



# Муковисцидоз в

# клинических примерах

диагностика и особенности в педиатрической практике

Никонова В.С.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

г.Пятигорск 11 сентября 2015г

# Cystic Fibrosis



One size  
doesn't fit all

Ivacaftor, Orkambi,  
personalised medicine? Your  
genotype matters!



# Алгоритм диагностики в РФ

BOX 1. Screening protocols for cystic fibrosis

Protocol	Action after elevated IRT* on 1 <sup>st</sup> specimen	Result of DNA assay on 1 <sup>st</sup> specimen	Action	Result of repeat DNA assay on 1 <sup>st</sup> specimen	Action	Result of IRT assay on 2 <sup>nd</sup> specimen	Action
IRT-repeat IRT	Test 2 <sup>nd</sup> specimen for IRT					Exceeds cutoff	Refer to sweat test
IRT-DNA ( $\Delta$ F508)	DNA assay for $\Delta$ F508 alleles	1-2 mutations detected	Refer to sweat test				
		No mutation detected				Exceeds cutoff	Refer to sweat test
IRT-DNA (multiple mutations)	DNA assay for multiple mutations	1-2 mutations detected	Refer to sweat test				
IRT-DNA ( $\Delta$ F508, multiple mutations)	DNA assay for $\Delta$ F508 alleles	2 mutations detected	Refer to sweat test or treatment	2 mutations detected	Refer to sweat test or treatment		
		1 mutation detected	DNA assay for multiple mutations	1 mutation detected	Inconclusive result reported		

\* Immunoreactive trypsinogen.



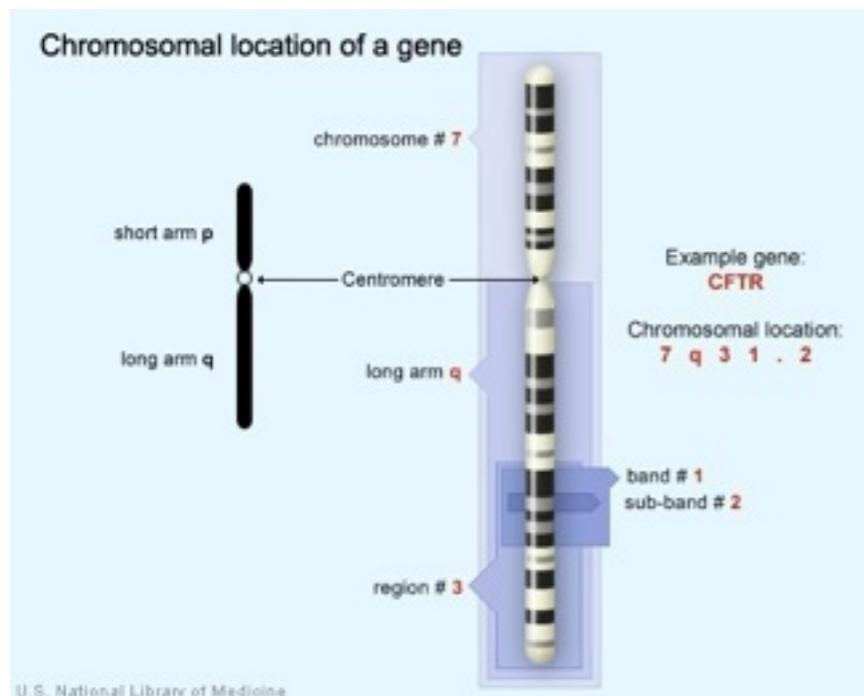
**ИРТ I** → **ИРТ II** → **ПОТОВЫЙ ТЕСТ** → **ДНК**

(в роддоме)  
> 70 нг/мл

(21-28 день)  
> 40 нг/мл

сомнительный/  
положительный

# Постановка диагноза «муковисцидоз» по программе неонатального скрининга



1-Положительный скрининг

2-Положительная потовая проба\*

Наличие 1 мутации в гене *CFTR* или  
отсутствие таковых при ДНК-  
диагностике **НЕ** исключает диагноз  
муковисцидоза!



# Возможные ошибки диагностики МВ

## Нарушение сроков соблюдения скрининга

ИРТ1- в роддоме на 3-4 сутки - доношенные

ИРТ2 на 7 сутки - недоношенные

## *Клинический пример*

Девочка В., 2008г - доношенная, в роддоме скрининг не проведен.

