

УДК 616.37-008.6-082-052

ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР МУКОВИСЦИДОЗА

¹Водовозова Э.В., ¹Леденева Л.Н., ¹Дубовой Р.М., ¹Калмыкова А.С.,
¹Пустабаева М.С., ¹Пономарева Т.А., ²Енина Е.А.

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»,
Ставрополь, e-mail: vodovozovaev@mail.ru;

²ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», Ставрополь

Обследование проведено 203 детям с заболеваниями, протекающими с бронхообструктивным синдромом, в возрасте от 1 месяца до 18 лет в период с 1999 по 2013 годы (81 пациент со смешанной формой муковисцидоза (МВ), 54 – атипичной пневмонией (АП), 68 – обструктивным бронхитом (ОБ) с рецидивирующим течением). Заболеваемость МВ в Ставропольском крае (СК) в 2013 году составила 0,89 на 10000 детского населения. В 2007 г. при проведении неонатального скрининга группу риска составили 3 ребенка, в 2009 г. – 2 ребенка, в 2010 г. – 3 детей, в 2011 г. – 2 ребенка, в 2012 – 6 детей. В 2013 году в СК неонатальный скрининг проведен 37 452 детям; у 250 он оказался ложноположительным, а у 10 пациентов диагноз МВ подтвержден генетически. Распространенность МВ по уточненным данным неонатального скрининга в СК составила 1 на 3745, по РФ – 1 на 10498 новорожденных. Мониторинг состояния здоровья больных МВ выявил необходимость поиска новых дополнительных современных маркеров для улучшения диагностики, в качестве которых исследовались липидный профиль и элементный статус пациентов. Сравнительный анализ изменений метаболизма липидов и элементов у детей, страдающих смешанной формой МВ, АП и ОБ, позволяет рекомендовать выявленные нами изменения лизофосфотидилхолина мембран эритроцитов, хиломикрон, пре-β-липопротеидов, В³⁺, Na⁺ и Pb⁴⁺ в качестве дополнительных маркеров при постановке диагноза «муковисцидоз».

Ключевые слова: муковисцидоз, липидный спектр, элементный статус, дети

CHANGES OF ELEMENTS STATUS AND LIPID METABOLISM AS AN ADDITIONAL DIAGNOSTIC MARKER OF CYSTIC FIBROSIS

¹Vodovozova E.V., ¹Ledeneva L.N., ¹Dybovoy R.M., ¹Kalmykova A.S.,
¹Pustabaeva M.S., ¹Ponomareva T.A., ²Enina E.A.

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: vodovozovaev@mail.ru;

²Regional children's Clinical Hospital, Stavropol

A survey of 203 children with diseases, flowing with bronchial obstruction syndrome aged 1 month to 18 years in the period from 1999 to 2013 years (81 patients with a mixed form of cystic fibrosis (CF), 54-atypical pneumonia (AP), 68-obstructive bronchitis (OB) with recrudescence). The incidence of CF in the Stavropol region in 2013 was 0,89 per 10000 population of children. In 2007 the neonatal screening identified risk group of 3 children, 2009 – 2 child, 2010 – 3 children, 2011 – 2 child, 2012 – 6 children. In 2013 neonatal screening held of 37452 children; the 250 it was questionable, and 10 patients diagnosed with CF confirmed genetically. The prevalence of CF on the specified data neonatal screening in the Stavropol region amounted to 1 at 3745, in the Russian Federation – 1 on 10498 newborns. Monitoring the health status of patients with CF has identified the need to find new, more modern markers to improve diagnostics, which investigated the lipid profile and elements status of patients. The comparative analysis of changes in lipid metabolism and elements in children suffering from a mixed form of CF, AP and OB to recommend lizofosfotidilholin of erythrocyte membranes, hilomikrons, pre-β-lipoprotein, B³⁺, Na⁺ and Pb⁴⁺ as additional tokens when making a diagnosis of cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis, lipid spectrum, elements status; kids

Муковисцидоз, или кистофиброз поджелудочной железы – наследственное, аутосомно-рецессивное заболевание, впервые описанное в 1911 году Гарродом и Хартлеме в Великобритании [4, 8, 9].

