

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра клінічної лабораторної діагностики, мікробіології
та біологічної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «ПІДТВЕРДЖУЮЧА ДІАГНОСТИКА
МУКОВІСЦИДОЗУ , МЕТОДОМ ПОТОВОЇ ПРОБИ »

Виконала: здобувачка вищої освіти ЛД23(1,6д)
спеціальності 224 Технології медичної діагностики
та лікування
освітньої програми Лабораторна діагностика
Ксенія ОРЛОВА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та
біологічної хімії,
к. фарм.н., доцент Любов ГАЛУЗІНСЬКА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та
біологічної хімії,
к. фарм.н., доцент Ігор СЕНЮК

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційну роботу присвячено дослідженню сучасних методів підтверджувальної діагностики муковісцидозу. У роботі розглянуто основні підходи до верифікації діагнозу, включаючи потовий тест, молекулярно-генетичні дослідження гена *CFTR* та оцінку клініко-лабораторних показників. Отримані результати свідчать, що використання комплексного діагностичного підходу дозволяє своєчасно виявити захворювання, уточнити його перебіг і покращити якість медичного супроводу пацієнтів.

Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 42 сторінках друкованого тексту, містить 5 рисунки та 2 таблиці.

Ключові слова: муковісцидоз, діагностика, *CFTR*, потовий тест, генетичні дослідження, лабораторні показники.

ANNOTATION

The qualification paper is devoted to the study of modern methods of confirmatory diagnosis of cystic fibrosis. The work examines the main approaches to diagnostic verification, including the sweat chloride test, molecular genetic analysis of the *CFTR* gene, and the evaluation of clinical and laboratory indicators. The obtained results indicate that the use of a comprehensive diagnostic approach enables timely disease detection, specification of its clinical course, and improvement of patient care quality.

The main content of the qualification paper is presented on 42 pages of printed text and includes 5 figures and 2 tables.

Keywords: cystic fibrosis, diagnostics, *CFTR*, sweat test, genetic studies, laboratory parameters.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. МУКОВІСЦИДОЗ ГЕНЕТИЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ (ОГЛЯД ЛІ- ТЕРАТУРИ).....	9
1.1. Загальні відомості про муковісцидоз.....	9
1.2. Генетичні основи розвитку захворювання.....	11
1.3. Сучасні підходи до діагностики.....	14
1.4. Вплив ранньої діагностики на прогноз захворювання.....	17
1.5. Потова проба як « золотий стандарт » підтвердження діагнозу.....	19
1.6. Можливості методу електрофорезу	21
1.7. Перспективи застосування Nanoduct-технологій	22
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..	25
2.1. Загальна характеристика обстежуваних осіб	25
2.1.1. Анаместичні дані.....	25
2.1.2. Клінічні прояви захворювання	26
2.1.3. Показання до проведення лабораторних досліджень.....	26
2.2. Ускладнення при пізній діагностиці.....	26
2.3. Методика проведення потової проби.....	28
2.1.6. Проведення аналізу Nanoduct-методом.....	30
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	36
3.1. Порівняльна оцінка діагностичних методів	36
3.2. Аналіз чутливості та специфічності.....	39
3.3. Практичні приклади застосування комбінованих підходів	40
ВИСНОВКИ.....	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота

CFTR — Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

NGS — Next-Generation Sequencing

AgNO₃ —нітрат срібла

IPT — імунореактивний трипсиноген

IФА — імуноферментний аналіз

НБС — неонатальний біохімічний скринінг

ШКТ — шлунково-кишковий тракт

ХНЗЛ — хронічні неспецифічні захворювання легень

ВСТУП

Актуальність теми. Муковісцидоз є складним спадковим захворюванням, що належить до групи поліорганних патологій. Його виникнення пов'язане з мутацією гена CFTR, який контролює транспорт іонів хлору та натрію через клітинні мембрани. Порушення роботи цього гена спричиняє утворення густого секрету в екзокринних залозах, що зумовлює обструкцію дихальних шляхів, розвиток хронічних інфекцій у легенях, порушення травлення та інші системні прояви.

Своєчасне виявлення муковісцидозу має вирішальне значення, оскільки рання діагностика дозволяє розпочати лікування на початкових етапах і суттєво покращити прогноз. Незважаючи на розвиток молекулярно-генетичних методів, ключовим етапом підтвердження діагнозу залишається потова проба, яка вважається «золотим стандартом» лабораторної діагностики цього захворювання. Метод базується на визначенні концентрації іонів хлору у поті, що відображає функціональний стан CFTR-білка та дає можливість достовірно підтвердити або спростувати діагноз.

Актуальність теми полягає у необхідності підвищення точності та стандартизації підтверджуючих методів діагностики муковісцидозу. В Україні, як і в багатьох країнах світу, потова проба використовується не лише як діагностичний критерій, а й як інструмент для оцінки ефективності лікування та моніторингу стану пацієнтів. Удосконалення цього методу має важливе практичне значення для підвищення якості лабораторної діагностики та своєчасного призначення патогенетичної терапії. Таким чином, дослідження підтверджуючих методів діагностики муковісцидозу, зокрема аналіз можливостей і точності потової проби, є актуальним напрямом сучасної лабораторної медицини, спрямованим на покращення діагностичного процесу та підвищення ефективності лікування пацієнтів.

Мета дослідження — всебічне вивчення потової проби як «золотого стандарту» підтвердження діагнозу муковісцидозу, аналіз її діагностичної

ефективності, чутливості та специфічності, а також визначення ролі цього методу у комплексній системі лабораторних і клінічних досліджень при даній патології.

Особлива увага приділяється оцінці факторів, що можуть впливати на достовірність результатів потової проби, методичним аспектам її проведення, інтерпретації показників концентрації хлоридів у поті та порівнянню з сучасними молекулярно-генетичними підходами. Робота спрямована на обґрунтування практичного значення потової проби для раннього виявлення, підтвердження діагнозу та моніторингу перебігу муковісцидозу, що має важливе значення для своєчасного призначення адекватної терапії та покращення прогнозу пацієнтів.

Для досягнення визначеної мети необхідно було виконати такі **завдання:**

1. Здійснити огляд сучасної наукової літератури щодо етіологічних чинників, патогенетичних механізмів та клінічних особливостей муковісцидозу.
2. Розкрити сутність потової проби як провідного лабораторного методу підтвердження діагнозу муковісцидозу.
3. Дослідити принцип дії, техніку виконання та основні етапи проведення потової проби.
4. Оцінити чутливість, специфічність і діагностичну точність потової проби порівняно з іншими методами лабораторної діагностики.
5. Визначити фактори, що можуть впливати на достовірність та відтворюваність результатів потової проби.
6. Провести аналіз можливостей комбінованого використання потової проби та молекулярно-генетичних методів для підвищення ефективності діагностики муковісцидозу.
7. Обґрунтувати практичне значення потової проби у ранньому виявленні захворювання, підтвердженні діагнозу та контролі за ефективністю лікування.

Предмет дослідження — потова проба як основний лабораторний метод підтвердження діагнозу муковісцидозу, що ґрунтується на визначенні концентрації хлоридів у поті. У роботі досліджуються діагностичні можливості цього методу, його чутливість, специфічність, межі достовірності та фактори, які можуть впливати на отримані результати. Також розглядаються методичні аспекти проведення потової проби, сучасні технічні підходи до вимірювання показників, критерії інтерпретації результатів та їх співставлення з іншими лабораторними й молекулярно-генетичними методами діагностики муковісцидозу. Особлива увага приділяється практичному значенню потової проби у підтвердженні діагнозу, моніторингу перебігу захворювання та контролі ефективності терапії.

Об'єкт дослідження — процес діагностування муковісцидозу як спадкового захворювання, що уражає дихальну, травну та інші системи організму, із застосуванням лабораторних методів підтвердження. У межах дослідження розглядаються закономірності перебігу захворювання, особливості його клінічних проявів та діагностичних показників, а також роль потової проби у структурі комплексної діагностики. Особлива увага приділяється системі взаємозв'язків між клінічними ознаками муковісцидозу, результатами лабораторних досліджень і точністю встановлення остаточного діагнозу.

Методи дослідження:

1. У роботі використано комплекс теоретичних, емпіричних і аналітичних методів дослідження.
2. До теоретичних методів належать: аналіз, систематизація та узагальнення сучасних наукових джерел з питань етіології, патогенезу, клінічних проявів і діагностики муковісцидозу; порівняльний аналіз різних підходів до проведення потової проби.
3. Серед емпіричних методів застосовано спостереження за перебігом лабораторної діагностики, аналіз даних медичної документації, а також вивчення результатів потових проб у пацієнтів із підтвердженим та непідтвердженим муковісцидозом.

4. До аналітичних методів віднесено статистичну обробку результатів, їх інтерпретацію та узагальнення з метою визначення діагностичної ефективності потової проби.

Практичне значення одержаних результатів: Потовий тест є одним із ключових методів підтвердження муковісцидозу, адже він дає можливість швидко та досить просто встановити діагноз, що має велике значення для раннього початку лікування.