Взят скрининг по месту жительства на 8 сутки жизни

Кишечный синдром с рождения

Низкая прибавка массы тела

Обструктивный бронхит в возрасте 6 мес

Диагноз в возрасте 9 мес

Хлориды пота на аппарате Нанодакт - 120 ммоль/л

ДНК диагностика- компаунд-гетерозигота F508del/CFTR del2,3(21kb)

В настоящее время - нутритивный статус удовлетворительный, ОФВ<sub>1</sub> - 102%

флора - S.aureus, обострения БЛП редкие (не более 1-2 р/год)



# Неправильная интерпретация результатов скрининга

Одна из наиболее частых причин гиподиагностики

Скрининг положительный

Потовая проба положительная или пограничные значения

ДНК диагностика - мутаций не обнаружено

## *Клинический пример*

Девочка В.Н., 2012гр, ИРТ1-**101,62** нг/мг, ИРТ2-**67,56** нг/мг

Потовая проба на аппарате Нанодакт - 75ммоль/л (пограничная)

ДНК-диагностика: F508del/-

Клиническая картина отсутствует

Диагноз сняли, под наблюдение не оставили

**В возрасте 2 мес**

**УЗИ** - Диффузные изменения в структуре печени, увеличение правой доли печени 70 x 32мм

**Копрология**- нейтральный жир отсутствует

**Биохимия крови** - АЛТ- 46 Ед/л, ЩФ- 887 Ед/л

### **Консультация в Московском Центре МВ**

Повторная потовая проба на аппарате Нанодакт- 85ммоль/л

ДНК- Компаунд - гетерозигота по F508del/L138ins

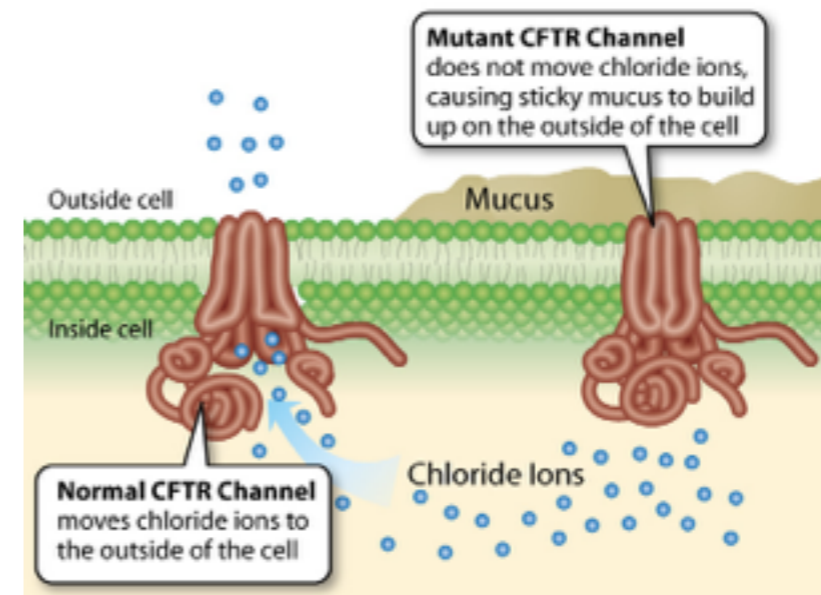
Панкреатическая эластаза >500мкг/г

Диагноз: муковисцидоз

**В 3 месяца** - синдром псевдо-Барттера  
Гипокалиемия до 2,3 Ммоль/л



# Ложноотрицательный потовый тест



Мальчик М.Д, 2007гр

**Неонатальный скрининг** - ИРТ1-**204** нг/мг, ИРТ2-**167**нг/мг

Потовая проба по Гибсону-Куку - 15,6 ммоль/л

С рождения - частый жирный стул, плохая прибавка в весе, частые обострения БЛП с обструктивным синдромом

УЗИ – диффузные изменения в печени, поджелудочной железе

**Потовая проба на аппарате Нанодакт** в 2 года - 142ммоль/л,

**Панкреатическая эластаза** - менее 15мкг/г

**ДНК** - F 508del/F508del

**Посев мокроты** - Staph.aureus  $10^8$  Pseudomonas aeruginosa  $10^8$



# Синдром псевдо-Бартера

Девочка З.М., 2014гр

**Неонатальный скрининг отрицательный**

## В возрасте 3 мес

отказ от еды, потеря массы тела, вялость, сонливость, рвота, кашель

Гипокалиемия до 2,5 ммоль/л

Диагноз - ОРВИ с кишечным синдромом

*состояния рецидивировали*

## В возрасте 6 мес

Гипотрофия (вес - 3980гр) гипокалиемия до 1,3!!!!!!! ммоль/л

**Потовая проба** - 77 ммоль/л (Нанодакт)

**ДНК- диагностика** - R347P/3849+10kb>T

**Панкреатическая эластаза** - 189 мкг/г

# Синдром псевдо-Бартера

Девочка З.У., 2012гр

**Неонатальный скрининг** ИРТ<sub>1</sub>-97 ИРТ<sub>2</sub>-104 нг/мл

**Потовая проба** - 68 ммоль/л (Нанодакт)

**ДНК-диагностика** - Гомозигота по F508del

**Копрология** - нейтральный жир значительно

**Панкреатическая эластаза** - менее 15мкг/г



## В возрасте 4 месяцев

Потеря массы тела, снижение аппетита, отказ от еды, срыгивания

Крик слабый, вялая, адинамичная. Вес 2950гр.

Кожа обезвожена, бледная, выражена сухость

Тоны сердца приглушенные

**Калий сыворотки крови** - **1,9** ммоль/л

# Состояния, требующие наблюдения

Необходимо провести секвенирование гена CFTR

Мальчик Г.Д., 2009 гр

Неонатальный скрининг ИРТ<sub>1</sub>-119 нг/мл ИРТ<sub>2</sub>-109 нг/мл

Потовая проба Хлориды пота - 38/26/55 ммоль/л

ДНК-диагностика Компаунд-гетерозигота F508del/-

Посев из зева MRSA

УЗИ органов брюшной полости диффузные изменения

поджелудочной железы

Панкреатическая эластаза - 572 мкг/г

Родители отказались от наблюдения

Мальчик Н.Я., 2004 гр

Неонатальный скрининг не проводился

Потовая проба Хлориды пота - 37/34 ммоль/л

(но, однократно на высоте лихорадки - 83 ммоль/л по Гибсону-Куку)

ДНК-диагностика Компаунд-гетерозигота F508del/-

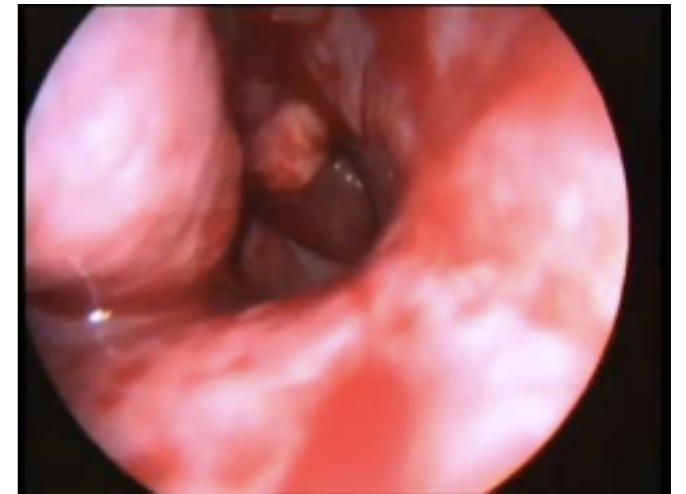
Посев из зева S.aureus

Панкреатическая эластаза - более 500 мкг/г

**КТ органов грудной клетки** Утолщение стенок бронхов, плевропульмональные спайки в проекции верхней доли правого легкого.

**КТ пазух носа** КТ-признаки кистозного полипоза (кисты верхнечелюстных пазух)

БА atopическая форма, среднетяжелое течение



# Цирроз печени

## Диагноз муковисцидоз поставлен в 11 лет

Мальчик К.А., 2000 гр

Неонатальный скрининг не проводился

Потовая проба Хлориды пота в 1 год - 23,5 ммоль/л (Гибсон-Кук)

в 11 лет- 123 ммоль/л (Нанодакт)

ДНК- диагностика Компаунд-гетерозигота F508del/**R553X**

Панкреатическая эластаза - меньше 15 мкг/г

**КТ органов грудной клетки** Цилиндрические бронхоэктазы,

мукоцеле на уровне S3 правого легкого

**УЗИ брюшной полости** Диффузные изменения поджелудочной железы и печени. Фиброз печени. Гипоплазия желчного пузыря.

Уменьшение размеров почек (сморщивание почек?)



**2 месяца** - ВУИ микоплазменной этиологии с поражением печени, ЦНС, легких (двухсторонняя пневмония), гипотрофия 1 степени, дисбактериоз кишечника, ПЭП.

**5 мес** постоянный влажный кашель, консультирован в ДГКБ № 19 г. Санкт-Петербурга диагноз-очаговая 2-х сторонняя микоплазменная бронхопневмония, гипотрофия 1 ст, дисбактериоз кишечника.

**10 мес** острый бронхит, амбулаторное лечение

**1 год** - стационарное лечение эшерихиоза, ДЖВП.

Потовая проба - хлориды пота 23,5 ммоль/л.

**1г 2мес** ДГКБ №1 г. Санкт-Петербурга - Цитомегаловирусная инфекция с преимущественным поражением поджелудочной железы, синдром мальабсорбции. Потовая проба - 15ммоль/л (Гибсон-Кук)

**3 года** ДГКБ №13 им.Н.Ф.Филатова (отделение гастроэнтерологии) -  
диагноз недостаточность поджелуд.железы, дисфункция сфинктера  
Одди

**9 лет** В ДГКБ №2 св.Владимира - диффузные изменения паренхимы  
печени, грубые структурные изменения желч.пузыря. Муковисцидоз?  
Врожденный фиброз печени?

**10 лет** перенес острую правостороннюю пневмонию

**11 лет** постоянный кашель, с большим количеством мокроты, цирроз  
печени, синдром мальабсорбции Вес = 23,5 кг, рост = 127см.

Направлен в Московский Центр муковисцидоза  
Диагноз - МУКОВИСЦИДОЗ

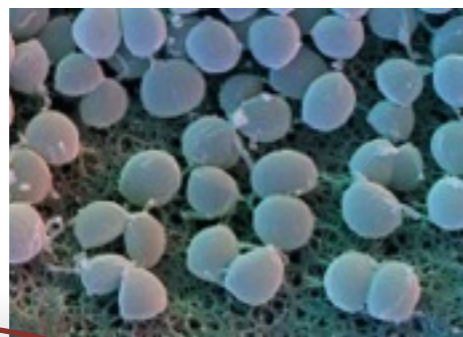
*Цирроз печени в детском возрасте- показание для потового теста*

# Для больных МВ, как правило, характерно обнаружение при микробиологическом исследовании мокроты ассоциаций микроорганизмов

*H. influenzae*



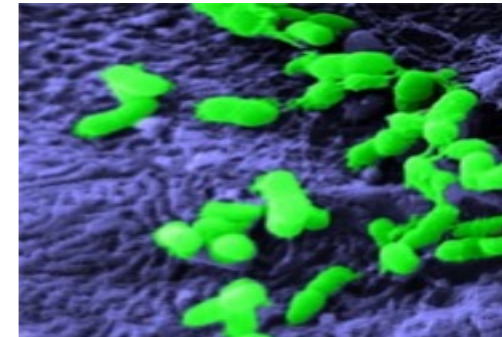
*S. aureus*



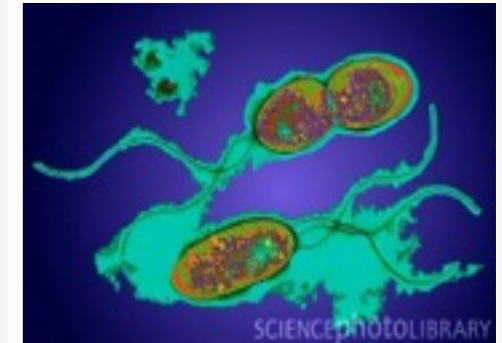
*P. aeruginosa*



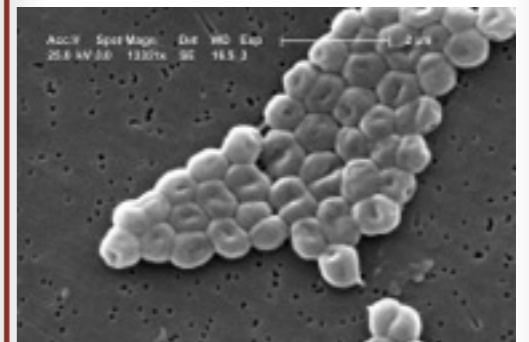
*B. cereacia*



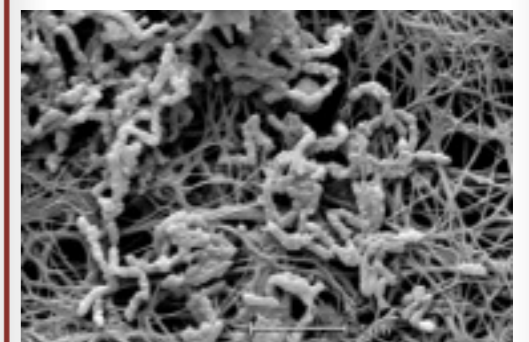
Грамотрицательная НФ микрофлора



*Stenotrophomonas maltoph.*

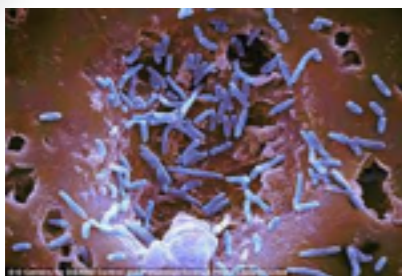


*Acinetobacter\_baumannii*

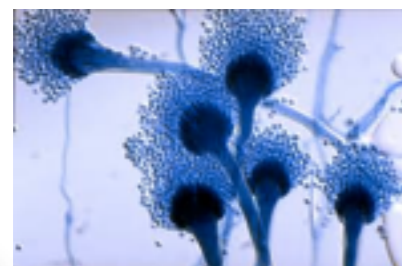
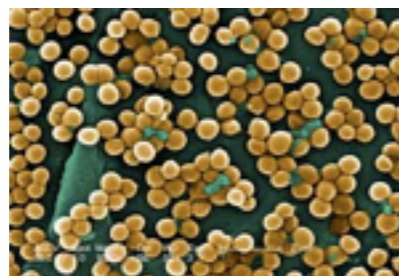


*Achromobacter xylosoxidans*

non tuberculosis mycobacterium



MRSA



*Aspergillus fumigatus*





Мальчик Г.А., 2001 гр

ДНК- диагностика Гомозигота F 508 del

Наблюдается в центре Мв с 2009г

Нутритивный статус ребенка удовлетворительный

**Положительные пробы Манту**

Поступил под наблюдение с хронической синегнойной инфекцией

ОФВ1- 102% ФЖЕЛ- 93%

С марта 2010 года по август 2011 года *P.aeruginosa* не высевал

ОФВ1-91% ФЖЕЛ- 90% ОРЗ, обострения БЛП 1-2 раза в год

2012г - интермиттирующий высев *P.aeruginosa*

Ингаляции Тоби подхалер, сумамед каждый 3 день



Год	ОФВ1	ФЖЕЛ
2009	102	93
2010	-	-
2011	91	90
2012	97	92
2013	94	97
2014	83	82
Январь 2015	80	86

В апреле 2014г - M.abscesus

Проходили обследование в Израиле, от специфической терапии специалисты "Assaf Harofen" Medical center рекомендовали воздержаться

За последний 2014г-2015г состояние пациента ухудшилось, участились БЛ-обострения

В декабре 2014 - левосторонняя пневмония. Получал - ципробай, с незначительным эффектом, сохранялся продуктивный кашель, подъем температуры до фебрильной к вечеру

Rg грудной клетки - Реконвалисценция левосторонней пневмонии



Trimethoprim / sulfamethoxazole	0,12/2,38 мкг/мл	0,25/4,75 мкг/мл	0,5/9,5 мкг/мл	1/19 мкг/мл	2/38 мкг/мл	4/76 мкг/мл	8/152 мкг/мл		
	устойчивые	устойчивые	устойчивые	устойчивые	устойчивые	устойчивые	устойчивые		
Lincosid	1 мкг/мл устойчивые	2 мкг/мл устойчивые	4 мкг/мл устойчивые	8 мкг/мл устойчивые	16 мкг/мл устойчивые	32 мкг/мл чувствительные			
Ciprofloxacin	0,12 мкг/мл устойчивые	0,25 мкг/мл устойчивые	0,5 мкг/мл устойчивые	1 мкг/мл устойчивые	2 мкг/мл устойчивые	4 мкг/мл устойчивые			
Imipenem	2 мкг/мл устойчивые	4 мкг/мл устойчивые	8 мкг/мл устойчивые	16 мкг/мл устойчивые	32 мкг/мл чувствительные	64 мкг/мл чувствительные			
Moxifloxacin	0,25 мкг/мл устойчивые	0,5 мкг/мл устойчивые	1 мкг/мл устойчивые	2 мкг/мл устойчивые	4 мкг/мл устойчивые	8 мкг/мл устойчивые			
Cefepime	1 мкг/мл устойчивые	2 мкг/мл устойчивые	4 мкг/мл устойчивые	8 мкг/мл устойчивые	16 мкг/мл устойчивые	32 мкг/мл устойчивые			
Cefoxitin	4 мкг/мл устойчивые	8 мкг/мл устойчивые	16 мкг/мл устойчивые	32 мкг/мл устойчивые	64 мкг/мл чувствительные	128 мкг/мл чувствительные			
Amoxicillin / Clavulanic acid	2/1 мкг/мл устойчивые	4/2 мкг/мл устойчивые	8/4 мкг/мл устойчивые	16/8 мкг/мл устойчивые	32/16 мкг/мл устойчивые	64/32 мкг/мл устойчивые			
Amikacin	1 мкг/мл устойчивые	2 мкг/мл устойчивые	4 мкг/мл чувствительные	8 мкг/мл чувствительные	16 мкг/мл чувствительные	32 мкг/мл чувствительные	64 мкг/мл чувствительные		
Ceftriaxone		4 мкг/мл устойчивые	8 мкг/мл устойчивые	16 мкг/мл устойчивые	32 мкг/мл устойчивые	64 мкг/мл устойчивые			
Doxycycline	0,12 мкг/мл устойчивые	0,25 мкг/мл устойчивые	0,5 мкг/мл устойчивые	1 мкг/мл устойчивые	2 мкг/мл устойчивые	4 мкг/мл устойчивые	8 мкг/мл устойчивые		
Minocycline		1 мкг/мл устойчивые	2 мкг/мл устойчивые	4 мкг/мл чувствительные	8 мкг/мл чувствительные				
Tigecycline	0,015 мкг/мл устойчивые	0,03 мкг/мл устойчивые	0,06 мкг/мл устойчивые	0,12 мкг/мл устойчивые	0,25 мкг/мл устойчивые	0,5 мкг/мл устойчивые	1 мкг/мл чувствительные	2 мкг/мл чувствительные	4 мкг/мл чувствительные
Tobramycin		1 мкг/мл устойчивые	2 мкг/мл устойчивые	4 мкг/мл устойчивые	8 мкг/мл чувствительные	16 мкг/мл чувствительные			
Clarithromycin	0,06 мкг/мл устойчивые	0,12 мкг/мл устойчивые	0,25 мкг/мл устойчивые	0,5 мкг/мл чувствительные	1 мкг/мл чувствительные	2 мкг/мл чувствительные	4 мкг/мл чувствительные	8 мкг/мл чувствительные	16 мкг/мл чувствительные

## Подбор антибактериальной терапии согласно международным стандартам и по данным анализа чувствительности НТМБ

Амикацин в ингаляциях 500 мг x 2 раза в день

Кларитромицин 500 мг x 2 раза в день

Контроль б/х крови, через 5 дней дополнить терапию

Миноциклин 180 мг x 2 раза в день

через 5 дней биохимию крови повторить и при отсутствии изменений

Рифампицин 300 мг x 2 раза в день

## В педиатрической практике необходимо

- Четкое выполнение протокола неонатального скрининга
- Ориентироваться на клиническую картину заболевания
- Синдром потери солей (гипокалиемия) в возрасте 3-6 мес - показание к проведению потового теста
- Контролировать электролиты крови после выписки из стационара и у пациентов с МВ в возрасте 3-6 мес
- Цирроз печени, полипоз носа, рецидивирующие пневмонии или бронхиты, синдром мальабсорбции - показание для проведения потового теста
- Контроль посева мокроты в профильной лаборатории
- Секвенирование гена, в сомнительных случаях и при неизвестных мутациях