В настоящее время ранняя диагностика заболевания остается важным вопросом, так как только в случае своевременного адекватного лечения можно рассчитывать на качественную и продолжительную жизнь данного контингента больных [7].

В 1995 году на базе детского инфекционного отделения ГБУЗ СК «Краевая

детская клиническая больница» (КДКБ) г. Ставрополя была выделена специализированная палата для оказания медико-социальной помощи детям с МВ, организован консультативно-диагностический прием в Межрегиональной медико-генетической консультации на базе Ставропольского краевого клинического диагностического центра при методическом руководстве Российского центра муковисцидоза.

В 2007 году организовано пульмонологическое отделение в КДКБ г. Ставрополя. В отделении оказывается специализированная

помощь детям и подросткам, больным МВ, обеспечивается лабораторная диагностика МВ на основе потового теста, проводится лечение и реабилитация детей и подростков, больных МВ.

С 2006 года в СК введен неонатальный скрининг МВ, призванный осуществлять раннюю его диагностику. С 2008 года начата работа по внедрению регистра больных МВ, который позволил систематизировать случаи заболевания, количество плановых и экстренных госпитализаций, динамику физического и психоэмоционального развития больного ребенка, течение болезни в зависимости от проводимой терапии.

Тем не менее, несмотря на огромные достижения в области МВ, остаются нерешенными многие жизненно важные вопросы, в первую очередь низкая выявляемость и поздняя диагностика, а затем неполное лекарственное обеспечение, реабилитация и социальная адаптация [2]. Все вышеизложенное предопределило цель наших исследований.

Цель исследования: определить дополнительные диагностические маркеры для верификации диагноза «муковисцидоз» у детей.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения и консультативной поликлиники ГБУЗ СК КДКБ г. Ставрополя в 1999–2013 годы.

В исследуемую группу вошли 203 ребенка в возрасте от 1 месяца до 18 лет с бронхолегочной патологией, протекавшей с бронхообструктивным синдромом. Среди них 81 пациент со смешанной формой МВ, 54 – с атипичной пневмонией (АП), 68 – с обструктивным бронхитом с рецидивирующим течением (ОБ).

Все исследования проводились после подписания информационного согласия пациентов и/или родителей. Всем пациентам было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Критерием рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома являлось его повторение более 3–4 раз в год.

Контрольную группу составили дети того же возраста, не страдающие хроническими заболеваниями и не относящиеся к группе часто болеющих детей (61 ребенок). Показатели липидов, их транспортных форм сыворотки крови и мембран эритроцитов, у данной группы детей мы приняли за норму и использовали в качестве контроля. Контролем количественного содержания уровней микроэлементов в волосах у детей служили нормативы микроэлементов у здоровых детей РФ и СК [6].

В стационаре пациентам было выполнено рутинное лабораторно-инструментальное обследование. Определение спектра липидов сыворотки крови и их транспортных форм, липидного и фосфолипидного состава мембран эритроцитов у детей с МВ, АП и ОБ проводилось методом тонкослойной хроматографии.

Для исследования элементного статуса использовались волосы обследуемых детей. Исследования проводились методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, утвержденным МЗ РФ в 2003 г. [1, 3, 5].

Все сведения о больном заносились в «Регистр больного МВ», разработанный в ГУ Медико-генетического научного центра РАМН, Российском центре муковисцидоза, НИИ Пульмонологии ФМБА России, и проводились планомерно и при обострении заболевания, не менее 1 раза в 3 месяца.