При правильному виконанні дослідження воно характеризується високою точністю та мінімальною кількістю хибнонегативних результатів (менше 2%). У випадках, коли отримані показники мають сумнівний характер, необхідно проводити додаткові дослідження та здійснювати детальну клінічну оцінку. Негативний результат не завжди виключає наявність муковісцидозу, особливо за наявності типових симптомів, тому іноді виникає потреба у проведенні генетичного аналізу чи використанні інших діагностичних методів.

Таким чином, потова проба залишається основним і надзвичайно важливим інструментом діагностики муковісцидозу, що забезпечує своєчасне підтвердження захворювання та дозволяє розпочати цілеспрямоване лікування.

Апробація результатів дослідження публікації.

Основні положення кваліфікаційної роботи були представлені та опубліковані у формі тез на II Міжнародній науково-практичній онлайн-конференції «Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології», що відбулася 07 листопада 2025 року в місті Харкові (Україна).

Обсяг та структура кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 44 сторінках і включає вступ, огляд літературних джерел, розділ із матеріалами та методами дослідження, результати проведених досліджень, висновки та список використаних джерел. У структурі роботи подано 2 ілюстрації та 2 таблиці, які наочно відображають отримані результати.

РОЗДІЛ 1. МУКОВІСЦИДОЗ - ГЕНЕТИЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Загальні відомості про муковісцидоз

Муковісцидоз — це спадкове мультисистемне захворювання, зумовлене мутацією в гені *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), який відповідає за синтез білка-регулятора транспорту іонів хлору через клітинні мембрани епітелію [3; 5; 11]. Цей білок забезпечує баланс іонів і води у клітинах слизових оболонок дихальної, травної та репродуктивної систем. При порушенні функції CFTR змінюється склад секретів екзокринних залоз: вони стають надмірно в'язкими та густими, що утруднює їхнє виведення. Це призводить до закупорки протоків, хронічного запалення та прогресуючих структурних змін органів [24; 32].

Етіологія та патогенез: Наразі описано понад 2000 різних мутацій гена CFTR, однак близько 70 з них мають клінічне значення. Найпоширенішою є мутація $\Delta F508$, яка виявляється у 70–80% пацієнтів із муковісцидозом [11; 31; 32]. Ця мутація призводить до неправильного згортання білка CFTR та його подальшої деградації у клітині.

Порушення функції каналу CFTR спричиняє гіперреабсорбцію іонів натрію та зниження секреції хлоридів у дихальному епітелії. Як наслідок — слиз у бронхах стає густим, погано евакуюється, що створює сприятливе середовище для бактеріального росту (особливо *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*) [5; 24].

З боку травного тракту страждає підшлункова залоза — закупорка її протоків густим секретом призводить до екзокринної недостатності, що зумовлює мальдигестію, стеаторею, дефіцит жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) і затримку росту [22; 32].

Також відбуваються зміни у функціонуванні печінки, кишечника, репродуктивної системи (у чоловіків часто спостерігається вроджена відсутність сім'яносних протоків).

Клінічна картина муковісцидозу надзвичайно варіабельна і залежить від типу мутації CFTR та ступеня порушення його функції. Основні симптоми включають:

- Хронічний кашель із виділенням густого мокротиння;
- Рецидивуючі бронхолегеневі інфекції;
- Задишку, хрипи, обструкцію дихальних шляхів;
- Ознаки недостатності підшлункової залози — здуття, жирні випорожнення, зниження маси тіла;
- Підвищене потовиділення із високим вмістом солі (характерний «солоний» присмак шкіри);
- Безпліддя у чоловіків через відсутність або обструкцію сім'яносних протоків.

З часом розвивається хронічна гіпоксія, формуються деформації грудної клітки, «барабанні палички», легеневе серце [15].

Муковісцидоз є одним із найчастіших спадкових захворювань серед представників європеїдної раси. Його частота становить у середньому 1 випадок на 2 500–4 000 новонароджених, при цьому носієм мутантного гена є кожен 25-й житель Європи [31]. Завдяки впровадженню неонатального скринінгу, середній вік встановлення діагнозу значно зменшився, що дозволяє розпочинати терапію ще до розвитку ускладнень.

Лікування муковісцидозу має комплексний і довготривалий характер. Основні напрямки включають:

- підтримання прохідності дихальних шляхів (муколітики, дренаж, фізіотерапія);
- боротьбу з інфекціями (антибактеріальна терапія);
- ферментну замісну терапію для корекції травлення;
- підтримку харчового статусу;
- застосування CFTR-модуючих препаратів, що покращують функцію білка (івакафтор, лумакафтор, елексакафтор) [5; 15].

Незважаючи на складність перебігу, сучасні терапевтичні підходи суттєво підвищують тривалість і якість життя пацієнтів.

1.2 Генетичні основи розвитку захворювання

Муковісцидоз є класичним прикладом моногенних спадкових патологій, що виникають унаслідок ушкоджень у гені CFTR, розташованому на довгому плечі 7-ї хромосоми (7q31.2) [14; 25]. Даний ген кодує білок-канал, який регулює транспорт іонів хлору та бікарбонатів через клітинні мембрани епітеліальних клітин дихальної, травної та репродуктивної систем. Порушення у структурі або функціонуванні CFTR призводить до змін у гідратації секретів екзокринних залоз, що лежить в основі патогенезу захворювання.

Муковісцидоз передається аутосомно-рецесивним шляхом [14; 32]. Це означає, що для формування клінічної картини пацієнт має успадкувати дефектний ген від обох батьків. Особи, які мають лише один мутантний алель, є носіями — вони не мають симптомів, але можуть передати його потомству [3; 10].

Ймовірність народження дитини з муковісцидозом у сім'ї, де обое батьків є носіями мутації CFTR:

- 25% — хвора дитина,
- 50% — дитина-носій,
- 25% — генетично здорова дитина [12].

Різновиди мутацій гена CFTR

На сьогодні описано понад 2000 варіантів мутацій CFTR, проте лише частина з них має клінічне значення. Мутації класифікують на шість основних груп залежно від того, як вони впливають на синтез, структуру або функцію білка:

1. Клас I — відсутність синтезу білка
Унаслідок нонсенс-мутацій CFTR не виробляється зовсім. Це одна з найважчих форм.
2. Клас II — неправильне згортання білка та його руйнування

Найпоширеніша мутація — $\Delta F508$, при якій білок формується неправильно і не потрапляє до клітинної мембрани.

3. Клас III — дефект регуляції каналу
Білок синтезується та вбудовується в мембрану, але не відкривається належним чином.
4. Клас IV — знижена провідність каналу
CFTR частково функціонує, але не забезпечує достатнього транспорту хлоридів.
5. Клас V — знижена кількість нормального білка
6. Зменшення рівня експресії гена.
7. Клас VI — нестабільність і прискорене руйнування білка на мембрані.
8. Клінічна тяжкість перебігу безпосередньо залежить від типу мутації: мутації класів I–III зазвичай асоціюються з тяжкими проявами, тоді як IV–VI — з легшими або атиповими формами [25; 26].

Дефект білка CFTR порушує механізм регуляції іонного обміну. Основними наслідками є:

- зменшення секреції хлоридів і бікарбонатів;
- підвищена абсорбція натрію та води;
- дегідратація слизових поверхонь;
- накопичення густих, малорухливих секретів [9].

Такі зміни створюють умови для закупорки протоків, вторинних інфекцій, хронічного запалення та поступового руйнування тканин.

Генетичні дослідження відіграють важливу роль у підтвердженні діагнозу, особливо при:

- сумнівних або «прикордонних» результатах потової проби;
- атипових формах захворювання;
- проведенні неонатального скринінгу;
- плануванні вагітності та медико-генетичному консультуванні;
- визначенні можливості застосування CFTR-модуляторів [11].

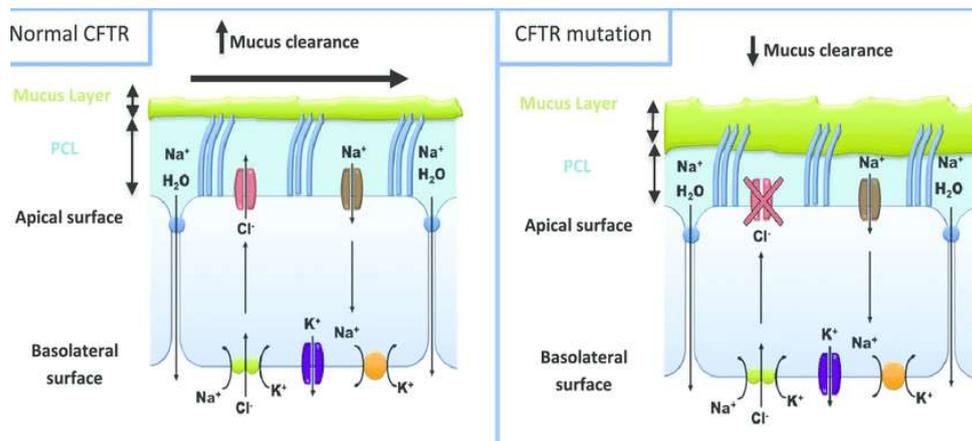


Рис. 1.1. Порівняльна схема функціонування CFTR у нормі та при мутації гена CFTR [17].

Сучасні лабораторії використовують панелі для виявлення найчастіших мутацій, повне секвенування CFTR-гена, а також методи NGS для пошуку рідкісних варіантів [10].

Різні типи мутацій гена CFTR зумовлюють широкий спектр клінічних проявів муковісцидозу. Ступінь порушення синтезу або функціональної активності білка CFTR безпосередньо впливає на тяжкість перебігу захворювання. Мутації, що призводять до значної втрати функції білка, зазвичай асоціюються з тяжкими формами хвороби, тоді як часткове збереження його активності може обумовлювати легший або атиповий перебіг [24].

Незалежно від класу мутації, ключовим патофізіологічним механізмом залишається порушення іонного транспорту в епітеліальних клітинах. Зменшення секреції іонів хлору у поєднанні з підвищеним всмоктуванням натрію і води призводить до дегідратації слизових оболонок та утворення густого секрету, що сприяє розвитку обструктивних і запальних змін [3].

1.3. Сучасні підходи до діагностики муковісцидозу

Система діагностики муковісцидозу сьогодні ґрунтується на поєднанні клінічної оцінки, лабораторних тестів, функціональних методів та молекулярно-генетичних досліджень. Завдяки розвитку технологій діагностика стала більш швидкою, точною та доступною, що дозволяє виявляти захворювання на ранніх стадіях і своєчасно розпочинати терапію [7].

1.3.1 Клінічні критерії первинної оцінки

Діагностика починається з аналізу симптомів, характерних для муковісцидозу.

До основних клінічних ознак, які викликають підозру, належать:

- хронічний кашель і часті респіраторні інфекції;
- затяжні або рецидивні пневмонії;
- обструктивні зміни у бронхах;
- ознаки екзокринної недостатності підшлункової залози;
- стеаторея, порушення всмоктування поживних речовин;
- недостатня маса тіла та затримка фізичного розвитку;
- прояви електролітного дисбалансу;
- сольовий присмак шкіри [8; 21; 30].

Клінічні прояви не є достатніми для встановлення діагнозу, однак вони визначають необхідність проведення специфічних тестів.

1.3.2 Потова проба (Sweat Test)

Золотий стандарт” діагностики муковісцидозу

Потова проба ґрунтується на вимірюванні концентрації хлоридів у поті після стимуляції потовиділення методом іонофорезу. Вона дозволяє оцінити функціональну активність білка CFTR.

Діагностичні критерії:

- < 0 ммоль/л — норма;
- 30–59 ммоль/л — сумнівний результат;
- ≥ 60 ммоль/л — діагностично значущі значення [4; 18; 20].

Переваги методу:

- висока чутливість (понад 98%) і специфічність;
- неінвазивність;
- доступність у більшості центрів.

Обмеження:

- потребує правильної техніки та досвідченого персоналу;
- можливі помилкові результати при дегідратації, недоношеності або тяжких супутніх станах [8].

1.3.3 Неонатальний скринінг

Неонатальний скринінг є одним із найважливіших елементів системи раннього виявлення муковісцидозу. Його основною метою є діагностика захворювання ще до появи клінічних симптомів, що дозволяє розпочати лікувальні та профілактичні заходи на ранніх етапах життя дитини, зменшити ризик ускладнень та покращити прогноз захворювання.

Принцип та організація неонатального скринінгу

Скринінг проводиться у перші дні життя новонародженого, зазвичай на 3–5 добу, шляхом забору капілярної крові з п'яти. Кров наносять на спеціальний фільтрувальний папір, після чого зразки направляють до лабораторії для подальшого аналізу. Основним біохімічним маркером, який визначається в рамках скринінгу, є імунореактивний трипсиноген (ІРТ) [12; 23]. Підвищений рівень ІРТ у крові свідчить про порушення функції підшлункової залози, що є характерним для муковісцидозу.

Алгоритми неонатального скринінгу

У світовій практиці застосовуються кілька алгоритмів неонатального скринінгу:

- ІРТ/ІРТ — повторне визначення рівня ІРТ;
- ІРТ/DNA — поєднання визначення ІРТ з аналізом найпоширеніших мутацій гена CFTR;
- ІРТ/ІРТ/DNA — комбінований багатоступеневий підхід [12; 28; 29].

Вибір алгоритму залежить від національних програм охорони здоров'я

та технічних можливостей лабораторій.

Інтерпретація результатів:

Нормальний рівень ІРТ виключає високий ризик муковісцидозу. У разі підвищених значень проводиться повторне тестування або додаткове генетичне дослідження. Остаточне підтвердження діагнозу здійснюється за допомогою потової проби.

Переваги неонатального скринінгу

- раннє виявлення захворювання;
- можливість початку лікування до розвитку клінічних проявів;
- зниження частоти ускладнень;
- покращення фізичного розвитку дітей;
- зменшення кількості госпіталізацій [3; 30].

Обмеження та проблемні аспекти

Неонатальний скринінг не є остаточним діагностичним методом. Підвищення рівня ІРТ може спостерігатися при недоношеності, перинатальному стресі або інших патологічних станах, що зумовлює можливість хибнопозитивних результатів. Також можливі хибнонегативні результати у випадках м'яких або атипових форм захворювання [19].

Роль скринінгу у сучасній системі охорони здоров'я

Неонатальний скринінг є ключовим компонентом комплексної діагностики муковісцидозу. Його впровадження дозволяє змінити природний перебіг захворювання, підвищити тривалість і якість життя пацієнтів, а також оптимізувати витрати системи охорони здоров'я за рахунок зменшення потреби в лікуванні тяжких ускладнень [22].

1.3.4 Молекулярно-генетична діагностика

Генетичні тести дозволяють підтвердити наявність мутацій у гені CFTR. Сучасні лабораторії застосовують:

- панелі найбільш частих мутацій;
- повне секвенування гена;
- методи NGS для виявлення рідкісних варіантів;

- тестування сімейних мутацій.

Генетична діагностика необхідна у випадках:

- сумнівної потової проби;
- атипових форм захворювання;
- планування вагітності та пренатальної діагностики;
- визначення можливості призначення CFTR-модуляторів.

1.3.5 Додаткові функціональні та лабораторні методи

Тест на різницю потенціалів у носовому епітелії (NPD) оцінює активність іонних каналів і використовується для складних діагностичних випадків, коли результати інших тестів суперечливі [1; 4].

Аналіз трипсину та еластази в калі дозволяє оцінити екзокринну функцію підшлункової залози [1; 22].

Бактеріологічні дослідження мокротиння необхідні для визначення патогенної флори, характерної для муковісцидозу, та вибору антибіотикотерапії.

Рентгенологічні та функціональні методи

- комп'ютерна томографія;
- спірометрія;
- оцінка вентиляційної здатності легень.

Вони не є специфічними, але допомагають визначити ступінь ураження органів.

1.4 Вплив ранньої діагностики на прогноз захворювання

Рання діагностика муковісцидозу відіграє ключову роль у формуванні довгострокового прогнозу захворювання. Встановлення діагнозу на доклінічному або ранньому клінічному етапі дозволяє своєчасно розпочати специфічне лікування, що суттєво зменшує темпи прогресування патологічних змін у життєво важливих органах і системах [27].

Вплив на перебіг захворювання дихальної системи

Одним із головних факторів, що визначають прогноз при муковісцидозі-

зі, є стан бронхолегеневої системи. Рання діагностика дає змогу впровадити регулярні дренажні методики, фізіотерапію та інгаляційну терапію ще до розвитку хронічного запального процесу. Це сприяє збереженню прохідності дихальних шляхів, зменшенню частоти інфекційних загострень і запобігає формуванню необоротних структурних змін у легенях [11].

Пацієнти, у яких діагноз було встановлено в ранньому віці, як правило, мають кращі показники функції зовнішнього дихання та рідше потребують госпіталізації з приводу ускладнень бронхолегеневої інфекції.

Значення для харчового статусу та фізичного розвитку

Своєчасне виявлення муковісцидозу дозволяє рано розпочати ферментну замісну терапію та корекцію харчування. Це запобігає розвитку тяжкої мальабсорбції, дефіциту поживних речовин і затримки росту. Діти, у яких захворювання діагностовано на ранньому етапі, мають кращі показники маси тіла та росту порівняно з пацієнтами, у яких діагноз було встановлено пізніше [10].

Адекватний харчовий статус, у свою чергу, позитивно впливає на імунну систему та підвищує резистентність організму до інфекційних ускладнень.

Профілактика ускладнень і коморбідних станів

Рання діагностика дозволяє запобігти або відтермінувати розвиток тяжких ускладнень, зокрема хронічної дихальної недостатності, цукрового діабету, асоційованого з муковісцидозом, та остеопорозу. Своєчасний медичний нагляд і регулярний контроль лабораторних показників дають змогу виявляти патологічні зміни на початкових стадіях та коригувати лікування.

Вплив на тривалість і якість життя

Численні дослідження свідчать, що раннє встановлення діагнозу муковісцидозу асоціюється зі збільшенням тривалості життя пацієнтів [9; 23]. Завдяки впровадженню неонатального скринінгу та сучасних методів підтверджувальної діагностики середня тривалість життя хворих на муковісцидоз значно зросла порівняно з минулими десятиліттями.

Окрім збільшення тривалості життя, рання діагностика сприяє покра-

щенню його якості. Пацієнти мають можливість вести більш активний спосіб життя, краще адаптуватися в соціальному середовищі та отримувати персоналізовану медичну допомогу.

Соціально-економічні аспекти

Рання діагностика муковісцидозу має також важливе соціально-економічне значення. Зменшення частоти тяжких ускладнень і госпіталізацій дозволяє оптимізувати витрати системи охорони здоров'я та знизити фінансове навантаження на родини пацієнтів [3; 13].

Узагальнення

Таким чином, рання діагностика муковісцидозу є одним із ключових чинників, що визначають сприятливий прогноз захворювання. Вона дозволяє своєчасно розпочати лікування, запобігти розвитку тяжких ускладнень, покращити фізичний розвиток, підвищити якість та тривалість життя пацієнтів, що підтверджує необхідність впровадження ефективних програм скринінгу та сучасних діагностичних методів [28].

1.5 Потова проба як «золотий стандарт» підтвердження діагнозу

Потова проба визнана провідним методом підтвердження діагнозу муковісцидозу та вважається «золотим стандартом» діагностики цього спадкового захворювання [13; 18]. Її діагностична цінність зумовлена прямим зв'язком між патофізіологією муковісцидозу та порушенням електролітного складу поту, що виникає внаслідок дефекту білка CFTR.

У нормі білок CFTR забезпечує зворотне всмоктування іонів хлору та натрію в потових залозах. При муковісцидозі цей механізм порушується, що призводить до накопичення хлоридів у потовій рідині. Саме стабільне підвищення концентрації хлоридів у поті є об'єктивним та відтворюваним біохімічним маркером захворювання, незалежним від віку пацієнта чи клінічної форми перебігу [26; 32].

Метод потової проби ґрунтується на стимуляції потовиділення за допомогою іонофорезу з пілокарпіном, після чого здійснюється збір поту та кі-

лькісне визначення концентрації хлоридів. Перевагою цього методу є його неінвазивність, відносна простота виконання та висока чутливість і специфічність за умови дотримання стандартизованого протоколу.

Критерієм підтвердження діагнозу муковісцидозу вважається підвищення рівня хлоридів у поті понад встановлені порогові значення. Показники в межах норми дозволяють з високою ймовірністю виключити захворювання, тоді як прикордонні значення потребують повторного дослідження або доповнення молекулярно-генетичними методами [17].

Важливою умовою достовірності потової проби є правильна підготовка пацієнта, суворе дотримання технічних етапів проведення дослідження та контроль можливих факторів, що можуть впливати на результат. За цих умов потова проба залишається найбільш надійним і доступним методом лабораторного підтвердження муковісцидозу.

Таблиця 1.1

Інтерпретація результатів потової проби при діагностиці муковісцидозу

Концентрація хлоридів у поті, ммоль/л	Діагностична інтерпретація	Клінічне значення
Менше 30	Нормальний результат	Муковісцидоз малоімовірний
30–59	Прикордонне значення	Потребує повторного дослідження та/або генетичного тестування
60 і більше	Патологічний результат	Висока ймовірність муковісцидозу, діагноз вважається підтвердженим

Примітка. Інтерпретація результатів здійснюється з урахуванням клінічної картини та даних інших методів обстеження.

Таким чином, потова проба по праву посідає центральне місце в алгоритмі діагностики муковісцидозу та зберігає статус «золотого стандарту» завдяки своїй патогенетичній обґрунтованості, високій діагностичній точності та клінічній значущості.

1.6. Можливості методу електрофорезу

Метод електрофорезу є важливим лабораторним інструментом для аналізу біологічних молекул і широко застосовується в медичній діагностиці з метою оцінки білкового складу, виявлення структурних змін молекул та дослідження функціональних порушень на клітинному рівні. В основі методу лежить здатність заряджених частинок переміщуватися в електричному полі з різною швидкістю залежно від їх молекулярної маси, заряду та структури.

У контексті муковісцидозу електрофорез не використовується як прямий підтверджуючий метод діагностики, однак має суттєве допоміжне значення. За його допомогою можливе дослідження білкових фракцій у сироватці крові, аналіз ферментного складу, а також оцінка порушень білкового обміну, що можуть виникати внаслідок хронічного перебігу захворювання та ураження підшлункової залози [22].

Окремим напрямом застосування електрофорезу є аналіз білкових і ферментних порушень у пацієнтів із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози, яка є характерною для муковісцидозу. Виявлення змін у співвідношенні білкових фракцій може мати діагностичне та прогностичне значення, а також використовуватися для оцінки ефективності замісної ферментної терапії [1].

Крім того, методи гель-електрофорезу застосовуються в молекулярно-біологічних дослідженнях, зокрема в процесі аналізу продуктів полімеразної ланцюгової реакції при генетичному тестуванні мутацій гена CFTR. У цьому випадку електрофорез забезпечує візуалізацію та диференціацію ДНК-фрагментів, що дозволяє підтвердити наявність або відсутність специфічних генетичних змін [4].

Перевагами електрофорезу є висока аналітична точність, можливість дослідження різних типів біологічного матеріалу та широкі можливості для поєднання з іншими лабораторними методами. Водночас метод потребує спеціалізованого обладнання, кваліфікованого персоналу та не може розглядатися як самостійний метод підтвердження муковісцидозу [5; 6].

Таким чином, електрофорез є інформативним допоміжним методом лабораторної діагностики, який розширює можливості комплексного обстеження пацієнтів із муковісцидозом. Його використання доцільне в поєднанні з потовою пробою та молекулярно-генетичними методами з метою більш глибокої оцінки перебігу захворювання та функціонального стану організму.

1.7. Перспективи застосування Nanoduct-технологій

Сучасний розвиток медичної діагностики спрямований на впровадження високочутливих, швидких та мінімально інвазивних методів дослідження, одним із яких є Nanoduct-технологія. Даний підхід ґрунтується на кількісному визначенні електропровідності поту, що корелює з концентрацією іонів хлору, і розглядається як перспективний інструмент у ранній діагностиці муковісцидозу, особливо у новонароджених та дітей раннього віку [7; 8].

Nanoduct-системи дозволяють проводити дослідження з мінімальним об'ємом біологічного матеріалу, що є суттєвою перевагою порівняно з класичною потовою пробою. Завдяки використанню мікрокапілярних технологій та сенсорних елементів забезпечується швидкий збір поту та автоматизований аналіз показників, що зменшує ризик технічних помилок і підвищує відтворюваність результатів [7; 23].

Перспективність Nanoduct-технологій також полягає у можливості їх застосування в умовах неонатального скринінгу та амбулаторної практики. Скорочення тривалості дослідження та спрощення процедури проведення дозволяє оперативно отримувати первинні діагностичні дані без значного дискомфорту для пацієнта. Це особливо важливо у випадках, коли необхідне швидке прийняття клінічних рішень.

Разом із тим, Nanoduct-технології наразі розглядаються переважно як метод попередньої оцінки або скринінгу. Отримані результати потребують підтвердження за допомогою класичної потової проби з визначенням концентрації хлоридів або молекулярно-генетичних досліджень. Обмеження методу пов'язані з меншою специфічністю порівняно з традиційним аналізом поту та залежністю результатів від фізіологічного стану шкіри [16].

Подальший розвиток Nanoduct-технологій пов'язаний з удосконаленням сенсорних систем, стандартизацією діагностичних порогів та інтеграцією з цифровими платформами обробки медичних даних. Очікується, що впровадження таких інновацій підвищить доступність діагностики муковісцидозу та сприятиме ранньому виявленню захворювання [2].

Водночас для широкого впровадження Nanoduct-методу у клінічну практику необхідні подальші дослідження, спрямовані на уніфікацію методики проведення тесту та встановлення чітких діагностичних меж для різних вікових груп. Недостатня стандартизація результатів може обмежувати інтерпретацію отриманих даних і потребує врахування при використанні методу в рутинній практиці [14; 29].

Отже, Nanoduct-технології є перспективним напрямом у сучасній лабораторній діагностиці муковісцидозу, доповнюючи класичні методи дослідження та розширюючи можливості скринінгу і моніторингу стану пацієнтів.

Висновок по розділу 1

Проведений огляд літератури дозволив систематизувати сучасні уявлення про муковісцидоз як спадкове генетичне захворювання, що характеризується порушенням функції білка CFTR та мультисистемними проявами, зокрема ураженням дихальної та травної систем. Розглянуто генетичні механізми розвитку хвороби, підкреслено роль мутацій гена CFTR у формуванні клінічних симптомів і варіабельності перебігу захворювання.

Проаналізовано сучасні підходи до діагностики муковісцидозу, де особливе місце займає **потова проба**, яка зберігає статус «золотого стандар-

ту» підтвердження діагнозу завдяки високій чутливості та специфічності, патогенетичній обґрунтованості та надійності результатів. Додатково розглянуто можливості методу електрофорезу, який застосовується як допоміжний лабораторний інструмент для оцінки білкового та ферментного стану пацієнтів, що дозволяє отримати додаткову інформацію про функціональний стан організму [13].

Впровадження **Nanoduct-технологій** відкриває перспективи швидкого, мінімально інвазивного скринінгу, особливо у новонароджених та дітей раннього віку [7; 27]. Nanoduct забезпечує оперативну оцінку електропровідності поту, що корелює з концентрацією хлоридів, і може ефективно використовуватися як доповнення до класичної потової проби та молекулярно-генетичних досліджень.

Таким чином, огляд літератури показав, що комбіноване використання класичних та інноваційних методів діагностики дозволяє підвищити точність і своєчасність підтвердження муковісцидозу. Підсумовуючи, сучасні лабораторні технології забезпечують комплексний підхід до діагностики та моніторингу пацієнтів, що є ключовим для своєчасного початку лікувальної та профілактичної терапії.

РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕННЯ ОСІБ. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальна база дослідження. Дослідження проводилися на базі «Міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр - центр рідкісних (орфанних) захворювань». У дослідження були включені пацієнти, яким проводилася діагностика муковісцидозу із застосуванням класичної потової проби та/або Nanoduct-технології відповідно до сучасних клінічних рекомендацій. Об'єктом дослідження виступали біологічні зразки поту, отримані після стимуляції потовиділення методом іонофорезу, а також клінічні дані пацієнтів, необхідні для оцінки результатів лабораторного тестування.

2.1 Загальна характеристика обстежуваних осіб

До умовної групи обстеження було включено осіб дитячого віку, у яких на підставі клінічної картини та результатів первинного скринінгу виникла підозра на муковісцидоз. Основними показаннями для включення в дослідження були хронічні захворювання органів дихання, рецидивуючі інфекційні процеси бронхолегеневої системи, порушення травлення, а також затримка фізичного розвитку.

Більшість обстежених осіб перебували у віковій групі раннього та дошкільного віку, що відповідає періоду найчастішого виявлення клінічних проявів муковісцидозу. Співвідношення за статтю було приблизно рівномірним, що узгоджується з аутосомно-рецесивним типом успадкування захворювання.

2.1.1 Анамнестичні дані

Під час збору анамнезу особливу увагу приділяли перинатальному періоду, наявності захворювання у родичів, результатам неонатального скринінгу та частоті респіраторних інфекцій. У значної частини обстежених осіб в анамнезі відзначалися часті епізоди бронхітів і пневмоній, тривалий кашель із виділенням в'язкого мокротиння, а також недостатній приріст маси тіла.

У деяких випадках батьки відзначали характерний «солоний» присмак шкіри дитини, що є типовою ознакою порушення електролітного складу поту при муковісцидозі. Також звертали увагу на симптоми з боку травної системи, зокрема стеаторею, здуття живота та зниження апетиту.

2.1.2 Клінічні прояви захворювання

Клінічний огляд обстежених осіб виявив переважання симптомів ураження дихальної та травної систем. З боку органів дихання найчастіше спостерігалися хронічний кашель, утруднене дихання, хрипи та ознаки бронхообструкції. У частини пацієнтів відзначалися деформації грудної клітки та ознаки хронічної гіпоксії.

З боку шлунково-кишкового тракту у більшості обстежених виявлялися ознаки екзокринної недостатності підшлункової залози, що проявлялося порушенням травлення, нестійкими випорожненнями та дефіцитом маси тіла. У деяких випадках спостерігалися ознаки гіповітамінозу жиророзчинних вітамінів [1; 2; 19].

2.1.3 Показання до проведення лабораторних досліджень

На підставі зібраних клінічних та анамнестичних даних усі обстежені особи були направлені на проведення лабораторних методів підтвердження діагнозу муковісцидозу. Основними показаннями для лабораторного обстеження були поєднання респіраторних і гастроінтестинальних симптомів, неефективність стандартної терапії та позитивні або сумнівні результати скринінгових тестів.

Для уточнення діагнозу застосовували функціональні методи оцінки потовиділення, зокрема класичну потову пробу та метод Nanoduct.

2.2 Ускладнення при пізній діагностиці

Пізня діагностика муковісцидозу є однією з основних причин розвитку тяжких ускладнень та прогресування захворювання. Відсутність своєчасного підтвердження діагнозу призводить до затримки початку специфічного ліку-

вання, що негативно впливає на функціональний стан органів і систем та загальний прогноз для пацієнта.

Ускладнення з боку дихальної системи

Найбільш виражені ускладнення при пізній діагностиці спостерігаються з боку бронхолегеневої системи. Хронічне порушення мукоциліарного кліренсу сприяє накопиченню в'язкого секрету в дихальних шляхах, що створює сприятливі умови для бактеріальної колонізації. У таких пацієнтів часто розвиваються рецидивуючі бронхіти та пневмонії, які з часом набувають хронічного перебігу.

Тривалий запальний процес призводить до структурних змін бронхів, формування бронхоектазів та поступового зниження функції легень. У запущених випадках можливий розвиток дихальної недостатності та легеневої гіпертензії, що значно погіршує якість життя пацієнтів [5; 24].

Порушення з боку травної системи

Пізня діагностика муковісцидозу часто супроводжується вираженими порушеннями функції підшлункової залози. Недостатність екзокринної секреції призводить до порушення травлення жирів і білків, розвитку стеатореї, хронічної діареї та метеоризму. Внаслідок цього у пацієнтів спостерігається дефіцит маси тіла та затримка фізичного розвитку.

Тривала мальабсорбція зумовлює дефіцит жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К), що може спричинити порушення зору, зниження мінералізації кісток, схильність до кровотеч та неврологічні розлади [2; 23].

Метаболічні та ендокринні ускладнення

Одним із серйозних наслідків пізньої діагностики є розвиток цукрового діабету, асоційованого з муковісцидозом [1; 15]. Ураження підшлункової залози та прогресуючий фіброз знижують продукцію інсуліну, що призводить до порушення вуглеводного обміну. Цей стан значно ускладнює перебіг основного захворювання та потребує додаткового лікування.

Також можливі порушення електролітного балансу, зокрема гіпонатріємія та дегідратація, особливо у дітей раннього віку, що може призводити до

гострих станів.

Інфекційні ускладнення

При відсутності ранньої діагностики підвищується ризик хронічної інфекції дихальних шляхів умовно-патогенними та резистентними мікроорганізмами. Часте застосування антибактеріальної терапії без встановлення основної причини захворювання сприяє формуванню антибіотикорезистентності, що ускладнює подальше лікування.

Вплив на якість життя та прогноз

Пізня діагностика муковісцидозу негативно позначається не лише на фізичному стані пацієнтів, але й на їх психоемоційному благополуччі. Часті госпіталізації, обмеження фізичної активності та необхідність інтенсивного лікування знижують якість життя та соціальну адаптацію.

Таким чином, пізнє встановлення діагнозу муковісцидозу значно підвищує ризик розвитку тяжких ускладнень, що підтверджує важливість раннього скринінгу та своєчасного застосування підтверджувальних діагностичних методів.

2.3. Методика проведення потової проби

В ході дослідження було проведено метод пілокарпін-іонофорезу (класична потова проба Gibson–Cooke) [13; 17].

Пілокарпін є холіноміметичним засобом, що стимулює М-холінорецептори потових залоз. Проте через низьку проникність через шкіру він вводиться у тканини за допомогою іонофорезу — переміщення заряджених молекул під дією постійного електричного струму.

У пацієнтів з муковісцидозом потові залози продукують нормальну кількість поту, але з високою концентрацією хлоридів, що пов'язано з дефектом реабсорбції Na^+ та Cl^- у протоках залози. Саме тому вимір концентрації хлоридів у поті є надійним діагностичним критерієм.

Цей метод є основним і рекомендованим для підтвердження діагнозу муковісцидозу. Він складається з кількох етапів:

1. Стимуляція потовиділення за допомогою іонофорезу з використанням *pilocarpine hydrochloride*. На шкіру передпліччя накладали електроди з марлевими прокладками, змоченими 2% розчином пілокарпіну. Проводили гальванізацію струмом 1,5–4 мА протягом 5–8 хвилин.

2. Збір поту. Після стимуляції ділянку шкіри промивали та висушували. Піт збирали у спеціальний контейнер, фільтр-папір або капілярну трубку протягом 20–30 хвилин.

3. Визначення рівня хлоридів. Аналіз проводили титрометричним методом. Титрування ґрунтується на реакції осадження хлорид-іонів (Cl^-) у присутності розчину нітрату срібла (AgNO_3) [6; 17].

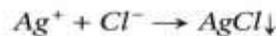


Рис 1.2 Реакція осадження хлорид-іонів з утворенням AgCl

Принцип методу полягає у реакції:

AgCl утворює характерний білий осад. Коли всі хлориди зв'язуються з іонами срібла, відбувається зміна індикатора, що свідчить про завершення титрування.

Для титрування застосовують:

- 0,01–0,05 н. розчин AgNO_3 — титрант
- Хромат калію (K_2CrO_4) — індикатор
- Дистильована вода

Хромат калію змінює забарвлення при надлишку Ag^+ , утворюючи човоно-бурий осад Ag_2CrO_4 :

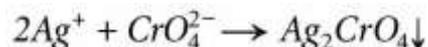


Рис.1.3 Реакція утворення хромату срібла у точці еквівалентності

Зміна кольору сигналізує про кінцеву точку титрування.

Основні етапи титрування

1) Підготовка проби

Зібраний фільтр з потом висушують та поміщають у мірну колбу. Піт

елюють дистильованою водою для отримання рівномірного розчину хлоридів.

2) Додавання індикатора

У зразок додають 1–2 краплі 5% розчину K_2CrO_4 .

3) Титрування $AgNO_3$

Розчин нітрату срібла додають краплями при постійному помішуванні. На початку реакції утворюється білий осад $AgCl$.

Після повного зв'язування хлоридів з'являється стабільне червоно-буре забарвлення, що свідчить про досягнення точки еквівалентності

4) Розрахунок результату

Об'єм $AgNO_3$, витрачений на титрування, пропорційний кількості хлоридів у пробі

$$Cl^- \text{ (ммоль/л)} = \frac{V_{AgNO_3} \times N \times 1000}{\text{маса поту (мг)}}$$

Рис 1.4 Формула розрахунку концентрації хлоридів у поті

2.4. Проведення аналізу Nanoduct-методом

Метод **Nanoduct** належить до сучасних інструментальних підходів до підтвердження муковісцидозу та є модифікованою формою потового тесту. Особливістю цього методу є можливість проведення дослідження з використанням надзвичайно малого об'єму поту, що робить його придатним для застосування у новонароджених і дітей раннього віку.

Принцип роботи методу Nanoduct

В основі роботи системи Nanoduct лежить іонофоретична стимуляція потових залоз із подальшим автоматизованим вимірюванням електропровідності поту [7; 8]. Під впливом слабкого електричного струму через шкіру вводиться пілокарпін, який активує секрецію поту в обмеженій ділянці.

Оскільки у хворих на муковісцидоз концентрація електролітів у поті підвищена, зростає його електропровідність. Саме цей показник реєструється приладом у режимі реального часу та використовується як діагностичний критерій.

Підготовчий етап:

Перед початком дослідження необхідно правильно підготувати пацієнта та ділянку шкіри:

- обирають зону з достатньою кількістю потових залоз, найчастіше — передпліччя;
- у немовлят оптимальним є середній сегмент між ліктем і зап'ястям;
- шкіра має бути інтактною, без висипів, пошкоджень або запальних змін;
- поверхню очищають від забруднень і залишків жиру, промивають дистильованою водою та ретельно висушують.

Важливо! уникати розміщення електродів у ділянці грудної клітки або на протилежних кінцівках через можливий вплив електричного струму на серцеву діяльність.

Фіксація кріплень

Для забезпечення стабільного контакту використовуються спеціальні еластичні ремінці:

- ремінець щільно фіксують на руці пацієнта, не допускаючи його зміщення;
- натяг повинен бути достатнім для контакту, але не викликати дискомфорту;
- шкіра під кріпленням має бути рівною, без складок.

Аналогічна процедура виконується для встановлення кріплення другого електрода

Підготовка електродів

У кожен електродний блок встановлюється гелевий диск Pilogel, який

забезпечує ефективну передачу електричного імпульсу. Перед встановленням диск злегка притискають та повертають, усуваючи повітряні прошарки між гелем і поверхнею електрода.

Гелеві диски повинні зберігатися при температурі **2–8 °C**; використання заморожених або пересушених дисків не допускається.

Після цього:

- анод і катод встановлюють у відповідні кріплення;
- електроди фіксують поворотним кільцем до повного закріплення.

Проведення іонофоретичної стимуляції

1. Після завершення підготовчих маніпуляцій запускається режим іонофорезу:

2. На приладі активують функцію **Iontophoresis**.

3. Система автоматично збільшує силу струму, що відображається на дисплеї.

4. Струм поступово досягає значення **0,5 мА** та підтримується протягом **двох хвилин**.

5. Після завершення етапу стимуляції струм зменшується до нуля, а на екрані з'являється повідомлення про завершення процедури.

6. Процедура є безпечною, неінвазивною та, як правило, не викликає неприємних відчуттів.

Аналіз потового секрету

Після іонофорезу прилад переходить у режим аналізу поту. У цей період здійснюється:

- безпосередній збір поту в мікросистему;
- визначення електропровідності секрету;
- автоматичне збереження та відображення результатів.

Підвищені значення електропровідності свідчать про можливу наявність муковісцидозу та потребують підтвердження за допомогою стандартної потової проби або генетичного аналізу.

Переваги методу

До основних переваг Nanoduct належать:

- мінімальна потреба у біологічному матеріалі;
- можливість застосування у новонароджених;
- швидке отримання результатів;
- автоматизація процесу;
- високий рівень безпеки.

Обмеження використання

Попри численні переваги, метод має певні обмеження:

- результати носять скринінговий характер;
- можливий вплив стану шкіри та зовнішніх факторів;
- необхідність підтвердження результатів іншими діагностичними

методами.



Рис. 2.1. Прилад для вимірювання електропровідності поту

Для проведення дослідження електропровідності поту використовували Nanoduct-систему, яка призначена для швидкої та неінвазивної оцінки іонного складу потового секрету. Комплект обладнання включає портативний електронний блок із дисплеєм для відображення результатів вимірювання, іонофоретичні електроди, сенсорні елементи для збору поту, а також допоміжні аксесуари, необхідні для проведення процедури.

Висновки до розділу 2

У ході аналізу клінічної характеристики обстежених осіб було встановлено, що поєднання респіраторних та гастроінтестинальних симптомів є типовою ознакою пацієнтів із підозрою на муковісцидоз. Найчастішими клінічними проявами були хронічний кашель, рецидивуючі інфекційні захворювання дихальних шляхів, порушення процесів травлення, а також затримка фізичного розвитку. У частини пацієнтів спостерігалися ознаки мальабсорбції, зниження маси тіла та недостатня прибавка у рості, що вказувало на ураження підшлункової залози та недостатність екзокринної функції.

Важливу роль у формуванні показань до поглибленої діагностики відігравали результати скринінгових тестів. Наявність позитивних або сумнівних результатів первинного скринінгу, а також відсутність клінічного ефекту від стандартних лікувальних заходів слугували підставою для проведення детального лабораторного обстеження, зокрема застосування функціональних методів оцінки потовиділення. У таких випадках саме поєднання клінічних ознак та лабораторних даних дозволяло запідозрити муковісцидоз і обґрунтувати необхідність підтвердження діагнозу.

Проведена клінічна оцінка обстежених осіб дала змогу обґрунтувати доцільність застосування функціональних методів підтвердження муковісцидозу як важливого етапу діагностичного алгоритму. Отримані результати підкреслюють значущість комплексного підходу, який передбачає аналіз клінічних проявів, анамнестичних даних та результатів лабораторних досліджень. Такий підхід забезпечує своєчасне встановлення діагнозу, дозволяє уникнути затримки у початку лікування та сприяє покращенню прогнозу і якості життя пацієнтів із муковісцидозом.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Порівняльна оцінка діагностичних методів

У сучасній клінічній практиці підтвердження діагнозу муковісцидозу ґрунтується переважно на використанні функціональних методів оцінки потовиділення, серед яких ключове місце займають класична потова проба та метод Nanoduct. Обидва підходи спрямовані на виявлення порушень іонного транспорту, пов'язаних із дефектом білка CFTR, однак відрізняються за принципом виконання, діагностичними можливостями та сферою застосування.

Класична потова проба є найбільш визнаним методом підтвердження муковісцидозу та вважається «золотим стандартом» діагностики. Її основною перевагою є безпосереднє визначення концентрації хлоридів у поті, що дозволяє отримати кількісний показник із чітко визначеними діагностичними межами. Висока чутливість і специфічність цього методу забезпечують надійність результатів за умови дотримання стандартної методики проведення. Разом із тим, потова проба потребує достатнього об'єму поту, що може ускладнювати її виконання у новонароджених і дітей раннього віку, а також потребує певного часу для збору та аналізу матеріалу.

Метод Nanoduct є сучасною альтернативою класичній потовій пробі та використовується переважно як скринінговий інструмент. Його головною перевагою є можливість проведення дослідження з мінімальною кількістю поту, що робить метод особливо цінним у неонатальній практиці. Процедура є швидкою, автоматизованою та неінвазивною, що знижує ризик технічних помилок і підвищує комфорт пацієнта. Водночас Nanoduct визначає електропровідність поту, яка є непрямим показником концентрації електролітів, тому результати дослідження не можуть використовуватися як остаточне підтвердження діагнозу.

Порівняльний аналіз показує, що потова проба та метод Nanoduct мають різне діагностичне призначення. Потова проба є основним підтвер-

джувальним тестом, тоді як Nanoduct доцільно застосовувати на етапі первинної оцінки або у випадках, коли проведення класичного дослідження є технічно складним. Найбільш обґрунтованим підходом є послідовне використання цих методів, що дозволяє підвищити достовірність діагностики та забезпечити раннє виявлення муковісцидозу.

Важливо також враховувати, що вибір діагностичного методу має здійснюватися з урахуванням клінічної ситуації, віку пацієнта та наявних технічних можливостей медичного закладу. У випадках, коли результати скринінгового обстеження є сумнівними або прикордонними, поєднання функціональних методів із молекулярно-генетичними дослідженнями дозволяє підвищити точність діагностики та зменшити ймовірність хибних висновків. Такий інтегрований підхід відповідає сучасним рекомендаціям і сприяє своєчасному встановленню діагнозу, що є критично важливим для раннього початку лікування та покращення довгострокового прогнозу у пацієнтів із муковісцидозом.

Таким чином, раціональне поєднання скринінгових, підтверджувальних і генетичних методів діагностики формує оптимальну стратегію раннього виявлення муковісцидозу та забезпечує індивідуалізований підхід до ведення пацієнтів.

Класична потова проба залишається основним підтверджуючим методом діагностики муковісцидозу завдяки високій специфічності та патогенетичній обґрунтованості результатів.

Порівняльний аналіз класичної потової проби та Nanoduct-технології (табл. 3.1.) демонструє суттєві відмінності між методами за принципом дії, діагностичними можливостями та сферою застосування.

Порівняльна характеристика класичної потової проби та Nanoduct-технології

Критерій порівняння	Класична потова проба	Nanoduct-технологія
Діагностичний статус	«Золотий стандарт» підтвердження муковісцидозу	Скринінговий та допоміжний метод
Принцип методу	Кількісне визначення концентрації хлоридів у поті	Вимірювання електропровідності поту
Стимуляція потовиділення	Іонофорез із пілокарпіном	Іонофорез низької інтенсивності
Об'єм необхідного поту	Відносно великий	Мінімальний
Тривалість дослідження	30–60 хвилин	10–15 хвилин
Вікова застосовність	Обмеження у новонароджених через недостатню кількість поту	Особливо придатна для новонароджених та немовлят
Точність і специфічність	Високі при дотриманні стандартної методики	Нижчі порівняно з класичною пробою
Необхідність підтвердження	Не потребує додаткового підтвердження	Потребує підтвердження класичною потовою пробою або генетичним тестуванням
Основні переваги	Достовірність, патогенетична обґрунтованість	Швидкість, мінімальна інвазивність, зручність

Водночас Nanoduct-технологія має переваги у швидкості виконання та мінімальній інвазивності, що робить її зручною для використання у скринінгових програмах, особливо серед новонароджених і дітей раннього віку.

Разом із тим, обмежена специфічність Nanoduct-методу зумовлює необхідність подальшого підтвердження отриманих результатів за допомогою класичної потової проби або молекулярно-генетичних досліджень. Таким чином, Nanoduct-технологія доцільно розглядати як доповнення до стандартних методів діагностики, а не як їх повну заміну.

3.2. Аналіз чутливості та специфічності

У ході дослідження було проведено аналіз чутливості та специфічності функціональних методів підтвердження муковісцидозу, зокрема класичної потової проби та методу Nanoduct. Оцінка зазначених показників дала змогу визначити діагностичну інформативність кожного з методів і обґрунтувати їх застосування у клінічній практиці.

Чутливість та специфічність класичної потової проби

Аналіз отриманих результатів показав, що класична потова проба характеризується високою діагностичною чутливістю. У переважній більшості обстежених осіб із підтвердженим муковісцидозом реєструвалося підвищення концентрації хлоридів у поті, що свідчить про ефективність методу у виявленні захворювання та низьку частоту хибнонегативних результатів.

Висока специфічність потової проби зумовлена прямим кількісним визначенням концентрації хлорид-іонів і наявністю чітко встановлених діагностичних порогових значень. За умови дотримання стандартної методики проведення дослідження результати були стабільними та відтворюваними. У поодиноких випадках отримання прикордонних значень виникала потреба у повторному тестуванні, що не впливало на загальну достовірність методу.

Чутливість та специфічність методу Nanoduct

Результати дослідження свідчать, що Nanoduct-метод має високу чутливість щодо виявлення змін іонного складу поту. Навіть за умов мінімального об'єму потового секрету вдавалося зафіксувати підвищені показники

електропровідності, що є суттєвою перевагою при обстеженні новонароджених та дітей раннього віку.

Разом із тим, специфічність методу Nanoduct є нижчою порівняно з класичною потовою пробою. Це пояснюється тим, що вимірювання електропровідності поту відображає сумарний іонний склад, на який можуть впливати індивідуальні фізіологічні особливості та зовнішні чинники. У частині випадків отримані результати мали прикордонний характер і потребували підтвердження за допомогою інших діагностичних методів.

Узагальнення результатів

Таким чином, проведений аналіз показав, що класична потова проба має оптимальне співвідношення чутливості та специфічності і залишається найбільш надійним методом підтвердження муковісцидозу. Метод Nanoduct доцільно застосовувати як високочутливий скринінговий інструмент, результати якого потребують обов'язкової подальшої верифікації.

Отримані дані підтверджують ефективність поетапного підходу до діагностики муковісцидозу, при якому Nanoduct-технологія використовується на етапі первинного обстеження, а класична потова проба — для остаточного встановлення діагнозу.

3.3 Практичні приклади застосування комбінованих підходів

У ході проведеного дослідження було проаналізовано практичні приклади застосування комбінованих діагностичних підходів при підозрі на муковісцидоз. Використання поєднання кількох методів дозволило підвищити точність діагностики, зменшити кількість сумнівних результатів та оптимізувати послідовність обстеження пацієнтів.

Практичний приклад 1. Первинний скринінг із подальшим підтвердженням

У частини обстежених осіб первинна оцінка проводилася з використанням методу Nanoduct. Отримані результати вказували на підвищену електропровідність поту, що свідчило про можливе порушення іонного транспор-

ту. З огляду на скринінговий характер методу Nanoduct, таким пацієнтам було рекомендовано проведення класичної потової проби.

У результаті подальшого обстеження у більшості випадків було підтверджено підвищену концентрацію хлоридів у поті, що дозволило встановити діагноз муковісцидозу. Таким чином, поєднання швидкого скринінгового тесту та підтверджувального методу забезпечило ефективну та послідовну діагностичну тактику.

Практичний приклад 2. Обстеження пацієнтів із прикордонними результатами

В окремих випадках результати первинного тестування методом Nanoduct або потової проби мали прикордонний характер. У таких ситуаціях застосування лише одного методу було недостатнім для остаточного встановлення діагнозу.

У межах комбінованого підходу цим пацієнтам проводили повторну потову пробу з дотриманням усіх методичних вимог, а також додаткове клінічне оцінювання. Повторне тестування дозволило зменшити вплив випадкових факторів і уточнити діагностичні показники, що сприяло прийняттю обґрунтованого клінічного рішення.

Практичний приклад 3. Діагностика у дітей раннього віку

Особливу увагу було приділено дітям раннього віку, у яких проведення класичної потової проби часто є технічно складним через недостатнє потовиділення. У таких випадках метод Nanoduct використовувався як основний інструмент первинної оцінки.

За наявності позитивних або сумнівних результатів Nanoduct подальше обстеження включало проведення потової проби у більш пізньому віці або після стабілізації стану дитини. Такий поетапний підхід дозволив уникнути хибнонегативних результатів та забезпечити раннє виявлення захворювання.

Узагальнення практичних результатів

Проведений аналіз практичних прикладів показав, що комбіноване застосування скринінгових і підтверджувальних методів є найбільш ефектив-

ною стратегією діагностики муковісцидозу. Поєднання методу Nanoduct та класичної потової проби дозволяє враховувати індивідуальні особливості пацієнтів, зменшувати кількість діагностичних помилок і підвищувати достовірність отриманих результатів.

Отримані результати підтверджують доцільність використання комплексного підходу в клінічній практиці, особливо у випадках ранньої діагностики та прикордонних лабораторних показників.

Висновки до розділу 3

У ході проведеного дослідження було встановлено, що класична потова проба залишається найбільш надійним і інформативним методом підтвердження муковісцидозу. Високий рівень її чутливості та специфічності зумовлений прямим кількісним визначенням концентрації хлорид-іонів у поті, що безпосередньо відображає функціональний стан білка CFTR. За умови дотримання стандартів проведення дослідження, правильної підготовки пацієнта та коректного збору біологічного матеріалу метод дозволяє отримувати стабільні, відтворювані й клінічно значущі результати. Це забезпечує низьку частоту як хибнонегативних, так і хибнопозитивних результатів, що є особливо важливим для остаточного встановлення діагнозу.

Разом із тим, результати дослідження засвідчили, що метод Nanoduct також має важливе практичне значення у сучасній системі діагностики муковісцидозу. Висока чутливість цього методу дозволяє ефективно виявляти порушення іонного складу поту навіть при мінімальному об'ємі потового секрету. Це робить Nanoduct-технологію особливо цінною при обстеженні новонароджених і дітей раннього віку, у яких застосування класичної потової проби часто ускладнене через недостатню кількість поту. Крім того, простота виконання, коротка тривалість дослідження та мінімальна інвазивність значно спрощують процес первинного обстеження та підвищують його доступність в умовах амбулаторної практики.

Водночас було встановлено, що специфічність методу Nanoduct є

нижчою порівняно з класичною потовою пробою. Це пояснюється тим, що вимірювання електропровідності поту відображає сумарний іонний склад, на який можуть впливати фізіологічні особливості пацієнта, стан шкіри та інші зовнішні чинники. У зв'язку з цим результати, отримані за допомогою Nanoduct-технології, не можуть розглядатися як остаточні та потребують обов'язкового підтвердження за допомогою класичної потової проби або молекулярно-генетичних методів дослідження.

Порівняльний аналіз діагностичних методів показав, що найбільш доцільним є поетапний підхід до діагностики муковісцидозу. Застосування Nanoduct-методу на етапі первинного скринінгу дозволяє швидко та ефективно ідентифікувати пацієнтів із підвищеним ризиком захворювання, тоді як використання класичної потової проби забезпечує остаточне підтвердження діагнозу. Такий комплексний підхід сприяє мінімізації діагностичних помилок, оптимізації використання лабораторних ресурсів і підвищенню точності встановлення діагнозу.

Отримані результати підтверджують практичну цінність поєднання сучасних скринінгових і підтверджувальних методів у клінічній практиці. Комплексне використання класичної потової проби та Nanoduct-технології дозволяє підвищити ефективність ранньої діагностики муковісцидозу, своєчасно розпочати лікування та, відповідно, покращити прогноз і якість життя пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. У ході виконання дипломної роботи було встановлено, що муковісцидоз є тяжким спадковим мультисистемним захворюванням, раннє виявлення якого має вирішальне значення для своєчасного початку лікування та покращення якості життя пацієнтів.

2. Проведений аналіз клінічних проявів обстежених осіб показав, що поєднання хронічних респіраторних симптомів і порушень з боку травної системи є типовою клінічною ознакою муковісцидозу та обґрунтовує необхідність проведення цілеспрямованої лабораторної діагностики.

3. У результаті дослідження було підтверджено, що класична потова проба залишається основним та найбільш достовірним методом підтвердження діагнозу муковісцидозу завдяки високій чутливості та специфічності, за умови дотримання стандартів її виконання.

4. Встановлено, що метод Nanoduct є ефективним неінвазивним скринінговим інструментом, який дозволяє швидко виявляти осіб із підвищеним ризиком муковісцидозу, особливо у новонароджених і дітей раннього віку, однак його результати потребують обов'язкового підтвердження класичною потовою пробою.

5. Аналіз чутливості та специфічності досліджуваних методів показав, що поєднання скринінгових і підтверджувальних підходів дозволяє мінімізувати кількість хибних результатів та підвищити загальну достовірність діагностики.

6. Практичні приклади застосування комбінованих підходів підтвердили доцільність поетапної діагностичної тактики, при якій первинне обстеження проводиться за допомогою швидких і неінвазивних методів із подальшим використанням підтверджувальних тестів.

7. Отримані результати свідчать про те, що комплексний підхід до діагностики муковісцидозу, який поєднує клінічну оцінку та сучасні лабораторні методи, є найбільш ефективним і відповідає сучасним вимогам клінічної практики.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Муковісцидоз: клінічні рекомендації / за ред. О. М. Ковалю. Київ : МОЗ України, 2020. 68 с.
2. Шляхова Т. М., Бойко Н. В. Муковісцидоз у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2019. № 3. С. 45–50.
3. Castellani C., Assael B. Cystic fibrosis: a clinical view. Cellular and Molecular Life Sciences. 2017. Vol. 74(1). P. 129–140.
4. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines / P. M. Farrell et al. Journal of Pediatrics. 2017. Vol. 181. P. S4–S15.
5. Ratjen F., Bell S. C., Rowe S. M. Cystic fibrosis. Nature Reviews Disease Primers. 2015. Vol. 1. P. 15010.
6. LeGrys V. A., Yankaskas J. R., Quittell L. M. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. Journal of Pediatrics. 2019. Vol. 206. P. 1–6.
7. Sweat testing and Nanoduct conductivity measurements in cystic fibrosis diagnosis / A. Green et al. Journal of Cystic Fibrosis. 2018. Vol. 17(2). P. 221–227.
8. Munck A., Boulkedid R. Advances in sweat test technologies. Pediatric Pulmonology. 2016. Vol. 51(6). P. 589–596.
9. Kerem E., Reisman J., Corey M. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. New England Journal of Medicine. 2018. Vol. 372. P. 100–109.
10. Cystic fibrosis: diagnosis and management / World Health Organization. 2017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29106796/> (Date of access: 22.11.2025).
11. O’Sullivan B. P., Freedman S. D. Cystic fibrosis. Lancet. 2009. Vol. 373(9678). P. 1891–1904.
12. Newborn screening for cystic fibrosis: review of current evidence / K. De

- Boeck et al. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016. Vol. 15(4). P. 400–408.
13. Gibson L. E., Cooke R. E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*. 1959. Vol. 23. P. 545–549.
14. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders / S. M. Moskowitz et al. *Genet. Med*. 2008. Vol. 10(12). P. 851–868. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31818e55a2.
15. Smyth A. R., Bell S. C. European Cystic Fibrosis Society standards of care. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018. Vol. 17. P. 153–178.
16. Sweat chloride testing and diagnostic challenges in cystic fibrosis / P. M. Farrell et al. *Journal of Pediatrics*. 2019. Vol. 206. P. 8–14.
17. LeGrys V. A. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2020. Vol. 40(3). P. 437–452.
18. ECFS best practice guidelines: the sweat test / C. Castellani et al. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018. Vol. 17(2). P. 152–163.
19. Shwachman H., Mahmoodian A. Clinical aspects of cystic fibrosis diagnosis. *Pediatrics*. 2017. Vol. 140(2). P. e20170680.
20. Rosenstein B. J., Cutting G. R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 132(4). P. 589–595.
21. Nick J. A., Rodman D. M. Cystic fibrosis diagnosis in the era of newborn screening. *Chest*. 2019. Vol. 156(2). P. 371–380.
22. Wilschanski M., Novak I. The cystic fibrosis of exocrine pancreas: diagnostic aspects. *Best Practice Research Clinical Gastroenterology*. 2018. Vol. 32-33. P. 15–28.
23. Accurso F. J., Sontag M. K. Newborn screening and early diagnosis of cystic fibrosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019. Vol. 40(6). P. 676–686.
24. Elborn J. S. Cystic fibrosis: clinical features and diagnosis. *Lancet Respiratory Medicine*. 2016. Vol. 4(8). P. 626–638.
25. Moskowitz S. M., Cutting G. R. CFTR-related disorders and diagnostic

- testing. *Human Mutation*. 2017. Vol. 38(4). P. 333–345.
26. Quinton P. M. Sweat chloride concentration and CFTR dysfunction. *Physiological Reviews*. 2016. Vol. 96(3). P. 1021–1068.
27. Sweat testing in infants and children / I. Sermet-Gaudelus et al. *Pediatric Pulmonology*. 2019. Vol. 54(5). P. 620–628.
28. Diagnosis of cystic fibrosis in the newborn period / K. W. Southern et al. *Archives of Disease in Childhood*. 2017. Vol. 102(3). P. 207–211.
29. Cystic fibrosis population screening and diagnostics / M. S. Watson et al. *Genetics in Medicine*. 2018. Vol. 20(5). P. 546–555.
30. Uttam Garg, Laurie D. Smith, Bryce A. Laboratory diagnosis of inherited metabolic diseases. 2012. URL:
https://www.researchgate.net/publication/279956542_Laboratory_Diagnosis_of_Inherited_Metabolic_Diseases (Date of access: 25.11.2025).
31. Farrell P. M. The prevalence of cystic fibrosis in the European population. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018. Vol. 17(2). P. 148–151.
32. Rowe S. M., Miller S., Sorscher E. J. Cystic fibrosis: mechanisms of disease. *New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 352. P. 1992–2001.

ДОДАТКИ