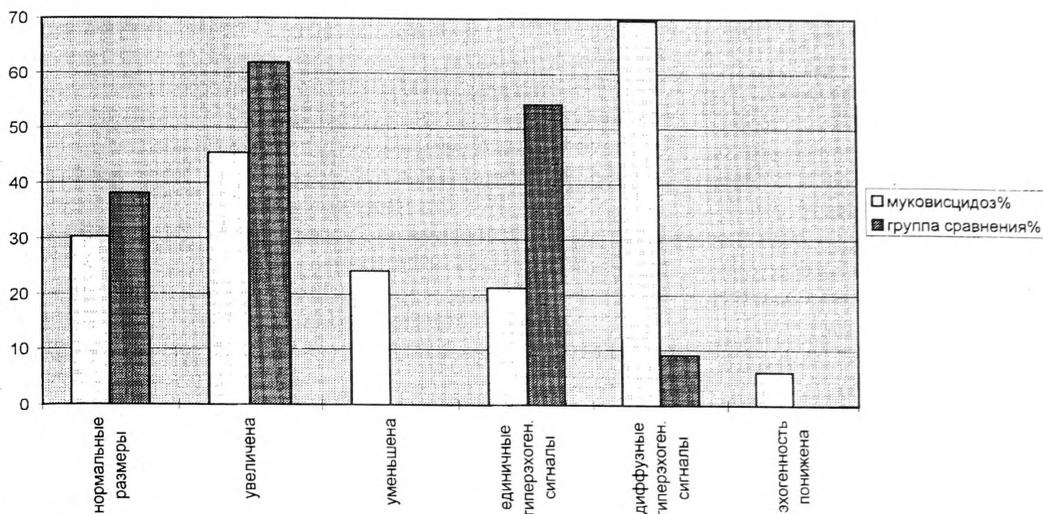


Рис. 3. Ультразвуковая характеристика поджелудочной железы у детей с установленным и снятым диагнозом муковисцидоза.

В группе сравнения больных с двусторонним пневмосклерозом не оказалось ($P < 0,01$).

При микроскопическом исследовании кала (рис. 2) у детей с установленным и снятым диагнозом муковисцидоза обнаружено большое количество мышечных волокон — соответственно у 32,4% и 7,1% ($P < 0,01$), растительной клетчатки — у 41,2% и 16,7% ($P < 0,05$) и нейтрального жира — у 73,5% и 7,1% ($P < 0,001$). У 16% пациентов 2-й группы копрологическое исследование при постановке диагноза вообще не проводилось.

При УЗИ поджелудочной железы (рис. 3) нормальные ее размеры установлены у 30,3% детей 1-й группы и у 38,1% из 2-й ($P > 0,05$), увеличение — соответственно у 45,4% и 61,9% ($P > 0,05$), уменьшение — у 24,2% и 0% ($P < 0,01$), преобладание диффузных гиперэхогенных сигналов — у 69,6% и 9,1% ($P < 0,001$). Необходимо отметить, что УЗИ при постановке диагноза (80-е годы) у большинства пациентов не проводилось, и они были обследованы уже при динамическом наблюдении.

При постановке диагноза хлориды пота были определены лишь однократно у 25% детей 1-й группы и у 70% — во 2-й группе. У большинства больных муковисцидозом (84,8%) содержание хлоридов пота было выше 60,0 ммоль/л и у 15,2% — от 50 до 60 ммоль/л. Среди детей, у которых диагноз муковисцидоза

был снят, таких оказалось соответственно 44% и 12%. Высокое содержание хлоридов пота у пациентов 2-й группы, выявленное хотя и однократно, побудило нас проверить этапы сбора и доставки пота в лабораторию, определение в нем хлоридов путем титрования и фотометрическим методом. Разницы между этими методом не получено. Все ошибки были обнаружены на этапах сбора и доставки (потеря жидкой части), что и привело к “ложноположительным” результатам.

При анализе историй болезни, а также динамическом наблюдении за детьми у них выявлены следующие основные заболевания (перенесенные, а у части имеющиеся и в настоящее время): рецидивирующий бронхит (у 7), бронхиальная астма (у 3), хроническая пневмония (у 4), очаговая пневмония (у 13), коклюш (у 1), сепсис (у 3), вторичный хронический пиелонефрит (у 2), хронический гастроуденит (у 3), синдром мальабсорбции — непереносимость фруктозы и др. (у 6), постинфекционный колит (у 5), хронический панкреатит (у 1), врожденный гепатит (у 1), хронический холецистохолангит (у 1). Таким образом, под диагнозом муковисцидоза “скрывались” самые различные заболевания, на основании которых детей обычно включают в группу риска.

Практически все дети, у которых муковисцидоз был снят, прошли молекулярно-генетическое обследование на

наличие мутации del F 508, показавшее отрицательные результаты. Из 32 больных муковисцидозом мутация del F 508 была обнаружена у 23 (у 10 — в гомозиготном, у 13 — в гетерозиготном состоянии) и у 9 больных (обе неизвестные мутации). Итого мутация del F 508 выявлена в 51,6% хромосом у больных муковисцидозом. У 3 умерших детей диагноз муковисцидоза был поставлен патологоанатомом.

Гипердиагностика данного заболевания была вызвана недостаточным знанием врачами особенностей клиники и течения муковисцидоза. Отсутствие без должного лечения клинической картины заболевания и (или) прогрессирования процесса не заставило врачей усомниться в правомерности поставленного диагноза. Часто неправильно трактовались результаты параклинического обследования или вообще не проводились рентгенологическое и копрологическое исследования. Неправильная методика сбора потовой жидкости, в результате которой ее концентрация к моменту проведения биохимического анализа значительно увеличивалась, также приводила к ложноположительным результатам.

Таким образом, для постановки диагноза муковисцидоза кроме типичных клинических данных (сочетание, как правило, респираторного и кишечного синдромов, неуклонно прогрессирующих при отсутствии целенаправленного лечения) необходимо учитывать и параклинические показатели, в том числе при динамическом наблюдении — эмфизему, усиление легочного рисунка и, особенно, диффузный пневмосклероз при рентгенологическом исследовании, наличие нейтрального жира в кале с эффектом от заместительной терапии, уменьшение размеров поджелудочной железы, диффузное усиление ее эхоплотности при УЗИ. Верифицирующим тестом для постановки диагноза остается неоднократно положительная (более 60,0 ммоль/л) потовая проба, так как отрицательные результаты молекулярно-генетического исследования не исключают наличия заболевания. Последнее объясняется большим количеством (найденно уже более 700) мутаций гена муковисцидоза. В нашей стране идентифицируют 10—15 мутаций.

Для выявления больных муковисцидозом в поликлиниках и стационарах г. Саратова были осмотрены около 500 детей из групп риска (с хроническим или рецидивирующим респираторным и кишечным синдромами, гипотрофией и т.п.). Из них более чем у 300 человек был проведен потовый тест. Муковисцидоз диагностирован у 6 детей в возрасте 7—11 лет. Основными причинами гиподиагностики были недостаточная осведомленность врачей как поликлинического профиля, так и стационаров об этом заболевании и, как следствие, отсутствие у них настороженности в отношении возможного его наличия у детей.

Достаточный уровень знаний об особенностях этого заболевания позволил уменьшить частоту гипо- и гипердиагностики, соответственно исключить моральную травму, получаемую родителями при постановке ошибочного диагноза муковисцидоза, существенно сократить необоснованные материальные расходы со стороны органов здравоохранения и социального обеспечения. Своевременно поставленный диагноз и адекватное лечение улучшат качество и продолжительность жизни больных муковисцидозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И. //Росс. вестн. перинатол. и педиатр. — 1997. — № 2. — С. 16—23.
2. Anderson M., Gregory R., Thompson S. et al. // Science. — 1991. — Vol. 253. — P. 202—205.

Поступила 23.06.98.

ERRORS IN THE DIAGNOSIS OF MUCOVISCIDOSIS

E.A. Sirotkin

Summary

Mucoviscidosis was diagnosed in 92 children in various hospitals of Saratov and in 50 of them this diagnosis proved to be wrong. Diagnostic errors more often take place because of deficient knowledge of diagnosis peculiarities, clinical picture and mucoviscidosis course. It is established that to diagnose mucoviscidosis it is necessary to take into account not only typical clinical data (combination of respiratory and enteric syndromes) but paraclinical indices including in dynamic observation (emphysema, strengthening of pulmonary picture, especially diffuse pneumosclerosis in X-ray examination, the presence of neutral fat in stool, decrease of pancreas sizes). Verification tests for the diagnosis are: repeatedly positive sweat test as well as detection of one or other mutation in mucoviscidosis gene.