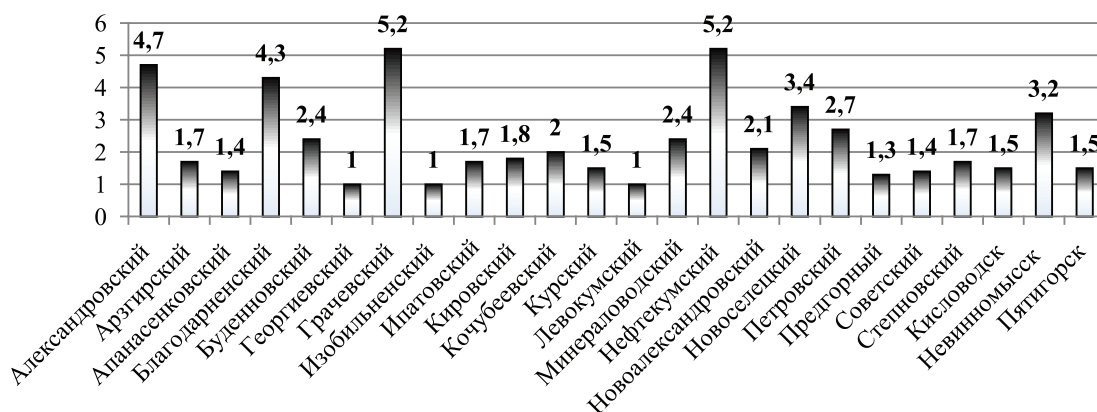
Полученные результаты внесены в единый реестр (база данных), который обработан с помощью статистического пакета программ Statistica 6.0 (StatSoftInc., США) и пакета программных приложений Microsoft Excel (MicrosoftCorp., США).

Данные являются репрезентативными и достоверными с позиции доказательной медицины.

Результаты исследования и их обсуждение

За период с 1999 по 2013 год в г. Ставрополе проживало 3 детей, страдающих МВ, а в Ставропольском крае – 93 человека. Заболеваемость МВ в СК в 2013 году составила 0,89 на 10000 детского населения.

Эпидемиология МВ среди детского населения городов и районов СК представлена на рисунке.



Эпидемиология МВ среди детского населения городов и районов Ставропольского края за период с 1999 по 2013 гг.

В 2006 году в СК внедрен в практику неонатальный скрининг МВ. За это время выявлено 19 детей, у которых в последующем был верифицирован диагноз МВ. Следует отметить, что проведение неонатального скрининга до 2013 года не привело к принципиальному увеличению количества больных, так, в 2007 г. группу риска составили 3 ребенка, в 2009 г. – 2 ребенка, в 2010 г. – 3 детей, в 2011 г. – 2 ребенка, в 2012 г. – 6 детей.

В 2013 году в СК неонатальный скрининг проведен 37 452 детям; у 250 он оказался ложноположительным, а у 10 пациентов диагноз МВ подтвержден генетически.

Распространенность МВ по уточненным данным неонатального скрининга составила 1 на 3745 (табл. 1), что выше показателя по РФ, согласно которому распространенность данного заболевания составляет 1 на 10498 новорожденных.

Таблица 1

Распространенность муковисцидоза в Ставропольском крае

Частота МВ по количеству диагностированных больных	Частота МВ по данным неонатального скрининга
1:4204	1:3745

Таким образом, мониторинг состояния здоровья больных МВ выявил необходимость поиска новых дополнительных современных маркеров для улучшения диагностики данного заболевания, в качестве

которых исследовались липидный профиль и элементный статус.

При проведении сравнительного анализа показателей липидного обмена у детей с целью дифференциальной диагностики МВ АП и ОБ были выявлены 3 наиболее значимые фракции липидов, фосфолипидов и ЛП-протеидов сыворотки крови и липидов и фосфолипидов мембран эритроцитов (лизофосфотидилхолин мембран эритроцитов (ЛФТХм), хиломикронны (ХМ) и пре-β-липопротеиды (пре-β-ЛП)) из изучаемых 25 показателей (табл. 2).

Для оптимизации диагностики МВ особенного внимания заслуживает изменение ЛФТХ мембран эритроцитов. Уровень данной фракции во много раз выше при смешанной форме МВ, чем при других бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся обструктивным синдромом инфекционной этиологии. Резкое увеличение значения ЛФТХм указывает на нестабильность клеточной мембраны у пациентов с МВ. Высокий уровень ХМ объясняется необходимостью поддержания гомеостаза, нарушением процессов всасывания в кишечнике, уменьшением буферной роли легких, а изменения уровня пре-β-ЛП еще раз свидетельствуют о тяжести воспалительного процесса при МВ по сравнению с АП и ОБ.

Таким образом, сравнительный анализ изменений метаболизма указанных 3 фракций у изучаемого контингента детей позволяет рекомендовать для оптимизации диагностики МВ исследование наиболее значимых показателей: ЛФТХм, ХМ и пре-β-ЛП.

Таблица 2

Показатели наиболее значимых фракций липидного обмена у детей, страдающих смешанной формой муковисцидоза, атипичной пневмонией и обструктивным бронхитом с рецидивирующим течением до лечения (M ± m)

Показатели	Контрольная группа (n = 61)	Больные МВ (n = 81)	Больные АП (n = 54)	Больные ОБ (n = 68)
ЛФТХм (%)	2,1 ± 0,1	16,5 ± 0,8*	9,1 ± 1,1	4,3 ± 0,6
ХМ (%)	0,4 ± 0,01	2,2 ± 0,2*	1,4 ± 0,5	0,6 ± 0,01
пре-β-ЛП (%)	0,3 ± 0,01	0,9 ± 0,3*	0,6 ± 0,4	0,4 ± 0,01

Примечание. * – p ≤ 0,05 в сравнении с контрольной группой.

Таблица 3

Показатели наиболее значимых микроэлементов в волосах у детей, страдающих смешанной формой муковисцидоза, атипичной пневмонией и обструктивным бронхитом с рецидивирующим течением (M ± m)

Показатели (мкг/г)	Контрольная группа (n = 61)	Больные МВ (n = 81)	Больные АП (n = 54)	Больные ОБ (n = 68)
B	2,50 ± 0,03	8,20 ± 1,20*	1,45 ± 0,02	1,37 ± 0,18
Na	325,00 ± 2,47	2767,66 ± 27,53*	355,29 ± 32,43	326,33 ± 9,21
Pb	2,50 ± 0,02	1,91 ± 0,19*	2,75 ± 0,03	2,75 ± 0,01

Примечание. * – p ≤ 0,05 в сравнении с контрольной группой.

При изучении элементного статуса особенно обратили на себя внимание стойкие достоверные изменения уровней натрия, бора и свинца (табл. 3).

У пациентов, страдающих смешанной формой МВ, уровни V^{+3} , Na^{+} в волосах достоверно повышены, а показатель Pb^{+4} – снижен ($P \leq 0,001$, $P \leq 0,01$ соответственно) по сравнению с контролем.

Анализ изменений элементного статуса в волосах у детей, страдающих АП и ОБ, показал, что уровень Na^{+} не отличается от контроля, V^{+3} – достоверно снижен и Pb^{+4} – достоверно повышен ($P \leq 0,001$) по сравнению со здоровыми детьми. Эти показатели прямо противоположны выявленным изменениям данных элементов при смешанной форме МВ.

Таким образом, определение V^{+3} , Na^{+} и Pb^{+4} в волосах больных детей, в клинике которых зафиксирован рецидивирующий бронхообструктивный синдром инфекционного генеза, приобретает важное значение для проведения дифференциальной диагностики МВ, АП и ОБ.

Заключение

Сравнительный анализ изменений метаболизма липидов и элементов у детей, страдающих смешанной формой муковисцидоза, атипичной пневмонией и обструктивным бронхитом с рецидивирующим течением, позволяет рекомендовать выявленные нами изменения ЛФТХм, ХМ, пре-β-ЛП, V^{+3} , Na^{+} и Pb^{+4} в качестве дополнительных маркеров при постановке диагноза «муковисцидоз».

Список литературы

1. Дубовой Р.М. Особенности элементного гомеостаза при действии неблагоприятных факторов и его немедикаментозная коррекция: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 37 с.
2. Намазова Л.С. Муковисцидоз: вчера, сегодня, завтра: научно-практическая конференция / Л.С. Намазова, О.И. Симонова // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т.6., № 1. – С. 93–95.
3. Скальный А.В. Диагностика и профилактика микроэлементозов с учетом результатов медико-экологической экспертизы / А.В. Скальный // Основы системного анализа в эколого-гигиенических исследованиях / под ред. В.Г. Маймулова, С.В. Нагорного, А.В. Шаброва. – СПб.: СПб ГМА им. И.И. Мечникова, 2000. – С. 175–200.
4. Фейжельсон Ж. Опыт наблюдения за 251 больным за 53 года педиатрической и амбулаторной практики / Ж. Фейжельсон, И. Пеко // Муковисцидоз у детей и взрослых: сб. статей и тезисов VIII национального конгресса. – Ярославль, 2007. – С. 11–18.
5. Щука С. Физическое развитие детей с муковисцидозом / С. Щука, О. Турку // Муковисцидоз у детей и взрослых: сб. статей и тезисов X национального конгресса. – Ярославль, 2011. – С. 92.

6. Элементный статус населения России. Часть 3. Элементный статус Северо-Западного, Южного и Северо-Кавказского федеральных округов / под ред. А.В. Скального, М.Ф. Кисилевой. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ – СПб», 2012. – 448 с.

7. Bouffard, Ch. Genetics screening and Assisted Procreation Ethical and Special consideration / Ch. Bouffard // SVB, ACFQ. – 2007. – № 31. – P. 4–7.

8. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. A center based analysis / C. Johnson, S.M. Butler, M.W. Konstan [et al.] // Chest. – 2003. – № 123. – P. 207.

9. Management of patients with cystic fibrosis. Observation, nutrition, gastroenterology and metabolism / Consensus conference // ArchPediatr. – 2003. – № 10 (Suppl. 3). – P. 382–97.

References

1. Dubovoj R.M. Osobennosti jelementnogo gomeostaza pri dejstvii neblagoprijatnyh faktorov i ego nemedikamentoznaja korrakcija: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2009. 37 p.

2. Namazova L.S. Mukoviscidoz: vchera, segodnja, zavtra: nauchno-prakticheskaja konferencija / L.S. Namazova, O.I. Simonova // Peditricheskaja farmakologija. 2009. T.6., no. 1. pp. 93–95.

3. Skalnyj A.V. Diagnostika i profilaktika mikrojelementozov s uchetov rezultatov mediko-jekologicheskoy jekspertizy / A.V. Skalnyj // Osnovy sistemnogo analiza v jekologo-gigienicheskikh issledovanijah / pod red. V.G. Majmulova, S.V. Nagornogo, A.V. Shabrova. SPb.: SPb GMA im. I.I. Mechnikova, 2000. pp. 175–200.

4. Fejzhelson Zh. Opyt nabljudenija za 251 bolnym za 53 goda peditricheskoy i ambulatornoj praktiki / Zh. Fejzhelson, I. Peko // Mukoviscidoz u detej i vzroslyh: sb. statej i tezisov VIII nacionalnogo kongressa. Jaroslavl, 2007. pp. 11–18.

5. Shhuka S. Fizicheskoe razvitie detej s mukoviscidozom / S. Shhuka, O. Turku // Mukoviscidoz u detej i vzroslyh: sb. statej i tezisov H nacionalnogo kongressa. Jaroslavl, 2011. pp. 92.

6. Jelementnyj status naselenija Rossii. Chast 3. Jelementnyj status Severo-Zapadnogo, Juzhnogo i Severo-Kavkazskogo federalnyh okrugov / pod red. A.V. Skalnogo, M.F. Kisilevoj. SPb.: Medkniga «JeLBI SPb», 2012. 448 p.

7. Bouffard, Ch. Genetics screening and Assisted Procreation Ethical and Special consideration / Ch. Bouffard // SVB, ACFQ. 2007. no. 31. pp. 4–7.

8. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. A center based analysis / C. Johnson, S.M. Butler, M.W. Konstan [et al.] // Chest. 2003. no. 123. pp. 207.

9. Management of patients with cystic fibrosis. Observation, nutrition, gastroenterology and metabolism / Sensus conference // ArchPediatr. 2003. no. 10 (Suppl. 3). pp. 382–97.

Рецензенты:

Бондарь Т.П., д.м.н., профессор, директор института живых систем, заведующая кафедрой медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации, ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь;

Безроднова С.М., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь.