

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КИРШИНА ИРИНА АЛЕКСЕЕВНА

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Доктор медицинских наук, доцент
Павлинова Елена Борисовна

Омск
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Исторические аспекты диагностики и терапии поражения органов дыхания при муковисцидозе	12
1.2 Генетика муковисцидоза	19
1.3 Патогенез поражения органов дыхания	25
1.4 Методы исследования состояния органов дыхания при муковисцидозе	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Дизайн клинического исследования	45
2.2 Методы статистической обработки результатов	55
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ	57
3.1 Клинико-функциональная характеристика состояния органов дыхания детей с муковисцидозом младше шестилетнего возраста	57
3.2 Клинико-функциональная характеристика состояния органов дыхания детей с муковисцидозом старше шестилетнего возраста	68
ГЛАВА 4 АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ	81
4.1 Влияние класса мутаций <i>CFTR</i> на клинико-функциональное состояние органов дыхания детей, больных муковисцидозом.....	81
4.2 Влияние пола детей, больных муковисцидозом, на клинико-	

функциональное состояние органов дыхания	93
4.3 Влияние микрофлоры дыхательных путей детей, больных муковисцидозом, на клинико-функциональное состояние органов дыхания	101
ГЛАВА 5. ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ БРОНХОФОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ ВЕНТИЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ	114
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	129
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	135
ВЫВОДЫ	145
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	146
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Муковисцидоз (МВ) – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное патогенным вариантом нуклеотидной последовательности (мутацией) гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, *CFTR*). Оно встречается во всех этнических группах и с равной частотой у обоих полов. Наибольшая распространенность МВ отмечена среди европеоидов: примерно каждый 27 человек является носителем мутантного гена, а частота заболевания составляет 1 случай на 2500 новорожденных [138]. Ориентировочно в мире проживает 70000 человек с установленным диагнозом МВ, что подтверждается данными национальных регистров. По состоянию на 2015 год в Соединенных Штатах Америки наблюдалось 28983 больных МВ, в Европейский регистр МВ были включены данные 42054 пациентов, в том числе и 2916 человек из Российской Федерации [61, 139, 163]. В тоже время считать МВ патологией исключительной лиц европеоидной расы неправомерно: случаи заболевания описаны у представителей монголоидной [125, 148, 162, 171] и негроидной [145, 231, 265, 266] рас.

Без специфической терапии большинство больных МВ неизбежно погибают в раннем возрасте [49]. Совершенствование системы оказания медицинской помощи детям и взрослым с МВ способствует существенному увеличению их продолжительности жизни: в Соединенных Штатах Америки и развитых странах Европы доля больных старше 18 лет превышает 50%, а медиана выживаемости достигает 40 лет и более [139, 163]. В нашей стране МВ по-прежнему остается преимущественно педиатрической проблемой: пациенты младше 18 лет составляют до 75% от общего числа лиц, страдающих МВ [163]. Медиана выживаемости больных в Москве и

Московской области приближается к мировым значениям, в то время как в регионах ее величина в 2-3 раза ниже [12, 28, 46]. Как отмечают специалисты Российского центра МВ, подобный дисбаланс в первую очередь связан с существующими на уровне субъектов нашей страны проблемами в организации медицинской помощи для данной категории больных [45, 53, 68].

Ведущей причиной летальных исходов у больных МВ является дыхательная недостаточность [49, 61, 139, 163], основным механизмом прогрессирования которой является функционирование порочного круга «воспаление – обструкция – инфекция» [49, 160].

Для МВ характерно развитие асептического воспаления еще на этапе внутриутробного развития плода [49, 186, 289]. В ряде работ отмечено, что у лиц с мутациями *CFTR* происходит активация синтеза провоспалительных цитокинов, что стимулирует секрецию слизи бокаловидными клетками [140, 167]. Наличие большого количества внеклеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) как продукта гибели клеток способствует повышению вязкости бронхиального секрета [70]. Однако ведущим механизмом развития мукостаза является нарушение транспорта электролитов через апикальную мембрану эпителиальных клеток [111]. Реализуемый в результате мутации дефект хлорного канала приводит к снижению секреции хлоридов и повышению абсорбции ионов натрия из межклеточного пространства, дегидратации бронхиального секрета и ухудшению мукоцилиарного клиренса [111, 160]. В дальнейшем неизбежно происходит наложение патогенной микрофлоры, что способствует окончательному формированию порочного круга и прогрессированию дыхательной недостаточности на фоне деструкции эластических структур легких [49, 111].

Исходя из этого, возникает необходимость постоянного мониторинга функции внешнего дыхания у всех больных МВ, независимо от возраста. «Золотым стандартом» в настоящее время является спирометрия. Объем форсированного выдоха за 1 секунду в процентах от должествующей нормы

(ОФВ₁) является ранним и наиболее чувствительным параметром нарушения вентиляции легких [79, 285]. Однако проведение спирометрии у детей становится возможным только у пациентов не младше 5-6 летнего возраста ввиду необходимости их активного участия в исследовании и технически правильного выполнения дыхательного маневра [43, 79].

Проблему позволяет решить компьютерная бронхофонография (КБФГ). В основе исследования лежит регистрация звуковых феноменов, возникающих при спокойном дыхании, с последующим проведением компьютерного анализа и обработки частотных и временных характеристик спектра этих шумов [38]. Метод хорошо зарекомендовал себя в диагностике скрытой бронхиальной обструкции при острых и хронических заболеваниях органов дыхания [5, 19, 25, 40, 128]. Основными параметрами КБФГ являются акустический компонент работы дыхания в диапазоне низких частот (АРД₁), акустический компонент работы дыхания в диапазоне средних частот (АРД₃) и акустический компонент работы дыхания в диапазоне высоких частот (АРД₂).

С помощью КБФГ установлено, что акустические характеристики дыхания при МВ имеют свои особенности. У 30% детей, больных МВ, регистрируются нарушения бронхиальной проходимости при отсутствии выраженных клинических проявлений поражения органов дыхания. Помимо этого, отмечено, что при тяжелом течении МВ показатели КБФГ в высокочастотном диапазоне находятся в пределах нормальных значений, что может быть следствием выраженной деформации бронхов, мукостаза и «гашения» звуковых феноменов [78]. Однако в настоящий момент метод не позволяет оценивать степень тяжести бронхиальной обструкции, только констатируя факт ее наличия.

Открытым остается вопрос о возможном влиянии класса мутации *CFTR* на функцию легких. В ряде исследований установлено, что больные, гомозиготные по мутациям I класса, имеют более тяжелое поражение органов дыхания, чем лица, несущие мутации II класса [141, 173, 176].

Наличие вентиляционной недостаточности у детей с МВ в зависимости от «тяжести» генотипа традиционно изучалось с помощью спирометрии, КБФГ для этих целей ранее не применялась.

В настоящее время сохраняется «гендерный разрыв» в продолжительности жизни мужчин и женщин с МВ: женщины живут в среднем на 3 года меньше. Предполагается, что это связано с влиянием половых гормонов на течение легочного синдрома [87, 156, 174]. У здоровых детей гендерные отличия в показателях акустической работы дыхания отсутствуют [6]. Оценка тяжести вентиляционных нарушений у больных МВ с помощью КБФГ в зависимости от пола ранее не проводилось.

Роль бактериальных агентов в прогрессировании заболевания не подлежит сомнению [200, 211, 225], однако по настоящий момент не установлены диагностические возможности КБФГ в выявлении бронхиальной обструкции у детей с различным микробиологическим статусом.

Следует подчеркнуть, что использование КБФГ является достаточно перспективным для выявления бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста, страдающих МВ. Требуется продолжение исследований для уточнения диагностической значимости метода у таких пациентов.

Цель работы – оценить с помощью современных методов исследования клиничко-функциональное состояние органов дыхания у детей, больных МВ, для улучшения диагностики тяжести обструктивных изменений.

Задачи исследования:

1. сопоставить параметры функции внешнего дыхания у детей с МВ и у их здоровых сверстников;
2. установить состояние функции внешнего дыхания у детей, больных МВ, в зависимости от клинических особенностей течения заболевания;
3. сопоставить основные показатели спирометрии и КБФГ у больных МВ детей;

4. разработать способ диагностики степени обструктивных нарушений вентиляции по данным КБФГ у детей с МВ для определения тяжести и прогноза заболевания.

Научная новизна

Изучены особенности функции внешнего дыхания по данным КБФГ у детей с МВ в сравнении со здоровыми сверстниками.

Впервые выявлены изменения параметров функции внешнего дыхания у детей, больных МВ, в зависимости от клинических особенностей течения заболевания.

Впервые установлено наличие сильной отрицательной корреляционной связи между основными маркерами бронхиальной обструкции по данным спирометрии и КБФГ.

Разработан инновационный способ диагностики степени тяжести вентиляционных нарушений (патент №2678952 «Способ диагностики обструктивных нарушений функций внешнего дыхания у детей, больных муковисцидозом»), учитывающий функциональное состояние органов дыхания по данным КБФГ (уровень APD_2) и клинические данные (балл по шкале Швахмана-Брасфилда).

Практическая значимость

КБФГ может быть использована как способ комплексной оценки состояния верхних и нижних дыхательных путей у больных МВ, начиная с первых месяцев жизни.

У больных МВ при получении по результатам КБФГ значений APD_1 более 100 мкДж следует предполагать наличие назальной обструкции.

Повышение сигнала APD_2 более 0,2 мкДж свидетельствует об обструкции нижних дыхательных путей за счет obturационного компонента.

Детям младше 6 лет целесообразно проводить КБФГ в целях раннего выявления обструктивных изменений и мониторинга респираторной функции. Использование программного обеспечения Prognosis («Программа для оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом

Prognosis», свидетельство о государственной регистрации программ для электронно-вычислительных машин №2018616255) способствует корректной интерпретации результатов КБФГ у детей с МВ.

Положения, выносимые на защиту

Обтурационный компонент бронхообструктивного синдрома у больных МВ младше 6 лет проявляется большей, чем у здоровых лиц, величиной АД₃. В старшем возрасте у больных МВ формируются обструктивные нарушения со стороны верхних и нижних дыхательных путей.

Выявлены изменения параметров функции внешнего дыхания у детей, больных МВ, в зависимости от клинических особенностей течения заболевания.

Усовершенствованный подход к интерпретации результатов КБФГ с учетом оценки по шкале Швахмана-Брасфилда позволит объективно определить степень выраженности бронхиальной обструкции у детей с МВ.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XII Национальном конгрессе с международным участием «Актуальные проблемы муковисцидоза» 24.04.15, г. Москва; на 40-й конференции Международной ассоциации по исследованию легочных звуков (40th International Lung Sounds Association Conference), 25.09.2015, г. Санкт-Петербург; на XXVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания 18.10.2016, г. Москва; на XIII Национальном конгрессе «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» 28.04.2017, г. Сергиев Посад, Московская область; на XVI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием 25.10.2017, г. Москва; на XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания 18.10.2018, г. Москва.

Личный вклад автора

Автором осуществлен анализ литературы, освещающей современное состояние проблемы поражения органов дыхания при МВ. Проведено клиническое обследование пациентов основной и контрольной группы, выполнена оценка клинического состояния больных МВ детей в соответствии со шкалой Швахмана-Брасфилда (ШШБ), выполнены функциональные диагностические тесты – пульсоксиметрия, КБФГ. Выполнен статистический анализ полученной информации. На основании результатов исследования сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Внедрение в практику

Диссертационная работа выполнялась в рамках инициативной научно-исследовательской работы «Разработка новых программ и технологий снижения потерь здоровья детского населения» (номер государственной регистрации №АААА-А15-115123110105-5). Ее результаты вошли в отчеты по научно-исследовательской работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации внедрены в практическую работу пульмонологического отделения бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница» г. Омска, а также в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 24 работы, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии. Получен 1 патент «Способ диагностики обструктивных нарушений функций внешнего дыхания у детей, больных муковисцидозом» №2678952 от

04.02.2019 на основании заявки №2018101682/14 от 17.01.2018 года. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин №2018616255 от 25.05.2018 года «Программа для оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом Prognosis» на основании заявки №2018613452 от 10.04.2018 года.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, результатов работы (главы 3, 4, 5), клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы (295 источников, из них 209 иностранных). Иллюстративный материал включает 40 таблиц и 36 рисунков.

ГЛАВА 1 ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Исторические аспекты диагностики и терапии поражения органов дыхания при муковисцидозе

Первые упоминания о МВ в медицинской литературе датированы концом XVI – началом XVII веков [276]. Ученые того времени сходились во мнении, что постоянный кашель, похудание, лихорадка, изменения стула и в особенности выраженный соленый вкус кожи были ничем иным, как результатом колдовства. В германском фольклоре середины XVIII века говорилось: «Горе родителям, которые, целуя ребенка в лоб, ощущают вкус соли, ибо ребенок тот проклят и вскоре умрет» [49, 276]. На протяжении следующих полутора столетий в научной литературе встречались немногочисленные сообщения о сочетании стеатореи, недостаточности функции поджелудочной железы и кишечной непроходимости.

Ключевым в истории изучения МВ стал 1938 год, когда свет увидела монография D. H. Andersen. На основании обобщения результатов клинического наблюдения и секционного материала 49 пациентов, умерших преимущественно от инфекций респираторного тракта, была выделена самостоятельная нозологическая единица под названием «кистозный фиброз поджелудочной железы» [101].

Другим важным моментом было открытие S. Farber в 1944 г. полиорганного характера поражения при МВ вследствие необычайно вязкого секрета. Изменения внутренних органов расценивались им как вторичные, возникавшие вследствие обструкции вязкой слизью выводных протоков желез. На основании данного

открытия S. Farber предложил термин «муковисцидоз» (лат. mucus - слизь, viscus - вязкий) [167].

В дальнейшем были разработаны основные диагностические подходы по выявлению больных МВ. В 1953 году P. di Sant' Agnese обнаружил специфическое для лиц с МВ многократное превышение концентрации натрия и хлора в потовой жидкости [94]. На основе этого открытия L. Gibson и R. Cooke в 1959 году разработали пилокарпиновый потовой тест, который стал «золотым стандартом» прижизненной диагностики заболевания [48, 177]. Двумя десятилетиями позже M. Knowles и P. Quinton обосновали патофизиологические основы данного исследования. Причиной повышения концентрации хлоридов в поте явилась недостаточная реабсорбция ионов хлора через апикальную мембрану эпителиальных клеток [204, 229, 238].

В результате накопления клинического опыта было установлено, что наибольший эффект от лечения достигался только у детей, в легких которых еще не успели развиться необратимые патологические изменения. Максимально раннее начало терапии предотвращало развитие тяжелых проявлений заболевания и глубокую инвалидизацию. Это послужило основанием для введения программы неонатального скрининга на МВ. В 1979 году команда исследователей из Новой Зеландии под руководством J. Crossley продемонстрировала повышение в плазме крови новорожденных с МВ иммунореактивного трипсина [133]. Данное открытие легло в основу современных протоколов скрининг-диагностики заболевания.

Ген МВ был картирован на длинном плече хромосомы 7, локус q22, в 1985 году [143]. Четырьмя годами позже, в 1989 году, одновременно тремя независимыми группами ученых под руководством L. C. Tsui, F. Collins и J. Riordan было сообщено об открытии гена МВ и идентификации самой частой его мутации – F508del [229].

Начиная с 50-х годов XX века исследователи стали уделять все большее внимание поражению органов дыхания как ведущей причине смертности при МВ и методам их терапевтической коррекции.

Типичными изменениями при рентгенографии у больных МВ были неоднородные затемнения легочных полей, локализованные инфильтраты, эмфизема, расширение тени средостения. При бронхоскопии часто обнаруживались гиперемия слизистой оболочки, истончение бронхиальных шпор, наличие экстремально вязкой гнойной мокроты, после удаления которой у детей отмечалось некоторое улучшение самочувствия [104]. Характерные для МВ ателектазы долей легких описаны P. di Sant'Agnese в 1953 году. Он отмечал, что наиболее часто в патологический процесс вовлекалась верхняя доля правого легкого. Больные с лобарным ателектазом имели распространенную обструкцию бронхов и выраженную эмфизему и представляли собой одну из наиболее тяжелых клинических форм заболевания, резистентную к санационной бронхоскопии [149]. Кроме того, у больных МВ стали регистрироваться случаи таких прогностически неблагоприятных осложнений, как кровохарканье и пневмоторакс [276].

Результатом обобщения данных проспективного наблюдения за клиническим состоянием детей с МВ стала работа H. Shwachman и L. Kulczycki [255]. В статье авторы представили медицинской общественности разработанную ими систему клинической оценки тяжести заболевания, которая является актуальной по настоящий момент [257].

Первое описание функционального состояния легких у детей с МВ принадлежит J. West [292]. Обследуя 6 пациентов в возрасте от 12 до 14 лет методом спирометрии, он предположил, что ведущим нарушением внешнего дыхания при данном заболевании является обструкция дыхательных путей, а главной причиной этого – повышение сопротивления воздушному потоку из-за обструкции бронхов секретом и гнойным экссудатом. Нарушения газообмена, по его мнению, развивались вторично на фоне обструкции как результат неравномерного распределения воздуха по альвеолам.

Коллектив исследователей под руководством С. Cook при детальном обследовании с помощью бодиплетизмографии 65 человек, страдающих МВ, установил, что дыхательный объем и частота дыхания изменялись только у самых

тяжелых пациентов. Наиболее часто регистрировались такие находки, как повышенный остаточный объем и функциональная остаточная емкость легких, увеличение соотношения остаточного объема к общей емкости легких. У трети больных наблюдалось снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и повышение сопротивления дыхательных путей. На основании данной работы была установлена однозначная корреляция между клиническим состоянием больных и степенью нарушения функции легких [268].

В работе М. Mearns показатели спирометрии были сопоставлены с клиническим состоянием больных МВ детей и данными их рентгенологического обследования. По мере прогрессирования заболевания и нарастания изменений на рентгенограммах во всех сформированных группах автором было отмечено значительно более выраженное снижение $ОФВ_1$, нежели ЖЕЛ. Было описано улучшение показателей спирограммы после ингаляции бронходилататора, однако у лиц с распространенным тяжелым поражением органов дыхания регистрировалась необратимая обструкция бронхов [216].

Первое исследование функции легких у младенцев с МВ было выполнено в 1969 году Р. Phelan. С помощью бодиплетизмографии было обследовано 18 детей в возрасте до 9 месяцев, из них половина не имела клинических проявлений со стороны органов дыхания. По результатам обследования часть пациентов, свободных от инфекции, и все дети, перенесшие бронхит либо пневмонию, имели увеличение внутригрудного объема газов и сниженную проводимость дыхательных путей [288]. Данная работа дала толчок к совершенствованию методик выявления вентиляционных нарушений у детей раннего возраста.

Создание первых антибактериальных препаратов широкого спектра действия позволило начать борьбу с легочной инфекцией, ведущей причиной смертности при МВ. С 1949 года коллективом специалистов под руководством Н. Shwachman начата непрерывная антибактериальная терапия 123 детей с МВ, что позволило контролировать течение инфекционного процесса. Как результат – существенное для того времени увеличение продолжительности жизни больных с 12,8 месяцев в 1940-1948 годах до 45,2 месяцев в 1949-1953 годах [256].

Доктора того времени подчеркивали важность раннего и точного диагноза, необходимость обучения родителей, исключительность регулярного наблюдения за пациентом, а также доступности специалистов для консультаций. Особое значение придавалось ежедневной кинезитерапии [276]. Эти советы не утратили своей актуальности и по настоящий момент.

Инновационный подход в терапии заболевания разработал L. Matthews в 1964 году. Ученым были сформированы основные положения терапии: борьба с обструкцией дыхательных путей и вторичной инфекцией, коррекция панкреатической недостаточности и дефицита питания. Лечение было ранним и всеобъемлющим и началось с момента установления диагноза даже в отсутствие симптомов. Для реализации данного комплексного подхода впервые была реализована концепция центров МВ [93].

Прорыв в лечебном питании при МВ совершил D. Crozier [134]. Он разработал новую диету с высоким содержанием жира, цельного коровьего молока, масла, яиц, мяса, рекомендовав больным использовать очень высокие дозы панкреатических ферментов. Доктор считал, что «воистину смешно лишать детей с МВ, которые, как правило, имеют очень слабо выраженную подкожно-жировую клетчатку, этого важного питательного вещества». Идеи D. Crozier подтвердились в работе R. Kraemer (1978): впервые была высказана и подтверждена мысль, что состояние питания больных тесно коррелирует с выживаемостью, а дефицит веса существенно ухудшает прогноз [244]. С внедрением в клиническую практику в 1993 году инновационного препарата панкреатина (мини-микросферы в кишечнорастворимой оболочке – креон), существенно улучшился нутритивный статус больных МВ [49, 276].

Ключевыми работами для понимания роли *Pseudomonas (P.) aeruginosa* как основного патогена при МВ являются труды N. Hoiby. Сопоставив клинический статус пациента, результаты посевов мокроты и уровень антител к синегнойной палочке он сделал выводы о непосредственном влиянии этого микроорганизма на функцию легких. Высокий титр антисинегнойных антител либо быстрое его нарастание были ассоциированы с худшей вентиляционной функцией и

выраженными рентгенологическими изменениями и, как следствие, негативным прогнозом. Кроме того, плохой прогноз наблюдался у пациентов с ранней хронической колонизацией дыхательных путей мукоидной формой *P. aeruginosa* [185]. На основе данных исследований в схему лечения МВ с конца 70-х годов были внедрены регулярные (раз в три месяца) курсы внутривенной антибактериальной терапии препаратами с антисинежной активностью. Эффект от подобного вмешательства был значительным: пятилетняя выживаемость выросла с 54 до 82%, сократилась частота обострений, улучшилось качество жизни больных детей [276]. С 1999 года для контроля инфекции *P. aeruginosa* активно стали использоваться препараты ингаляционного тобрамицина – аминогликозида с антисинежной активностью, имеющего минимум побочных эффектов и хорошую переносимость. Первые исследования под руководством В. Ramsey показали достоверное улучшение ОФВ₁ на 10% за 20 месяцев наблюдения и уменьшение числа обострений, тогда как в группе плацебо отмечалась отрицательная динамика. Высокоэффективной оказалась терапевтическая схема 28 дней терапии – 28 дней перерыв [197].

С 1990 года сначала в клинических испытаниях, а затем и в практике стал применяться муколитик – дорназа альфа (пульмозим). Установлено, что высокая концентрация ДНК, в основном нейтрофильной, была одним из основных факторов накопления патологически вязкого инфицированного секрета бронхов. Дорназа альфа вызывала гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных, что значительно снижало ее вязкоэластические свойства и улучшало отхождение. Уже через год лечения пульмозимом у больных отмечалось улучшение ОФВ₁ на 7,3%, респираторный тракт становился менее восприимчив к синегнойной инфекции [155]. Установлено, что как краткосрочное (от 1 недели до 2 месяцев), так и долгосрочное (от 1 до 4 лет) лечение дорназой альфа снижало частоту обострений бронхолегочного процесса, значительно замедляло регресс ОФВ₁, улучшало нутритивный статус, а также оказывало выраженное противовоспалительное действие [190].

Недорогим, безопасным и эффективным дополнением к терапии для пациентов с МВ оказался 7% гипертонический раствор. Препарат улучшал реологические свойства мокроты, обеспечивал гидратацию поверхности дыхательных путей и восстанавливал мукоцилиарный клиренс. По сравнению с контрольной группой, лица, получавшие гипертонический раствор, переносили меньше обострений и имели более высокие показатели функции легких [89].

С. В. Рачинский и В. К. Таточенко были учеными, заложившими основы изучения проблемы МВ в нашей стране. Под их руководством Н. И. Капрановым в 1970 году была успешно защищена диссертация, описывающая частоту и клинико-функциональные особенности МВ у детей [32]. В дальнейшем все большее количество специалистов привлекалось к разнонаправленным исследованиям, затрагивающим патоморфологические и патофизиологические особенности течения заболевания, микробиологический статус пациентов. Активно изучались иммунологические, микроциркуляторные и сердечно-сосудистые нарушения при МВ, а также постепенно разрабатывались основные подходы к оказанию медицинской помощи данной категории больных [49].

С 1990 года в стране начала развиваться сеть центров по оказанию специализированной помощи пациентам с МВ. В настоящий момент в Российской Федерации функционирует сеть из 57 региональных центров диагностики и лечения детей и 10 центров для взрослых, больных МВ, возглавляемая Научно-консультативным отделом МВ Медико-генетического научного центра Российской академии медицинских наук [30, 34, 49].

Значительное улучшение ранней диагностики заболевания достигнуто с внедрением с июня 2006 года программы обязательного неонатального скрининга на МВ [30]. Комплексный подход к диагностике и терапии способствовал замедлению прогрессирования необратимых изменений легких, а также улучшил продолжительность и качество жизни больных.

1.2 Генетика муковисцидоза

Ген *MB* состоит из 250 тысяч пар нуклеотидов и располагается на длинном плече хромосомы 7 в локусе 31.2 [226]. В настоящее время идентифицировано более 2000 его мутаций, из них как минимум 312 ассоциированы с развитием заболевания [275]. Генетический дефект реализуется нарушением функции белка трансмембранного регулятора проводимости при *MB* (*MBTP*), который функционирует как канал, транспортирующий ионы хлора и бикарбоната [42, 47]. *MB* характеризуется 100% пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью [259].

F508del является наиболее распространенной мутацией *CFTR* в мире и выявляется примерно в двух третях случаев патологических аллелей [130, 168]. В Российской Федерации ее относительная частота составляет 51,6% (от 59,5% в Южном федеральном округе до 28,6% в Северо-Кавказском федеральном округе) [61], что является следствием многонационального состава населения нашей страны. Второй по частоте среди российских больных является мутация *CFTRdele2,3(21kb)*. Она обнаружена в 5,7% исследованных хромосом [61]. Данная мутация имеет «славянское» происхождение и наиболее распространена в регионах с преобладающим русским населением [76]. Доминирующая у лиц чувашской национальности мутация *E92K* с частотой встречаемости 2,4% является третьей по распространенности мутацией в нашей стране [15, 61]. С частотой более 0,2% внутри российской популяции больных встречаются мутации *3849+10kbC>T*, *2184insA*, *W1282X*, *2143delT*, *N1303K*, *G542X*, *1677delTA*, *L138ins*, *R334W*, *394delTT*, *3821delT*, *2789+5G>A*, *S466X(TGA)*, *S1196X*, *3272-16T>A*, *W1282R*, *3944delGT*, *R1066C*, *c.1243-1247del* [48]. В 31% случаев мутации *CFTR* остаются не идентифицированными [163], что требует совершенствования генетической диагностики и проведения полноэкзонного секвенирования [3, 16, 21, 56, 272].

Популяционная частота носительства мутаций *CFTR* среди фенотипически здоровых лиц в Российской Федерации достаточно высока и составляет 1 случай на 30 человек, что сопоставимо с мировыми данными [13, 76, 112, 130, 233].

Спектр мутаций, ассоциированных с развитием МВ у российских больных, существенно отличается от европейского. Как и в нашей стране, наиболее распространенной в Европе мутацией является F508del, однако она идентифицируется более часто, в 61,5% случаев. На втором месте по распространенности находится мутация G542X с частотой встречаемости 2,6%, далее следует мутация N1303K (2,1%). Доля невыявленных мутаций *CFTR* варьирует от 0% в Люксембурге до 47,8% в Румынии, в целом по европейскому региону 9,6% патологических аллелей не идентифицировано [163].

На основании молекулярных механизмов повреждения синтеза, транспорта либо функции белка мутации *CFTR* поделены на 6 классов.

Мутации I класса, такие как CFTRdele2,3(21kb), приводят к образованию стоп-кодона и синтезу аномально укороченного протеина. Такие молекулы обычно нестабильны и быстро деградируют, что приводит к полному отсутствию белка на апикальной мембране клетки [76, 215, 282].

Нарушение формирования вторичной и третичной структуры белка характерно для мутаций II класса, в том числе и самой распространенной в мире мутации F508del. Дефектный протеин не проходит систему внутриклеточного контроля и разрушается протеосомами. В итоге на апикальной мембране белок либо отсутствует, либо его количество чрезвычайно снижено [163, 282].

При III классе мутаций *CFTR* наблюдается нарушение регуляции работы хлорного канала. МВТР синтезируется и транспортируется к апикальной мембране эпителиальной клетки, но не отвечает на стимуляцию циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). Мутации III класса являются редкими для нашей страны и в основном выявляются у жителей Северо-Восточной Европы, где высока доля мутации G551D [47, 163, 282].

Вследствие мутаций IV класса хлорный канал генерирует меньший поток ионов за счет сокращения времени его открытия [48]. Представителями этого

класса являются мутации R117H и R334W [214], типичные для жителей Ирландии и Португалии [136, 163, 282].

Снижение количества нормально функционирующего белка характерно для мутаций V класса, таких как 3849+10kbC>T [214, 282], часто выявляемая у проживающих в Литве больных [163].

Мутации VI класса (например, S1455X) проявляются снижением стабильности протеина, что приводит к уменьшению продолжительности жизни белка MBTP в 5-6 раз [49].

Мутации I, II, III классов приводят к отсутствию функционирующего протеина на апикальной мембране эпителиальной клетки либо снижению его активности менее 3% от нормального уровня. Клинически это проявляется легочно-кишечной формой заболевания («тяжелый» фенотип) [47, 168, 173, 214]. Для детей с «тяжелыми» фенотипами в первую очередь характерны ранний дебют симптомов, экзокринная панкреатическая недостаточность, раннее инфицирование агрессивной микрофлорой, приводящие к быстрому падению функции легких и высокой смертности [9, 130, 170].

Легочная форма MB («мягкий» фенотип) наблюдается преимущественно у лиц, имеющих хотя бы одну мутацию IV, V или VI классов [47, 170, 282]. Активность хлорного канала в пределах 3-10% от нормы позволяет поддерживать сохранной экзокринную функцию поджелудочной железы [170], однако является недостаточной для обеспечения адекватного клиренса дыхательных путей [218]. Минимальная выраженность симптомов со стороны пищеварительного тракта способствует позднему установлению диагноза, в том числе и по результатам неонатального скрининга [9, 80, 82, 137, 205, 215]. Однако лучшая выживаемость наблюдается именно у пациентов с «мягким» фенотипом за счет протективного влияния удовлетворительного нутритивного статуса на легочную функцию [9, 41, 80].

У больных MB, проживающих в странах Европы, доминируют мутации II и I классов, 6,3% обследованных лиц имеют один или два аллеля IV или V классов.

Наиболее часто встречаются комбинации II класс/II класс (51,3%) и I класс/II класс (11,2%) [282].

При изучении генотип-фенотипических связей в проспективном исследовании de Gracia et al. было отмечено, что у больных с генотипами II класс/II класс или I класс/II класс наблюдались более низкие величины ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в сравнении с пациентами, имевшими другие комбинациями аллелей. Именно в этой группе пациентов в процессе многолетнего наблюдения было зарегистрировано более существенное ухудшение функции легких. Была доказана более низкая выживаемость у носителей мутаций I и II классов в гомо- и гетерозиготном положении в сравнении с лицами, имевшими генотип I класс/III класс или II класс/III класс [176].

Исследуя фенотипические особенности больных МВ, гомозиготных по мутациям I класса, A. Geborek et al. установили, что для них были характерны более выраженные обструктивные нарушения в сравнении с гомозиготами по II классу и компаунд-гетерозиготами по I и II классу мутаций гена *CFTR*. В группе лиц, имевших две мутации I класса, ФЖЕЛ была ниже на 9,5% и 11,3%, чем у пациентов с генотипами II класс/II класс и I класс/II класс соответственно, а ОФВ₁ – на 13,1% и 13,4% [173].

Согласно R. Cleveland et al., наибольшие темпы нарастания структурного поражения легких по данным рентгенологического обследования пациентов с «тяжелыми» генотипами были отмечены у больных, имевших две мутации I класса. В свою очередь, более выраженные рентгенологические изменения наблюдались у компаунд-гетерозигот по мутациям I и II классов, чем у гомозигот по мутациям II класса. Однако при исследовании функции легких не установлено значимых отличий в значениях ФЖЕЛ и ОФВ₁ в зависимости от генотипа [141]. Аналогичный результат в отношении темпов ежегодного снижения ОФВ₁ у больных МВ с «тяжелыми» генотипами был получен K. de Boeck et al. [146]. В противовес исследованию R. Cleveland, в работе Ю. В. Гориновой и др. не

получено значимых связей между развитием бронхоэктазов и наличием у больных МВ мутаций I класса [16].

Было предположено, что генотип является более важным прогностическим признаком в отношении функции легких, чем окружение больного. De Gracia et al. нивелировали влияние таких средовых факторов, как расхождение в терапевтических стратегиях и доступность медицинской помощи в специализированных центрах, и установили, что на момент перевода под наблюдение во взрослую сеть результаты спирометрии пациентов, имевших хотя бы один «мягкий» аллель, были лучше, чем у больных с «тяжелыми» генотипами, несмотря на существенно более позднее установление диагноза в первой группе [176]. Позже К. de Boeck при анализе данных Европейского регистра больных МВ за 2008-2010 гг. установил более медленные темпы ежегодного ухудшения функции легких при носительстве мутаций IV и V классов [146], а R. Cleveland описал у них менее выраженные рентгенологические изменения в легких [141].

На территории Российской Федерации отмечена высокая популяционная распространенность «мягких» мутаций *CFTR*, их суммарная аллельная частота составила 8,8% [14, 85]. Как и в мире, лучшая выживаемость установлена у лиц с «мягким» генотипом [37, 277], и, как следствие, отмечено их доминирование во взрослом возрасте [9, 74].

В отличие от зарубежных данных, в России у больных МВ старше 18 лет функциональное состояние органов дыхания при наличии мутаций IV-V классов было сопоставимо с результатами пациентов с «тяжелыми» генотипами [37, 41, 277]. В детском возрасте, напротив, лучшие результаты спирометрии регистрировались у больных с «мягкими» генотипами [66].

Большое значение в достижении подобного результата имело внедрение с 2006 года программы неонатального скрининга на МВ, что позволило проводить раннюю диагностику у больных с «мягкими» фенотипами [2, 10, 14, 60, 274]. Максимально раннее терапевтическое вмешательство способствовало поддержанию функциональных возможностей легких на удовлетворительном уровне.

По данным национального регистра за 2015 год, наиболее распространенными в Российской Федерации мутациями IV класса были E92K и L138ins [61]. Больные, гомозиготные по мутации E92K, имели нормальную функцию легких, а абсолютные значения $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ были выше, чем у детей с генотипом F508del/E92K. Помимо этого, у этих детей значимо реже наблюдался высев *P. aeruginosa* из мокроты [36]. Мутация L138ins наиболее часто регистрировалась в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутацией F508del. Функциональное состояние органов дыхания у больных с данным генотипом отражало наличие легких обструктивных нарушений и не имело значимых отличий от детей с «тяжелым» генотипом F508del/F508del, однако эти дети были менее подвержены развитию хронической синегнойной инфекции [82].

Мутация V класса 3849+10kbC→T была выявлена у 2,1% больных МВ в нашей стране [61]. Дети, гомозиготные по данной мутации, имели нормальную функцию легких [67]. Показатели спирометрии у лиц с генотипом F508del/3849+10kbC→T в сравнении с гомозиготами по мутации F508del отражали наличие более выраженной обструкции бронхов как среди пациентов детского возраста, так и среди взрослых [80, 82]. Отсутствие симптомов со стороны органов пищеварения, поздний старт респираторных проявлений, отрицательные или сомнительные результаты потового теста и ложноотрицательные результаты неонатального скрининга способствовали более поздней диагностике МВ у больных с мутацией 3849+10kbC→T, что, несомненно, сказывалось на функциональном состоянии органов дыхания [14, 41, 85, 205].

Помимо непосредственно генотипа, на клинические проявления МВ (в особенности – со стороны органов дыхания) оказывают влияние факторы внешней среды и различные гены-модификаторы [48, 109, 157, 242, 259].

1.3 Патогенез поражения органов дыхания

МВТР обнаруживается преимущественно на апикальной мембране серозных желез эпителиальной выстилки дыхательных путей, легких, поджелудочной железы, печени, кишечника, матки, слюнных желез, потовых желез и протоков, семявыносящих протоков [49, 111, 144].

МВТР относится к суперсемейству аденозинтрифосфат (АТФ) - связывающих кассетных транспортеров и представляет собой канал для ионов хлора. Белок состоит из 1480 аминокислот, формирующих сложную третичную структуру из пяти доменов: двух трансмембранных, одного регуляторного и двух нуклеотид-связывающих [118, 119, 147]. Трансмембранные домены проходят через клеточную мембрану, регуляторный и нуклеотид-связывающие домены находятся в цитоплазме клетки. Фосфорилирование регуляторного домена посредством цАМФ-зависимой протеинкиназы А запускает его взаимодействие с нуклеотид-связывающими доменами, которые формируют путем связывания АТФ закрытый по типу «голова-хвост» димер, что, в свою очередь, приводит к изменению конформации трансмембранных доменов и открытию канала. Гидролиз АТФ нуклеотид-связывающим доменом провоцирует дестабилизацию трансмембранных доменов, а освобождение полученных в результате реакции фосфат-аниона и аденозиндифосфата ведет к закрытию канала [118, 119, 147, 232, 267].

Основной функцией МВТР является выведение из клетки ионов хлора. Помимо этого, белок ингибирует активность эпителиального натриевого канала (ENaC) и участвует в транспорте глутатиона и ионов бикарбоната [47, 111, 119, 121], регулируя величину локального водородного показателя (рН). МВТР и ENaC играют важнейшую роль в поддержании гомеостаза жидкости, контролируя поступление воды через эпителий и поддерживая таким образом гидратацию эпителиальной поверхности [121, 158, 234].

Генетический дефект приводит к нарушению этапов созревания белка, что реализуется функциональной неполноценностью хлорного канала. Например, мутация F508del затрагивает первый нуклеотид-связывающий домен и нарушает его конформацию – эффективность фолдинга мутантного полипептида составляет всего 0,4%. В результате дестабилизируются интердоменные взаимодействия, что ведет к невозможности открытия канала. Дефектный белок обладает повышенной восприимчивостью к протеазам и деградирует в протеосомах [232, 258].

Нарушение работы МВТР, локализованного в дыхательных путях, затрагивает множество клеточных функций, включая трансмембранный транспорт ионов хлора, натрия и бикарбоната, секрецию муцинов и передачу воспалительных сигналов [121].

Клетки подслизистых желез дыхательных путей экспрессируют на своей поверхности как МВТР, так и ENaC [249]. Опосредованное генетическим дефектом снижение секреции хлоридов и повышение активности ENaC ведет к усиленному поступлению натрия в клетку и гиперабсорбции жидкости, что приводит к дегидратации эпителиальной поверхности и сгущению секрета [121, 158]. Повышение осмотического давления бронхиальной слизи ведет к истончению нижележащего поверхностного жидкого слоя. Под действием силы тяжести развивается коллапс ресничек мерцательного эпителия, происходит существенное снижение эффективности мукоцилиарного клиренса [111, 117]. Так запускается порочный круг «обструкция – инфекция – воспаление» [49].

Нарушение механизма самоочищения дыхательных путей ведет к обтурации густой мокротой просвета бронхов [72, 158, 241]. Дефицит секреции жидкости серозными клетками негативно влияет на секрецию и гидратацию муцина, усиливая явления мукостаза за счет сгущения муцинозного геля [249]. В норме биологическая роль муцинов заключается в захвате и абсорбции поступающих в респираторный тракт патогенов, которые в последующем удаляются посредством клиренса. Нарушение этих процессов проявляется в повышении концентрации малоактивных муцинов в мокроте, определяемых в большом количестве в составе мукоидных пробок [158].

Немаловажную роль в развитии обструкции дыхательных путей играет опосредованное дисфункцией МВТР снижение секреции ионов бикарбоната. Их физиологическая роль заключается в препятствовании сворачиванию молекул муцина и поддержании их в текучем состоянии за счет гидратации. Нарушение этих процессов способствует сгущению геля и усугублению явлений мукостаза [110].

Сниженная концентрация бикарбонатов на поверхности эпителия дыхательных путей определяет низкие значения рН, которые препятствуют уничтожению бактерий и снижают бактерицидные свойства слизи [109, 158]. Слой вязкого муцинозного геля плотно прилегает к эпителию дыхательных путей, образуя участки локальной гипоксии, которые способствуют развитию биопленок и персистенции патогенных микроорганизмов [111].

Недостаточная секреция глутатиона поддерживает высокий уровень окислительного стресса, что препятствует регенерации респираторного эпителия и разрушению биопленок [178, 179, 227].

Таким образом, формируются благоприятные условия для колонизации респираторного тракта бактериальными агентами.

Дыхательные пути больных МВ новорожденных детей быстро заселяются бактериями родов *Streptococcus*, *Veillonella* и *Prevotella*, позднее респираторный тракт колонизирует кишечная микрофлора родов *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Escherichia* и *Parabacteroides*. В течение первого года жизни многообразие микробиома дыхательных путей существенно увеличивается, однако иммунная система отвечает на этот процесс минимальной активностью воспаления [102, 254]. С 4 лет у детей начинает доминировать грамположительная бактериальная флора родов *Haemophilus* и *Staphylococcus*, что сопровождается усилением воспалительного ответа и развитием структурного поражения органов дыхания [194]. Снижение видового разнообразия микроорганизмов отчетливо отмечается в подростковом возрасте и тесно коррелирует с ухудшением функции легких. Это вызвано широким использованием антибактериальных препаратов и формированием хронического инфицирования дыхательных путей

высокопатогенными бактериями родов *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Achromobacter* или *Stenotrophomonas*, выделяемых у тяжелых больных преимущественно в монокультуре [96, 99, 120, 213, 272].

Основными патогенами, инфицирующими респираторный тракт больных МВ, являются *Staphylococcus (S.) aureus*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia (B.) cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia* *Achromobacter xylosoxidans* и *Haemophilus influenzae*. В последние годы возрастает клиническая значимость нетуберкулезных микобактерий и грибов рода *Aspergillus* [39, 61, 86, 123, 163, 251].

Золотистый стафилококк, *S. aureus*, является одним из первых микроорганизмов, колонизирующих дыхательный тракт больных МВ: треть пациентов инфицируется им на первом году жизни, и до 90% – к концу дошкольного возраста [86]. По состоянию на 2015 год, у 58,4% детей высеивали *S. aureus*, а 5,2% педиатрических больных были инфицированы метициллин-резистентным штаммом (MRSA) [61].

Как было отмечено выше, колонизация респираторного тракта *S. aureus* сопровождалась повышением уровня провоспалительных цитокинов [194, 200, 293], а у инфицированных MRSA лиц были отмечены повышенные концентрации нейтрофильной эластазы и сфинголипидов [220].

Установлено неблагоприятное влияние *S. aureus* на состояние органов дыхания. У детей, хронически инфицированных золотистым стафилококком, к возрасту 5-7 лет наблюдалась более выраженная обструкция бронхов, а при проведении компьютерной томографии (КТ) – большее число бронхоэктазов [273].

Наиболее негативный вклад в прогрессирование поражения легких вносит MRSA. Отмечены более низкие значения спирометрии и более высокие темпы снижения ОФВ₁ у лиц, инфицированных MRSA, как в сравнении с контрольной группой, так и с инфицированными метициллин-чувствительными штаммами *S. aureus* больными [181, 200, 217].

Для *S. aureus* характерно длительное персистирование в дыхательных путях, его истинная эрадикация возможна в 26% случаев [86]. *S. aureus* способен образовывать малые колонии, которые характеризуются меньшими размерами и менее яркой пигментацией [200]. Обнаружение этих колоний ассоциировано с сочетанной синегнойной инфекцией, тяжелым течением легочного синдрома и худшим прогнозом [192, 263].

Синегнойная палочка, *P. aeruginosa*, в настоящее время является ведущим патогеном для больных МВ [48]. Развитие синегнойной инфекции ассоциировано с прогрессирующим ухудшением легочной функции, нарастанием деструктивных изменений в бронхиальном дереве и уменьшением выживаемости больных [49, 62, 63, 73, 92, 217]. Установлено, что наличие *P. aeruginosa* повышает риск 8-летней смертности пациентов с МВ в 2,6 раза [33].

Инфицирование *P. aeruginosa* начинается достаточно рано: у 19% больных синегнойная палочка выявляется на первом году жизни, и у каждого третьего ребенка – к началу обучения в школе [86]. По данным национального регистра, в 2015 году интермиттирующий высеv патогена был отмечен у 17% детей, 25% педиатрических больных имели хроническую синегнойную инфекцию дыхательных путей [61].

P. aeruginosa является высокопатогенным микроорганизмом. В фазу острого инфицирования бактерия вырабатывает несколько видов токсинов, эффекты которых направлены на усиление синтеза провоспалительных медиаторов, ингибирование фагоцитоза, первичное структурное повреждение клеток эпителия бронхов. Кроме того, для *P. aeruginosa* характерна секреция фактора, ингибирующего МВТР. Таким образом, инфицирование *P. aeruginosa* еще в большей степени угнетает недостаточный транспорт хлоридов и усиливает явления мукостаза за счет снижения эффективности мукоцилиарного клиренса [71, 105, 208, 262].

Хроническая колонизация *P. aeruginosa* формируется посредством нескольких механизмов. Для синегнойной палочки характерна продукция феназинов – метаболитов, обладающих антибиотическим действием. Помимо

угнетения микробного биоценоза легких, феназины способствуют дисфункции мерцательного эпителия и активации свободнорадикального окисления, а также участвуют в процессах поглощения бактериальной клеткой ионов железа и формирования биопленок [71, 225]. *P. aeruginosa* синтезирует сидерофоры – хелаторные соединения, захватывающие трехвалентные ионы железа, необходимые для социальной жизнедеятельности микроорганизма [131, 201, 223, 225, 252]. Повышенная продукция альгината мукоидными штаммами защищает бактериальные клетки от опсонизации, а также затрудняют проникновение антибиотиков [54, 73, 106, 135, 237]. Биопленки обеспечивают высокую резистентность *P. aeruginosa* к иммунному ответу со стороны макроорганизма и усиливают устойчивость микроорганизмов к антибиотикам [52, 71, 207, 237, 260]. Приобретенная антибиотикорезистентность синегнойной палочки реализуется посредством выработки бета-лактамаз, с помощью эффлюкса, уменьшения активного транспорта веществ через мембрану, появления точечных мутаций топоизомераз и снижения проницаемости клеточной стенки [236, 280]. Несмотря на это, проведение адекватной антибактериальной терапии позволяет добиться истинной эрадикации микроорганизма в 41% случаев [86].

Бактериальный комплекс *V. serasia* состоит из 17 фенотипически сходных геномных вариантов (геномоваров), обладающих различной эпидемичностью и патогенностью [112]. По данным Национального регистра, в 2015 году *V. serasia* была выделена от 4,6% детей с МВ [61].

В нашей стране отмечается преобладание геномовара *V. seposerasia* 709 [84]. В отличие от *S. aureus* и *P. aeruginosa*, *V. seposerasia* является исключительно госпитальной инфекцией [86, 245], заражение штаммом *V. multivorans* происходит преимущественно во внебольничном окружении пациента [182].

V. serasia продуцирует 16 различных токсинов и анатоксины к ним, а также сидерофоры, усиливающие вирулетные свойства микроорганизмов [116]. Основными эффектами токсинов являются ингибирование клеточного роста, контроль формирования биопленки, стабилизация генома и обеспечение персистенции микроорганизма после воздействия антибиотиков [114, 115].

Помимо этого, токсины *V. сerasia* способны вызывать гемолиз эритроцитов, усиливать дегрануляцию, а также запускать апоптоз нейтрофилов [283].

Клинические проявления сепатия-инфекции могут протекать по трем различным сценариям. Наиболее благоприятным из них является мягкое течение, сходное с носительством, когда симптомы со стороны респираторного тракта минимальны. Однако в дальнейшем у больных наблюдаются значительно более выраженное снижение ОФВ₁ и меньшая выживаемость в сравнении с пациентами с хронической инфекцией *P. aeruginosa* [112, 182]. Сочетанное же инфицирование *V. сerasia* и *P. aeruginosa* способствует более интенсивному ухудшению функции легких [217]. У большинства пациентов при заражении *V. сerasia* наблюдается быстрое нарастание дыхательной недостаточности, требующее неотложной госпитализации. Около 10-20% больных переносят сепатия-синдром – двустороннюю некротизирующую пневмонию и сепсис, вызванные *V. сerasia*, с молниеносным течением и летальным исходом [112, 211]. Предвестником данного состояния может служить утрата бактериями штамма *V. сепосерасиа* ST32 подвижности примерно за 24 месяца до развития тяжелого обострения [175].

V. сerasia обладает природной резистентностью к большинству антибактериальных препаратов. Приобретенная резистентность активно формируется микроорганизмом посредством уменьшения проницаемости клеточной стенки, повышения активности эффлюкса, мутаций в генах, кодирующих мишени для антибиотиков, ферментной модификации или инактивации лекарств. Формирование *V. сerasia* биопленки существенно увеличивает ее антибиотикорезистентность [114, 245]. В настоящий момент эффективные схемы эрадикации *V. сerasia* не разработаны [243], проводимая терапия позволяет только поддерживать численность бактериального сообщества на уровне, недостаточном для синтеза токсинов [86].

В условиях нарушенного мукоцилиарного клиренса, низкой бактерицидной активности муцинов наложение высокопатогенной микробной флоры способствует усилению протекавших до этого воспалительных реакций.

Доказано, что выброс медиаторов воспаления наблюдается уже на этапе внутриутробного развития больного ребенка. Verhaeghe et al. описали повышенную активность провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB в тканях легкого, полученных от 24-недельного плода с МВ [289]. Дальнейшими исследованиями установлена способность нормального белка МВТР подавлять экспрессию NF-κB [49, 122, 167]. При МВ, когда функция МВТР отсутствует либо существенно нарушена, наблюдается значительная экспрессия NF-κB, который индуцирует синтез интерлейкинов (ИЛ), в частности, ИЛ-8, что провоцирует развитие дальнейшего воспалительного процесса [108].

После рождения ребенка происходит нарастание активности воспаления. Обструкция просвета бронхов и бронхиол мокротой, активное потребление кислорода эпителием способствуют клеточной гипоксии, усугубляемой характерными для младенцев ночными эпизодами десатурации. Недостаток кислорода является триггером для быстрой активации NF-κB, а выраженное кислородное голодание в местах прикрепления мукоидных пробок вызывает некроз эпителия и активацию асептического нейтрофильного воспаления [186, 188].

Повышается синтез ИЛ-1α, который стимулирует миграцию гранулоцитов в очаг воспаления [186], так формируется характерная для больных МВ выраженная нейтрофильная инфильтрация дыхательных путей [72]. Высокие концентрации ИЛ-1α положительно коррелируют с уровнем ИЛ-8 у неинфицированных больных МВ и способствуют структурному повреждению легких [196].

Некроз клеток провоцирует повышение ИЛ-33, который является связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом [150].

Бактериальная контаминация стимулирует интенсивный иммунный ответ. В частности, для *V. serpens* установлена способность провоцировать секрецию ИЛ-8 клетками бронхиальных желез и эпителия легких [202]. Экспрессию провоспалительного цитокина ИЛ-1β индуцируют *S. aureus* и *P. aeruginosa*, однако

в ответ на *P. aeruginosa* наблюдается значительно более выраженный синтез ИЛ-1 β [247].

Увеличение численности бактериальной колонии сопровождается усилением воспалительного процесса, который принимает гиперергический характер за счет дефицита противовоспалительных медиаторов ИЛ-10, оксида азота и липоксина A4 [95, 224].

Макрофаги слизистой оболочки респираторного тракта служат первой линией защиты от чужеродных агентов. Они характеризуются повышенной секрецией провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли альфа [278]. Под влиянием ИЛ-8 происходит активная миграция нейтрофилов в очаг воспаления [124]. В процессе фагоцитоза нейтрофилы и тканевые макрофаги выделяют большое количество биологически активных веществ, из которых наиболее важным является нейтрофильная эластаза [224]. В условиях недостатка гидрохлорной кислоты происходит незавершенный фагоцитоз [72, 113, 221] и персистенция микроорганизмов в фагосомах [90, 212, 264, 286]. В результате дегрануляции нейтрофилов под воздействием нейтрофильной эластазы происходит разрушение эластических структур легких [49], что является ведущей причиной развития бронхоэктазов при МВ [246]. Высокая активность фермента в бронхоальвеолярной жидкости стимулирует синтез муцинов в бокаловидных клетках, тем самым усиливая явления мукостаза [234, 290]. Доказано, что нейтрофильная эластаза является ключевым фактором, определяющим тяжесть поражения органов дыхания. Установлена отрицательная корреляция между активностью свободной нейтрофильной эластазы и ОФВ₁, и положительная корреляция – с функциональной остаточной емкостью легких [159].

Вследствие неэффективного фагоцитоза, нейтрофилы при МВ способны образовывать внеклеточные ловушки, которые рассматриваются как вариант апоптоза [72, 195]. Синтез внеклеточных ловушек стимулируют подвижные формы *P. aeruginosa* [239]. В клетках происходят ферментативно-опосредованная деконденсация ядерного хроматина и разрыв ядерной мембраны. Затем хроматин

и клеточные белки высвобождаются во внеклеточное пространство. Образуются сетчатые структуры, состоящие из деконденсированной ДНК, цитруллиновых гистонов и нескольких провоспалительных цитозольных и гранулированных белков, включая кальпротектин, нейтрофильную эластазу, миелопероксидазу и антимикробный пептид LL-37 [206].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки предотвращают распространение подвижных бактерий, захватывая и уничтожая их, однако они не эффективны против мукоидных штаммов *P. aeruginosa* [222]. Нейтрофильная эластаза и миелопероксидаза, попадая в межклеточное вещество, повреждают окружающие ткани [284]. Большое количество внеклеточной ДНК способствует сгущению мокроты, усиливая мукостаз [70, 206, 284]. Присутствие актина нейтрофилов и внеклеточной ДНК стимулирует процессы формирования биопленок бактериями [165]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки являются независимым провоспалительным фактором и способны активировать аутоиммунные процессы [72], поддерживая порочный круг из обструкции, инфекции и воспаления.

В процессе изучения МВ установлены гендерные отличия в основных патогенетических механизмах развития и течения заболевания. Описано влияние эстрогенов на ионный транспорт в эпителиальных клетках. Установлено, что они повышают активность ENaC [248, 270], что приводит к истончению слоя жидкости на поверхности респираторного эпителия, усугублению цилиарной дисфункции и нарастанию явлений мукостаза. Описана способность 17β -эстрадиола ингибировать высвобождение ИЛ-8 бронхиальным эпителием, что, по мнению авторов, предрасполагает респираторный тракт больных МВ женщин к инфицированию и колонизации патогенной флорой [87]. Эстрадиол и эстриол индуцируют продукцию альгината *P. aeruginosa*, стимулируя образование мукоидных форм микроорганизма [156, 279].

Таким образом, гормонально обусловленные особенности патогенеза утяжеляют течение заболевания у женщин, что реализуется в худшей в сравнении с мужчинами выживаемости [8, 174, 248].

1.4 Методы исследования состояния органов дыхания при муковисцидозе

Тяжесть поражения органов дыхания определяет качество и продолжительность жизни больных МВ [49, 65, 92]. С течением времени нарастают структурные повреждения и ухудшаются функциональные возможности легких. Снижение темпов прогрессирования дыхательной недостаточности является основной целью терапии респираторного синдрома при МВ [92].

Клинические симптомы заболевания со стороны дыхательных путей дебютируют обычно к 3 месяцам жизни [246] и проявляются преимущественно рецидивирующими респираторными инфекциями [126]. В дальнейшем присоединяются хронический продуктивный кашель, одышка, деформации дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». Со стороны верхних дыхательных путей для МВ типичны хронический синусит и назальные полипы [126, 261].

Согласно данным литературы, прогрессирование респираторного синдрома начинается на первом году жизни. Ежегодно наблюдается ухудшение структурно-функционального состояния органов дыхания с развитием потенциально необратимых изменений к возрасту 2 лет [142]. Таким образом, грудной и дошкольный возраст можно рассматривать как критические периоды формирования повреждения органов дыхания [154].

Существенный вклад в прогрессирование легочного синдрома вносят обострения МВ. Каждый эпизод обострения оказывает негативное влияние на выживаемость больных, темпы последующего ухудшения легочной функции и скорость формирования бронхоэктазов [250]. Установлено, что высокая частота обострений и выделение *P. aeruginosa* в первые два года жизни приводят к худшим значениям ОФВ₁ при первом измерении, а перенесенные тяжелые эпизоды способствуют развитию бронхоэктазов в дошкольном возрасте [235].

Наиболее характерным изменением на КТ легких у асимптомных младенцев являются воздушные ловушки [91, 180]. При обследовании они выявляются у 88% детей первого года жизни [180], их наличие в этом возрасте рассматривается как фактор риска развития бронхоэктазов к трехлетнему возрасту [246]. Формированию воздушных ловушек способствуют мукоидные пробки, перекрывающие просвет дыхательных путей [154, 240].

Частыми находками у грудных детей, имеющих клинические проявления заболевания, являются расширение и истончение стенок бронхов [198, 253], при прогрессировании которых формируются бронхоэктазы.

Бронхоэктазы являются отличительной особенностью поражения легких при МВ. Они развиваются вследствие деструкции эластических структур бронхов [203] и определяются у 30-40% детей в возрасте 3-4 лет, более чем у 80% – к 5 годам жизни. Формирование бронхоэктазов ведет к снижению функции легких и дыхательной недостаточности [154, 180].

Объективная оценка функции внешнего дыхания у пациентов с МВ возможна только при комплексном использовании различных диагностических тестов.

Спирометрия – метод, имеющий наибольшее значение в оценке тяжести поражения органов дыхания у лиц с МВ. Значения $ОФВ_1$ в процентах от нормы используются как способ мониторинга легочной функции, а темп ежегодного снижения $ОФВ_1$ рассматривается как фактор, предопределяющий смертность при МВ [92, 285]. По величине $ОФВ_1$ можно судить о выживаемости больных: $ОФВ_1$ менее 40% существенно повышает риск смерти [269], после снижения $ОФВ_1$ менее 30% продолжительность жизни в среднем составляет 6,6 лет в отсутствие трансплантации легких [184].

Проведение спирометрии становится возможным с возраста 5-6 лет, когда дети начинают осознанно выполнять необходимые для исследования дыхательные маневры [43]. Наличие и тяжесть обструктивных нарушений определяются в зависимости от степени снижения $ОФВ_1$ [79].

Наилучшие значения $ОФВ_1$ наблюдаются у детей в 5-10 лет, в этом возрасте функция легких наиболее стабильна. После 10 лет начинается быстрое усугубление бронхиальной обструкции [92], наименьшие величины $ОФВ_1$ отмечаются в подростковом периоде: у юношей в 14-15 лет, у девушек в 15-16 лет [83, 291, 294]. Этот возраст характеризуется интенсивной гормональной перестройкой, сменой моделей психосоциального поведения, что проявляется в низкой приверженности к лечению. В подростковом возрасте происходит смена доминирующей микрофлоры, что также способствует ухудшению легочной функции [50, 83].

У большинства педиатрических больных МВ в нашей стране отмечается мягкое поражение органов дыхания: 71,2% детей имеют $ОФВ_1$ более 70%. Тяжелые нарушения вентиляции со снижением $ОФВ_1$ менее 40% выявлены у 5,5% пациентов [61], однако подобный результат может быть обусловлен преобладанием больных дошкольного и младшего школьного возраста над подростками.

Динамика ухудшения функции легких у детей не является линейной, имеет значительную индивидуальную вариабельность в темпах снижения и подвержена влиянию множества факторов [92].

Наибольший клинический эффект на $ОФВ_1$ оказывают состояние питания, панкреатический статус, хроническая инфекция *P. aeruginosa* и муковисцидоз-зависимый сахарный диабет [168].

Состояние питания и функция легких находятся в тесной взаимосвязи. Анализ Европейского регистра больных МВ показал, что тяжелые вентиляционные нарушения наблюдались в 6 раз чаще у лиц с низким индексом массы тела (ИМТ) [168]. Снижение ИМТ ниже 25 перцентиля характеризовалось значимо более низкой функцией внешнего дыхания у российских детей с МВ, а улучшение нутритивного статуса сопровождалось повышением $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ [83]. Наилучшие значения при первом измерении $ОФВ_1$ наблюдались у детей, состояние питания которых было выше 10 перцентиля по критерию «вес к возрасту» на протяжении 3 лет, предшествующих проведению спирометрии [103].

Прибавки в массе и улучшение показателя «вес к возрасту» способствовали замедлению темпов падения $ОФВ_1$ [281]. Проведенное в Соединенных Штатах Америки популяционное исследование установило, что критерий «вес к возрасту» более 10 перцентиля в возрасте 4 лет ассоциируется с хорошим конечным ростом, лучшей функцией легких, меньшим количеством осложнений и лучшей выживаемостью на протяжении 18 лет [295].

Задержка роста отражает тяжелое течение заболевания [183]. Критерий «рост к возрасту» ниже 10 перцентиля наблюдается у 26% детей с МВ, в том числе у каждого пятого ребенка с нормальным ИМТ [107]. Выраженная низкорослость (менее 5 перцентиля) является независимым предиктором неблагоприятного исхода у детей и повышает относительный риск смерти в 2,2 раза [269].

Панкреатический статус при МВ непосредственно связан с наличием «мягких» мутаций. Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы имеют лучшие показатели функции внешнего дыхания независимо от прочих факторов риска [168], быстрому снижению $ОФВ_1$ способствует экзокринная панкреатическая недостаточность [92, 285].

Хроническая инфекция *P. aeruginosa* является хорошо изученным фактором риска ухудшения функции легких, увеличивающим темп ежегодного падения $ОФВ_1$ на 0,5% [285]. Тяжелая обструкция бронхов в 2,4 раза чаще встречается у больных с хроническим высевом синегнойной палочки [168], прогрессирование вентиляционной недостаточности происходит быстрее в случае инфицирования мукоидным штаммом [92, 100]. Российские больные с хроническим высевом *P. aeruginosa* демонстрируют более низкие показатели легочной функции, чем инфицированные *S. aureus* лица, однако самое значительное снижение $ОФВ_1$ характерно для инфицирования бактериями рода *Achromobacter* [83].

Муковисцидоз-зависимый сахарный диабет ассоциирован с быстрым ухудшением легочной функции и повышенным риском летального исхода [88, 168]. Его наличие ускоряет прогрессирование поражения легких в подростковом возрасте [92]. Больные с муковисцидоз-зависимым сахарным диабетом имеют

более тяжелую бронхиальную обструкцию в сравнении с пациентами без нарушения углеводного обмена уже в детском возрасте [83].

Диагностика рестриктивных нарушений вентиляции возможна только после проведения бодиплетизмографии, когда регистрируется снижение общей емкости легких [64]. Для больных МВ характерно значительное повышение остаточного объема, которое ассоциировано с большим числом воздушных ловушек [77, 172, 189]. Проведение бодиплетизмографии требует выполнения дыхательных маневров и возможно у пациентов старше 6 лет [44].

Количество методов функциональной диагностики, позволяющих оценить состояние функции внешнего дыхания у детей младше 6 лет, ограничено. Наиболее распространенными методиками являются техника быстрой торакоабдоминальной компрессии повышенным объемом (Raised-Volume Rapid Thoracoabdominal Compression Technique, RVRTC), вымывание инертного газа методом множественного дыхания (Multiple-Breath Washout, MBW) [98], импульсная осциллометрия (ИО) и КБФГ [43].

Модификацией бодиплетизмографии является RVRTC, позволяющая проводить оценку скоростных параметров функции внешнего дыхания у новорожденных и грудных детей [98]. Исследование выполняется под наркозом. В дыхательные пути ребенка во время вдоха через маску подается воздушная смесь в пределах дыхательного объема. По завершении принудительного вдоха проводятся быстрые компрессии грудной клетки с помощью специального жилета [199], имитирующие маневр форсированного выдоха при спирометрии [228]. Основным измеряемым параметром является объем форсированного выдоха за 0,5 секунды (ОФВ_{0,5}) [199, 228]. Метод применим для оценки функционального состояния легких у больных первых двух лет жизни [240].

Оценка функции легких младенцев с МВ методом RVRTC свидетельствует о наличии бронхиальной обструкции. R. Gauthier et al. обследовали 30 больных, выявленных по результатам неонатального скрининга. Несмотря на отсутствие в анамнезе перенесенных эпизодов респираторной инфекции, у 30% детей в возрасте 10 недель жизни было выявлено снижение ОФВ_{0,5} [153]. T. T. D. Nguyen

et al. проследили за состоянием легочной функции 72 больных МВ в течение 9 месяцев. При первом измерении в 3 месяца жизни все параметры RVRTC в группе больных детей были значимо ниже, чем в сопоставимой по возрасту контрольной группе. Повторное проведение RVRTC в 12 месяцев отразило значительное улучшение $ОФВ_{0,5}$ на фоне проводимой терапии [166]. N. Pillarisetti оценил влияние микрофлоры на функцию легких у детей с МВ. К возрасту 2 лет наибольшие темпы снижения $ОФВ_{0,5}$ наблюдались у больных, инфицированных *S. aureus* или *P. aeruginosa* [193]. Низкие значения $ОФВ_{0,5}$ были ассоциированы с развитием структурного поражения легких [98, 151].

Методика MBW позволяет оценить равномерность легочной вентиляции посредством измерения скорости удаления газа-индикатора из легких [64, 240]. Исследование не имеет возрастных ограничений, у грудных детей дополнительно требуется седация [240]. При проведении MBW ребенок вдыхает инертный газ (гелий, аргон или гексафлюорид серы) через модифицированную маску или загубник. Затем этот газ «вымывается» с помощью ингаляции 100% кислорода. Основным параметром, отражающим неравномерность вентиляции, является индекс клиренса легких [98].

Независимо от возраста, у больных МВ индекс клиренса легких был выше, чем в контрольных группах [98, 152, 161, 210, 287]. По данным P. Aurora et al., его повышение у четырехлетних детей можно рассматривать как предиктор вентиляционной недостаточности к началу обучения в школе [209]. M. Svedberg предложил считать прирост индекса клиренса легких более чем на 17% от предыдущего измерения индикатором прогрессирования легочного синдрома у клинически стабильных детей [287]. Инфицирование *P. aeruginosa* и высокая концентрация ИЛ-8 способствовали развитию неравномерности вентиляции легких [152]. У школьников установлена высокая конкордантность между индексом клиренса легких и индексами, отражающими выраженность изменений на КТ легких [240].

ИО исследует проходимость бронхиального дерева посредством генерации форсированных осцилляций с частотой от 5 до 35 Гц, посылаемых в дыхательные

пути и наслаивающихся на дыхание пациента [191]. Применение метода возможно у детей старше 2,5 лет [43].

У стабильных больных МВ в сравнении с группой контроля наблюдалось повышение сопротивления на частотах от 5 до 20 Гц и дыхательного импеданса на частоте 5 Гц. Значения реактанса на соответствующих частотах были ниже, что отражало наличие дистальной обструкции [164]. Обострение заболевания сопровождалось нарастанием периферической обструкции по данным ИО [55, 164], однако в сравнении со спирометрией повторное исследование оказалось менее чувствительным относительно динамики легочной функции после курса внутривенной антибактериальной терапии [97]. D. Raj et al. установили наличие умеренной отрицательной корреляции между $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и основными параметрами ИО – импедансом и сопротивлением на частоте 5 Гц [132]. Недостатком исследования является отказ некоторых детей дышать против генерируемых прибором осцилляций [43].

В отличие от описанных выше методов исследования, диагностические возможности КБФГ при МВ изучены мало.

В основе КБФГ лежит запись звуков, возникающих при спокойном дыхании ребенка, и последующая цифровая обработка полученных сигналов. Специально разработанные высокочувствительные датчики регистрируют колебания звуковых волн в широком спектре частот, включая частоты, не воспринимаемые человеческим ухом при аускультации [38, 43].

С помощью КБФГ возможна одновременная оценка состояния как верхних, так и нижних дыхательных путей [38]. Интерпретация результатов исследования не зависит от степени физического развития ребенка, его возраста и пола [6].

$АРД_1$ отражает энергию, затрачиваемую респираторной системой на прохождение звуковой волны по верхним дыхательным путям. Сужение их просвета повышает сопротивление воздушного потока, что реализуется в увеличении $АРД_1$ более 100 мкДж [38].

КБФГ успешно используется в диагностике и контроле эффективности терапии назальной обструкции при остром и аллергическом рините у детей [4,

29]. Повышение APD_1 у курящих подростков подтверждает повреждающее действие табачного дыма на слизистую оболочку верхних дыхательных путей [11, 219].

APD_3 характеризует состояние средних дыхательных путей. Его увеличение более 10 мкДж отражает обтурацию просвета крупных и средних бронхов большим количеством слизи [38, 75].

Повышение APD_3 наблюдается у детей с острыми респираторными заболеваниями, сопровождающимися малопродуктивным кашлем, в периоде разрешения пневмонии [75]. При острых бронхитах у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани отмечается выраженное увеличение APD_3 [40].

Среди параметров, определяемых при КБФГ, наибольшее значение имеет APD_2 , повышение которого более 0,2 мкДж отражает наличие обструкции нижних дыхательных путей [38, 128].

Исследование бронхиальной проходимости с помощью КБФГ не требует дополнительной седации и не вызывает дискомфорта у пациента, поэтому находит широкое применение в педиатрической практике [38, 129]. Метод характеризуется высокой чувствительностью (86,4%) и специфичностью (90,1%) [129].

КБФГ применяется как способ объективной диагностики обструкции бронхов различной этиологии. Повышение APD_2 наблюдается при бронхолегочной дисплазии [25, 27, 35], обструктивном и рецидивирующем бронхите [1, 24], бронхиальной астме [5, 17, 19], врожденных пороках сердца [69]. Уровень APD_2 позволяет проводить дифференциальную диагностику между бронхообструктивным синдромом и диспноэ при неврозах [44]. Снижение APD_2 на 50% и более от исходного уровня после ингаляции бронхолитика подтверждает обратимость бронхиальной обструкции [20, 127]. Сопоставление результатов спирометрии и КБФГ у больных бронхиальной астмой говорит о большей чувствительности КБФГ в выявлении вентиляционных нарушений [1, 18].

Результаты обследования больных МВ детей отражают неоднозначную картину. По данным И. Е. Смирнова и О. В. Тарасовой, ремиссия бронхолегочного процесса характеризуется повышением APD_2 и снижением APD_3 у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания [77, 78]. По наблюдению М. М. Чепурной, типичным изменением на КБФГ в ремиссии является увеличение как APD_2 , так и APD_3 [25]. У тяжелых больных в стабильном состоянии не наблюдается повышения APD_2 , что снижает диагностическую информативность метода [77, 78].

С точки зрения респираторной акустики, при частоте колебаний ниже 100 и выше 600 Гц звук распространяется по бронхиальному дереву преимущественно путем продольных колебаний воздуха, а звуковая энергия, генерируемая в респираторной системе, быстро затухает вследствие вязкоэластичных свойств бронхиальной стенки [23]. Бронхиальная обструкция приводит к усилению процессов образования турбулентных потоков воздуха, что проявляется повышением энергетических затрат и повышением APD_2 [38]. Однако распространение звуковых волн невозможно без свободного движения воздушного столба – при полном перекрытии просвета бронха мукоидной пробкой колебания прекращаются [23]. При прохождении волны через очень вязкую и густую мокроту происходит существенное поглощение энергии, что способствует ослаблению звуковых сигналов [31]. Эти механизмы, вероятнее всего, являются ведущими причинами снижения информативности КБФГ у больных МВ тяжелого течения. Данную гипотезу косвенно подтверждают сведения о существенно более низких значениях APD_2 при МВ в сравнении с больными бронхиальной астмой [25, 58], а также значительное уменьшение всех параметров КБФГ при обострении легочного синдрома [77, 78].

В отсутствие технической возможности объективного исследования функционального состояния легких ребенку с МВ проводится общеклиническое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению данной нозологии. Желательна интерпретация клинического состояния больного в соответствии со ШШБ, которая не утратила своей актуальности по настоящее

время [257]. Используя ШШБ, врач способен предварительно оценить функциональное состояние легких ввиду наличия сильной положительной связи между итоговой суммой баллов, $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ [230, 260].

Использование КБФГ является достаточно перспективным для выявления бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста, страдающих МВ. Однако требуется продолжение исследований для уточнения диагностической значимости метода у таких пациентов.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор М. А. Ливзан), на кафедре госпитальной педиатрии (заведующая – доктор медицинских наук, доцент Е. Б. Павлинова), в бюджетном учреждении здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница» города Омска (главный врач – О. Ю. Горбунов) в 2013-2017 годах. Научная работа была одобрена этическим комитетом Омской государственной медицинской академии (протокол №58 от 14.11.2013).

2.1 Дизайн клинического исследования

Исследование одномоментное методом поперечного среза проводилось в два этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

На первом этапе задачей работы являлся сравнительный анализ параметров функции внешнего дыхания детей с МВ и их здоровых сверстников.

На основании анамнестических данных были сформированы основная и контрольная группы.

В основную группу были включены 48 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет 11 месяцев с установленным в соответствии с рекомендациями

экспертов European Cystic Fibrosis Society 2014 диагнозом МВ. Наличие заболевания у пациента с неонатальной гипертрипсиногенемией и/или характерными клиническими проявлениями подтверждалось положительными результатами потовой пробы в сочетании с обнаружением двух значимых мутаций в *CFTR*.

Критерии включения детей в основную группу: а) ремиссия бронхолегочного процесса; б) информированное добровольное согласие законных представителей ребенка либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании.

Критерии исключения: а) обострение бронхолегочного процесса; б) отсутствие информированного добровольного согласия законных представителей ребенка либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании.



Рисунок 1 – Дизайн клинического исследования

Контрольная группа была сформирована из 91 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 17 лет 11 месяцев.

Критерии включения в контрольную группу: а) условно-здоровые дети без острых либо хронических заболеваний органов дыхания; б) отсутствие хронической соматической патологии, способствующей развитию бронхообструктивного синдрома (паразитарные инвазии, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, врожденные и приобретенные пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения); г) отсутствие заболеваний центральной и периферической нервной системы, приводящих к формированию дыхательной недостаточности; д) информированное добровольное согласие законных представителей ребенка либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании.

Критерии исключения: а) наличие у ребенка на момент проведения исследования симптомов острого респираторного заболевания; б) дети с хроническими заболеваниями органов дыхания; в) наличие хронической соматической патологии, способствующей развитию бронхообструктивного синдрома (паразитарные инвазии, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, врожденные и приобретенные пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения); г) наличие заболеваний центральной и периферической нервной системы, приводящих к формированию дыхательной недостаточности д) активное курение ребенка либо подростка; е) отсутствие информированного добровольного согласия законных представителей ребенка либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании.

Учитывая прогрессивное течение заболевания с одной стороны, и способность ребенка к проведению спирометрии – с другой, пациенты были разделены на 4 подгруппы. С учетом рекомендаций отечественных и иностранных источников исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии проводилось всем детям в возрасте 6 лет и старше. Таким образом, дети с МВ, не достигшие возраста 6 лет, вошли в 1 подгруппу, больные МВ старше 6 лет были включены во 2 подгруппу. Подгруппу 3 составили дети

младше 6 лет без патологии органов дыхания, а условно-здоровые дети в возрасте 6 лет и старше вошли в 4 подгруппу.

Исследование функции внешнего дыхания у пациентов основной и контрольной групп осуществлялось на базе кабинета функциональной диагностики пульмонологического отделения и Центра здоровья детей бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница» города Омска.

Оценка состояния функции внешнего дыхания методом КБФГ была проведена у всех детей, включенных в исследование на данном этапе. Для проведения КБФГ использовался прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «ПАТТЕРН-01» (изготовитель – Национальный исследовательский университет «Московский энергетический институт», кафедра инженерной экологии и охраны труда) с пакетом прикладных программ, реализованных в среде “Delphi” на платформе IBM PC (регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04789 от 22.04.2009 г. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития), в комплекте с ноутбуком Asus EeePC 1225B.

У детей до года запись дыхательных шумов проводилась в положении лежа, у детей старше года в положении сидя при спокойном дыхании. Ингаляционная терапия у детей основной группы осуществлялась за 8 часов до момента проведения исследования [38].

Регистрация дыхательных шумов пациента осуществлялась с помощью высокочувствительного датчика, к которому прикреплялся загубник, у детей до 2 лет вместо загубника использовалась лицевая маска. На нос пациента накладывался зажим. Ребенку предлагалось совершить несколько пробных дыхательных движений для адаптации к технике дыхания в процессе исследования, после чего производилась регистрация спокойного дыхания в течение 10 секунд, начало записи совпадало с началом выдоха. Исследование проводилось не менее трех раз до получения воспроизводимых результатов. В случае беспокойства ребенка (крик, плач), возникновении сторонних шумов

(кашель, сглатывание слюны, разговор) в процессе регистрации дыхания запись аннулировалась [38].

По завершении записи дыхания пациента результаты компьютерной обработки данных сканирования отображались в виде графических изображений – «паттернов дыхания». Программой проводился автоматический расчет APD_1 , APD_2 и APD_3 . В качестве опорных показателей использовались данные Н. А. Геппе [38]: менее 100 мкДж в низкочастотном диапазоне, менее 10 мкДж в среднечастотном диапазоне и менее 0,2 мкДж в высокочастотном диапазоне. Величина APD_1 характеризовала состояние верхних дыхательных путей (носоглотка), APD_3 отражал состояние трахеи и бронхов крупного и среднего калибра, APD_2 – бронхов мелкого калибра и бронхиол.

Дезинфекция масок и загубников осуществлялась посредством экспозиции в 0,1% растворе торихлора на протяжении 30 минут. При проведении исследования использовались отдельные микрофоны для детей в зависимости от их микробиологического статуса.

Дополнительно для лиц 2 и 4 подгруппы проводилась спирометрия. Функция внешнего дыхания детей, больных МВ, оценивалась с помощью спирометра SpirovitSP-1R (Schiller, Швейцария), пациенты контрольной группы были обследованы с помощью спирометра SpiroUSB с программой Spida 5 (MICRO MEDICAL, Великобритания).

Накануне исследования исключались интенсивные физические нагрузки, за два часа до проведения спирометрии не рекомендовался обильный прием пищи. У детей 2 подгруппы ингаляционная терапия последний раз осуществлялась за 8 часов до исследования.

Дыхательные маневры ребенок выполнял в положении сидя с прямой спиной и слегка приподнятой головой, на нос накладывался зажим. Загубник спирометра плотно обхватывался губами и зубами. При спокойном дыхании без излишней спешки пациенту предлагалось осуществить полный выдох, а затем – максимально глубокий вдох. Далее ребенок после спокойного выдоха делал максимально глубокий вдох и сразу же после этого без паузы выдыхал весь

воздух с максимальным усилием, продолжая его до полного опорожнения легких [79].

Оценивались величины ЖЕЛ в процентах от расчетного показателя, $ОФВ_1$ в процентах от расчетного показателя, а также проводилось измерение ФЖЕЛ и пиковой скорости выдоха (ПСВ). Рестриктивные нарушения вентиляции проявлялись снижением ЖЕЛ менее 80% от расчетного показателя. Наличие обструктивных вентиляционных нарушений характеризовали величины $ОВФ_1$ менее 80%. Легкие вентиляционные нарушения по обструктивному типу регистрировались при $ОФВ_1$ 70-79%, умеренные – 60-69%, среднетяжелые – 50-59%, тяжелые – при $ОФВ_1$ 35-49%. Крайне тяжелая бронхообструкция характеризовалась снижением $ОФВ_1$ менее 35% [79]. Смешанные вентиляционные нарушения отмечались при одномоментном снижении ЖЕЛ и $ОФВ_1$ ниже 80% от расчетного показателя.

Физическое развитие детей оценивалось с помощью пакета прикладных программ WHO Anthro и WHO AnthroPlus (World Health Organization, Швейцария). Рост оценивался по критерию «рост к возрасту», у детей до 6 лет определялся параметр «масса тела к возрасту», у детей старше 6 лет – «ИМТ к возрасту». Интерпретация полученных результатов проводилась по перцентилям. Нормальные значения включали 15-85 перцентили, низкие показатели были в диапазоне 3-15 перцентилей, очень низкие – ниже 3 перцентилей. При получении значений в диапазоне 85-97 перцентилей результат трактовался как высокий, более 97 перцентилей – как очень высокий [57].

На втором этапе исследования было изучено состояние функции внешнего дыхания у детей основной группы в зависимости от клинических особенностей течения заболевания. Проводился анализ состояний, ассоциированных с повышением сигналов КБФГ в основных частотных диапазонах, с последующим изучением влияния пола больных и класса мутаций *CFTR* на течение заболевания. Оценивалось клиничко-функциональное состояние пациентов в зависимости от микробиологического статуса.

ДНК-диагностика была проведена у 47 детей основной группы на базе Центра молекулярной генетики, город Москва, 1 ребенок не обследован. В дальнейшем генетический материал части больных был подвергнут секвенированию *CFTR* на базе Научно-исследовательского института медицинской генетики, город Томск.

Исследование влияния генотипа на течение заболевания проводилась у больных с двумя идентифицированными мутациями. Были выделены четыре группы пациентов: генотипы, гомозиготные по мутациям I класса, генотипы, компаунд-гетерозиготные по мутациям I и II классов, генотипы, гомозиготные по мутациям II класса, и генотипы, несущие хотя бы одну идентифицированную мутацию IV класса [37, 47, 56, 76, 176].

Микробиологическое исследование мокроты проводилось на базе бактериологической лаборатории бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница» города Омска.

Мокрота собиралась до начала плановой антибактериальной терапии. Перед сбором мокроты ребенку по возможности рекомендовалось проведение туалета полости рта (почистить зубы, тщательно прополоскать рот водой), затем пациент глубоко откашливался для получения содержимого нижних отделов дыхательных путей, а не рото- или носоглотки. У детей грудного возраста мокрота получалась посредством стимуляции кашлевого рефлекса (надавливание стерильным шпателем на корень языка). Сбор мокроты производился в стерильные контейнеры, которые доставлялись в микробиологическую лабораторию в течение 30 минут – 1 часа с момента получения биоматериала.

Идентификация бактериальных патогенов осуществлялась на средах шоколадный агар, желточно-солевой агар, молочно-солевой агар, 5% кровяной агар, Эндо [48] с дальнейшей исследованием биохимических свойств выделенных культур, а также с помощью полуавтоматического бактериологического анализатора AutoScan-4 (Dade Behring, Германия). Среда Сабуро использовалась для культивирования патогенных грибов.

Микробиологический статус детей с МВ определялся согласно рекомендациям Национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» [48]. По результатам мониторинга посевов мокроты в течение 12 месяцев, предшествующих исследованию, были выделены следующие группы больных: а) пациенты с хронической инфекцией *P. aeruginosa* – обнаружение микроорганизма более чем в 50% образцов мокроты в течение года; б) пациенты с интермиттирующим высевом *P. aeruginosa* – обнаружение микроорганизма менее чем в 50% образцов мокроты в течение года; в) больные, свободные от *P. aeruginosa* – в течение года не было случаев обнаружения *P. aeruginosa* в мокроте, но имелся анамнез ее предшествующей колонизации; г) больные, никогда не инфицированные *P. aeruginosa*.

Клиническое состояние органов дыхания характеризовали итоговая оценка состояния больного по ШШБ в модификации С. В. Рачинского и Н. И. Капранова, изменения на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или рентгенографии органов грудной клетки, а также наличие осложнений (в первую очередь, легочной гипертензии).

При клинической оценке состояния детей основной группы с помощью ШШБ оценивались общая активность ребенка, его клинические показатели и физическое состояние, а также характер изменений на рентгенографии органов грудной клетки либо МСКТ. Каждый признак, в зависимости от степени выраженности симптомов, оценивался максимально в 25 баллов, минимально в 5 баллов. Итоговая сумма баллов более 71 определяла состояние ребенка как хорошее, 56-70 – удовлетворительное, 41-55 – средней степени тяжести. Тяжелому состоянию соответствовал итоговый балл 40 и менее [51, 257].

Течение респираторного синдрома характеризовали состояние носового дыхания, характер кашля и одышки, количество и характер отделяемой мокроты. Объективный осмотр больных в обязательном порядке включал в себя проведение передней риноскопии, сравнительной перкуссии и аускультации легких, визуальную оценку мокроты. Оценивалось наличие признаков хронической гипоксии в виде деформации дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных

палочек» и ногтевых пластин в виде «часовых стекол». Тяжесть одышки устанавливалась на основании жалоб родителей либо ребенка. Наличие вторичной гиперреактивности трахеобронхиального дерева устанавливалось в случае усиления кашля в ответ на физическую нагрузку, смену температуры воздуха, психоэмоциональный фактор.

Физическое развитие больных, в особенности – состояние питания, частота и характер стула характеризовали течение кишечного синдрома при МВ. Наличие панкреатической недостаточности подтверждалось обнаружением статореи I типа в копрограмме и снижением уровня панкреатической эластазы-1.

Лучевая диагностика осуществлялась всем больным основной группы. Детям в возрасте 5 лет и старше проводилась МСКТ на компьютерном томографе Ingenuity CT (Philips, Нидерланды). Пациентам младше возраста 5 лет выполнялась обзорная рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции (аппарат рентгенографический цифровой «ОКО», ЭЛЕКТРОН НИПК, Россия), далее при наличии изменений, требующих углубленной диагностики, проводилась МСКТ с медикаментозной седацией. Стоит отметить, что некоторые дети в возрасте 3-4 лет были способны к проведению МСКТ без наркоза по уровню нервно-психического развития. Рентгенологические изменения оценивались по шкале Швахмана, а при анализе протокола МСКТ учитывались признаки нарушения вентиляции легких (пневматизация легочных полей, наличие эмфиземы и участков пневмофиброза, фиброателектазов) и симптомы поражения воздухоносных путей. Как косвенные признаки хронического бронхита расценивались перибронхиальная инфильтрация, уплотнение стенок бронхов и трубкообразное расширение бронхиальных стенок. Результатом деструкции эластических структур воздухоносных путей на фоне хронического воспаления являлись цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы. В ряде случаев по данным МСКТ регистрировались косвенные признаки инфекционного бронхоолита (симптом «дерева в почках» либо наличие Y-образных структур), а следствием нарушения дренажной функции бронхов являлись признаки мукостаза в виде слизистых пробок либо уровней жидкости в просвете бронхоэктаза.

Диагностика легочной гипертензии у пациентов основной группы проводилась с использованием ультразвукового аппарата экспертного класса II VIVID E9 (General Electric Healthcare, США). При трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) нормальным значением среднего давления в легочной артерии считалось давление до 25 мм рт.ст. в покое и до 30 мм рт.ст на фоне физической нагрузки [23].

Оценка функционального состояния органов дыхания проводилась с помощью пульсоксиметрии, исследования газового состава крови, а также спирометрии и КБФГ.

Пульсоксиметрия была проведена с использованием пульсоксиметра BPM-200 (Bionics/Biosys, Южная Корея). Полученные значения сатурации (SpO_2) характеризовали процент насыщения гемоглобина кислородом. Норме соответствовали показатели в диапазоне 95-100%, снижение SpO_2 до 90-94% отражали наличие дыхательной недостаточности I степени, до 75-89% - II степени и SpO_2 ниже 75% соответствовала дыхательной недостаточности III степени [48].

Углубленное исследование газового состава крови у пациентов основной группы было проведено с использованием анализатора газов и электролитов крови EASYSTAT (Medica Corp., США). Проводилась оценка pH, парциального напряжения углекислого газа (pCO_2) и парциального напряжения кислорода (pO_2) в артериализированной капиллярной крови. pH в пределах 7,350-7,450 соответствовал норме, респираторный ацидоз наблюдался при pH менее 7,350, а респираторный алкалоз – при pH более 7,450. Гиперкапния регистрировалась при pCO_2 более 45 мм рт.ст., гипоксемия – при pO_2 менее 80 мм рт.ст., а степень гипоксемии отражала тяжесть дыхательной недостаточности. Значения pO_2 в диапазоне 60-79 мм рт.ст. соответствовали дыхательной недостаточности I степени, pO_2 40-59 мм рт.ст – II степени и pO_2 менее 40 мм рт.ст. – дыхательной недостаточности III степени [48].

Дыхательная недостаточность III степени у детей основной группы наблюдалась при обострении заболевания и служила критерием исключения пациента из исследования.

2.2 Методы статистической обработки результатов

Для статистической обработки данных использовался пакет прикладных программ Statistica (версия 6.1). Проверка на нормальность распределения статистических показателей проводилась путем построения гистограмм в программе Statistica, а также с использованием критерия Шапиро-Уилки. При описании количественных признаков, подчиняющихся законам нормального распределения, данные были представлены в виде «среднее значение \pm стандартное отклонение», сравнение двух независимых групп было проведено с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении количественных признаков, отличных от нормальных, данные представлялись в виде $Me [QL; QU]$, где Me – медиана, QL – нижний квартиль, QU – верхний квартиль. Проверка статистических гипотез осуществлялась путем выявления различий между сравниваемыми группами с применением U-критерия Манна-Уитни (сравнение двух независимых переменных) и H-критерия Краскела-Уоллиса (сравнение трех и более независимых переменных). Направление и силу связи между явлениями определяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Сравнение групп по бинарному признаку проводилось с помощью критерия χ^2 с расчетом относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ), границы которого представлялись в виде верхнего и нижнего квартилей. Если абсолютные частоты в четырехпольных таблицах сопряженности составляли менее 10, то использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. В случае, когда абсолютные частоты в четырехпольных таблицах сопряженности составляли менее 5, то использовался точный критерий Фишера. Для анализа многопольных таблиц использовался точный критерий Фишера [59], расчеты осуществлялись с использованием свободного программного обеспечения DoctorStat 1.9 (Moiseev I.A., Россия).

При всех статистических расчетах критический уровень ошибки p принимался равным 0,05 [59].

Для построения математической модели зависимости показателя $ОФВ_1$ от значений $АРД_2$ и балльной оценке по ШШБ проводилась статистическая обработка множества переменных с применением нелинейного регрессионного анализа в лицензионной программе NCSS 2004 (NCSS, Соединенные Штаты Америки). Для определения диагностической ценности прогностической модели использовалась ROC-кривая с последующим определением площади под ней (Area Under Curve, AUC). Качество прогностической модели считалось отличным при величине AUC в интервале 0,9-1,0, очень хорошим – 0,8-0,9, хорошим – 0,7-0,8, средним – 0,6-0,7 и неудовлетворительным при величине AUC 0,5-0,6 [59].

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

3.1 Клинико-функциональная характеристика состояния органов дыхания детей с муковисцидозом младше шестилетнего возраста

В 1 подгруппу (основная группа) было включено 23 ребенка, находившихся под наблюдением детского Центра МВ города Омска в период 2013-2017 годов и удовлетворявших критериям включения и исключения. Контрольная группа (3 подгруппа) была сформирована из 43 детей младше 6 лет, также удовлетворявших критериям включения и исключения.

Средний возраст больных МВ составил $2,6 \pm 1,6$ лет, отмечалось незначительное преобладание девочек – 13 (56,5%) человек. МВ с панкреатической недостаточностью по результатам обследования был установлен у 22 (95,7%) человек, у 1 (4,3%) ребенка заболевание протекало без нарушения функции поджелудочной железы. В группе контроля средний возраст детей был $3,1 \pm 1,6$ лет, в половой структуре преобладали мальчики – 23 (53,5%) человека. Группы были сопоставимы между собой по возрасту (t-критерий для независимых выборок, $p=0,298$) и полу (критерий χ^2 , $p=0,438$).

У детей с МВ симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, отмечавшиеся с возраста 1,0 [0,5; 2,0] месяца, были наиболее ранними признаками заболевания. Мекониальный илеус как первое проявление МВ перенесли 3 (13%) ребенка, в остальных случаях (19 человек, 82,6%) родителей беспокоили частый жирный стул и плохие прибавки в массе тела их детей. Респираторный синдром появился несколько позже, в 3,0 [1,5; 5,0] месяца, и

характеризовался постоянным кашлем, 3 (13%) ребенка перенесли пневмонию. Диагноз МВ у детей данной подгруппы был установлен в 1,5 [1,5; 2,0] месяца, в подавляющем большинстве случаев по результатам неонатального скрининга в сочетании с повышенным уровнем хлоридов пота – 22 (95,7%) человека. У 1 (4,3%) ребенка концентрация иммунореактивного трипсина в крови была в пределах нормы, диагноз был установлен на первом году жизни на основании типичной клинической картины заболевания и положительных результатов потового теста. Течение респираторного синдрома при МВ сопровождалось нечастыми обострениями, не более 2,0 [1,0; 2,0] раз за год.

Основной жалобой со стороны органов дыхания у пациентов был кашель, наиболее часто возникавший в утренние часы после ингаляционной терапии и кинезитерапии, что отмечали родители 20 (87%) детей с МВ. Редкий кашель в течение дня на момент проведения обследования беспокоил 3 (13%) пациентов. Кашель носил малопродуктивный характер в 18 (78,3%) случаев, у 5 (21,7%) детей на фоне отхождения вязкой мокроты был приступообразным, практически две трети больных (15 человек, 65,2%) отмечали усиление кашля на фоне физической нагрузки или психоэмоционального фактора. Мокрота отходила в скудном количестве, около 2,0 [0; 5,0] мл в сутки. Одышка на фоне физической нагрузки наблюдалась у всех детей с МВ, для ее возникновения у 22 (95,7%) больных зачастую требовалось выполнение интенсивной физической нагрузки, у 1 (4,7%) ребенка одышку провоцировала умеренная физическая активность. Жалобы на затруднение носового дыхания как проявление инструментально подтвержденного синусита при МВ предъявляли 4 (17,4%) больных.

При объективном исследовании состояния органов дыхания детей с МВ отмечено, что умеренный отек слизистой носовых ходов, скудное светлое отделяемое и затруднение носового дыхания были выявлены у 4 (17,4%) детей. У большинства детей (21 человек, 91,3%) форма грудной клетки была не изменена, только у 2 (8,7%) больных была выявлена бочкообразная деформация грудной клетки. При осмотре этих же детей были обнаружены признаки хронической гипоксии в виде деформации дистальных фаланг пальцев в виде «барабанных

палочек» и ногтевых пластин по типу «часовых стекол», а при перкуссии легких определялся коробочный перкуторный звук. При аускультации легких чаще всего выслушивалось ослабленное дыхание, хрипы отсутствовали (16 человек, 69,6%). Небольшое количество средне- и крупнопузырчатых хрипов, исчезающих после откашливания, было выявлено у 4 (17,4%) детей. Немногочисленные мелкопузырчатые хрипы, свидетельствующие о поражении дистальных воздухоносных путей, определялись у 3 (13%) больных.

Со стороны желудочно-кишечного тракта основными жалобами были учащение стула до 2,0 [2,0; 3,0] раз в сутки и наличие видимой стеатореи практически в каждом третьем случае (7 детей, 30,4%).

Терапия респираторного синдрома включала в себя ингаляционную терапию препаратами с бронходилатирующим (ипратропия бромид 0,25 мг + фенотерол 0,5 мг, раствор для ингаляций), муколитическим (3% гипертонический раствор, дорназа альфа 2,5 мг, раствор для ингаляции) и противовоспалительным действием (будесонид 0,5 мг/мл, суспензия для небулизации). Пероральная муколитическая терапия включала в себя применение препаратов амброксола либо ацетилцистеина. Кинезитерапия проводилась всем больным МВ в обязательном порядке. По показаниям назначалась антибактериальная терапия препаратами тобрамицина 75 мг/мл для ингаляций. Для коррекции панкреатической недостаточности пациентам назначалась заместительная терапия мини-микросферами панкреатина, дополнительный прием жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К. При наличии признаков поражения печени (синдром желтухи, лабораторные синдромы цитолиза, холестаза, изменения при ультразвуковом исследовании печени) в лечении дополнительно прописывались препараты урсодезоксихолевой кислоты. Дети 1 подгруппы были сопоставимы между собой по объему получаемой терапии.

На фоне проведения комплексного лечения физическое развитие более чем у половины больных МВ младше 6 лет было нормальным, однако 11 (47,8%) детей имели низкую и очень низкую массу тела, у 8 (34,8%) детей отмечалась задержка роста (рисунок 2). Недостаточность питания у детей была обусловлена

синдромом мальабсорбции и течением катаболических процессов на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса.

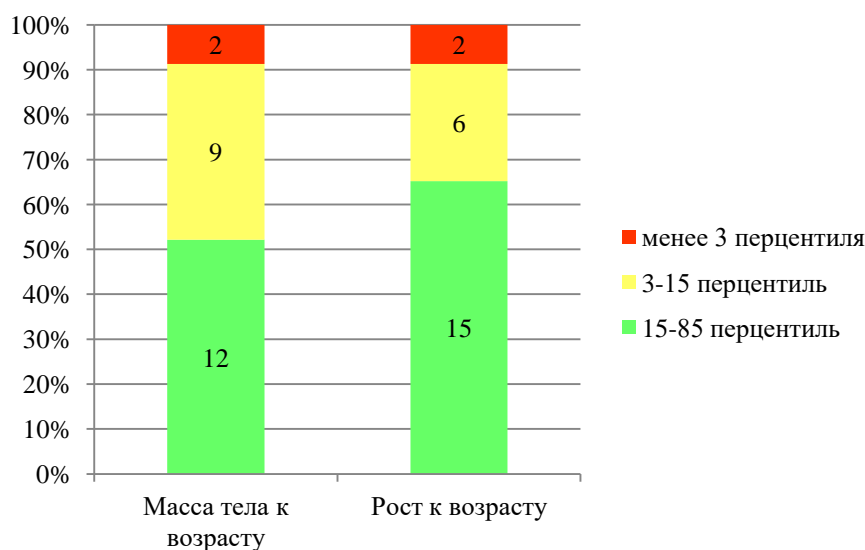


Рисунок 2 – Показатели физического развития 1 подгруппы, абс

При сравнении показателей физического развития больных МВ и группы контроля отмечено, что рост детей не имел значимых отличий между группами, в то время как вес детей с МВ был меньше (таблица 1). Учитывая, что рост – это наиболее информативный показатель состояния здоровья ребенка, наименее подверженный колебаниям под воздействием внешних факторов, нормальные показатели роста у большинства детей 1 подгруппы отражали адекватность проводимой терапии.

Таблица 1

Физическое развитие детей основной и контрольной групп, Me [QL; QU]

Показатель	Основная группа, 1 подгруппа (n=23)	Контрольная группа, 3 подгруппа (n=43)	p
Рост к возрасту, перцентиль	35,0 [12,9; 64,2]	37,0 [18,0; 61,0]	0,721
Масса тела к возрасту, перцентиль	16,5 [9,2; 56,5]	56,0 [26,3; 76,9]	0,017*

Примечание: p - критерий Манна-Уитни, * - различия между группами значимы, p<0,05

С учетом показаний МСКТ легких была выполнена 17 (74%) больным МВ, чей возраст составил $3,0 \pm 1,6$ лет, рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции была проведена 6 (26%) более юным ($1,6 \pm 1,3$ лет) пациентам.

На фоне комплексной терапии с первых месяцев жизни результаты рентгенологического обследования органов дыхания были удовлетворительными. В единичных случаях были отмечены такие тяжелые структурные изменения, как бронхоэктазы и фиброателектаз доли легкого. Чаще всего наблюдались признаки нарушения вентиляции легких в виде неравномерной пневматизации легочной ткани и косвенные признаки хронического воспалительного процесса, такие как пневмофиброз, уплотнение стенок бронхов и перибронхиальная инфильтрация (рисунок 3).



Рисунок 3 – Поражение органов дыхания по данным МСКТ у детей младше 6 лет, больных муковисцидозом, абс

При рентгенографии органов грудной клетки были отмечены косвенные признаки бронхита и наличия обструктивных изменений в легких. На всех снимках отмечалось умеренное вздутие легочных полей, усиление бронхосудистого рисунка и уплотнение интерстиция легочной ткани.

Из осложнений МВ в данном возрасте чаще всего регистрировались задержка физического развития и легочная гипертензия, которые были тесно связаны с клиническим состоянием детей (рисунок 4). Давление в системе легочной артерии было значимо выше у детей с признаками бронхиолита и мукостаза по данным МСКТ легких (Манна-Уитни, $p=0,030$ и $0,037$ соответственно).



Рисунок 4 – Осложнения муковисцидоза у детей младше 6 лет, абс

Состояние питания являлось обязательным параметром, учитывавшимся при подсчете итогового балла по ШШБ. По результатам комплексной оценки клинического состояния больных отмечено, что у 10 (43,5%) детей на момент проведения обследования течение заболевания расценивалось как хорошее, столько же детей были расценены как пациенты в удовлетворительном состоянии. У 3 (13%) больных клинический статус был расценен как средней степени тяжести.

Установлены взаимосвязи между величиной итоговой оценки по ШШБ и некоторыми анамнестическими данными и результатами клинического обследования. Чем позже у ребенка появились первые симптомы МВ со стороны желудочно-кишечного тракта, тем лучше было его клиническое состояние (корреляция Спирмена, $r=0,67$; $p=0,0007$). Поздняя клиническая манифестация кишечного синдрома, возможно, являлась следствием частично сохранной функции поджелудочной железы, способствовала удовлетворительному физическому развитию ребенка и более благоприятному течению заболевания в течение определенного периода времени. Эту гипотезу подтверждало наличие положительной корреляционной связи средней силы между возрастом дебюта гастроинтестинальных проявлений и ростом ребенка на момент проведения исследования (корреляция Спирмена, $r=0,69$; $p=0,0004$).

Ожидаемым результатом было подтверждение гипотезы о негативном влиянии частых обострений респираторного синдрома на клиническое состояние ребенка, что было доказано наличием отрицательной корреляционной связи средней силы (корреляция Спирмена, $r=-0,64$; $p=0,001$). Тяжелое клиническое состояние, в значительной степени обусловленное хроническим бронхолегочным процессом, способствовало формированию легочной гипертензии у больных МВ как проявления адаптации сердечнососудистой системы к условиям постоянной гипоксии (корреляция Спирмена, $r=-0,53$; $p=0,010$).

При инструментальной оценке степени дыхательной недостаточности методом пульсоксиметрии, SpO_2 определялась в пределах нормального диапазона и у детей группы контроля, и у больных МВ в периоде ремиссии заболевания (Манна-Уитни, $p=0,071$). Углубленное исследование газового состава крови пациентов основной группы отразило наличие у детей с МВ хронической дыхательной недостаточности I степени, что согласовывалось с клиническими данными. Были установлены нормальные значения pCO_2 , не превышающие 36,0 [33,8; 39,5] мм.рт.ст., легкая гипоксемия с уровнем pO_2 в крови в пределах 65,0 [61,0; 73,0] мм.рт.ст., соответствующая норме величина pH, которая составила 7,415 [7,394; 7,430].

Оценка функции внешнего дыхания с помощью КБФГ показала, что медианы акустических компонентов работы дыхания у детей основной и контрольной групп находились в пределах нормы во всех частотных диапазонах, что отражало отсутствие вентиляционных нарушений. Однако у детей с МВ отмечена большая, чем у здоровых лиц, величина APD_3 , характеризующая возможное наличие обтурационного компонента бронхообструктивного синдрома на уровне бронхов среднего калибра (таблица 2). Скорее всего, это было связано с нарушением мукоцилиарного клиренса у больных МВ вследствие течения воспалительного процесса и продукции большого количества вязкой мокроты, которая, тем не менее, адекватно эвакуировалась из респираторного тракта на фоне регулярной ингаляционной терапии и кинезитерапии.

Таблица 2

Результаты исследования функции внешнего дыхания детей младше 6 лет по данным компьютерной бронхофонографии, Me [QL; QU]

Показатель	Основная группа, 1 подгруппа (n=23)	Контрольная группа, 3 подгруппа (n=43)	p
APD_1 , мкДж	13,47 [7,22; 38,80]	32,26 [8,59; 61,35]	0,221
APD_2 , мкДж	0,076 [0,026; 0,131]	0,053 [0,026; 0,122]	0,447
APD_3 , мкДж	1,590 [0,954; 2,461]	0,896 [0,518; 1,940]	0,019*

Примечание: p - критерий Манна-Уитни, * - различия между группами значимы, $p < 0,05$

Состояние верхних дыхательных путей и бронхов крупного калибра отражал акустический компонент дыхания в низкочастотном диапазоне. Уровень APD_1 был значимо выше у больных МВ, имевших косвенные рентгенологические признаки бронхита в виде уплотнения стенок бронхов (Манна-Уитни, $p=0,014$) и перибронхиальной инфильтрации (Манна-Уитни, $p=0,040$), но не превышал верхней границы нормы. В то же время не отмечено более высокого уровня APD_1 у детей с аускультативной картиной бронхита (Манна-Уитни, $p=0,192$). Медиана APD_1 была значимо выше у больных МВ, которых беспокоило затруднение носового дыхания (Манна-Уитни, $p=0,017$). APD_1 более 100 мкДж значительно

чаще определялся у детей с течением хронического синусита (критерий Фишера, $p=0,024$), что объективно подтверждало наличие у обследуемых больных назальной обструкции (рисунок 5). С одной стороны, подобный результат отражал вентиляционные нарушения со стороны верхних дыхательных путей, которые неизбежно возникали на фоне течения синусита, с другой стороны, был следствием возрастной эволюции аппарата придаточных пазух носа: больные МВ, сформировавшие синусит как проявление основного заболевания, были практически в 2 раза старше детей без нарушения назальной проходимости – 4,6 [4,3; 5,3] лет против 2,4 [0,6; 3,1] лет соответственно (Манна-Уитни, $p=0,004$).

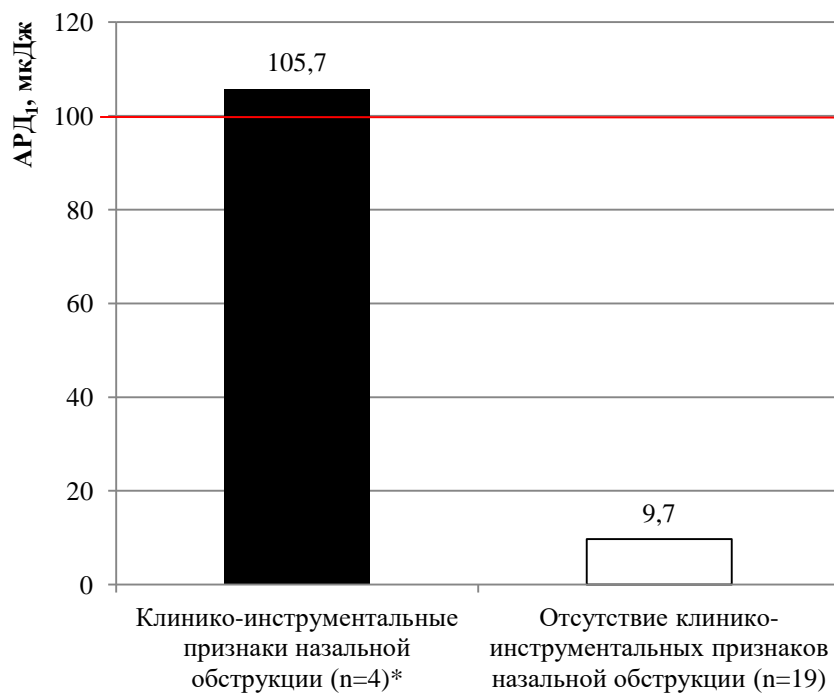


Рисунок 5 – Результаты компьютерной бронхофонографии детей 1 подгруппы в низкочастотной части спектра в зависимости от поражения верхних дыхательных путей, мкДж (примечание: * - критерий Манна-Уитни, различия между группами значимы, $p<0,05$)

Состояние бронхов среднего калибра отражала величина ARD_3 . Отмечена тенденция к более выраженному повышению ARD_3 при наличии у ребенка аускультативной картины влажных хрипов (Манна-Уитни, $p=0,088$).

Обнаружение у больного перибронхиальной инфильтрации по данным МСКТ сопровождалось более высокими значениями этого параметра КБФГ. Перибронхиальная инфильтрация была следствием воспалительного процесса и приводила к отеку тканей и гиперсекреции мокроты, и, как результат, – к повышению уровня $АРД_3$ в сравнении с пациентами, у которых данный признак отсутствовал (Манна-Уитни, $p=0,007$). В подтверждение гипотезы о роли $АРД_3$ как маркера экссудативных процессов свидетельствовало нарастание этого параметра КБФГ при наличии признаков бронхиолита и мукостаза (Манна-Уитни, $p=0,044$ и $p=0,038$ соответственно). Во всех случаях изменения $АРД_3$ регистрировались в пределах нормативного диапазона, что снижало диагностическую значимость данного параметра КБФГ.

Акустический компонент дыхания в высокочастотном диапазоне свидетельствовал о нарушении проходимости нижних дыхательных путей. Интенсивность $АРД_2$ была существенно выше при выявлении у пациентов в процессе клинического обследования разнокалиберных влажных хрипов и достигала $0,148 [0,110; 0,323]$ мкДж против $0,046 [0,021; 0,119]$ мкДж у больных, не имевших патологических дыхательных шумов (Манна-Уитни, $p=0,016$). Обтурация густым секретом просвета мелких бронхов способствовала нарушению бронхиальной проводимости, поэтому значительное повышение уровня $АРД_2$ было отмечено у больных с признаками мукостаза и бронхиолита по данным МСКТ (Манна-Уитни, $p=0,027$ и $p=0,031$ соответственно). Медианы $АРД_2$ при наличии признаков мукостаза и бронхиолита практически в полтора раза превышали верхнюю границу нормы (рисунок 6).

Неравномерность пневматизации легочной ткани и «воздушные ловушки», косвенно свидетельствующие о бронхиальной обструкции, являлись самой частой рентгенологической находкой у детей 1 подгруппы. Данные признаки были выявлены у 14 из 17 пациентов, которым выполнялась МСКТ. По данным КБФГ у этих детей регистрировалась нормальная $АРД_2$ $0,093 [0,034; 0,165]$ мкДж, что не имело статистически значимых отличий от результатов больных без косвенных признаков бронхообструкции и $АРД_2$ $0,017 [0,005; 0,115]$ мкДж (Манна-Уитни,

$p=0,284$). Полученные результаты нашли частичное подтверждение в научной литературе [91, 180], описывающей наличие неравномерной пневматизации легочной ткани у большинства бессимптомных больных МВ грудного возраста.

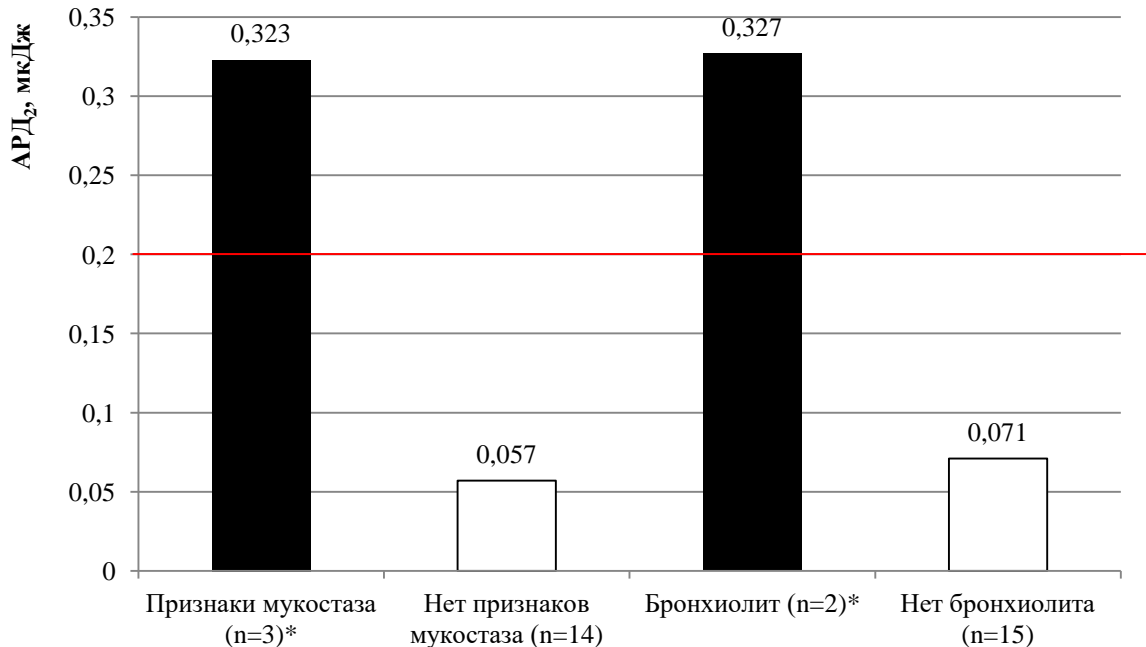


Рисунок 6 – Результаты компьютерной бронхофонографии детей 1 подгруппы в высокочастотной части спектра в зависимости от поражения нижних дыхательных путей, мкДж (примечание: * - критерий Манна-Уитни, различия между группами значимы, $p<0,05$)

Не отмечено значимых отличий в величине ARD_2 (Манна-Уитни, $p=0,540$) у детей 1 подгруппы в зависимости от наличия признаков вторичной гиперреактивности трахеобронхиального дерева.

Учитывая вышеизложенное, клиничко-функциональное состояние органов дыхания у детей дошкольного возраста характеризовалось умеренным поражением респираторной системы, проявляющимся хронической дыхательной недостаточностью I степени, умеренными рентгенологическими изменениями, среди которых преобладали признаки неравномерной пневматизации легочной ткани и хронического воспаления в стенках бронхов. В сравнении с группой контроля, при МВ наблюдалось некоторое повышение ARD_3 , однако все

параметры КБФГ не выходили за пределы референсных значений. Назальная обструкция у больных МВ сопровождалась повышением APD_1 до 105,7 [55,9; 113,9] мкДж, значительное повышение APD_2 до 0,323 [0,127; 0,331] мкДж и 0,327 [0,323; 0,331] мкДж было ассоциировано с наличием признаков мукостаза и бронхоолита соответственно.

3.2 Клинико-функциональная характеристика состояния органов дыхания детей с муковисцидозом старше шестилетнего возраста

Во 2 подгруппу (основная группа) было включено 25 детей, находившихся под наблюдением детского Центра МВ города Омска в период с 2013 по 2017 годы и удовлетворявших критериям включения и исключения. Контрольная группа (4 подгруппа) была сформирована из 48 детей и подростков старше 6 лет, удовлетворявших критериям включения и исключения контрольной группы.

Средний возраст детей с МВ составил $11,7 \pm 3,7$ лет, отмечалось незначительное преобладание мальчиков – 13 (52%) человек. Классическое течение заболевания наблюдалось в 24 (96%) случаях, у 1 (4%) ребенка функция поджелудочной железы была сохранна. В группе контроля средний возраст детей был $11,2 \pm 3,7$ лет, в половой структуре преобладали девочки – 26 (54,2%) человек. Группы были сопоставимы между собой по возрасту (t-критерий для независимых выборок, $p=0,523$) и полу (критерий χ^2 , $p=0,617$).

У больных МВ первыми симптомами заболевания были проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, которые чаще всего отмечались с возраста 1,25 [0,25; 7,50] месяцев. У детей наблюдались частый жирный стул, вздутие живота, плохие прибавки в массе тела, 3 (12%) ребенка перенесли мекониальный илеус, у 1 (4%) человека отмечалось выпадение прямой кишки. В 4,0 [1,0; 8,0]

месяца жизни у большинства детей появлялся постоянный кашель, в дальнейшем дети получали лечение по поводу рецидивирующих бронхитов и пневмоний. Диагноз во 2 подгруппе был установлен в 8,0 [4,0; 27,0] месяцев, в большинстве случаев (21 человек, 84%) на основании клинической картины заболевания в сочетании с положительными результатами потового теста. У 4 (12%) детей поводом для углубленного обследования послужили положительные результаты неонатального скрининга. Течение респираторного синдрома сопровождалось нечастыми обострениями – до 2,0 [1,0; 3,0] раз в год.

Основными жалобами со стороны дыхательной системы у наблюдаемых больных были кашель, одышка и затруднение носового дыхания. Чаще всего кашель носил характер малопродуктивного, в течение дня беспокоил 14 (56%) детей, у 9 (36%) человек кашель возникал преимущественно в утренние часы, у 2 (8%) больных вызывался кинезитерапией. 12 (48%) человек имели признаки вторичной гиперреактивности трахеобронхиального дерева. В течение суток у больного МВ, как правило, отходило 15,0 [5,0; 15,0] мл мокроты. Одышка на фоне интенсивных физических нагрузок беспокоила 18 (72%) человек, умеренные нагрузки провоцировали дыхательный дискомфорт у 5 (20%) детей, 2 (8%) ребенка отмечали одышку при незначительной физической активности. На момент обследования жалобы на затруднение носового дыхания были у 17 (68%) больных МВ, при обследовании у них было подтверждено течение хронического синусита.

При объективном осмотре умеренное затруднение носового дыхания было отмечено у 16 (64%) человек. Признаки хронической гипоксии в виде деформации дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин по типу «часовых стекол» имелись у 21 (84%) из 25 пациентов 2 подгруппы основной группы. При оценке формы грудной клетки бочкообразная деформация была выявлена у 12 (48%) человек, в 13 (52%) случаях форма грудной клетки была не изменена. У большинства детей (24 человека, 96%) при перкуссии определялся коробочный звук, в 1 (4%) случае перкуторно был получен ясный легочный звук. Аускультативная картина легких отличалась значительной

полиморфностью. Умеренное ослабление дыхания и отсутствие хрипов были отмечены у 10 (25%) детей, единичные, преимущественно мелкопузырчатые хрипы определялись при аускультации легких 7 (28%) человек, в 8 (32%) случаях выслушивались разнокалиберные хрипы с преобладанием мелкопузырчатого компонента в умеренном количестве.

Со стороны кишечного синдрома у большинства детей (21 человек, 84%) отмечался оформленный нежирный стул с частотой до 2,0 [2,0; 2,0] раз в сутки, жирный стул периодически отмечали 4 (16%) больных МВ.

Больные 2 подгруппы получали ингаляционную терапию препаратами с бронходилатирующим (ипраторпия бромид 0,25 мг + фенотерол 0,5 мг, раствор для ингаляций), муколитическим (3-7% гипертонический раствор, дорназа альфа 2,5 мг, раствор для ингаляции) и противовоспалительным действием (ингаляционные глюкокортикостероиды). Пероральная муколитическая терапия заключалась в назначении ацетилцистеина. В обязательном порядке всем больным МВ проводилась кинезитерапия. По показаниям назначалась антибактериальная терапия препаратами тобрамицина 75 мг/мл для ингаляций, ципрофлоксацина перорально или профилактическая внутривенная антибактериальная терапия. Для коррекции панкреатической недостаточности и синдрома мальабсорбции пациентам назначалась заместительная ферментная терапия мини-микросферами панкреатина, дополнительный прием жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К. При наличии признаков поражения печени в лечении дополнительно прописывались препараты урсодезоксихолевой кислоты. Один ребенок в связи с течением муковисцидоз-зависимого сахарного диабета находился на терапии инсулинами ультракороткого действия. В целом, дети 2 подгруппы были сопоставимы между собой по объему получаемого лечения.

Чуть больше половины пациентов с МВ старше шестилетнего возраста имели нормальные показатели физического развития, но в 11 (44%) случаях были отмечены и дефицит массы тела, и задержка роста (рисунок 7).

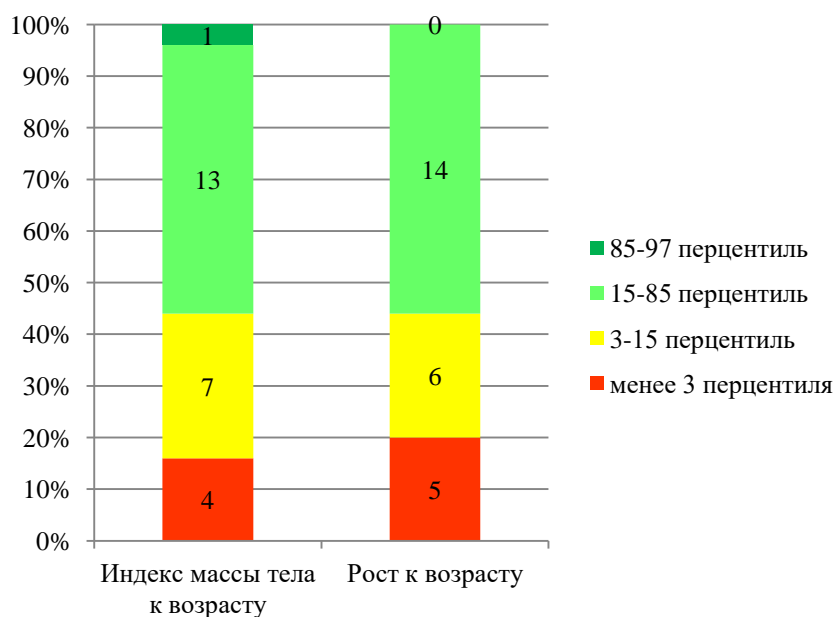


Рисунок 7 – Показатели физического развития детей 2 подгруппы, абс

При сравнительной оценке физического развития детей основной и контрольной групп отмечены значимо более низкие показатели физического развития больных МВ детей. Несмотря на то, что медианы ИМТ и роста в основной группе не выходили за пределы 15-85 перцентилей, они были смещены к нижней границе нормальных значений. В контрольной группе рост и вес большинства детей были близки к целевым значениям (таблица 3).

Таблица 3

Физическое развитие детей основной и контрольной групп, Me [QL; QU]

Показатель	Основная группа, 2 подгруппа (n=25)	Контрольная группа, 4 подгруппа (n=48)	p
Рост к возрасту, перцентиль	20,9 [6,8; 29,7]	64,6 [34,1; 89,4]	0,000005*
Индекс массы тела к возрасту, перцентиль	21,0 [3,9; 42,5]	64,3 [45,9; 81,6]	0,000006*

Примечание: p - критерий Манна-Уитни, * - различия между группами значимы, $p < 0,05$

По данным МСКТ у детей определялись множественные признаки поражения органов дыхания. Наиболее часто регистрировались изменения,

отражающие последствия хронического воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Типичными находками были уплотнение стенок бронхов и перибронхиальная инфильтрация, у 18 (72%) детей выявлялись бронхоэктазы, в 10 случаях они были заполнены мокротой. Признаки неравномерности вентиляции легких косвенно отражали наличие бронхиальной обструкции и наблюдались у значительного количества больных. Прогрессирование заболевания способствовало развитию эмфиземы, у 4 (16%) больных были обнаружены фиброателектазы (рисунок 8). Подобные изменения были следствием прогрессирования основного заболевания за счет течения выраженного хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

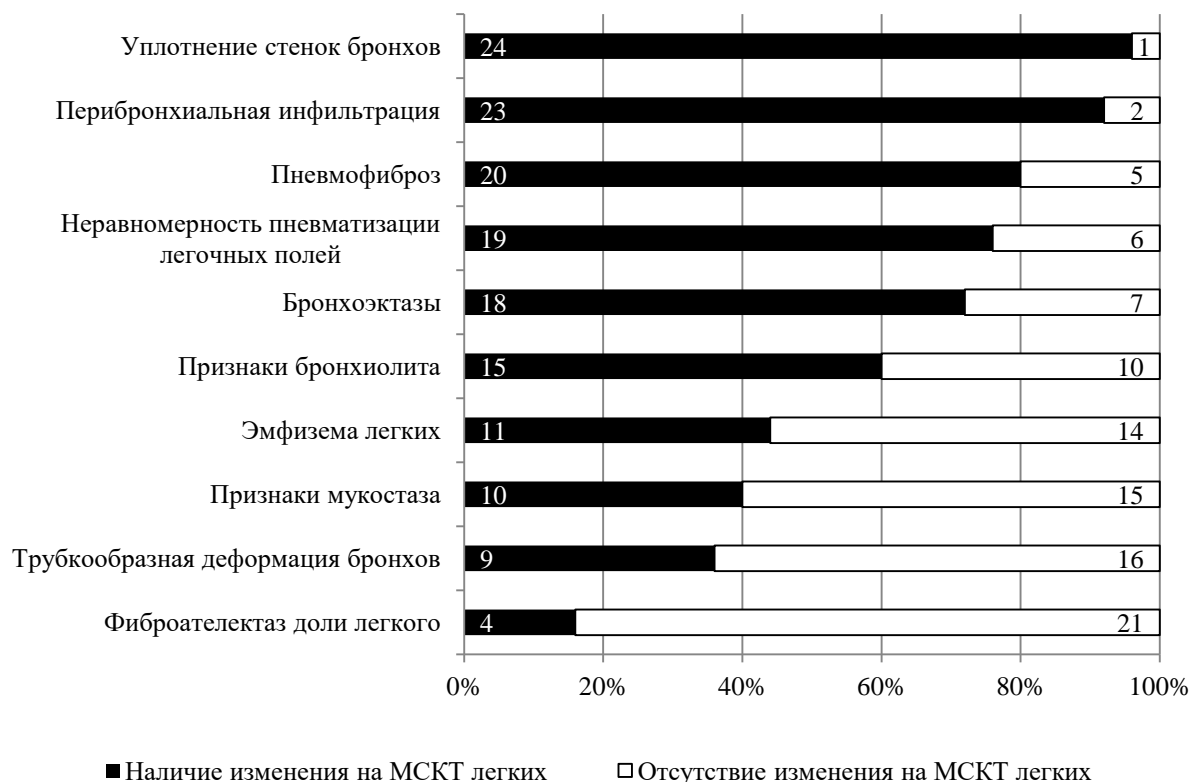


Рисунок 8 – Поражение органов дыхания по данным МСКТ у детей старше 6 лет, больных муковисцидозом, абс

Установлено, что у большинства детей, у которых по данным МСКТ легких выявлялись бронхоэктазы, по результатам объективного обследования выслушивались влажные хрипы (критерий Фишера, $p=0,007$). Умеренное

ослабление дыхания и отсутствие хрипов снижало ОР обнаружения бронхоэктазов в 0,429 [0,198; 0,927] раз.

Отмечен широкий спектр осложнений в старшей возрастной группе больных МВ. На фоне течения хронического инфекционно-воспалительного процесса в органах дыхания у детей регистрировалось повышение давления в системе легочной артерии. Легочная гипертензия была самым частым осложнением и наблюдалась более чем у половины больных – 13 человек (52%). Недостаточность питания и повышенные энергетические потребности способствовали задержке физического развития. Редкими, но весьма неблагоприятными в прогностическом плане были такие состояния, как кровохарканье, сахарный диабет при МВ, цирроз печени (рисунок 9).

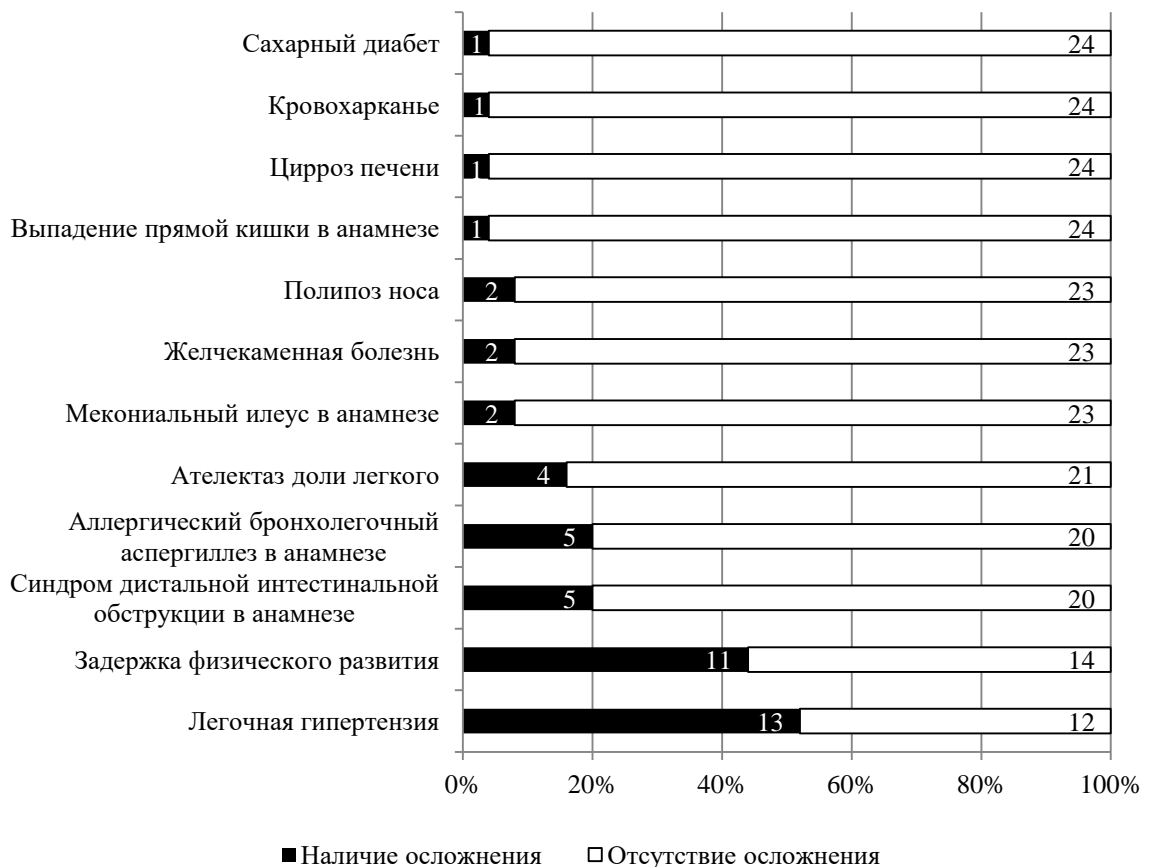


Рисунок 9 – Осложнения муковисцидоза у детей старше 6 лет, абс

По результатам оценки больных в соответствии со ШШБ, у 13 (52%) детей течение МВ расценено как среднетяжелое, статус 4 (16%) больных был хорошим, 2 (8%) детей – удовлетворительным. Каждый четвертый ребенок старше 6 лет (6 человек, 24%) набрал 40 и менее баллов, что говорило о его тяжелом состоянии.

Как и у детей 1 подгруппы, установлена отрицательная связь между клиническим состоянием ребенка и частотой обострений респираторного синдрома в год (корреляция Спирмена, $r=-0,78$, $p=0,000004$), но взаимосвязь между баллом по ШШБ и величиной среднего давления в системе легочной артерии во 2 подгруппе отсутствовала (корреляция Спирмена, $p=0,364$) за счет преобладания пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

Функциональное состояние органов дыхания ожидаемо было хуже у детей с МВ. Медиана SpO_2 у детей основной группы была ниже, чем у здоровых лиц, и составила 97,0 [95,0; 98,0] % против 98,0 [97,0; 99,0] % (Манна-Утени, $p=0,008$). Газовый состав крови у детей 2 подгруппы отражал наличие хронической дыхательной недостаточности I степени: уровень pO_2 был 68,0 [64,0; 74,0] мм.рт.ст., при этом напряжение углекислоты находилось в пределах нормы – 39,0 [36,2; 40,1] мм.рт.ст., как и величина pH, которая составила 7,383 [7,370; 7,401]. По мере ухудшения клинического состояния больных нарастала гипоксемия (корреляция Спирмена, $r=0,46$, $p=0,021$ для балла по ШШБ и SpO_2 , $r=0,45$, $p=0,025$ для балла по ШШБ и pO_2).

Результаты спирометрии у детей с МВ отражали снижение функциональных возможностей легких и были значимо ниже, чем в группе контроля (таблица 4). При анализе спирограмм отмечено, что у каждого третьего больного МВ функция внешнего дыхания соответствовала нормальным значениям (9 детей, 36%), в остальных случаях отмечались вентиляционные нарушения различной степени тяжести. Бронхиальная обструкция легкой степени была выявлена у 4 (16%) детей, по 4 (16%) человека имели комбинированную вентиляционную недостаточность с преобладанием обструкции умеренной, среднетяжелой и тяжелой степени соответственно. Снижение величины $ОФВ_1$ было наиболее ранним маркером вентиляционных нарушений (таблица 5).

Таблица 4

Результаты спирометрии детей основной и контрольной групп, Me [QL; QU]

Показатель	Основная группа, 2 подгруппа (n=25)	Контрольная группа, 4 подгруппа (n=48)	p
ЖЕЛ, %	75,0 [62,0; 95,0]	92,5 [85,5; 100,0]	0,003*
ФЖЕЛ, %	70,0 [55,0; 84,0]	85,0 [79,0; 95,5]	0,001*
ОВФ ₁ , %	72,0 [56,0; 90,0]	93,5 [86,0; 100,5]	0,00005*
ПСВ, %	83,0 [71,0; 106,0]	95,0 [85,5; 105,5]	0,045*

Примечание: p - критерий Манна-Уитни, * - различия между признаками значимы, p<0,05

Таблица 5

Параметры спирометрии у детей 2 подгруппы

в зависимости от степени тяжести вентиляционных нарушений, Me [QL; QU]

Степень вентиляционной недостаточности	Параметры спирометрии			
	ЖЕЛ, %	ФЖЕЛ, %	ОВФ ₁ , %	ПСВ, %
Отсутствует (n=9)	98,0 [87,0; 110,0]	87,0 [81,0; 101,0]	95,0 [90,0; 107,0]	115,0 [96,0; 121,0]
Легкая (n=4)	87,5 [84,0; 97,5]	82,0 [79,0; 86,0]	75,5 [73,5; 77,0]	78,0 [74,5; 93,0]
Умеренная (n=4)	73,5 [69,0; 74,5]	60,0 [57,5; 63,5]	63,0 [61,0; 66,0]	65,0 [57,5; 76,5]
Среднетяжелая (n=4)	60,0 [56,0; 67,5]	53,5 [51,5; 59,0]	55,0 [54,0; 57,5]	81,0 [75,0; 84,0]
Тяжелая (n=4)	50,5 [42,0; 58,5]	37,5 [35,0; 42,5]	41,0 [37,5; 45,0]	57,5 [42,0; 85,0]

Наличие бронхоэктазов сопровождалось развитием умеренной комбинированной вентиляционной недостаточности с ОФВ₁ 63,0 [54,0; 76,0]% (Манна-Уитни, p=0,009) и ЖЕЛ 73,0 [58,0; 87,0]% (Манна-Уитни, p=0,015), функция легких детей без бронхоэктазов была в норме. Мукостаз вносил наибольший вклад в снижение ОФВ₁ у детей с бронхоэктазами, медиана ОФВ₁ в данном случае была 54,0 [42,0; 59,0]%, у всех детей с тяжелой обструкцией на МСКТ-снимках определялись многочисленные мукоидные пробки. Пациенты с санированными бронхоэктазами имели минимальные нарушения вентиляции с ОФВ₁ в пределах 78,0 [73,5; 89,0]% (Манна-Уитни, p=0,0006).

Установлены прямые сильные корреляционные связи между баллом по ШШБ и ЖЕЛ (корреляция Спирмена, $r=0,80$, $p=0,0008$), ШШБ и ОФВ₁ (корреляция Спирмена, $r=0,81$, $p=0,000001$).

По результатам КБФГ подтверждено поражение органов дыхания при МВ. Величины акустических компонентов работы дыхания у детей 2 подгруппы в несколько раз превышали значения, полученные у здоровых сверстников, что отражало наличие поражения как верхних, так и нижних дыхательных путей при МВ (таблица 6).

Таблица 6

Функция внешнего дыхания детей старше 6 лет
по данным компьютерной бронхофонографии, Me [QL; QU]

Показатель	Основная группа, 2 подгруппа (n=25)	Контрольная группа, 4 подгруппа (n=48)	p
АРД ₁ , мкДж	112,02 [90,63; 124,66]	44,88 [18,07; 83,25]	0,000003*
АРД ₂ , мкДж	0,169 [0,073; 0,294]	0,032 [0,010; 0,090]	0,000005*
АРД ₃ , мкДж	2,597 [1,667; 3,079]	0,537 [0,119; 1,609]	0,000003*

Примечание: p - критерий Манна-Уитни, * - различия между признаками значимы, $p<0,05$

У больных МВ наблюдалось повышение АРД₁. Уровень АРД₁ у детей 2 подгруппы не зависел от состояния крупных бронхов (Манна-Уитни, $p=1,0$ для уплотнения стенок бронхов, $p=0,341$ для перибронхиальной инфильтрации) или наличия влажных хрипов клинически (Манна-Уитни, $p=0,102$). Значительное повышение АРД₁ свыше 100 мкДж наблюдалось при назальной обструкции у лиц с течением синусита (Манна-Уитни, $p=0,0003$, критерий Фишера, $p=0,01$) (рисунок 10).

Медиана АРД₃, как и у детей до 6 лет, не выходила за пределы референтного интервала. Выявление при аускультации легких влажных хрипов (Манна-Уитни, $p=0,003$), наличие перибронхиальной инфильтрации (Манна-Уитни, $p=0,031$) и признаков мукостаза (Манна-Уитни, $p=0,025$) приводило к несколько более высоким значениям АРД₃.

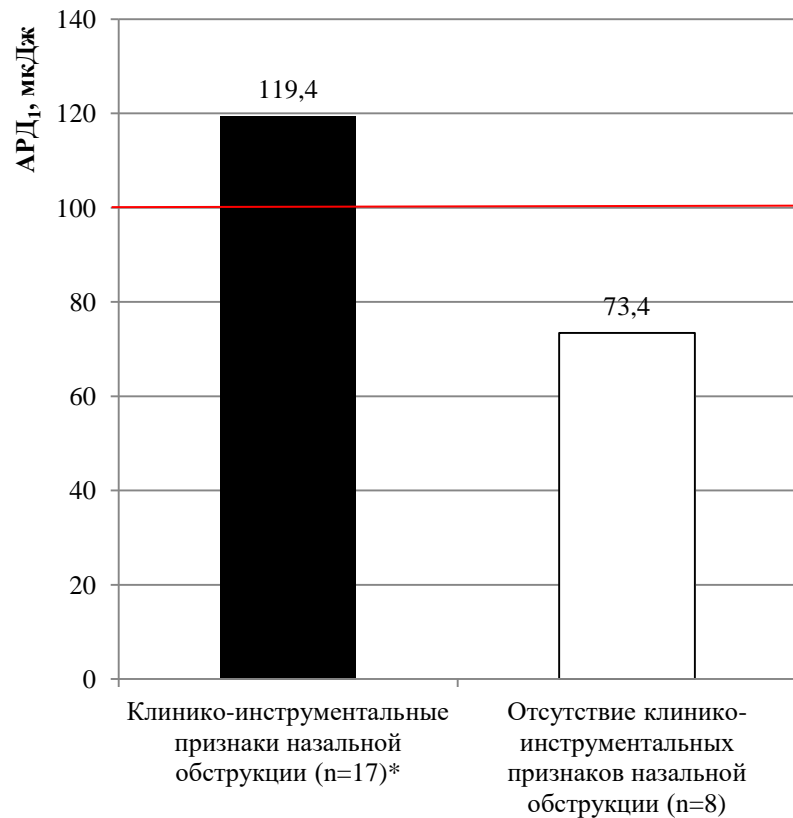


Рисунок 10 – Результаты компьютерной бронхофонографии детей 2 подгруппы в низкочастотной части спектра в зависимости от поражения верхних дыхательных путей, мкДж (примечание: * - критерий Манна-Уитни, различия между группами значимы, $p=0,0003$)

По результатам объективного исследования дыхательной системы, больные, у которых обнаруживались влажные хрипы при аускультации, имели выраженное повышение ARD_2 до $0,292 [0,169; 0,313]$ мкДж, отсутствие патологических дыхательных шумов сопровождалось нормальными значениями ARD_2 – $0,070 [0,034; 0,101]$ мкДж (Манна-Уитни, $p=0,0005$).

Обтурация просвета мелких дыхательных путей густым вязким секретом, определяемая по МСКТ легких, способствовала нарастанию бронхообструкции и значимому повышению величины ARD_2 (Манна-Уитни, $p=0,006$). При наличии мукостаза акустический компонент работы дыхания в высокочастотном диапазоне практически в 1,5 раза превышал верхнюю границу нормы (рисунок 11).



Рисунок 11 – Результаты компьютерной бронхофонографии детей 2 подгруппы в высокочастотной части спектра в зависимости от мукостаза, мксДж (примечание:

* - критерий Манна-Уитни, различия между группами значимы, $p < 0,05$)

Не установлено значимого увеличения ARD_2 при наличии бронхоэктазов у больных (Манна-Уитни, $p=0,074$), однако у детей, на МСКТ-снимках которых обнаруживались заполненные содержимым бронхоэктазы, акустический компонент работы дыхания в диапазоне высоких частот был выше, чем у пациентов с бронхоэктазами без признаков мукостаза (Манна-Уитни, $p=0,021$), что подчеркивало роль аномально густой и вязкой мокроты в патогенезе бронхообструктивного синдрома при МВ (рисунок 12).

Установлено наличие отрицательной связи умеренной силы между клиническим состоянием ребенка и акустическим компонентом работы дыхания в высокочастотном диапазоне (корреляция Спирмена, $r=-0,50$, $p=0,011$).

Не отмечено значимых отличий в величине ARD_2 (Манна-Уитни, $p=0,479$) у детей 2 подгруппы в зависимости от наличия признаков вторичной гиперреактивности трахеобронхиального дерева.

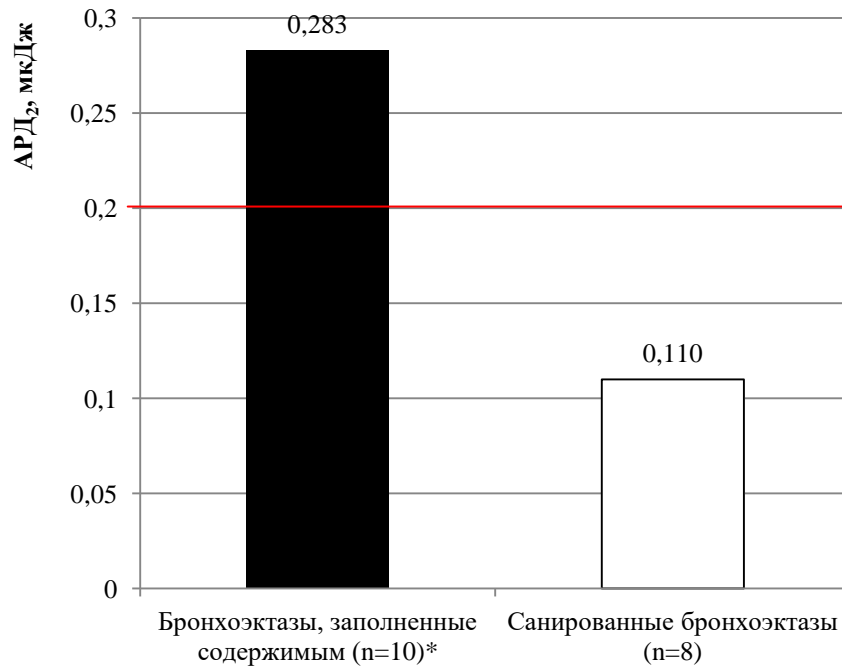


Рисунок 12 – Результаты компьютерной бронхофонографии детей с бронхоэктазами в высокочастотной части спектра в зависимости от наличия признаков мукостаза по данным МСКТ, мкДж (примечание: * - критерий Манна-Уитни, различия между группами значимы, $p < 0,05$)

Таким образом, клиничко-функциональное состояние органов дыхания у больных детей школьного возраста характеризовалось тяжелым поражением респираторной системы с явлениями хронической дыхательной недостаточности I степени и выраженными рентгенологическими изменениями в легких. В сравнении с группой контроля, результаты спирометрии при МВ отражали значительное снижение объемных и скоростных потоков, по данным КБФГ акустическая работа дыхания во всех частотных диапазонах при МВ была повышена, с превышением ARD_1 нормативных значений. Это было связано с развитием в старшем возрасте у большинства детей основной группы назальной обструкции на фоне течения хронического синусита как проявления основного заболевания, что сопровождалось повышением ARD_1 до 119,4 [112,0; 129,4] мкДж. Медиана ARD_2 в целом по группе больных МВ не превышала 0,2 мкДж, однако наличие мукостаза, которое наблюдалось у 10 (40%) детей в текущем

исследовании, являлось причиной повышения APD_2 , до 0,283 [0,177; 0,316] мкДж у этих пациентов.

Подводя итог клинико-функциональному обследованию детей основной группы методом КБФГ, можно сделать вывод о том, что, независимо от возраста больного, повышение APD_1 более 100 мкДж ассоциировалось с наличием назальной обструкции, повышение APD_2 более 0,2 мкДж, вероятнее всего, было обусловлено наличием мукостаза.

ГЛАВА 4 АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

4.1 Влияние класса мутаций *CFTR* на клинико-функциональное состояние органов дыхания детей, больных муковисцидозом

Генетическому анализу были подвергнуты 94 хромосомы, по результатам которого в 88 случаях были выявлены мутации *CFTR* (таблица 7).

Таблица 7

Спектр мутаций *CFTR* у детей и подростков Омской области, больных муковисцидозом

Мутация	Количество аллелей, абс	Частота, %
F508del	52	59,1
CFTRdele2,3(21kb)	10	11,4
G542X	6	6,8
2184insA	4	4,6
N1303K	4	4,6
1677delTA	2	2,3
2143delT	2	2,3
R1066C	2	2,3
3849+10kbC>T	1	1,1
4015delT	1	1,1
E92K	1	1,1
R334W	1	1,1
R347P	1	1,1
W1310X	1	1,1
ВСЕГО	88	100

Частота встречаемости полиморфных вариантов *CFTR* у детей Омской области была сопоставима с российскими данными. Наибольшая аллельная частота отмечена у мутации F508del, которая суммарно составила 59,1% от всех идентифицированных аллелей. Второе место по распространенности в детской популяции больных МВ Омской области заняла мутация CFTRdele2,3(21kb) с частотой в 11,4%. Далее следовала мутация G542X (6,8%). Мутации N1303K и 2184insA были выявлены в 4,6% случаев каждая. Таким образом, на территории Омской области относительно часто встречались мутации, характерные для славянской национальности. В то же время был отмечен достаточно высокий удельный вес мутаций, типичных для выходцев из Южной и Восточной Европы, лиц казахской национальности, что отражало этническое разнообразие региона. Учитывая относительно широкий генетический полиморфизм, проведен анализ клинико-функционального состояния органов дыхания у детей основной группы в зависимости от классов выявленных мутаций.

Среди пациентов 1 подгруппы основной группы поиск мутаций *CFTR* был проведен у 22 (95,7%) человек. Две мутации *CFTR* были обнаружены в 18 (78,3%) случаях, у 4 (17,4%) детей идентифицирована только одна мутация. С наибольшей аллельной частотой обнаруживались мутации F508del и CFTRdele2,3(21kb), в трех случаях были выявлены мутации, способствующие формированию «мягкого» фенотипа (рисунок 13).

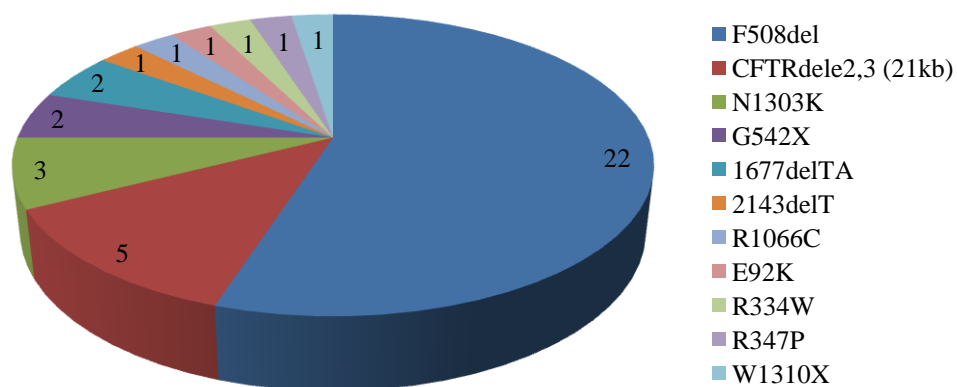


Рисунок 13 – Спектр мутаций *CFTR* у детей 1 подгруппы, абс

Отмечено существенное преобладание генотипов, клинически реализующихся классическим МВ с панкреатической недостаточностью. Большинство больных МВ в данной возрастной группе (9 человек) являлись гомозиготами по мутациям *CFTR* II класса. Генотипы, гомозиготные по мутациям *CFTR* I класса, выявлены у 3 больных, 4 ребенка были компаунд-гетерозиготами по мутациям *CFTR* I и II класса. Генотипы, способствующие сохранной внешнесекреторной функции поджелудочной железы, были установлены у 3 пациентов. У 2 детей заболевание вызвано наличием мутации *CFTR* IV класса в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутацией II класса. Также в данную группу был включен 1 ребенок, имевший мутацию IV класса в компаунд-гетерозиготном состоянии с неизвестной мутацией *CFTR*.

Подавляющее большинство больных были выявлены по результатам неонатального скрининга и получали необходимое комплексное лечение с первых месяцев жизни, поэтому значимых различий в показателях физического развития не установлено (таблица 8).

Таблица 8

Физическое развитие детей 1 подгруппы в зависимости
от класса мутаций *CFTR*, Me [QL; QU]

Показатель	I класс / I класс (n=3)	I класс / II класс (n=4)	II класс / II класс (n=9)	IV класс / другое (n=3)	p
Рост к возрасту, перцентиль	34,0 [3,6; 87,6]	33,7 [9,5; 56,8]	35,0 [14,1; 35,0]	66,7 [41,9; 76,0]	0,472
Масса тела к возрасту, перцентиль	35,7 [2,9; 37,4]	27,9 [7,7; 53,6]	12,6 [10,4; 40,1]	68,9 [62,6; 82,1]	0,099

Примечание: p – критерий Краскела-Уоллиса, $p > 0,05$, различия между группами не значимы

Состояние больных в соответствии со ШШБ характеризовалось как удовлетворительное (Краскела-Уоллиса, $p = 0,203$). Наибольшее число обострений инфекционно-воспалительного процесса было отмечено у пациентов,

гомозиготных по мутациям *CFTR* II класса – 2,0 [1,0; 3,0] эпизода в год, однако данное отличие от детей, несущих иные классы мутаций *CFTR*, было не значимо (Краскела-Уоллиса, $p=0,307$). Легочная гипертензия наблюдалась у 5 из 9 гомозигот по мутациям II класса (критерий Фишера, $p=0,147$).

Большинство детей 1 подгруппы имели интермиттирующий высев *P. aeruginosa* либо были свободными от синегнойной инфекции. Хронический высев *P. aeruginosa* наблюдался у 2 детей, гомозиготных по мутациям II класса *CFTR*. Один ребенок с хронической синегнойной инфекцией ранее был инфицирован *V. серасіа*. При проведении статистической обработки результатов исследования установлено сопоставимое распределение больных по группам в зависимости от микробиологического статуса (рисунок 14).

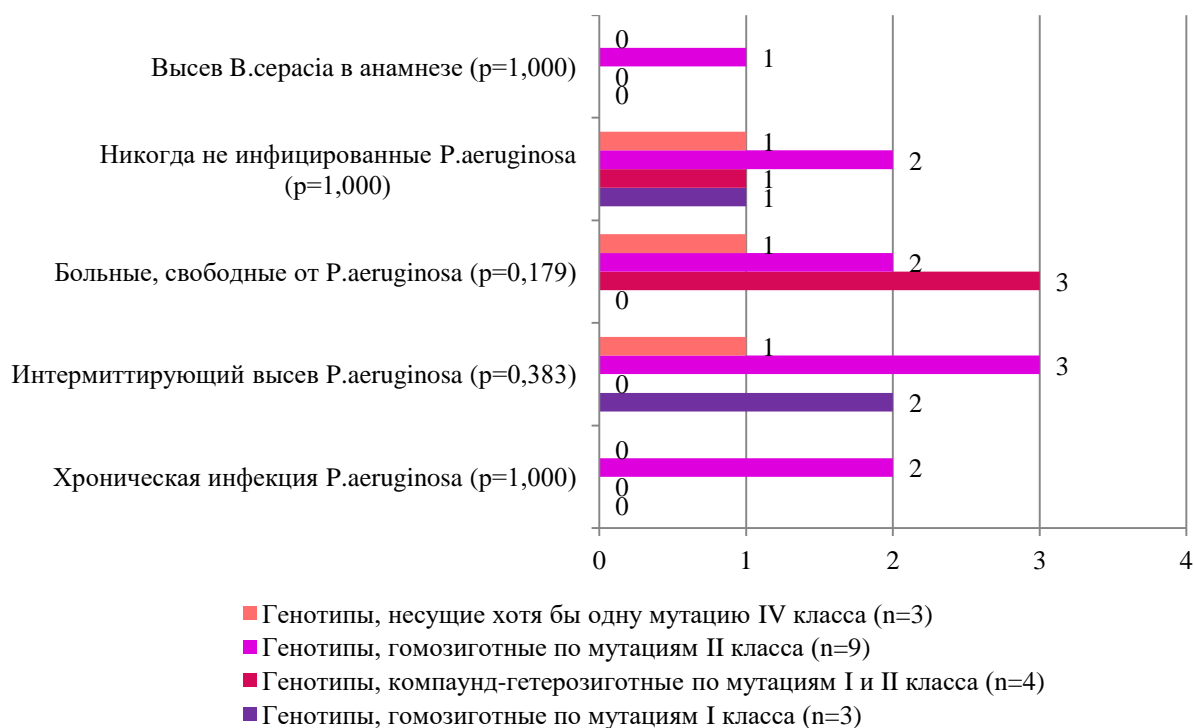


Рисунок 14 – Микробиологический статус детей 1 подгруппы в зависимости от класса мутаций *CFTR*, абс (примечание: p – точный критерий Фишера, различия не значимы, $p>0,05$)

Независимо от класса мутаций *CFTR*, газовый состав крови детей 1 подгруппы отражал наличие дыхательной недостаточности I степени и характеризовался легкой гипоксемией (таблица 9).

Таблица 9

Газовый состав крови детей 1 подгруппы в зависимости
от класса мутаций *CFTR*, Me [QL; QU]

Показатель	I класс / I класс (n=3)	I класс / II класс (n=4)	II класс / II класс (n=9)	IV класс / другое (n=3)	p
pH	7,417 [7,381; 7,433]	7,415 [7,399; 7,422]	7,413 [7,406; 7,427]	7,429 [7,383; 7,445]	0,924
pCO ₂ , мм.рт.ст.	36,0 [31,2; 39,5]	35,2 [33,3; 35,9]	37,4 [34,3; 39,4]	35,5 [33,8; 39,9]	0,720
pO ₂ , мм.рт.ст.	63,0 [62,0; 63,0]	74,5 [70,5; 77,0]	64,0 [58,0; 67,0]	70,0 [65,0; 86,0]	0,079
Сатурация, %	97,0 [95,0; 98,0]	97,0 [96,0; 98,0]	96,0 [96,0; 98,0]	98,0 [96,0; 98,0]	0,928

Примечание: p – критерий Краскела-Уоллиса, p>0,05 - различия между группами не значимы

При анализе протоколов КБФГ акустические компоненты дыхания соответствовали норме во всех частотных диапазонах, а значимых отличий в состоянии функции внешнего дыхания у детей с различными классами мутаций *CFTR* не установлено (таблица 10).

Таблица 10

Показатели компьютерной бронхофонографии у детей 1 подгруппы
в зависимости от классов мутаций *CFTR*, Me [QL; QU]

Показатель	I класс / I класс (n=3)	I класс / II класс (n=4)	II класс / II класс (n=9)	IV класс / другое (n=3)	p
АРД ₁ , мкДж	8,59 [5,55; 32,43]	21,52 [11,32; 30,72]	13,47 [9,74; 41,24]	9,7 [9,14; 112,97]	0,891
АРД ₂ , мкДж	0,115 [0,002; 0,165]	0,034 [0,021; 0,046]	0,076 [0,041; 0,148]	0,123 [0,005; 0,127]	0,550
АРД ₃ , мкДж	4,86 [1,686; 4,86]	1,661 [1,444; 2,146]	1,443 [1,002; 2,403]	1,826 [0,796; 2,461]	0,997

Примечание: p – критерий Краскела-Уоллиса, p>0,05 - различия между группами не значимы

МСКТ легких не проводилась трем детям, гомозиготным по мутациям *CFTR* II класса, одному пациенту с генотипом I класс / II класс и одному ребенку с «мягкой» мутацией. Таким образом, в данной возрастной группе для проведения статистического анализа были доступны 14 протоколов МСКТ легких.

Наиболее частым изменением была неравномерность пневматизации легочных полей, отражавшая наличие бронхопальмональной обструкции. Она встречалась у подавляющего большинства больных независимо от генотипа. Бронхоэктазы были выявлены у одного ребенка с мутацией IV класса. Учитывая малочисленность наблюдения и отсутствие статистической значимости при обработке данных, полученные результаты носили преимущественно описательный характер (рисунок 15).



Рисунок 15 – Поражение органов дыхания по данным МСКТ у детей 1 подгруппы в зависимости от класса мутаций *CFTR*, абс (примечание: p – точный критерий Фишера, различия не значимы, $p > 0,05$)

Среди детей 2 подгруппы основной группы генетическое исследование было проведено у всех 25 пациентов. Две мутации *CFTR* были выявлены у 23 (92%) обследованных, у 2 (8%) человек был идентифицирован только один патологический аллель. Как и у больных дошкольного возраста, в старшей возрастной группе наиболее часто регистрировались мутации F508del и CFTRdele2,3(21kb). Полиморфизм *CFTR* характеризовался абсолютным преобладанием «тяжелых» мутаций, «мягкая» мутация была выявлена только в одном случае (рисунок 16).

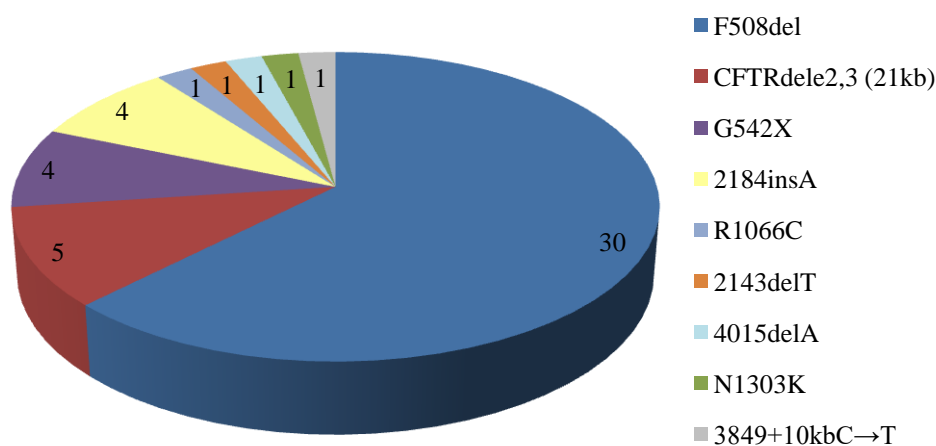


Рисунок 16 – Спектр мутаций *CFTR* у детей 2 подгруппы, абс

В подавляющем большинстве случаев генотип больных приводил к развитию панкреатической недостаточности. Чаще всего в данной возрастной группе регистрировались генотипы, гомозиготные по мутациям *CFTR* II класса (11 человек). Несколько реже встречались больные, компаунд-гетерозиготные по мутациям I и II класса (9 детей), у 2 человек заболевание было обусловлено сочетанием двух мутаций I класса *CFTR*.

Распределение параметров физического развития детей школьного возраста в зависимости от генотипа представлено в таблице 11.

Физическое развитие детей 2 подгруппы в зависимости
от класса мутаций *CFTR*, Me [QL; QU]

Показатель	I класс / I класс (n=2)	I класс / II класс (n=9)	II класс / II класс (n=11)	p
Рост к возрасту, перцентиль	69,3 [58,4; 80,2]*	11,2 [6,8; 16,5]*	24,2 [1,9; 36,1]	0,045 *
Индекс массы тела к возрасту, перцентиль	25,25 [25,3; 46,6]	7,2 [0,5; 29,7]	29,1 [3,5; 69,4]	0,287

Примечание: p – критерий Краскела-Уоллиса, * - $p < 0,05$, различия между группами значимы

Как видно из таблицы 11, медиана перцентилья роста у детей, компаунд-гетерозиготных по мутациям I и II классов, была значимо ниже, чем у гомозигот по мутациям I класса, и сопоставима с больными, несущими две мутации II класса. В то же время рост детей в последней группе не имел отличий от роста детей, гомозиготных по мутациям I класса. Считаем возможным предположить, что подобный результат не был связан с генетическими особенностями больных, а в первую очередь являлся следствием конституциональных особенностей наблюдаемых детей: у обоих пациентов, имевших две мутации I класса, на момент проведения исследования протекал период «вытяжения».

Независимо от класса мутаций *CFTR*, клиническое состояние больных было расценено как средней тяжести (Краскела-Уоллиса, $p=0,698$). Как и у детей дошкольного возраста, течение МВ у наблюдаемых пациентов не зависело от генотипа и характеризовалось редкими обострениями респираторного синдрома (Краскела-Уоллиса, $p=0,639$). Легочная гипертензия встречалась с одинаковой частотой в обеих группах (критерий Фишера, $p=0,505$).

Хроническая инфекция *P. aeruginosa* преобладала в обеих группах, однако наибольшее число свободных от синегнойной инфекции лиц наблюдалось среди детей, имевших два аллеля II класса *CFTR*. Один человек с генотипом I класс / II класс и двое гомозигот по мутациям II класса в анамнезе высевали *B. cereus*.

Один ребенок, имеющий два аллеля II класса, никогда не был инфицирован *P. aeruginosa*. При статистическом анализе микробиологического статуса больных за последние 12 месяцев отмечено отсутствие влияния генотипа на течение инфекционного процесса (рисунок 17).



Рисунок 17 – Микробиологический статус детей 2 подгруппы в зависимости от класса мутации *CFTR*, абс(примечание: p – точный критерий Фишера, различия не значимы, $p > 0,05$)

Таким образом, невозможно утверждать, что определенные полиморфные генотипы *CFTR* способствовали развитию хронической синегнойной инфекции либо с большей вероятностью обеспечивали успех эрадикационной антибактериальной терапии. К сожалению, приведенные утверждения нельзя считать абсолютными ввиду небольшого количества наблюдений, включенных в исследование.

Независимо от классов мутаций *CFTR*, газовый состав крови больных характеризовался незначительной гипоксемией и нормакапнией, что соответствовало дыхательной недостаточности I степени (таблица 12).

Таблица 12

Газовый состав крови детей, больных муковисцидозом (2 подгруппа),
в зависимости от класса мутации *CFTR*, Me [QL; QU]

Показатель	I класс / I класс (n=2)	I класс / II класс (n=9)	II класс / II класс (n=11)	p
pH	7,393 [7,390; 7,396]	7,376 [7,370; 7,383]	7,392 [7,372; 7,425]	0,219
pCO ₂ , мм.рт.ст.	40,0 [39,6; 40,4]	39,7 [38,6; 40,6]	38,7 [36,2; 38,7]	0,203
pO ₂ , мм.рт.ст.	66,0 [58,0; 74,0]	71,0 [66,0; 74,0]	68,0 [66,0; 76,0]	0,779
Сатурация, %	96,5 [96,0; 97,0]	97,0 [96,0; 98,0]	99,0 [95,0; 99,0]	0,806

Примечание: p – критерий Краскела-Уоллиса, p>0,05, различия между группами не значимы

При проведении спирометрии и КБФГ не установлено значимых отличий в показателях функции внешнего дыхания у детей с различными классами мутаций *CFTR* (таблица 13, 14).

По результатам спирометрии отмечено, что функция внешнего дыхания у детей прогрессивно ухудшалась по мере нарастания тяжести дисфункции белка *CFTR*: наилучшие показатели отмечались у больных, гомозиготных по мутациям II класса, а наибольшая тяжесть вентиляционной недостаточности была отмечена у детей, гомозиготных по мутациям I класса. Однако выявленные различия были не значимы, вероятнее всего, за счет небольшого количества наблюдений.

По данным КБФГ отмечено повышение АД₁ во всех группах как отражение обструкции верхних дыхательных путей. При проведении статистического анализа значимых отличий между группами не выявлено.

Показатели спирометрии у детей 2 подгруппы
в зависимости от класса мутаций *CFTR*, Me [QL; QU]

Показатель	I класс / I класс (n=2)	I класс / II класс (n=9)	II класс / II класс (n=11)	p
ЖЕЛ, %	62,5 [41,0; 84,0]	73,0 [65,0; 87,0]	88,0 [62,0; 103,0]	0,398
ФЖЕЛ, %	63,0 [63,0; 87,0]	70,0 [58,0; 78,0]	81,0 [55,0; 88,0]	0,645
ОФВ ₁ , %	68,0 [40,0; 96,0]	72,0 [59,0; 80,0]	78,0 [54,0; 95,0]	0,883
ПСВ, %	70,0 [45,0; 95,0]	80,0 [73,0; 100,0]	96,0 [76,0; 115,0]	0,573

Примечание: p - критерий Краскела-Уоллиса, p>0,05, различия между группами не значимы

Показатели компьютерной бронхофонографии у детей 2 подгруппы
в зависимости от класса мутаций *CFTR*, Me [QL; QU]

Показатель	I класс / I класс (n=2)	I класс / II класс (n=9)	II класс / II класс (n=11)	p
АРД ₁ , мкДж	100,58 [97,44; 103,72]	118,72 [83,26; 121,01]	105,92 [63,49; 119,43]	0,782
АРД ₂ , мкДж	0,129 [0,089; 0,168]	0,119 [0,066; 0,297]	0,169 [0,041; 0,292]	0,905
АРД ₃ , мкДж	1,447 [0,296; 2,597]	2,731 [1,667; 3,347]	2,479 [0,866; 3,079]	0,463

Примечание: p - критерий Краскела-Уоллиса, p>0,05, различия между группами не значимы

На фоне прогрессивного течения заболевания у детей старше 6 лет при проведении МСКТ легких выявлены многочисленные признаки поражения органов дыхания. Независимо от класса мутаций *CFTR*, у больных с одинаковой частотой наблюдались признаки эмфиземы легких, уплотнения стенок бронхов, перибронхиальной инфильтрации, бронхиолита, пневмофиброза вследствие хронического воспалительного процесса. У значительного количества обследованных детей обнаруживались бронхоэктазы (рисунок 18). Отмечено, что больные, компаунд-гетерозиготные по мутациям I и II класса, значимо чаще

формировали бронхоэктазы в сравнении с детьми, гомозиготными по мутациям II класса, относительный риск развития бронхоэктазов при генотипе, компаунд-гетерозиготном по мутациям I и II класса, составил 1,833 [1,07; 3,14]. Подобный результат объясним большим угнетением функции белка *CFTR* у больных, компаунд-гетерозиготных по мутациям I и II классов, в сравнении с комбинациями аллелей, относящихся ко II классу.

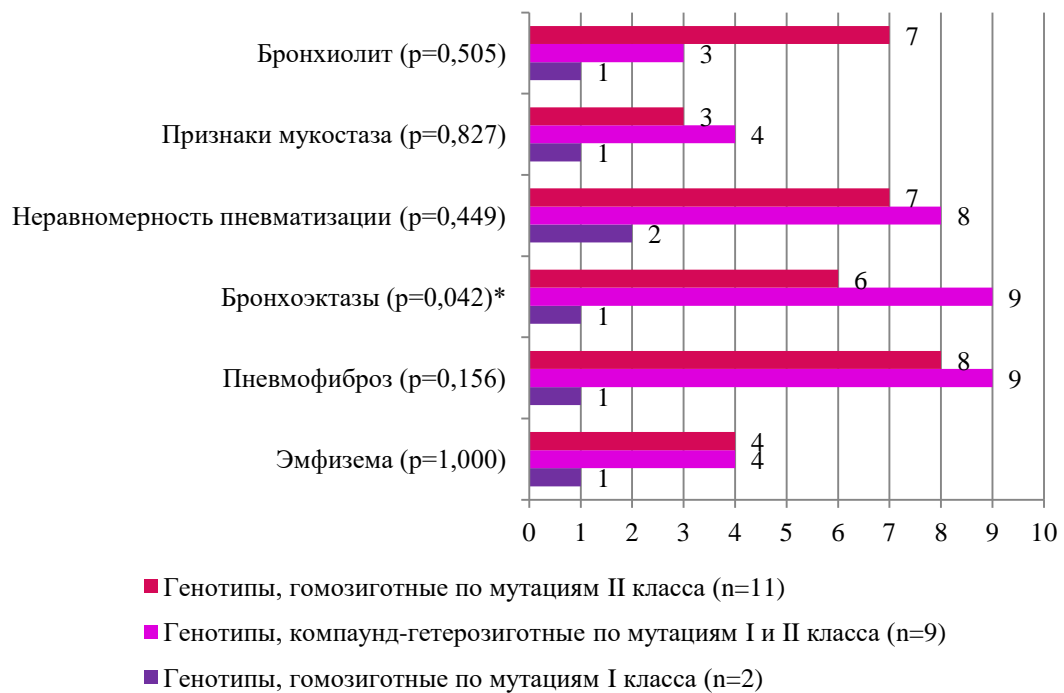


Рисунок 18 – Поражение органов дыхания по данным МСКТ

у детей 2 подгруппы в зависимости от класса мутаций *CFTR*, абс

(примечание: * - p – точный критерий Фишера, различия значимы, $p < 0,05$)

Таким образом, не установлено влияния класса мутации *CFTR* на функциональное состояние органов дыхания у детей 2 подгруппы. Однако у пациентов, компаунд-гетерозиготных по мутациям I и II классов, в 1,833 раза повышен риск формирования бронхоэктазов в сравнении с гомозиготами по мутациям II класса. Следует предположить, что в дальнейшем это может привести к худшим показателям легочной функции у данной группы детей за счет более интенсивного нарастания явлений бронхообструкции.

4.2 Влияние пола детей, больных муковисцидозом, на клинико-функциональное состояние органов дыхания

Для уточнения возможных гендерных различий в течении бронхолегочного процесса при МВ была проведена сравнительная оценка клинико-функционального состояния детей в зависимости от пола.

Среди детей дошкольного возраста отмечено незначительное преобладание девочек – 13 (56,5%). Сформированные по гендерному признаку группы были сопоставимы между собой по возрасту, который составил у девочек $2,9 \pm 1,6$ лет, у мальчиков $2,3 \pm 1,6$ лет (t-критерий для независимых выборок, $p=0,434$).

Клиническое состояние девочек на момент проведения обследования было расценено как удовлетворительное, у мальчиков итоговый балл по ШШБ был выше и соответствовал хорошему клиническому состоянию. Отмечена тенденция к более тяжелому течению заболевания у лиц женского пола (Манна-Уитни, $p=0,089$).

Физическое развитие мальчиков и девочек было сопоставимым. В обеих группах медианы перцентилей роста и массы тела соответствовали нормальным значениям (таблица 15).

Таблица 15

Физическое развитие детей 1 подгруппы в зависимости от пола, Me [QL; QU]

Показатель	Мальчики, n=10	Девочки, n=13	p
Рост к возрасту, перцентиль	47,2 [4,1; 66,7]	34,0 [14,1; 59,2]	0,642
Масса тела к возрасту, перцентиль	23,1 [5,5; 62,6]	16,5 [10,7; 40,1]	0,975

Примечание: p – критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$, различия между группами не значимы

В течение года мальчики переносили в среднем 1,5 [1,0; 2,0] эпизода обострения основного заболевания, у девочек обострение инфекционно-воспалительного процесса случалось несколько чаще – 2,0 [1,0; 3,0] эпизода в год (Манна-Уитни, $p=0,526$). На этом фоне легочная гипертензия регистрировалась с одинаковой частотой в обеих группах (критерий Фишера, $p=0,074$).

Не получено данных, свидетельствующих о предрасположенности детей определенного пола к раннему развитию хронической синегнойной инфекции (Манна-Уитни, $p=0,877$). Не установлено значимых гендерных отличий в течение инфекционного процесса у детей дошкольного возраста (рисунок 19).

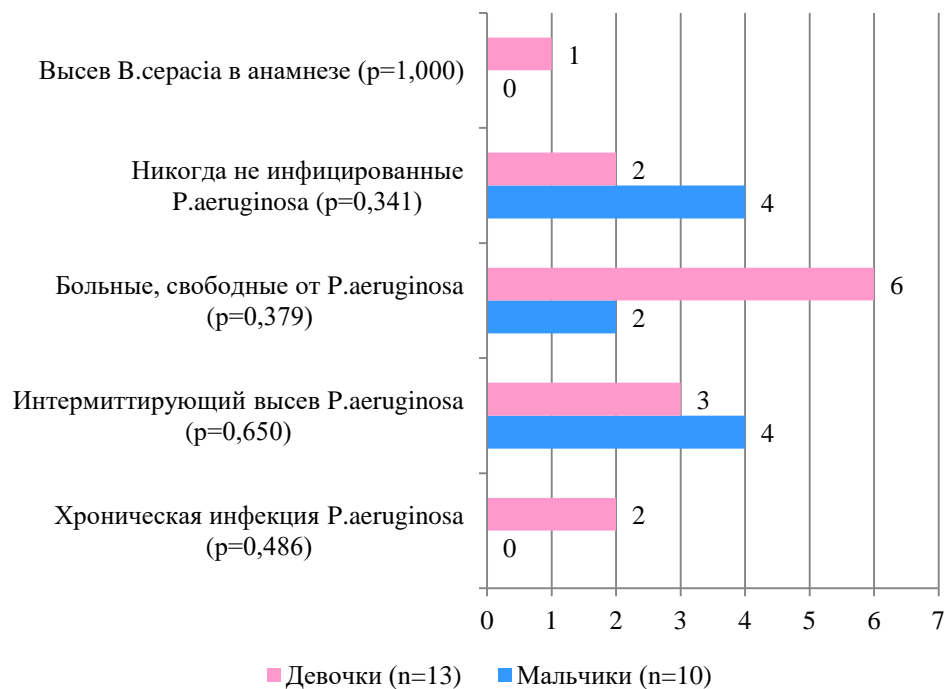


Рисунок 19 – Микробиологический статус детей 1 подгруппы в зависимости от пола, абс (примечание: p - точный критерий Фишера, различия не значимы, $p>0,05$)

При анализе газового состава крови у детей обоих полов выявлены легкая гипоксемия, нормакапния, нормальные величины рН. Отмечена тенденция к некоторому повышению pCO_2 в капиллярной крови девочек (таблица 16).

Газовый состав крови детей 1 подгруппы в зависимости от пола, Me [QL; QU]

Показатель	Мальчики, n=10	Девочки, n=13	p
pH	7,416 [7,406; 7,429]	7,413 [7,394; 7,430]	0,733
pCO ₂ , мм.рт.ст.	34,9 [31,9; 36,0]	37,6 [34,7; 39,8]	0,063
pO ₂ , мм.рт.ст.	65,5 [63,0; 70,0]	63,0 [60,0; 74,0]	0,780
Сатурация, %	98,0 [96,0; 98,0]	97,0 [96,0; 98,0]	0,562

Примечание: p - критерий Манна-Уитни, p>0,05, различия между группами не значимы

Результаты КБФГ соответствовали норме во всех частотных диапазонах. Значимых различий в величинах акустических компонентов работы дыхания у мальчиков и девочек не было получено (таблица 17).

Показатели компьютерной бронхофонографии у детей 1 подгруппы
в зависимости от пола, Me [QL; QU]

Показатель	Мальчики, n=10	Девочки, n=13	p
АРД ₁ , мкДж	9,44 [5,55; 20,41]	22,63 [11,74; 38,80]	0,204
АРД ₂ , мкДж	0,062 [0,041; 0,123]	0,110 [0,026; 0,165]	0,495
АРД ₃ , мкДж	1,475 [0,948; 1,826]	1,732 [1,002; 1,732]	0,369

Примечание: p - критерий Манна-Уитни, p>0,05, различия между группами не значимы

На МСКТ легких наиболее часто регистрировались начальные признаки бронхопультмональной обструкции в виде неравномерной пневматизации, существенно реже наблюдались косвенные признаки бронхита, такие как уплотнение стенок бронхов, мукостаз, явления пневмофиброза и бронхиолита. Изменения чаще наблюдались у девочек, однако данные отличия были не значимы, вероятнее всего, за счет малого числа наблюдений в каждой группе (рисунок 20).

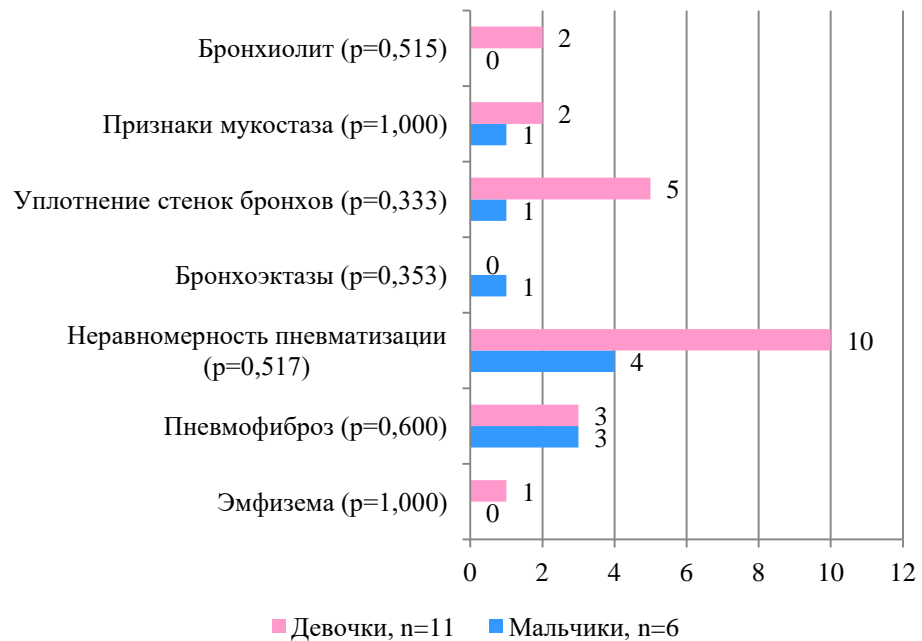


Рисунок 20 – Поражение органов дыхания по данным МСКТ у детей 1 подгруппы в зависимости от пола, абс (примечание: p - точный критерий Фишера, различия не значимы, $p > 0,05$)

Таким образом, у детей дошкольного возраста не установлено значимых гендерных различий в клинико-функциональном состоянии органов дыхания, однако отмечена тенденция к более тяжелому течению заболевания у лиц женского пола.

Среди детей школьного и подросткового возраста отмечено незначительное преобладание мальчиков – 13 (52%). Сформированные по половому признаку группы были сопоставимы между собой по возрасту, который у мальчиков составил $11,9 \pm 4,1$ лет, у девочек $11,4 \pm 3,3$ лет (t-критерий для независимых групп, $p = 0,751$).

Клиническое состояние детей обеих групп было расценено как средней степени тяжести, однако медиана итогового балла по ШШБ у девочек была значимо ниже и приближалась к значениям, отражающим тяжелое клиническое состояние ($p = 0,001$).

Состояние питания и рост девочек были ниже среднего, физическое развитие мальчиков было лучше – перцентили ИМТ и роста находились в пределах нормальных значений (таблица 18).

Таблица 18

Физическое развитие детей 2 подгруппы в зависимости от пола, Me [QL; QU]

Показатель	Мальчики, n=13	Девочки, n=12	p
Рост к возрасту, перцентиль	23,0 [8,8; 29,5]	13,9 [2,9; 34,9]	0,683
Индекс массы тела к возрасту, перцентиль	29,1 [6,2; 44,9]	11,0 [2,3; 30,9]	0,174

Примечание: p – критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$, различия между группами не значимы

Обострения респираторного синдрома значимо чаще отмечались у лиц женского пола, у которых в год регистрировалось до 3,0 [1,5; 3,5] эпизодов против 1,0 [1,0; 2,0] у лиц мужского пола (Манна-Уитни, $p = 0,02$). Не исключено, что более частые эпизоды обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса у девочек способствовали усугублению недостаточности питания. С другой стороны, низкий нутритивный статус снижал резистентность организма к инфекции. Независимо от пола, легочная гипертензия встречалась у большинства детей старшей возрастной группы (критерий Фишера, $p = 0,688$).

При проведении микробиологического мониторинга не установлена большая восприимчивость девочек к инфекционным агентам. Возраст первичного высева *P. aeruginosa* был сопоставим (Манна-Уитни, $p = 0,525$), хроническое инфицирование синегнойной палочкой отмечалось с одинаковой частотой у обоих полов. Только у девочек в анамнезе отмечался рост *V. serasia* из мокроты, но при статистической обработке результатов выявленные отличия были не значимы (рисунок 21).

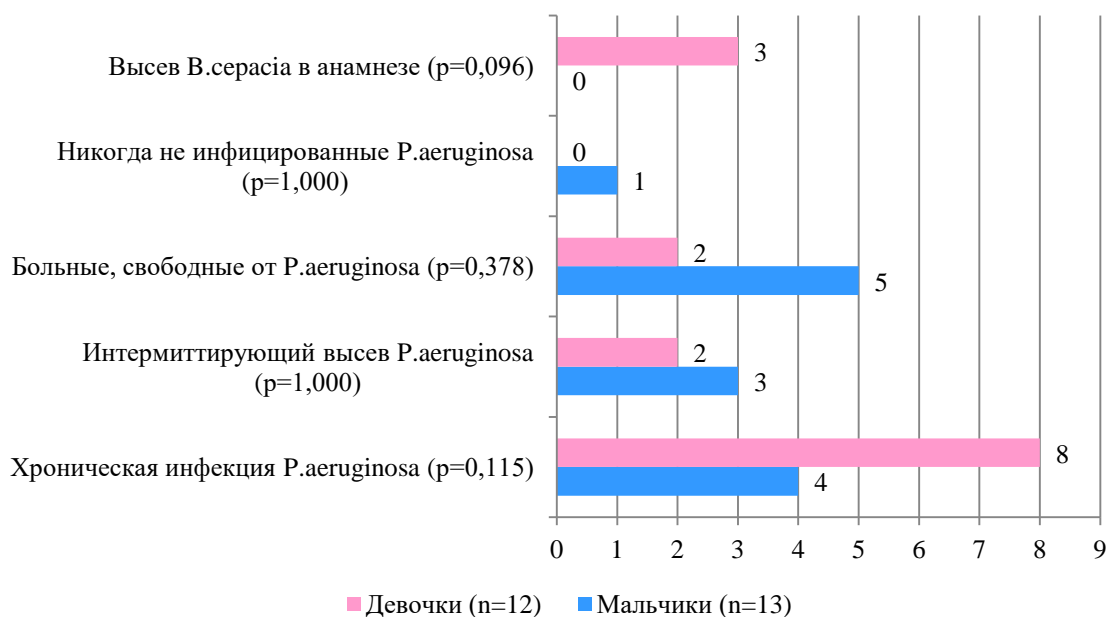


Рисунок 21 – Микробиологический статус детей 2 подгруппы в зависимости от пола, абс (примечание: p - точный критерий Фишера, различия не значимы, $p > 0,05$)

Газовый состав крови отражал наличие дыхательной недостаточности I степени и не имел гендерных отличий. Как и у детей младшего возраста, были зарегистрированы легкая гипоксемия, нормакапния, нормальные величины pH (таблица 19).

Таблица 19

Газовый состав крови детей 2 подгруппы в зависимости от пола, Me [QL; QU]

Показатель	Мальчики, n=13	Девочки, n=12	p
pH	7,377 [7,366; 7,398]	7,388 [7,373; 7,402]	0,605
pCO ₂ , мм.рт.ст.	39,0 [36,2; 39,9]	38,8 [37,2; 40,3]	0,913
pO ₂ , мм.рт.ст.	70,0 [66,0; 76,0]	67,0 [60,5; 72,5]	0,181
Сатурация, %	97,0 [96,0; 99,0]	96,0 [95,0; 98,0]	0,176

Примечание: p – критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$, различия между группами не значимы

При проведении спирометрии вентиляционные нарушения были отмечены у детей обоих полов, более выраженные у девочек. Результаты обследования

мальчиков отражали наличие легких обструктивных нарушений, у девочек зарегистрирована комбинированная вентиляционная недостаточность с преобладанием обструкции средней степени тяжести. Установлена значимо меньшая ЖЕЛ в группе девочек, разница медиан ОФВ₁ и ФЖЕЛ была на пороге значимости (таблица 20).

Таблица 20

Показатели спирометрии у детей 2 подгруппы
в зависимости от пола, Ме [QL; QU]

Показатель	Мальчики, n=13	Девочки, n=12	p
ЖЕЛ, %	84,0 [74,0; 103,0]	60,5 [56,0; 87,5]	0,034*
ФЖЕЛ, %	80,0 [63,0; 87,0]	87,0 [42,5; 80,5]	0,053
ОФВ ₁ , %	76,0 [64,0; 95,0]	56,5 [45,0; 84,0]	0,073
ПСВ, %	83,0 [73,0; 96,0]	82,0 [70,5; 113,5]	0,870

Примечание: p – критерий Манна-Уитни, * p<0,05, различия между группами значимы

По данным КБФГ уровень АД₁ у девочек отражал наличие обструкции верхних дыхательных путей. Со стороны нижних дыхательных путей зарегистрировано повышение АД₂ у мальчиков, у девочек медиана АД₂ соответствовала норме, несмотря на наличие более выраженной обструкции по данным спирометрии. АД₃ находился в пределах нормы и у мальчиков, и у девочек. Полученные результаты не имели значимых отличий (таблица 21).

Таблица 21

Показатели компьютерной бронхофонографии у детей 2 подгруппы
в зависимости от пола, Ме [QL; QU]

Показатель	Мальчики, n=13	Девочки, n=12	p
АД ₁ , мкДж	97,44 [77,80; 121,01]	115,33 [104,82; 124,70]	0,463
АД ₂ , мкДж	0,265 [0,073; 0,294]	0,169 [0,084; 0,290]	0,913
АД ₃ , мкДж	2,731 [0,866; 3,347]	2,432 [1,959; 2,432]	0,935

Примечание: p – критерий Манна-Уитни, p>0,05, различия между группами не значимы

Более тяжелое структурное поражение органов дыхания диагностировано у девочек. У них значимо чаще на снимках МСКТ выявлялись признаки эмфиземы и пневмофиброза. Указанные изменения снижали эластичность легочной ткани и способствовали формированию рестриктивных нарушений, что реализовалось более низким значением ЖЕЛ в сравнении с мальчиками. Помимо этого, у лиц женского пола значимо чаще обнаруживались бронхоэктазы и косвенные признаки бронхиолита, что могло свидетельствовать о большей интенсивности хронического воспалительного процесса (таблица 22). Медиана возраста девочек приходилась на препубертатный период, что позволяло предположить негативное влияние женских половых гормонов на состояние органов дыхания при МВ.

Таблица 22

Поражение органов дыхания по данным МСКТ у детей 2 подгруппы
в зависимости от пола, Me [QL; QU]

Показатель	Мальчики, n=13	Девочки, n=12	p	ОР [95% ДИ]
Эмфизема, абс	2	9	0,005*	4,875 [1,31; 18,17]
Пневмофиброз, абс	8	12	0,039*	1,625 [1,06; 2,49]
Бронхоэктазы, абс	6	12	0,005*	2,167 [1,21; 3,89]
Признаки мукостаза, абс	3	7	0,111	-
Бронхиолит, абс	3	10	0,005*	3,611 [1,29; 10,06]

Примечание: p – точный критерий Фишера, * p<0,05, различия между группами значимы

По результатам исследования установлено, что у девочек старше 6 лет МВ имел более тяжелое течение респираторного синдрома в сравнении с мальчиками. Эпизоды обострений отмечались значимо чаще, функциональное состояние органов дыхания характеризовалось большей степенью снижения ЖЕЛ, при сопоставимых с мальчиками результатах КБФГ в высокочастотной части спектра. Женский пол в школьном и подростковом возрасте повышал ОР формирования эмфиземы легких, пневмофиброза, бронхоэктазов и бронхиолита. У детей до 6 лет

не установлено значимого влияния пола больных на клинико-функциональное состояние органов дыхания.

4.3 Влияние микрофлоры дыхательных путей детей, больных муковисцидозом, на клинико-функциональное состояние органов дыхания

Влияние хронической инфекции *P. aeruginosa* и *V. serasia* на течение респираторного синдрома при МВ хорошо изучено. В настоящий момент актуальной задачей является описание акустических характеристик дыхания по данным КБФГ у детей с различным микробиологическим статусом, ввиду отсутствия данных по этой проблеме.

При анализе микробиологического статуса пациентов отмечено, что в течение 12 месяцев, предшествующих проведению исследования, хроническая колонизация дыхательных путей *P. aeruginosa* установлена у 2 (8,7%) детей 1 подгруппы основной группы, рост *P. aeruginosa* менее чем в 50% образцов мокроты был зафиксирован у 7 (30,4%) детей. Чуть больше трети пациентов (8 человек, 34,8%) имели статус больных, свободных от *P. aeruginosa*, а практически каждый четвертый ребенок (6 человек, 26,1%) никогда не был инфицирован синегнойной палочкой (рисунок 22).

По данным анамнеза, первый высев *P. aeruginosa* в данной подгруппе отмечался в возрасте 0,5 [0,5; 0,75] лет, к 1,1 [1,0; 1,8] году инфекция *P. aeruginosa* принимала хронический характер. Как было отмечено выше, у 8 (34,8%) детей на фоне активно проводимой антибактериальной терапии удалось достичь статуса свободных от *P. aeruginosa* лиц: последнее выделение патогена из мокроты было зафиксировано 1,79 [1,0; 2,04] лет назад. Только у 1 (4,3%) ребенка в анамнезе (0,75 лет назад) был рост *V. serasia*.

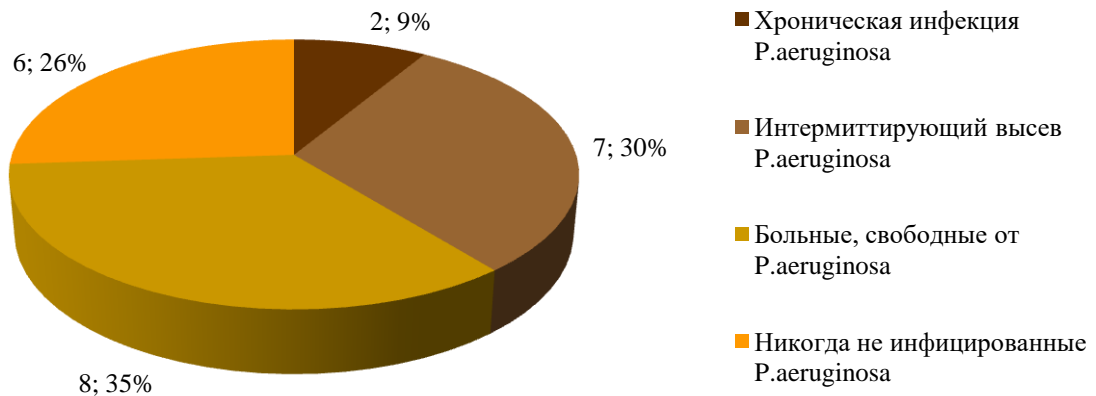


Рисунок 22 – Микробиологический статус детей 1 подгруппы, абс; %

Отмечена тенденция к ухудшению клинического состояния детей в зависимости от их микробиологического статуса (Краскела-Уоллиса, $p=0,083$). Состояние детей, никогда не инфицированных и свободных от *P. aeruginosa*, было хорошим, больные с интермиттирующим высевом были в удовлетворительном состоянии, а итоговый балл по ШШБ детей с хронической инфекцией *P. aeruginosa* соответствовал среднетяжелому клиническому состоянию. Выявленные тенденции не имели статистической значимости, вероятно, за счет малого количества наблюдений в одной из групп.

Не установлено значимых различий в показателях физического развития детей с различным микробиологическим статусом (таблица 23). Рост детей во всех группах соответствовал норме, наилучшие показатели массы тела были отмечены у пациентов, свободных от *P. aeruginosa*.

В случае хронической колонизации *P. aeruginosa* в течение 12 месяцев у детей существенно возрастала частота обострений респираторного синдрома в сравнении с никогда не инфицированными *P. aeruginosa* лицами (Краскела-Уоллиса, $p=0,018$), значимых отличий с другими группами не получено.

Физическое развитие детей 1 подгруппы в зависимости от
микробиологического статуса, Me [QL; QU]

Показатель	P. aeruginosa				p
	Хроническая инфекция, n=2	Интермиттирующий высев, n=7	Статус «свободные», n=8	Никогда не инфицированные, n=6	
Рост к возрасту, перцентиль	21,5 [6,4; 36,6]	28,1 [3,6; 64,2]	47,2 [21,9; 62,8]	47,1 [4,1; 76,0]	0,599
Масса тела к возрасту, перцентиль	27,3 [14,4; 40,1]	5,5 [2,9; 37,4]	51,6 [13,3; 61,6]	22,2 [10,4; 35,7]	0,271

Примечание: p - критерий Краскела-Уоллиса, $p > 0,05$, различия между группами не значимы

Газовый состав крови детей характеризовался нормальными величинами рН и pCO_2 , снижением pO_2 в пределах дыхательной недостаточности I степени. Однако наибольшая тяжесть гипоксемии была отмечена у больных с хроническим высевом P. aeruginosa. Отсутствие роста синегнойной палочки из образцов мокроты в течение 12 месяцев уменьшало выраженность гипоксемии у детей – медиана pO_2 у детей, свободных от P. aeruginosa, была значимо выше, чем при интермиттирующем высева патогена (таблица 24).

Как отражение дисфункции эндотелия легочных сосудов и адаптации сердечнососудистой системы в условиях гипоксемии и воспаления, у детей с хроническим высевом синегнойной палочки отмечались более высокие цифры среднего давления в легочной артерии в сравнении с неинфицированными лицами (Краскела-Уоллиса, $p=0,034$), достигающие значений легочной гипертензии I степени (рисунок 23).

Функция внешнего дыхания по данным КБФГ характеризовалась наличием выраженной обструкции мелких бронхов у детей с хронической инфекцией P. aeruginosa. Медиана APD_2 в данной группе превышала нормативные значения в 1,5 раза и была существенно выше, чем у детей с иным микробиологическим

статусом. Значимых отличий в уровнях АД₁ и АД₃ у детей в зависимости от микробиологического статуса не получено (таблица 25).

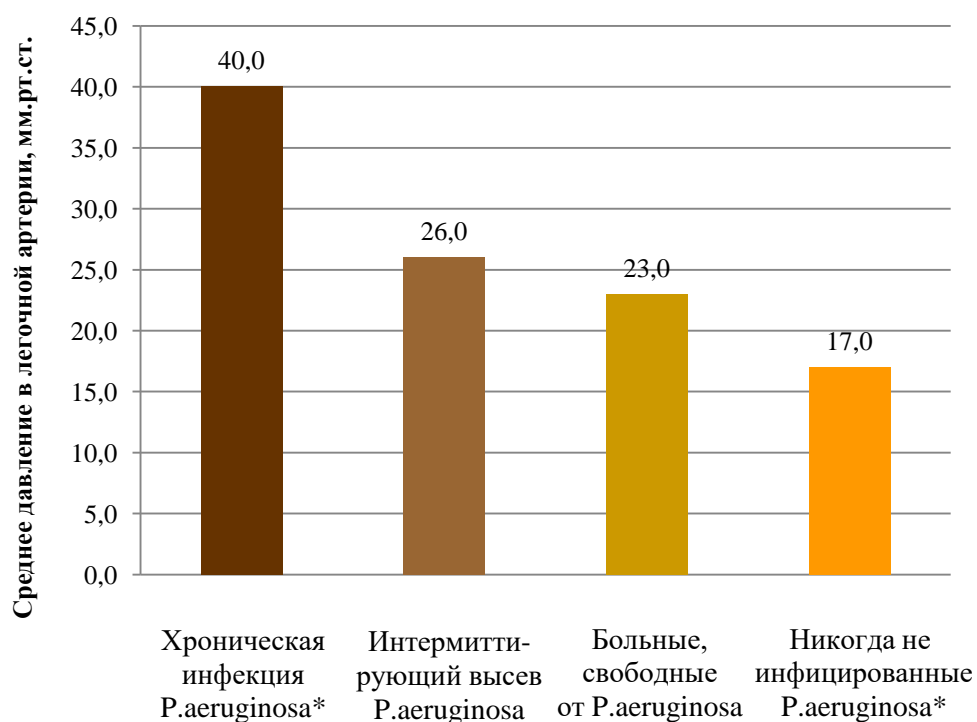


Рисунок 23 – Среднее давление в системе легочной артерии у детей 1 подгруппы в зависимости от микробиологического статуса, мм. рт. ст. (примечание: * - критерий Краскела-Уоллиса, различия между группами значимы, $p < 0,05$)

По результатам МСКТ легких у детей с хронической инфекцией *P. aeruginosa* значимо чаще регистрировались признаки мукостаза (критерий Фишера, $p = 0,012$) и бронхиолита (критерий Фишера, $p = 0,007$). Расчет ОР [95% ДИ] по результатам данного анализа был невозможен вследствие малого количества наблюдений в группах.

Таблица 24

Газовый состав крови детей 1 подгруппы в зависимости от микробиологического статуса, Ме [QL; QU]

Показатель	P. aeruginosa				p
	Хроническая инфекция, n=2	Интермиттирующий высев, n=7	Статус «свободные», n=8	Никогда не инфицированные, n=6	
pH	7,405 [7,396; 7,413]	7,406 [7,383; 7,427]	7,426 [7,415; 7,431]	7,411 [7,390; 7,433]	0,548
pCO ₂ , мм.рт.ст.	38,0 [36,6; 39,4]	39,5 [34,3; 39,9]	35,1 [33,9; 35,9]	35,6 [31,9; 43,4]	0,464
pO ₂ , мм.рт.ст.	61,0 [55,0; 67,0]	62,0 [57,0; 64,0]*	73,5 [70,5; 77,0]*	64,5 [63,0; 68,0]	0,019*
Сатурация, %	97,5 [96,0; 99,0]	97,0 [96,0; 98,0]	98,0 [96,5; 98,0]	96,0 [96,0; 97,0]	0,374

Примечание: p - критерий Краскела-Уоллиса, * p<0,05, различия между группами значимы

Таблица 25

Показатели компьютерной бронхофонографии у детей 1 подгруппы
в зависимости от микробиологического статуса, Ме [QL; QU]

Показатель	P. aeruginosa				p
	Хроническая инфекция, n=2	Интермиттирующий высев, n=7	Статус «свободные», n=8	Никогда не инфицированные, n=6	
АРД ₁ , мкДж	63,35 [11,74; 114,95]	32,43 [5,55; 41,24]	16,94 [8,48; 30,7]	8,88 [2,28; 9,74]	0,304
АРД ₂ , мкДж	0,327 [0,323; 0,331]*	0,127 [0,041; 0,148]	0,030 [0,021; 0,060]*	0,096 [0,043; 0,123]	0,025*
АРД ₃ , мкДж	4,469 [3,952; 4,985]	1,826 [0,668; 2,403]	1,256 [0,978; 1,588]	1,638 [0,948; 2,461]	0,154

Примечание: p - критерий Краскела-Уоллиса, * p<0,05, различия между группами значимы

С возрастом отмечено существенное изменение структуры микробиологического профиля больных. При мониторинге посевов мокроты детей 2 подгруппы в течение 12 месяцев хроническая инфекция *P. aeruginosa* была установлена у 12 (48%) человек, существенно реже отмечался интермиттирующий высев патогена – в 5 (20%) случаев. Статус больных, свободных от *P. aeruginosa*, был зарегистрирован у 7 (28%) детей, и всего 1 (4%) ребенок никогда не был инфицирован синегнойной палочкой (рисунок 24).

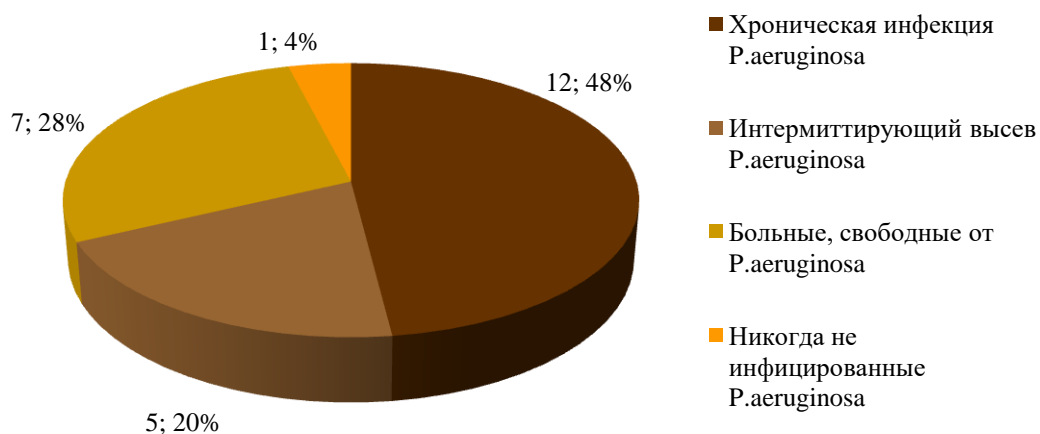


Рисунок 24 – Микробиологический статус больных 2 подгруппы, абс; %

У детей 2 подгруппы первое выделение *P. aeruginosa* из мокроты было зафиксировано в возрасте 2,0 [1,4; 5,2] лет, к 5,0 [3,5; 6,4] годам инфекция приобретала хронический характер. На фоне активно проводимой антибактериальной терапии удалось достичь статуса свободных от *P. aeruginosa* лиц у 7 (28%) детей: последнее выделение патогена из мокроты было зафиксировано 1,5 [1,0; 2,0] лет назад. Инфицирование *V. serasia* перенесли 3 (12%) детей, антибактериальная терапия по этому поводу проводилась 38,0 [10,0; 60,0] месяцев назад.

Клиническое состояние детей с интермиттирующим высевом *P. aeruginosa* было удовлетворительным и значимо отличалось от детей с хронической колонизацией дыхательных путей *P. aeruginosa* (Краскела-Уоллиса, $p=0,022$), чье

самочувствие, как и лиц, свободных от *P. aeruginosa*, было средней степени тяжести. По результатам антропометрии значимых отличий в физическом развитии детей в зависимости от микробиологического статуса не установлено (таблица 26).

Таблица 26

Физическое развитие детей 2 подгруппы в зависимости от микробиологического статуса, Me [QL; QU]

Показатель	<i>P. aeruginosa</i>			p
	Хроническая инфекция, n=12	Интермиттирующей высева, n=5	Статус «свободные», n=7	
Рост к возрасту, перцентиль	24,8 [5,4; 34,9]	29,7 [11,3; 57,8]	6,8 [1,0; 24,2]	0,167
Индекс массы тела к возрасту, перцентиль	10,5 [2,5; 42,5]	29,7 [17,6; 81,7]	21,0 [3,0; 29,1]	0,310

Примечание: p - критерий Краскела-Уоллиса, $p > 0,05$, различия между группами не значимы

Как и у детей младшего возраста, у пациентов старше 6 лет наибольшая частота обострений респираторного синдрома отмечалась при хронической инфекции *P. aeruginosa* (Краскела-Уоллиса, $p=0,030$), особенно в сравнении с детьми, имеющими интермиттирующую колонизацию респираторного тракта данным микроорганизмом. Среднее давление в легочной артерии в данном возрасте не имело значимых отличий между больными и соответствовало легочной гипертензии I степени (Краскела-Уоллиса, $p=0,395$).

Газовый состав крови характеризовался нормальными значениями pH и парциального давления углекислого газа в крови, гипоксемией, соответствующей дыхательной недостаточности I степени. У детей с хронической инфекцией *P. aeruginosa* сатурация была ниже, чем в прочих группах (таблица 27).

Газовый состав крови детей 2 подгруппы в зависимости
от микробиологического статуса, Me [QL; QU]

Показатель	Ps. aeruginosa			p
	Хроническая инфекция, n=12	Интермиттирующий высев, n=5	Статус «свободные», n=7	
pH	7,388 [7,374; 7,401]	7,372 [7,366; 7,376]	7,401 [7,351; 7,429]	0,375
pCO ₂ , мм.рт.ст.	39,9 [37,2; 41,9]	38,6 [38,4; 39,6]	38,7 [34,9; 39,0]	0,241
pO ₂ , мм.рт.ст.	64,0 [60,0; 72,5]	70,0 [68,0; 74,0]	69,0 [66,0; 74,0]	0,251
Сатурация, %	95,5 [95,0; 96,5]*	98,0 [98,0; 98,0]	98,0 [96,0; 99,0]	0,048*

Примечание: p - критерий Краскела-Уоллиса, p<0,05, различия между группами значимы

При проведении спирометрии подтверждено негативное влияние хронического инфекционно-воспалительного процесса, обусловленного *P. aeruginosa*, на состояние функции внешнего дыхания у больных МВ. При сравнении медиан отмечено, что худшие показатели легочной функции регистрировались при хроническом высеве *P. Aeruginosa*: у детей была зафиксирована комбинированная вентиляционная недостаточность с преобладанием обструкции средней степени тяжести. При интентитирующей колонизации дыхательных путей этим микроорганизмом показатели спирометрии были значимо лучше. Отмечено нарастание степени тяжести обструктивных изменений при ухудшении микробиологического статуса больного (таблица 28).

Результаты КБФГ детей с хронической инфекцией *P. aeruginosa* отражали нарушение проходимости верхних и нижних дыхательных путей, в остальных группах медианы АД₁, АД₂ и АД₃ были в пределах нормы. Возможно, на фоне хронического синусита придаточные пазухи носа служили своеобразным «резервуаром» для *P. aeruginosa*, поддерживая воспалительный процесс как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. Анализ паттернов дыхания в зависимости от микробиологического статуса больных не выявил значимых

отличий в величинах АД₁, АД₂ и АД₃ между группами, отмечена тенденция к повышению АД₂ при хронической инфекции *P. aeruginosa* (таблица 29).

Таблица 28

Показатели спирометрии у детей 2 подгруппы в зависимости от микробиологического статуса, Me [QL; QU]

Показатель	<i>P. aeruginosa</i>			p
	Хроническая инфекция, n=12	Интермиттирующий высев, n=5	Статус «свободные», n=7	
ЖЕЛ, %	63,5 [58,0; 81,5]	84,0 [74,0; 87,0]	87,0 [73,0; 103,0]	0,129
ФЖЕЛ, %	56,0 [42,5; 70,5]*	77,0 [70,0; 87,0]*	81,0 [62,0; 88,0]	0,034*
ОФВ ₁ , %	57,5 [45,0; 71,5]*	88,0 [80,0; 96,0]*	78,0 [64,0; 95,0]	0,016*
ПСВ, %	76,0 [68,5; 93,0]	95,0 [74,0; 96,0]	85,0 [76,0; 120,0]	0,457

Примечание: p - критерий Краскела-Уоллиса, * - p<0,05, различия между группами значимы

Таблица 29

Показатели компьютерной бронхофонографии у детей 2 подгруппы в зависимости от микробиологического статуса, Me [QL; QU]

Показатель	<i>P. aeruginosa</i>			p
	Хроническая инфекция, n=12	Интермиттирующий высев, n=5	Статус «свободные», n=7	
АД ₁ , мкДж	120,04 [108,97; 127,08]	97,44 [90,63; 106,29]	63,49 [58,07; 119,43]	0,135
АД ₂ , мкДж	0,268 [0,169; 0,303]	0,066 [0,047; 0,089]	0,119 [0,016; 0,292]	0,090
АД ₃ , мкДж	2,855 [2,13; 3,307]	1,359 [0,815; 2,827]	2,479 [0,916; 3,079]	0,248

Примечание: p - критерий Краскела-Уоллиса, p>0,05, различия между группами не значимы

Хроническая синегнойная инфекция была ассоциирована с выраженными структурными изменениями в легких, такими как бронхоэктазы и эмфизема. Наиболее специфичным признаком для этой группы детей был мукостаз (рисунок 25). Хроническая инфекция *P. aeruginosa* повышала ОР развития деструктивных

изменений в легких, однако достигаемые 95% ДИ были не значимы из-за малого количества наблюдений в группах.

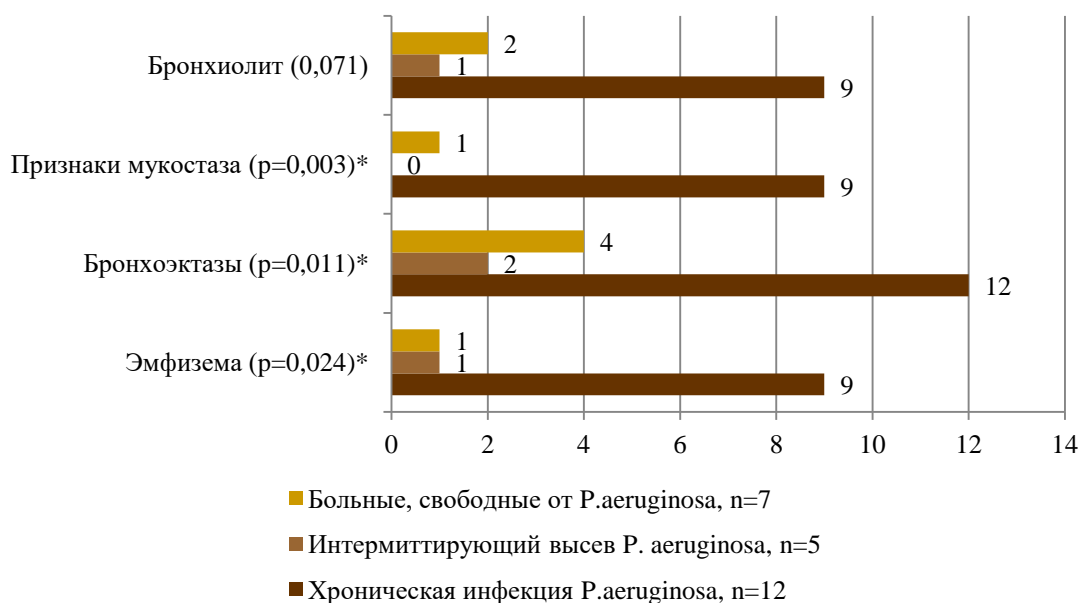


Рисунок 25 – Поражение органов дыхания по данным МСКТ у детей 2 подгруппы в зависимости от микробиологического статуса, абс (примечание: p - точный критерий Фишера, * - различия значимы, $p < 0,05$)

Таким образом, независимо от возраста детей, хроническое инфицирование синегнойной палочкой сопровождалось признаками мукостаза по данным МСКТ, а у детей старше 6 лет чаще обнаруживались бронхоэктазы и эмфизема. Дети с хроническим высевом *P. aeruginosa* имели более выраженную гипоксемию. Результаты спирометрии свидетельствовали о большей тяжести обструктивных изменений у данной категории больных. КБФГ в случае хронической синегнойной инфекции сопровождалась существенным повышением APD_2 у детей дошкольного возраста, в группе детей старше 6 лет APD_2 не имел значимых отличий от «свободных» и не инфицированных *P. aeruginosa* лиц, вероятно, за счет затухания звуковых сигналов в условиях выраженного мукостаза.

У 3 (12%) человек старше 6 лет и у 1 (4,3%) ребенка младше 6 лет в анамнезе отмечался рост *V. serasia*. По данным анамнеза, инфицирование *V. serasia* не сопровождалось отрицательной динамикой клинического состояния.

Для эрадикации *V. серасiа* использовалась сочетанная антибактериальная терапия цефтазидимом, меропенемом внутривенно, ингаляции тиамфеникола, ко-тримоксазол перорально с продолжением его приема в течение 3-6 месяцев на амбулаторном этапе. На момент обследования один ребенок из 2 подгруппы, инфицированный ранее *V. серасiа*, был свободен от *P. aeruginosa*, остальные имели хроническую синегнойную инфекцию.

Клиническое состояние детей, имевших когда-либо в анамнезе высев из мокроты *V. серасiа*, оказалось хуже, чем у детей, не инфицированных ею (Манна-Уитни, $p=0,006$), и было расценено на момент проведения обследования как средней степени тяжести (42,5 балла) против удовлетворительного (62,0 баллов) во второй группе.

При инфекционном процессе, обусловленным *V. серасiа*, обострения заболевания в течение года происходили значительно чаще – 3,5 [3,0; 4,5] эпизода против 1,5 [1,0; 2,0] эпизодов у неинфицированных лиц (Манна-Уитни, $p=0,005$). Несмотря на это, отличий в показателях физического развития между группами не установлено (Манна-Уитни, $p=0,255$ для роста и $p=0,583$ для ИМТ).

При анализе газового состава крови обращала на себя внимание меньшая величина сатурации, медиана которой вне обострения бронхолегочного процесса соответствовала нижней границе нормы (таблица 30).

Таблица 30

Газовый состав крови детей, больных муковисцидозом,
в зависимости от *Burkholderia серасiа*-статуса, Me [QL; QU]

Показатель	Высев <i>V.серасiа</i> в анамнезе, n=4	Не инфицированные <i>V.серасiа</i> , n=44	p
pH	7,398 [7,365; 7,413]	7,397 [7,379; 7,424]	0,641
pCO ₂ , мм.рт.ст.	39,2 [38,5; 39,8]	37,5 [34,8; 39,9]	0,381
pO ₂ , мм.рт.ст.	69,0 [62,5; 73,0]	66,0 [62,0; 74,0]	0,866
Сатурация, %	95,0 [95,0; 95,5]	97,0 [96,0; 98,0]	0,013*

Примечание: p - критерий Манна-Уитни, * $p<0,05$, различия между группами значимы

КБФГ у детей с высевом *V. серасіа* в анамнезе отражала нарушение проходимости средних и нижних дыхательных путей и характеризовалась значительным повышением APD_2 . Медиана APD_3 не превышала нормативных значений, однако была больше, чем у неинфицированных лиц (таблица 31).

Таблица 31

Показатели компьютерной бронхофонографии у детей, больных муковисцидозом, в зависимости от *Burkholderia серасіа*-статуса, Me [QL; QU]

Показатель	Высев <i>V. серасіа</i> в анамнезе, n=4	Не инфицированные <i>V. серасіа</i> , n=44	p
APD_1 , мкДж	115,73 [61,880; 122,09]	62,87 [16,70; 113,96]	0,271
APD_2 , мкДж	0,329 [0,321; 0,340]	0,113 [0,041; 0,173]	0,001*
APD_3 , мкДж	3,406 [3,075; 4,359]	1,877 [0,978; 2,779]	0,012*

Примечание: p - критерий Манна-Уитни, * p<0,05, различия между группами значимы

Спирометрия была проведена 25 пациентам, из них 3 человека когда-либо были инфицированы *V. серасіа*. У этих пациентов зафиксирована комбинированная вентиляционная недостаточность средней степени тяжести; дети, не инфицированные *V. серасіа*, имели легкие обструктивные нарушения (рисунок 26). Установлена значимо меньшая величина ЖЕЛ у детей с *V. серасіа*-инфекцией в анамнезе (Манна-Уитни, p=0,045).

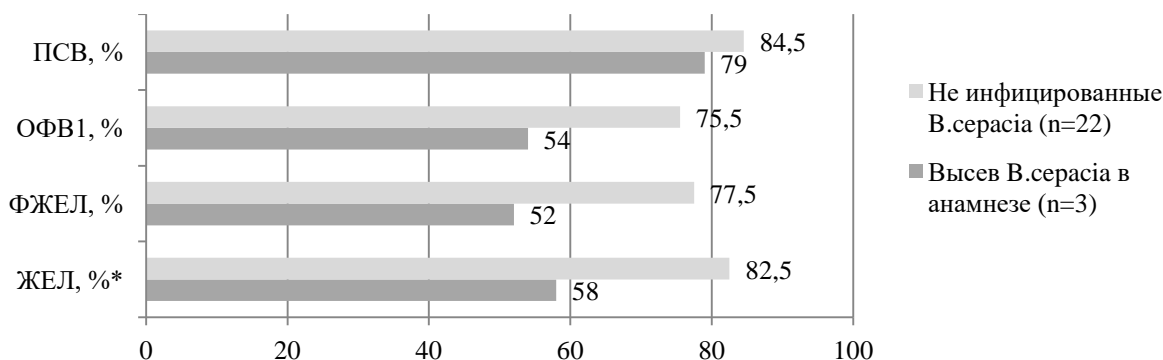


Рисунок 26 – Результаты спирометрии у детей с муковисцидозом в зависимости от *Burkholderia серасіа*-статуса, % от расчетной нормы (Примечание: * - различия по показателю между группами значимы, критерий Манна-Уитни, p<0,05).

На основании анализа протоколов МСКТ органов грудной клетки установлено, что у больных с высеvom *V. серасiа* в анамнезе значимо чаще регистрировались косвенные признаки мукостаза и бронхиолита, чаще наблюдались такие рестриктивные изменения легочной ткани как фиброателектазы и эмфизема легких. При этом частота развития бронхоэктазов не имела значимых отличий между группами (таблица 32).

Таблица 32

Поражение органов дыхания по данным МСКТ у детей с муковисцидозом в зависимости от *Burkholderia серасiа*-статуса

Показатель	Высев <i>V.серасiа</i> в анамнезе, n=4	Не инфицированные <i>V.серасiа</i> , n=38	p,	ОР [95% ДИ]
Эмфизема, абс	4	8	0,004*	4,75 [2,57; 8,79]
Бронхоэктазы, абс	3	16	0,313	-
Признаки мукостаза, абс	4	8	0,004*	4,75 [2,57; 8,79]
Бронхиолит, абс	4	11	0,012*	3,45 [2,09; 5,69]
Фиброателектазы, абс	3	2	0,003*	14,25 [3,30; 61,53]

Примечание: p – точный критерий Фишера, * $p < 0,05$, различия между группами значимы

Неблагоприятное влияние факта инфицирования *V.серасiа* на течение МВ проявилось худшими показателями клинического состояния детей, более частыми эпизодами обострений респираторного синдрома. Для данной группы больных была характерна большая тяжесть вентиляционных нарушений по данным спирометрии, выраженная обструкция нижних дыхательных путей по данным КБФГ. У детей с выделением *V.серасiа* в анамнезе повышался ОР формирования эмфиземы легких в 4,75 раза, фиброателектазов в 14,25 раза, обнаружения признаков мукостаза в 4,75 раза и в 3,45 раза – бронхиолита. Полученные результаты требуют дальнейшего уточнения.

ГЛАВА 5 ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ БРОНХОФОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ ВЕНТИЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

КБФГ является методом, позволяющим объективно подтверждать наличие бронхиальной обструкции в случаях, когда проведение спирометрии ограничено или невозможно в силу определенных обстоятельств. В серии работ отечественных исследователей была доказана высокая информативность КБФГ в выявлении бронхиальной обструкции различной этиологии. Была установлена отрицательная корреляционная связь между $ОФВ_1$ и $АРД_2$ при заболеваниях, протекающих с синдромом обратимой бронхиальной обструкции, в частности, при бронхиальной астме. Однако для МВ характерно формирование необратимых обструктивных нарушений, существенно отличающихся по механизму развития от патогенеза бронхиальной астмы, а наличие взаимосвязи между параметрами КБФГ и спирометрии при МВ в настоящий момент не доказано. Помимо этого, имеются данные о неинформативности КБФГ у пациентов с тяжелым течением МВ вследствие получения ложноотрицательных результатов исследования.

Таким образом, в настоящий момент остается нерешенной проблема идентификации и адекватной интерпретации ложноотрицательных результатов КБФГ у пациентов с тяжелым течением заболевания. С другой стороны, на современном этапе с помощью КБФГ возможна только качественная диагностика обструктивных нарушений при МВ и не разработаны механизмы, позволяющие проводить оценку тяжести выявленных изменений.

Для установления взаимосвязей между основными показателями КБФГ и спирометрии был проведен сравнительный анализ паттернов дыхания и спирограмм у детей 2 подгруппы в зависимости от степени тяжести бронхиальной обструкции (таблица 33). Уже при легкой вентиляционной недостаточности отмечалось повышение $АРД_1$ и $АРД_2$, в то время как $АРД_3$ не выходил за пределы

референтных значений. Подобные результаты отражали нарушение проходимости воздухоносных путей на уровне мелких бронхов и верхних дыхательных путей, что крайне характерно для МВ, в то время как явления мукостаза на уровне бронхов среднего калибра достаточно эффективно купировались вследствие проводимой комплексной терапии.

Таблица 33

Показатели компьютерной бронхофонографии у детей 2 подгруппы в зависимости от степени тяжести вентиляционных нарушений, Me [QL; QU]

Параметр КБФГ	Степень вентиляционной недостаточности					p
	Отсутствует (n=9)	Легкая (n=4)	Умеренная (n=4)	Среднетяжелая (n=4)	Тяжелая (n=4)	
АРД ₁ , мкДж	90,63 [62,24; 97,44]	119,87 [118,68; 146,10]	127,37 [91,28; 150,96]	115,72 [94,91; 122,09]	115,29 [104,82; 127,04]	0,145
АРД ₂ , мкДж	0,047 [0,034; 0,073]*	0,217 [0,144; 0,281]	0,293 [0,282; 0,304]*	0,321 [0,313; 0,337]*	0,173 [0,144; 0,220]	0,0003 *
АРД ₃ , мкДж	0,92 [0,82; 0,99]*	2,49 [1,83; 3,16]	3,18 [2,86; 3,54]*	3,41 [3,07; 3,88]*	2,43 [2,10; 2,93]	0,004 *

Примечание: p - критерий Краскела-Уоллиса, * p<0,05, различия между группами значимы

Повышение АРД₁ у больных МВ было ассоциировано с назальной обструкцией. Значимой взаимосвязи между АРД₁ и ОФВ₁ в настоящем исследовании не выявлено (корреляция Спирмена, p=0,056).

Между АРД₃ и ОФВ₁ обнаружена умеренная отрицательная корреляционная связь (корреляция Спирмена, r=-0,61, p=0,001), однако АРД₃ у больных МВ находился в пределах нормы и поэтому не имел значимого диагностического веса.

Наиболее сильная и значимая корреляционная связь была установлена между ОФВ₁ и АРД₂ (корреляция Спирмена, r=-0,70, p=0,0001). По мере нарастания степени тяжести вентиляционной недостаточности от легкой к среднетяжелой происходило прогрессирующее увеличение медианы АРД₂, однако

при тяжелой бронхообструкции у большинства больных АРД₂ не превышал 0,2 мкДж, что могло ошибочно трактоваться как норма либо положительная динамика. Тяжелая вентиляционная недостаточность сопровождалась выраженным мукостазом, что создавало крайне высокую вероятность полной обтурации просвета бронха вязкой мокротой с последующей блокадой распространения звуковых волн. Это приводило к получению ложноотрицательных результатов КБФГ у данной группы больных, несмотря на наличие тяжелых нарушений вентиляции (рисунок 27).

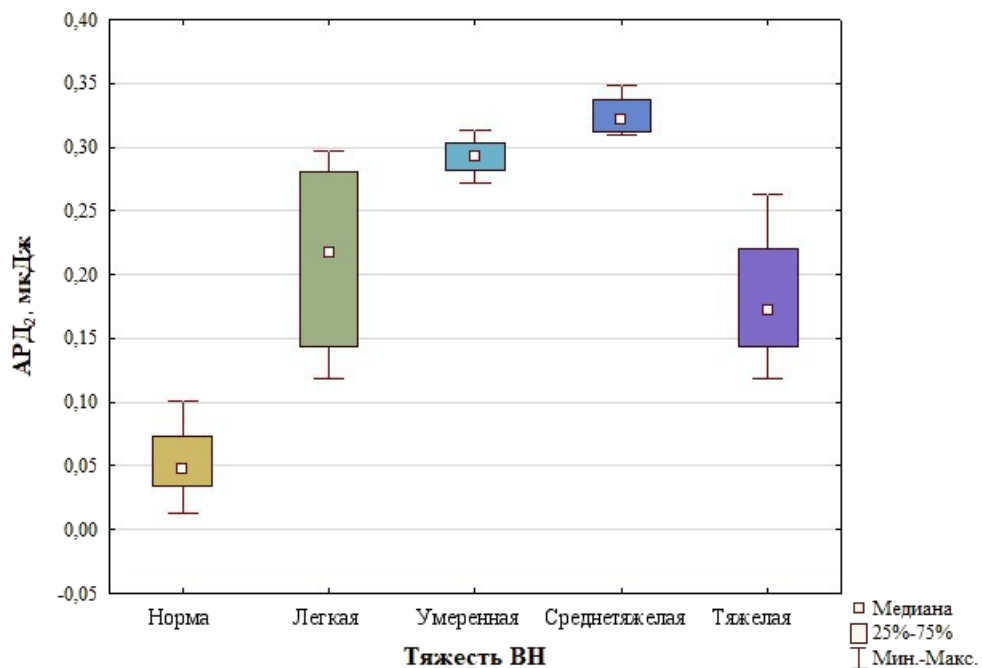


Рисунок 27 – Динамика акустического компонента работы дыхания в диапазоне высоких частот в зависимости от степени тяжести вентиляционной недостаточности

Были выделены две основные группы больных, у которых встречались диагностические ошибки. Во-первых, это дети с ОФВ₁ в пределах 70-79%, у которых имелось незначительное ограничение экспираторного потока, не приводящее к повышению АРД₂. Вторая группа была представлена пациентами с тяжелой бронхообструкцией и выраженным мукостазом. Затухание звуковых сигналов у тяжелых больных, невысокие значения АРД₂ у части детей с легкой

вентиляционной недостаточностью послужили причиной снижения чувствительности метода, которая составила 68,75%. Несмотря на это, КБФГ характеризовалась 100% специфичностью в диагностике вентиляционных нарушений.

При анализе дополнительных параметров, способных влиять на величину $ОФВ_1$, отмечена сильная прямая связь между $ОФВ_1$ и итоговым баллом по ШШБ (корреляция Спирмена, $r=0,81$, $p=0,000001$).

Клиническое состояние у детей с МВ характеризовалось значительной гетерогенностью с преобладанием среднетяжелого течения заболевания (таблица 34). Не установлено значимых отличий в возрасте детей с различным клиническим состоянием.

Таблица 34

Характеристика детей 2 подгруппы в зависимости от клинического состояния, Me [QL; QU]

Клиническое состояние	Итоговый балл по шкале Швахмана-Брасфилда	Возраст, лет*
Хорошее (n=4)	80,0 [77,5; 82,5]	8,8 [7,1; 13,6]
Удовлетворительное (n=2)	65,0 [65,0; 65,0]	7,75 [7,2; 8,3]
Средней степени тяжести (n=13)	55,0 [50,0; 55,0]	11,6 [9,0; 13,0]
Тяжелое (n=6)	37,5 [35,0; 40,0]	12,7 [12,0; 16,0]

Примечание: * - критерий Краскела-Уоллиса, различия между группами не значимы ($p=0,140$)

Величина $ОФВ_1$ у детей, набравших 40 и менее баллов по ШШБ, была значимо ниже, чем у лиц, имевших более мягкое течение заболевания. Выраженное структурное повреждение легких на фоне тяжелого течения МВ, клинически проявляющееся значительными физикальными изменениями и дыхательной недостаточностью, ожидаемо привело к снижению функциональных возможностей респираторной системы. На фоне выраженных явлений мукостаза у больных происходило ослабление и гашение звуковой волны, вследствие чего интенсивность $АРД_2$ была сопоставима между группами (таблица 35).

Функция внешнего дыхания детей 2 подгруппы в зависимости от клинического состояния, Me [QL; QU]

Клиническое состояние	ОВФ ₁ , %	АРД ₂ , мкДж
Хорошее (n=6)	101,5 [93,0; 113,5]*	0,038 [0,024; 0,065]
Удовлетворительное (n=2)	77,5 [60,0; 95,0]	0,193 [0,073; 0,313]
Средней степени тяжести (n=13)	75,0 [64,0; 80,0]*	0,265 [0,101; 0,294]
Тяжелое (n=6)	45,0 [40,0; 54,0]*	0,220 [0,168; 0,326]
p, критерий Краскела-Уоллиса	0,001	0,051

Примечание: * - различия между группами значимы

По мере нарастания вентиляционных нарушений отмечено прогрессивное снижение суммы баллов по ШШБ, и итоговая оценка у больных с тяжелой бронхообструкцией была ниже, чем в прочих группах (Краскела-Уоллиса, $p=0,002$), её медиана составила 37,5 [35,0; 40,0] баллов. Именно у этих больных отмечался феномен «гашения» звуковых сигналов АРД₂ (рисунок 28).

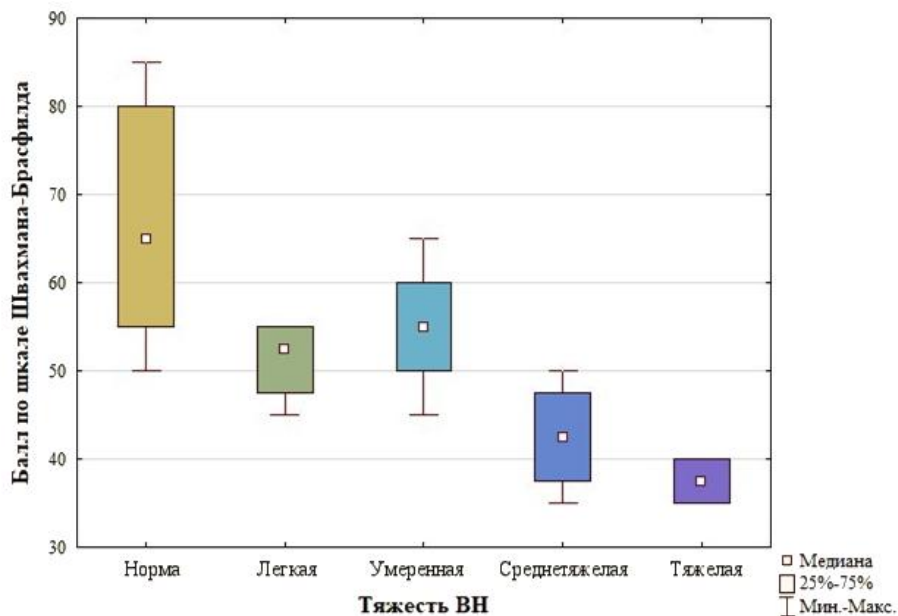


Рисунок 28 – Динамика итогового балла по шкале Швахмана-Брасфилда в зависимости от степени тяжести вентиляционной недостаточности

В соответствии с вышеизложенным, по результатам клинической оценки больного с помощью ШШБ у ребенка, набравшего 40 и менее баллов, следовало

предполагать наличие тяжелой бронхиальной обструкции, особенно при получении результатов КБФГ, близких к нормальным.

Между суммой баллов по ШШБ и величиной $АРД_2$ выявлены отрицательные корреляционные связи средней силы (корреляция Спирмена, $r=-0,50$, $p=0,011$). В отличие от спирометрии, и оценка клинического состояния, и проведение КБФГ были возможны у детей младше возраста 6 лет.

Таким образом, стало возможно определить зависимость, позволяющую оценить степень тяжести бронхиальной обструкции у детей, неспособных к проведению спирометрии, на основании клинической оценки состояния по ШШБ и величины $АРД_2$ по данным КБФГ.

Минимальный объем выборки для построения зависимости рассчитывался по правилу «большого пальца» и составил 20 человек.

Для построения зависимости показателя $ОФВ_1$ (А) от значений $АРД_2$ (В) и балльной оценке по ШШБ (С) построена матрица выборочных корреляций между указанными показателями, представленная в таблице 36.

Таблица 36

Матрица выборочных корреляций между показателями $ОФВ_1$ (А), $АРД_2$ (В) и оценкой по шкале Швахмана-Брасфида (С)

Показатель	А	В	С
А	1,0	-0,70	0,81
В	-0,70	1,0	-0,50
С	0,81	-0,50	1,0

Выявлена обратная сильная связь показателей $ОФВ_1$ и $АРД_2$, а также прямая сильная связь показателей $ОФВ_1$ и оценки по ШШБ.

Однако зависимость между показателями $ОФВ_1$, $АРД_2$ и оценкой по ШШБ оказалась более сложной, чем можно представить линейным уравнением. В связи с этим весь массив данных был разделен на 2 части:

1) пациенты с оценкой по ШШБ 40 и менее баллов ($n=6$); матрица выборочных корреляций у этих пациентов представлена в таблице 37. В связи с

тем, что ШШБ в данном случае довольно ригидно отражал состояние пациентов, а также в связи с малым объемом выборки, оценка по ШШБ не учитывалась.

Таблица 37

Матрица выборочных корреляций между показателями ОФВ₁ (А), АД₂ (В) у пациентов с оценкой по шкале Швахмана-Брасфилда 40 и менее баллов

Показатель	А	В
А	1,0	0,49
В	0,49	1,0

Выявлена незначимая прямая связь средней силы между показателем ОФВ₁ и АД₂. Наглядно проведенные изменения представлены на рисунке 29.

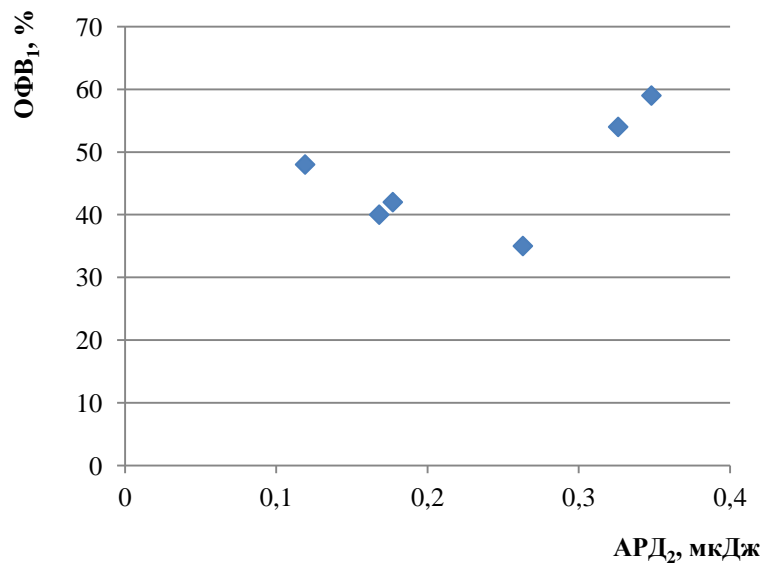


Рисунок 29 – Взаимосвязь показателей ОФВ₁ и АД₂ у детей, набравших 40 и менее баллов по шкале Швахмана-Брасфилда

При исследовании графика обращало на себя внимание, что зависимость между показателями ОФВ₁ и АД₂ носила не линейный, а квадратичный характер (рисунок 30).

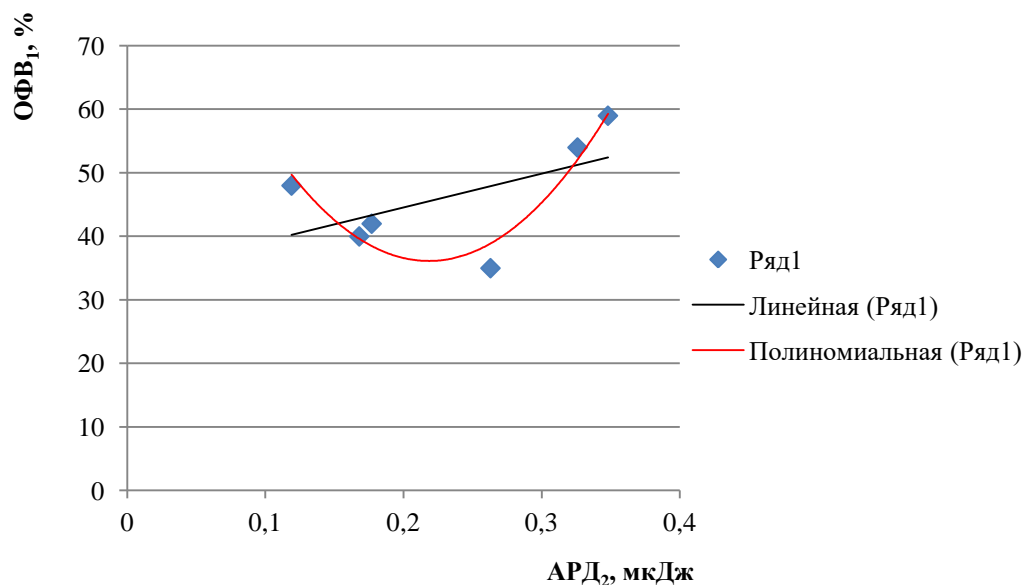


Рисунок 30 – Взаимосвязь показателей ОФВ₁ и АД₂ у детей, набравших 40 и менее баллов по шкале Швахмана-Брасфилда, с построением линии тренда (примечание: использован полином второй степени)

В связи с вышеуказанным, для данного отрезка графика предположена зависимость вида

$$A = nB^2 + mB + k, \quad (1)$$

где A – показатель ОФВ₁, B – показатель АД₂, n , m , k = коэффициенты.

При проведении нелинейного регрессионного анализа найдены значения коэффициентов n , m , k , что представлено в таблице 38.

Таблица 38

Параметры модели $A = nB^2 + mB + k$

Показатель	Значение
n	1377,632
m	-601,5289
k	101,776

Искомое уравнение выглядело следующим образом:

$$A = 1377,632B^2 - 601,5289B + 101,776 \quad (2)$$

На рисунке 31 представлена диаграмма остатков данной математической модели. Как видно из графика, все значения показателей укладывались в 95% доверительный интервал.

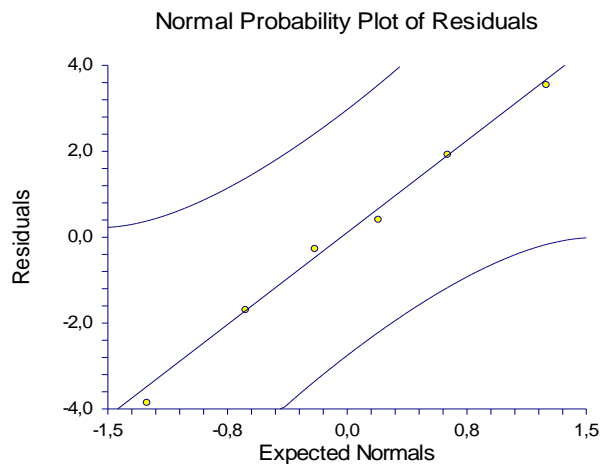


Рисунок 31 – Диаграмма остатков математической модели зависимости показателя $ОФВ_1$ от $АРД_2$, представленной уравнением вида

$$A = 1822,18B^2 - 817,83B + 122,74$$

2) Пациенты с оценкой по ШШБ более 40 баллов.

Матрица выборочных корреляций для данной подгруппы пациентов представлена в таблице 39.

Таблица 39

Матрица выборочных корреляций между показателями $ОФВ_1$ (А), $АРД_2$ (В) и оценкой по шкале Швахмана-Брасфида (С) у пациентов с С более 40 баллов

Показатель	А	В	С
А	1,0	-0,89	0,64
В	-0,89	1,0	-0,50
С	0,64	-0,50	1,0

Выявлена обратная сильная связь между показателем $ОФВ_1$ и $АРД_2$, а также прямая связь средней силы между показателем $ОФВ_1$ и оценкой по ШШБ. График зависимости показателя $ОФВ_1$ от $АРД_2$ представлен на рисунке 32.

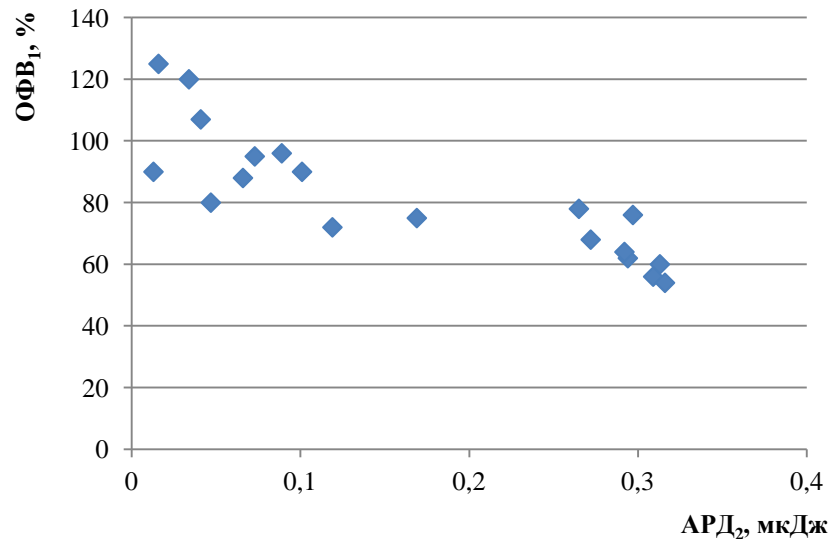


Рисунок 32 – Взаимосвязь показателей $ОФВ_1$ и $АРД_2$ у детей, набравших более 40 баллов по шкале Швахмана-Брасфилда

При анализе данного графика обращало на себя внимание, что зависимость данных показателей носила нелинейный характер. Экспоненциальная зависимость также неточно отражала найденную закономерность. Из графика было видно, что данная кривая имела 5 экстремумов, поэтому оптимальным в данном случае было использование полиномиальной кривой 6 степени (рисунок 33).

Модель зависимости $ОФВ_1$ (А) от $АРД_2$ (В) и оценке по ШШБ можно было представить в виде уравнения

$$A = mV^6 + nV^5 + kV^4 + zV^3 + xV^2 + yV + pC + j, \quad (3)$$

где А – $ОФВ_1$, В – $АРД_2$, С – оценка по шкале Швахмана-Брасфилда, m, n, k, z, x, y, j – коэффициенты.

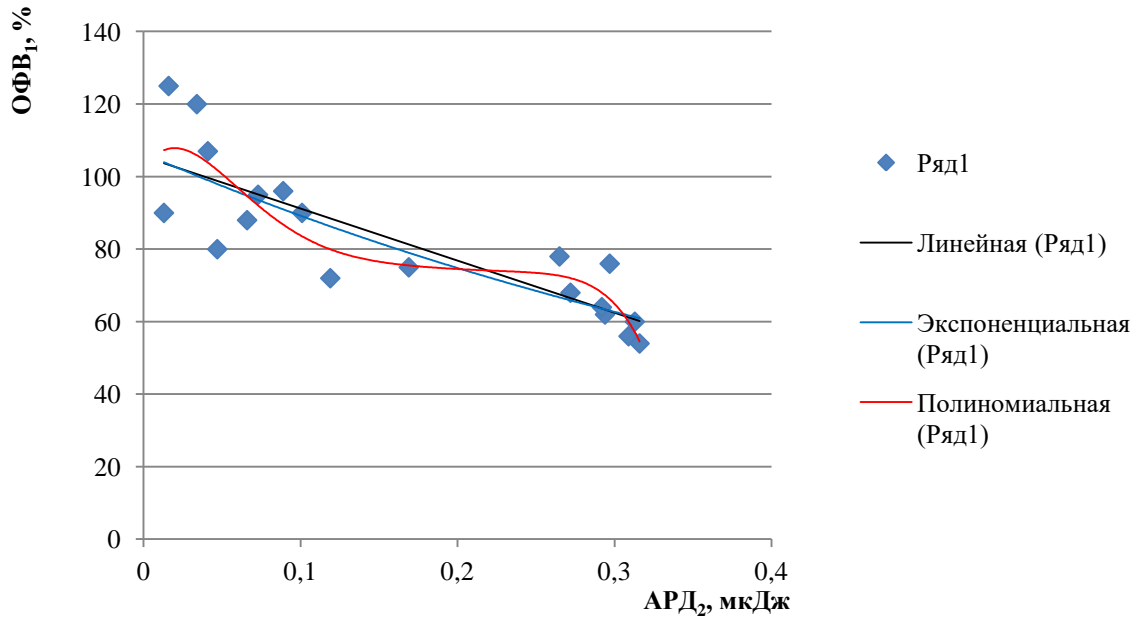


Рисунок 33 – Взаимосвязь показателей ОФВ₁ и АД₂ у детей, набравших более 40 баллов по шкале Швахмана-Брасфилда, с построением линии тренда (примечание: использованы тренды: линейный, экспоненциальный, полиномиальный 6 степени)

При проведении нелинейного регрессионного анализа найдены значения коэффициентов m , n , k , z , x , y , j , что представлено в таблице 40.

Таблица 40

Параметры модели $A = mV^6 + nV^5 + kV^4 + zV^3 + xV^2 + yV + pC + j$

Показатель	Значение
m	-4325460
n	4354851
k	-1713726
z	326601,2
x	-29544,15
y	874,33
p	0,26
j	81,7

Искомое уравнение выглядело следующим образом:

$$A = -4325460B^6 + 4354851B^5 - 1713726B^4 + 326601,2B^3 - 29544,15B^2 + 874,33B + 0,26C + 81,7 \quad (4)$$

На рисунке 34 представлена диаграмма остатков данной зависимости.

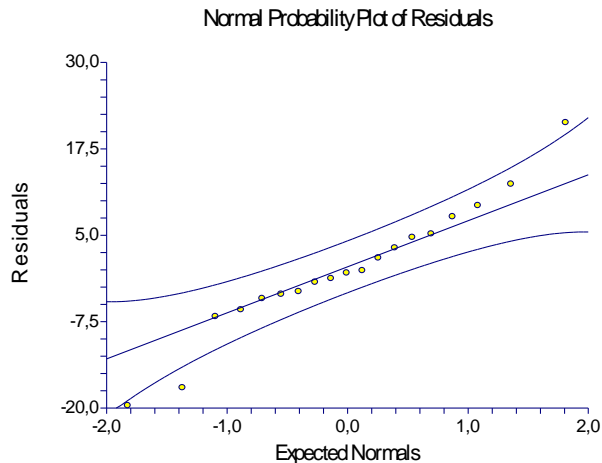


Рисунок 34 – Диаграмма остатков математической модели зависимости

показателя $ОФВ_1$ от $АРД_2$, представленной уравнением вида

$$A = -4325460B^6 + 4354851B^5 - 1713726B^4 + 326601,2B^3 - 29544,15B^2 + 874,33B + 0,26C + 81,7$$

Как видно из рисунка 34, практически все значения показателей укладываются в 95% доверительный интервал.

На основе сочетания математических моделей (2) и (4) была создана компьютерная программа Prognosis (свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин №2018616255), позволяющая прогнозировать величину $ОФВ_1$ в зависимости от клинического состояния ребенка и результатов КБФГ. Операционные характеристики программы характеризовали разработанную модель как хорошую: коэффициент детерминации составил 0,88, средняя относительная ошибка аппроксимации – 7,3%.

Апробация разработанной прогностической модели была проведена в 2017 году на базе пульмонологического отделения бюджетного учреждения

здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница» города Омска. В исследование было включено 23 ребенка с МВ старше 6 лет, из них 3 в периоде обострения заболевания по бронхитическому типу.

За 8 часов до проведения функциональных тестов исключался прием препаратов бронходилатирующего действия. В день обследования на основании сбора анамнеза, клинического обследования и результатов лучевых методов диагностики (рентгенография органов грудной клетки или МСКТ легких) состояние ребенка оценивалось в соответствии с критериями ШШБ. Далее проводилась регистрация спокойного дыхания пациента с помощью прибора «ПАТТЕРН-01», по завершении КБФГ выполнялась спирометрия, протокол которой исследователь получал только после вычисления предсказанной величины $ОФВ_1$.

При запуске программы открывалось диалоговое окно, в поля которого вводились значения $АРД_2$ и оценка по ШШБ. При нажатии кнопки «результат» в специальном поле появлялась рассчитанная величина $ОФВ_1$ (рисунок 35).

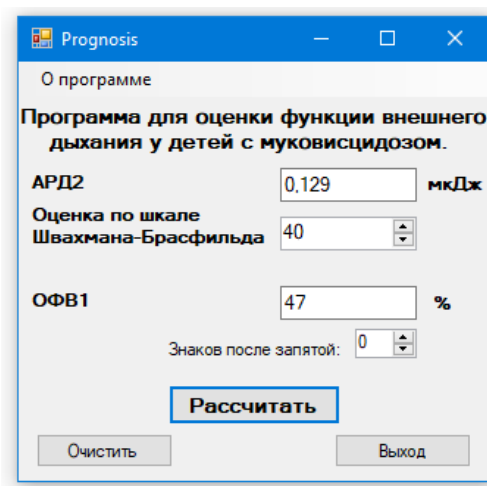


Рисунок 35 – Диалоговое окно компьютерной программы Prognosis

Нормальные результаты спирометрии были получены у 8 детей, $АРД_2$ в данной группе был менее 0,2 мкДж. Обструкция различной степени тяжести была установлена у 15 больных, из них в 8 случаях нарушения вентиляции подтвердились по данным КБФГ. Таким образом, диагностика вентиляционной

недостаточности исключительно методом КБФГ имела чувствительность 55%, при сохранении 100% специфичности. Обработка полученных данных с помощью Prognosis улучшила чувствительность КБФГ до 80%, сократив количество ложноотрицательных результатов до трех. Все случаи ложной диагностики были связаны с наличием у детей легких вентиляционных нарушений, когда имелось незначительное ограничение экспираторного потока, не приводящее к значимому усилению турбулентных потоков и повышению APD_2 . Не было получено ни одного случая ошибочной интерпретации результатов КБФГ у детей с тяжелой бронхообструкцией.

Для оценки качества полученной прогностической модели была построена ROC-кривая в лицензионной программе NCSS2004 (рисунок 36). Площадь под кривой составила 0,91753, что свидетельствовало об «отличном» качестве модели. Чувствительность предложенной прогностической модели составила 80%, специфичность – 100%.

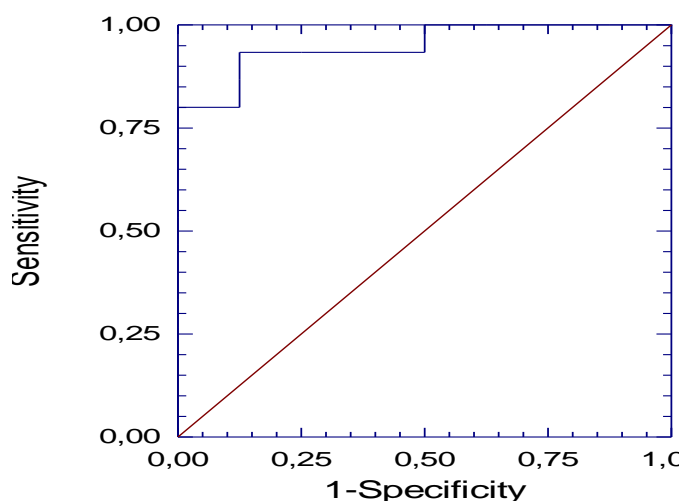


Рисунок 36 – ROC-кривая диагностической способности нелинейной регрессионной модели прогноза величины $ОВФ_1$ у детей с муковисцидозом

Полученная прогностическая модель позволила определять расчетную величину $ОВФ_1$ на момент обследования, что исключало ошибочную интерпретацию результатов КБФГ и тем самым повышало чувствительность

метода. В зависимости от предсказанных значений $ОФВ_1$ определялась степень тяжести вентиляционных нарушений у ребенка, и при необходимости проводилась коррекция терапии.

Таким образом, установлено наличие сильной отрицательной корреляционной связи между $ОФВ_1$ и $АРД_2$. Взаимосвязь данных показателей имела нелинейный характер. Дополнительный учёт клинического состояния больного с использованием ШШБ позволил разработать прогностическую модель, обладающую высокой чувствительностью и специфичностью.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример №1.

Больная Б., 7 лет.

Основной диагноз: муковисцидоз, легочно-кишечная форма: хронический бронхит, течение. Дыхательная недостаточность I степени. Хроническая панкреатическая недостаточность. Гепатоз.

Микробиологический диагноз: «свободная» от *P. aeruginosa*.

Генетический диагноз: F508del / F508del.

Осложнения: хронический гиперпластический пансинусит, течение. Полипы носа. Задержка физического развития.

Жалобы: кашель от сухого ненавязчивого до малопродуктивного с отхождением беловатой мокроты до 10 мл, преимущественно в утренние часы и вечернее время, после проведения ингаляционной терапии или кинезитерапии; одышка при выраженной физической нагрузке; затруднение носового дыхания.

Диагноз МВ установлен в 2 месяца жизни на основании положительного неонатального скрининга и дважды положительных результатов потового теста. Диагноз подтвержден генетически.

Частота обострений 0-1 раз в год, с учащением кашля и увеличением продукции мокроты, снижения толерантности к физическим нагрузкам, лихорадкой, аускультативно появляются влажные разнокалиберные хрипы.

Объективно: температура 36,4°C, частота дыхания 22 в минуту, пульс 100 в минуту, SpO₂ 99%. Состояние по заболеванию средней степени тяжести. Телосложения правильного, питания пониженного. Одышки при осмотре нет. Кожный покров бледно-розовый, чистый. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Слизистая задней стенки глотки слегка гиперемирована, разрыхлена, налетов нет. Носовое дыхание умеренно затруднено с обеих сторон, при риноскопии – умеренный отек синюшной слизистой,

отделяемое скудное светлое. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторно над легкими звук легочный. Аускультативно в легких дыхание умеренно ослаблено, проводится одинаково во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот обычных размеров, мягкий, безболезненный. Печень +1,0 см. из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул 1-2 раза в день, оформленный, нежирный. Мочеиспускание не нарушено.

Физическое развитие: рост 119 см (критерий «рост к возрасту», перцентиль 54,3), вес 19 кг (критерий «вес к возрасту» не рассчитывался), ИМТ 13,4 кг/м² (критерий «ИМТ», перцентиль 8,5). Заключение: задержка физического развития, низкий вес.

Спирометрия: ЖЕЛ 96%, ФЖЕЛ 89%, ОФВ₁ 89%, ПСВ 96%. Заключение: вентиляционная недостаточность не зарегистрирована.

Компьютерная бронхофонография: АД₁ 117,99 мкДж, АД₂ 0,075 мкДж, АД₃ 1,715 мкДж. Заключение: повышение акустического компонента работы дыхания в низкочастотном диапазоне, что свидетельствует о нарушении проходимости верхних дыхательных путей.

МСКТ органов грудной клетки: признаки хронического бронхита. Плевроспаечные изменения переднего костно-диафрагмального синуса слева и в S5 справа.

МСКТ придаточных пазух носа: признаки гиперпластического пансинусита.

Осмотр отоларинголога: хронический гиперпластический полипозный пансинусит.

Клиническая оценка по шкале Швахмана-Брасфилда: общая активность 25 баллов, клинические показатели 20 баллов, физическое состояние 15 баллов, рентгенологические изменения 20 баллов. Итоговый балл – 80.

По результатам компьютерной обработки полученных результатов с учетом итогового балла по шкале Швахмана-Брасфилда и величины АД₂ предсказанная величина ОФВ₁ составила 95%, по данным спирометрии зарегистрирован ОФВ₁ 89%. Предсказанный результат КБФГ предполагает нормальную функцию легких.

Клинический пример №2

Больной М., 13 лет.

Основной диагноз: муковисцидоз, легочно-кишечная форма: хронический бронхит, течение. Бронхоэктазы обоих легких. Пневмофиброз. Дыхательная недостаточность I степени. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Гепатоз холестатический.

Микробиологический диагноз: хроническая инфекция *P. aeruginosa*.

Генетический диагноз: F508del / CFTRdele2,3(21kb).

Осложнения: вторичная гиперреактивность трехеобронхиального дерева. Легочная гипертензия I степени. Хронический двусторонний гиперпластический пансинуит, течение. Задержка физического развития.

Жалобы: продуктивный кашель в течение дня с отхождением около 140 мл зеленой мокроты, преимущественно в первую половину дня после ингаляционной терапии и кинезитерапии, ночного кашля нет, одышка при умеренной физической нагрузке, незначительное затруднение носового дыхания.

Диагноз МВ установлен в 4,2 года на основании клинических проявлений и дважды положительных результатов потового теста. Диагноз подтвержден генетически.

Получает ингаляционную антибактериальную терапию тобрамицином по схеме (28 дней прием препарата, 28 дней перерыв, в год 6 курсов), на этом фоне кратность обострений составляет 2-3 раза в год, при наложении вирусной инфекции.

Объективно: температура 36,4°C, частота дыхания 24 в минуту, пульс 112 в минуту, SpO₂ 95%. Состояние по заболеванию тяжелое. Нарушение осанки, бочкообразная деформация грудной клетки с развернутой нижней апертурой. Одышки в покое нет. Кожа бледно-розовая, периорбитальные тени. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Выражены признаки хронической гипоксии в виде деформации ногтевых фаланг по типу «часовых стекол». Видимые слизистые чистые, язык географический. Носовое дыхание несколько затруднено, при риноскопии умеренный отек слизистой со скудным слизистым отделяемым.

При перкуссии легких – коробочный перкуторный звук. При аускультации легких дыхание ослаблено, проводится равномерно, хрипы в умеренном количестве влажные разнокалиберные по передней и задней поверхности с обеих сторон. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +1,0 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул 1-2 раза в сутки, оформленный, нежирный. Мочеиспускание не нарушено.

Физическое развитие: рост 147 см (критерий «рост к возрасту», перцентиль 10,9), вес 31,5 кг (критерий «вес к возрасту» не рассчитывался), ИМТ 14,6 кг/м² (критерий «ИМТ», перцентиль 1,1). Заключение: задержка физического развития, низкий рост, очень низкая масса тела.

Спирометрия: ЖЕЛ 73%, ФЖЕЛ 60%, ОФВ₁ 45%, ПСВ 55%. Заключение: вентиляционная недостаточность комбинированного типа, с преобладанием обструкции, тяжелая.

Компьютерная бронхофонография: АД₁ 118,1 мкДж, АД₂ 0,169 мкДж, АД₃ 3,049 мкДж. Заключение: повышение акустического компонента работы дыхания в низкочастотном диапазоне, что свидетельствует о нарушении проходимости верхних дыхательных путей.

МСКТ органов грудной клетки: признаки хронического бронхита, двусторонних бронхоэктазов с признаками перибронхиолярного воспаления в средней доле справа, неравномерной пневматизации легочной паренхимы как проявления бронхопульмональной обструкции, единичных плевропульмональных тяжей.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: головной мозг без структурных изменений. Признаки гиперпластического полисинусита.

Осмотр отоларинголога: хронический гиперпластический пансинусит.

Клиническая оценка по шкале Швахмана-Брасфилда: общая активность 15 баллов, клинические показатели 10 баллов, физическое состояние 10 баллов, рентгенологические изменения 5 баллов. Итоговый балл – 40.

По результатам компьютерной обработки полученных результатов с учетом итогового балла по шкале Швахмана-Брасфилда и величины APD_2 предсказанная величина $ОФВ_1$ составила 39%, по данным спирометрии зарегистрирован $ОФВ_1$ 45%, что соответствует тяжелой степени вентиляционной недостаточности.

Применение предложенного способа диагностики обструктивных нарушений функций внешнего дыхания позволило избежать ошибочной интерпретации результатов КБФГ в данном клиническом случае.

Клинический пример №3

Больная Ш., 3 года

Диагноз основной: муковисцидоз, легочно-кишечная форма: хронический бронхит, течение. Дыхательная недостаточность I степени. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Гепатоз.

Микробиологический диагноз: интермиттирующий высев *P. aeruginosa*.

Генетический диагноз: F508del / неизвестная мутация.

Осложнение: легочная гипертензия I степени.

Жалобы: редкий малопродуктивный кашель в течение дня, мокроту сглатывает, одышка при выраженной физической нагрузке, избирательный аппетит.

Диагноз МВ выставлен в 1,5 месяца на основании положительных результатов неонатального скрининга и дважды положительного потового теста. Диагноз подтвержден генетически.

Частота обострений 0-1 раз в год, с учащением кашля и увеличением продукции мокроты, снижения толерантности к физическим нагрузкам, аускультативно появляются немногочисленные влажные разнокалиберные хрипы.

Объективно: температура $36,6^{\circ}\text{C}$, частота дыхания 22 в минуту, пульс 125 в минуту, SpO_2 99%. Состояние по заболеванию средней степени тяжести. Двигательная активность повышена. Одышки при осмотре нет. Кожа бледно-розовая, в правой паховой области послеоперационный рубец после устранения паховой грыжи. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена

равномерно. Носовое дыхание свободное, при риноскопии отек слизистой не выражен, отделяемого нет. Незначительная гиперемия задней стенки глотки и небных миндалин. Грудная клетка цилиндрической формы. Признаков хронической гипоксии нет. При перкуссии легких – легочный звук. При аускультации легких дыхание жесткое, проводится равномерно, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень +1,0 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул 2-3 раза в день, оформленный, нежирный. Мочеиспускание свободное.

Физическое развитие: рост 98 см (критерий «рост к возрасту», перцентиль 19,1), вес 14,4 кг (критерий «вес к возрасту», перцентиль 28,6). Заключение: физическое развитие нормальное.

Компьютерная бронхофонография: $АРД_1$ 14,81 мкДж, $АРД_2$ 0,013 мкДж, $АРД_3$ 0,559 мкДж. Заключение: акустический компонент работы дыхания соответствует норме во всех частотных диапазонах.

МСКТ органов грудной клетки: неравномерная пневматизация легочной ткани с двух сторон.

Ультразвуковое исследование придаточных пазух носа: пневматизация придаточных пазух носа не изменена.

Клиническая оценка по шкале Швахмана-Брасфилда: общая активность 20 баллов, клинические показатели 20 баллов, физическое состояние 20 баллов, рентгенологические изменения 20 баллов. Итоговый балл – 80.

По результатам компьютерной обработки полученных результатов с учетом итогового балла по шкале Швахмана-Брасфилда и величины $АРД_2$ предсказанная величина $ОФВ_1$ составила 110%, что предполагает нормальную функцию легких.

Применение предложенного способа диагностики обструктивных нарушений функций внешнего дыхания позволило провести количественную оценку состояния функции легких у ребенка, не способного к проведению спирометрии в силу возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МВ является одним из самых распространенных наследственных заболеваний у лиц европеоидной расы, при естественном течении которого смерть наступает в раннем возрасте. Современное состояние медицинской науки позволяет осуществлять частичную патогенетическую компенсацию функций пораженных органов и систем [49], что реализуется в значительном увеличении продолжительности жизни, достигающей в развитых странах 40 и более лет [139, 163]. Отдаленный успех терапевтического воздействия определяется множеством факторов, одним из которых является время начала лечения. При МВ это приобретает особое значение, учитывая преимущественное вовлечение в патологический процесс органов дыхания [92, 158]. Установлено, что уже внутриутробно у больных МВ регистрируются повышенные концентрации провоспалительных цитокинов [289]. Следствием нарушения работы хлорного канала, повышенного образования медиаторов воспаления даже в отсутствие инфекционного процесса, повышенной секреции муцина бокаловидными клетками и наличия внеклеточной ДНК является образование большого количества чрезмерно вязкой мокроты, которая перекрывает просвет мелких дыхательных путей [72, 158, 160]. Наслоение патогенной микрофлоры способствует окончательному формированию порочного круга «воспаление – обструкция – инфекция» [49]. Результатом воздействия хронического инфекционно-воспалительного процесса является прогрессирующее повреждение анатомических структур бронхиального дерева с развитием необратимой обструкции бронхов, что клинически проявляется неуклонным нарастанием дыхательной недостаточности [250].

Поражение органов дыхания остается лидирующей причиной смерти при МВ [139, 163]. Среди множества диагностических тестов спирометрия является ведущим методом, позволяющим оценивать тяжесть респираторного синдрома.

Значения $ОФВ_1$ в процентах от нормы используются как способ мониторинга легочной функции, а темп ежегодного снижения $ОФВ_1$ рассматривается как фактор, определяющий смертность больных [92, 285]. Недостатком исследования является невозможность его проведения у детей младше 5-6 лет жизни из-за отсутствия кооперации между пациентом, прибором и врачом. Начиная с семидесятых годов прошлого века ведется активная разработка методик, позволяющих решить данную проблему. В настоящее время наиболее востребованными диагностическими методами являются RVRTC, MBW [98], ИО и КБФГ [43].

Доказана высокая информативность RVRTC и MBW в выявлении бронхиальной обструкции у младенцев, однако существенным недостатком данных тестов является необходимость седации больного [98]. ИО не требует дополнительного медикаментозного пособия, однако ее проведение невозможно у детей младше 2,5 лет; больные постарше могут отказаться дышать против генерируемых прибором осцилляций [43].

КБФГ не имеет описанных выше недостатков и обладает высокой чувствительностью в выявлении бронхиальной обструкции различной этиологии у детей раннего возраста [38]. Однако диагностические возможности метода при МВ изучены недостаточно. Установлена низкая чувствительность КБФГ при тяжелом течении заболевания за счет «гашения» звуковых сигналов в условиях выраженного мукостаза [77, 78]. Помимо этого, в настоящий момент с помощью КБФГ возможна только констатация факта наличия вентиляционных нарушений у обследуемого больного.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке с помощью современных методов исследования клинико-функционального состояния органов дыхания у детей, больных МВ, для улучшения диагностики тяжести обструктивных изменений.

В одномоментное исследование методом поперечного среза были включены 48 детей с установленным диагнозом МВ, находившихся в ремиссии бронхолегочного процесса (основная группа). Контрольную группу составил 91

условно-здоровый ребенок. Дети обеих групп были поделены на подгруппы, критерием градации которых стала способность ребенка к проведению форсированных дыхательных маневров при спирометрии. В 1 подгруппу основной ($n=23$) и 3 подгруппу контрольной ($n=43$) группы были включены дети, не достигшие возраста 6 лет. 2 подгруппу основной ($n=25$) и 4 подгруппу контрольной ($n=48$) группы составили дети в возрасте 6 лет и старше. Помимо физикального обследования, пациентам проводились пульсоксиметрия и КБФГ, пациентам 2 и 4 подгруппы выполнялась спирометрия.

Больные МВ нуждались в углубленной оценке состояния респираторной системы. Клиническое состояние органов дыхания характеризовали балл по ШШБ в модификации С. В. Рачинского и Н. И. Капранова, изменения на МСКТ или рентгенографии органов грудной клетки, наличие осложнений. Функциональное состояние респираторной системы дополнительно оценивалось путем исследования газового состава артериализированной капиллярной крови.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.1, DoctorStat 1.9, NCSS 2004 с использованием параметрических и непараметрических критериев, а также нелинейного регрессионного анализа.

Физическое развитие детей 1 подгруппы отражало наличие недостаточности питания у больных МВ ($p=0,721$ для роста и $p=0,017$ для массы тела). Дефицит массы тела при МВ был обусловлен течением синдрома мальабсорбции и повышенными энергетическими потребностями в условиях хронического инфекционно-воспалительного процесса. На этом фоне больные МВ дошкольного возраста имели сопоставимые с результатами контрольной группы величины APD_1 (13,47 и 32,26 мкДж соответственно, $p=0,221$) и APD_2 (0,076 и 0,053 мкДж соответственно, $p=0,447$), что говорило об отсутствии признаков обструкции верхних и нижних дыхательных путей на фоне проведения раннего комплексного лечения. APD_3 в 1 подгруппе основной группы был значимо выше (1,590 против 0,896 мкДж, $p=0,019$), однако не превышал верхнюю границу нормы. Причиной данного состояния, возможно, явилась повышенная продукция вязкой мокроты,

которая адекватно эвакуировалась из респираторного тракта на фоне проводимой терапии.

Больные МВ старшего возраста значительно уступали детям из группы контроля в физическом развитии ($p=0,000005$ для роста и $p=0,000006$ для ИМТ). Как и в младшей возрастной группе, синдром мальабсорбции и повышенные энергетические потребности были ведущими причинами развития данного состояния. По результатам спирометрии у больных МВ преобладали обструктивные нарушения вентиляции, наиболее существенным было снижение $ОФВ_1$ (72,0% против 93,5%, $p=0,00005$). Нормальные результаты спирометрии были зафиксированы у 9 (36%) человек, остальные имели вентиляционную недостаточность различной степени тяжести. Несмотря на это, медиана $АРД_2$, основного маркера обструкции по данным КБФГ, не превысила верхней границы нормы и составила 0,169 мкДж, что, однако, было значимо выше, чем в контрольной группе ($p=0,000005$). Подобный результат был следствием «гашения» звуковых сигналов у больных с тяжелой вентиляционной недостаточностью. Медиана $АРД_1$ во 2 подгруппе достигала 112,02 мкДж, что говорило о нарушении проходимости верхних дыхательных путей, и была значимо выше, чем у здоровых сверстников ($p=0,000003$). Медиана $АРД_3$ у больных МВ находилась в пределах нормы, несмотря на это, она была значимо выше, чем в группе контроля (2,597 против 0,537, $p=0,000003$).

Далее был проведен анализ состояний, ассоциированных с повышением основных показателей КБФГ у больных МВ.

Хронический синусит является одним из распространенных клинических проявлений МВ и приводит к нарушению назальной проходимости. В 1 подгруппе основной группы синусит был диагностирован у 4 детей из 23, во 2 подгруппе – у 17 из 25 больных. Результаты КБФГ объективно подтверждали наличие назальной обструкции у детей с МВ: течение синусита сопровождалось существенным увеличением $АРД_1$ до 105,7 мкДж у пациентов дошкольного возраста ($p=0,017$) и до 119,4 мкДж в более старшей возрастной группе ($p=0,0008$). У больных, не имевших клинических и инструментальных признаков

нарушения назальной проходимости, $АРД_1$ регистрировался в пределах нормы. Таким образом, повышение $АРД_1$ свыше 100 мкДж у больных МВ следовало рассматривать как признак, свидетельствующий об обструкции верхних дыхательных путей и отражающий наличие назальной обструкции.

$АРД_2$ свыше 0,2 мкДж был зарегистрирован у 2 детей из 1 подгруппы и у 11 – из 2. Учитывая, что повышение $АРД_2$ свидетельствовало об обструкции нижних дыхательных путей, был проведен анализ динамики $АРД_2$ у детей с различными изменениями на МСКТ легких. Высокие значения $АРД_2$ в обеих подгруппах ассоциировались с рентгенологическими признаками мукостаза, такими как мукоидные пробки или уровни жидкости в просвете бронхоэктазов ($p=0,006$). При наличии данных изменений $АРД_2$ в полтора раза превышал верхнюю границу нормы, достигая 0,323 мкДж у детей младше 6 лет и 0,283 мкДж у более старших больных. Клинически это подтверждалось выявлением влажных хрипов при аускультации легких. Не установлено значимого повышения $АРД_2$ при наличии у больного бронхоэктазов ($p=0,074$), однако выявлены отличия в величине $АРД_2$ в зависимости от их состояния. Санированные бронхоэктазы были ассоциированы с нормальными результатами КБФГ, существенное повышение $АРД_2$ наблюдалось при наличии бронхоэктазов, заполненных мокротой ($p=0,021$). Обследование трех детей из 2 подгруппы выявило сочетание тяжелой вентиляционной недостаточности, выраженного мукостаза и $АРД_2$ менее 0,2 мкДж. Результаты КБФГ у этих больных были обусловлены блокадой распространения и ослаблением звуковой волны в условиях выраженного мукостаза и полной обтурации просвета бронха мокротой.

На основании вышеизложенного, КБФГ была расценена как эффективный метод диагностики нарушения проходимости верхних дыхательных путей у больных МВ. КБФГ обладала средней чувствительностью в выявлении обструктивных нарушений со стороны нижних отделов респираторного тракта, вследствие «гашения» звуковых волн в условиях выраженного мукостаза, приводящего к полной обтурации просвета бронха. Частичная закупорка

бронхиального просвета мокротой сопровождалась значительным повышением АД₂.

В последующем проводился анализ факторов, оказывающих потенциальное влияние на функциональное состояние органов дыхания при МВ. Рассматривались немодифицируемые (генотип и пол) и модифицируемые (микробиота дыхательных путей) факторы.

Изучение влияния класса мутаций *CFTR* на состояние респираторной системы проводилось у больных МВ с двумя идентифицированными аллелями *CFTR*. Были проанализированы данные 19 детей 1 подгруппы и 22 человека из 2 подгруппы основной группы. В зависимости от классов мутаций *CFTR*, были выделены генотипы, имевшие два аллеля *CFTR* I класса, генотипы, компаунд-гетерозиготные по мутациям *CFTR* I и II класса, генотипы, гомозиготные по мутациям *CFTR* II класса, и генотипы, несущие не менее одной «мягкой» мутации *CFTR* [37, 47, 56, 76, 176]. Ни один из генотипов не был ассоциирован с развитием хронической инфекции *P. aeruginosa* ($p=1,000$ для 1 подгруппы, $p=0,820$ для 2 подгруппы) и не сопровождался большей тяжестью гипоксемии ($p=0,079$ для 1 подгруппы, $p=0,779$ для 2 подгруппы). Больные 2 подгруппы, компаунд-гетерозиготные по мутациям I и II класса, значимо чаще формировали бронхоэктазы в сравнении с детьми, гомозиготными по мутациям II класса, ОР развития бронхоэктазов составил 1,833 [1,07; 3,14]. Акустические компоненты работы дыхания во всех частотных диапазонах, как и результаты спирометрии, были сопоставимы у детей с различными классами мутаций *CFTR* ($p>0,05$).

С учетом описанных в литературе данных о наличии «гендерного провала» [248, 270], проведена оценка состояния функции внешнего дыхания у детей, больных МВ, в зависимости от пола. В 1 подгруппе было отмечено небольшое преобладание девочек – 13 (56,5%). Дети обоих полов имели сопоставимые параметры газового состава крови и результаты КБФГ ($p>0,05$). Пол ребенка не предрасполагал к более частому формированию структурных изменений в легких ($p>0,05$). Несмотря на то, что хроническая инфекция *P. aeruginosa* была диагностирована только у девочек, данное отличие было не значимым ($p=0,486$).

Во 2 подгруппе преобладали мальчики – 13 (52%). Функциональное состояние органов дыхания не зависело от пола больного и было сопоставимо по тяжести гипоксемии ($p=0,181$) и выраженности обструктивных нарушений по данным КБФГ ($p=0,913$ для APD_2). У девочек регистрировались более низкие значения $ОФВ_1$ – 56,5% против 76,0% у мальчиков, однако данные отличия были на грани значимости ($p=0,073$). Результаты МСКТ легких позволили установить, что женский пол повышал ОР развития эмфиземы легких ($p=0,005$), пневмофиброза ($p=0,039$), бронхоэктазов ($p=0,005$) и бронхоолита ($p=0,005$). Несмотря на это, не было установлено большей восприимчивости девочек к развитию хронической синегнойной инфекции ($p=0,115$).

Как известно из литературы, микрофлора дыхательных путей играет ключевую роль в прогрессировании дыхательной недостаточности при МВ [48, 49]. Наибольший вклад в ежегодное ухудшение легочной функции вносит *Ps. aeruginosa* [63, 92, 217]. В настоящем исследовании была дана оценка клинико-функционального состояния органов дыхания больных детей в зависимости от микробиологического статуса. Хроническая инфекция *P. aeruginosa* доминировала во 2 подгруппе и была выявлена у 12 (48%) детей против 2 (8,7%) случаев в 1 подгруппе. Больные, никогда не инфицированные *P. aeruginosa*, были редкостью для старшего возраста – 1 (4%) человек, и достаточно часто встречались у детей младше 6 лет (6 человек, 26,1%). Подобная возрастная динамика микробиологического статуса была типичная для МВ [48, 71, 86]. У детей 1 подгруппы хроническая синегнойная инфекция сопровождалась более низкими значениями pO_2 ($p=0,019$), легочной гипертензией, достигающей 40 мм.рт.ст. ($p=0,034$), и была ассоциирована с развитием мукостаза ($p=0,012$) и бронхоолита ($p=0,007$). Дети старше 6 лет с хронической инфекцией *P. aeruginosa* имели более низкую сатурацию ($p=0,048$), у них значимо чаще выявлялись бронхоэктазы ($p=0,011$), эмфизема ($p=0,024$) и признаки мукостаза ($p=0,003$). Результаты КБФГ отражали наличие выраженной бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста, хронически инфицированных *P. aeruginosa*. Медиана APD_2 у них достигала 0,327 мкДж и была значимо выше, чем у свободных от синегнойной

инфекции лиц ($p=0,025$). В старшей возрастной группе также отмечено повышение APD_2 у детей с хронической инфекцией *P. aeruginosa*, однако оно носило менее выраженный характер и находилось на грани значимости ($p=0,090$). Этим больным было свойственно развитие мукостаза, наличие мукоидных пробок способствовало затуханию звуковых волн и снижало информативности КБФГ. Наличие более выраженной обструкции у детей с хронической синегнойной инфекцией подтверждалось с помощью спирометрии ($p=0,016$).

Четверо детей (1 из 1 подгруппы, 3 из 2 подгруппы, все девочки) в анамнезе перенесли инфицирование *V. серасіа*. Для них были типичны значения сатурации на нижней границе нормы ($p=0,013$), повышение APD_2 до 0,329 мкДж ($p=0,001$), значимо меньшая величина ЖЕЛ ($p=0,045$). Больные с инфекцией *V. серасіа* в анамнезе имели повышенный риск обнаружения эмфиземы ($p=0,004$), мукостаза ($p=0,004$), бронхоолита ($p=0,012$) и фиброателектазов ($p=0,003$) при лучевом обследовании, однако не имели значимых отличий от неинфицированных детей в частоте формирования бронхоэктазов ($p=0,313$).

По результатам проведенного анализа факторов, оказывающих потенциальное влияние на функциональное состояние органов дыхания при МВ, установлено, что функция внешнего дыхания у обследованных детей не имеет значимых отличий в зависимости от пола и класса мутации *CFTR*, однако хроническое инфицирование *P. aeruginosa* было связано с развитием бронхиальной обструкции. Генотип «мутация *CFTR* I класс / мутация *CFTR* II класс» и женский пол у больных старше 6 лет, высев *V. серасіа* в анамнезе повышали риск структурного повреждения легких. Таким образом, выделены группы больных, требующих повышенного внимания со стороны клиницистов.

Последним этапом работы было сопоставление основных показателей спирометрии и КБФГ у больных МВ.

Сравнительный анализ паттернов дыхания и спирограмм у детей 2 подгруппы основной группы в зависимости от степени тяжести бронхиальной обструкции установил, что при снижении $ОФВ_1$ менее 80% от нормы у больных наблюдается повышение APD_1 и APD_2 . Однако при проведении корреляционного

анализа не установлено наличие связи между APD_1 и OFV_1 ($p=0,056$), в то время как APD_2 и OFV_1 имели отрицательную сильную взаимосвязь ($r=-0,70$, $p=0,0001$). По мере усугубления вентиляционной недостаточности происходило постепенное нарастание APD_2 ($p=0,0003$), но у больных с OFV_1 менее 50% от нормы была отмечена тенденция к нормализации APD_2 и затуханию звукового сигнала. С учетом этого, чувствительность КБФГ в диагностике бронхиальной обструкции при МВ составила 68,75%, специфичность – 100%.

При анализе дополнительных параметров, способных влиять на величину OFV_1 , выявлена сильная прямая связь между OFV_1 и итоговым баллом по ШШБ ($r=0,81$, $p=0,000001$), что подтверждалось литературными данными [257]. Наименьшая оценка по ШШБ была получена у больных, у которых наблюдался феномен «гашения» ($p=0,002$), её медиана составила 37,5 баллов. Между суммой баллов по ШШБ и величиной APD_2 имелась отрицательная связь средней силы ($r=-0,50$, $p=0,011$). В отличие от спирометрии, и оценка клинического состояния, и проведение КБФГ были возможны у детей младше возраста 6 лет. Таким образом, стало возможно определить зависимость, позволяющую рассчитать OFV_1 , исходя из клинической оценки состояния больного по ШШБ и величины APD_2 по данным КБФГ.

Установлено, что наилучшим образом данная зависимость описывалась с помощью двух нелинейных уравнений. На фоне выраженных явлений мукостаза и тяжелого состояния больных взаимосвязь APD_2 и OFV_1 наилучшим образом описывалась квадратичным уравнением, у детей с итоговым баллом по ШШБ более 40 целесообразно было применить полиномиальное уравнение 6 степени. Разработанная зависимость легла в основу компьютерной программы Prognosis (свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин №2018616255), способной рассчитывать предполагаемый OFV_1 , исходя из полученных при обследовании значений APD_2 и балла по ШШБ. Данная модель имела хорошие операционные характеристики: коэффициент детерминации 0,88, средняя относительная ошибка аппроксимации 7,3%.

При обследовании обучающей выборки чувствительность прогностической модели, учитывающей результаты КБФГ и клиническое состояние больного, составила 80%, специфичность – 100%. Разработанная модель имела «отличное» качество, площадь под ROC-кривой составила 0,91753.

Использование Prognosis исключало ошибочную интерпретацию результатов КБФГ у тяжелых пациентов, а расчетная величина $ОФВ_1$ формировала у лечащего врача представление о степени бронхиальной обструкции. Простота выполнения КБФГ в сочетании с легкостью вычисления балла по ШШБ сделали возможной количественную оценку вентиляционной недостаточности у детей, не способных к проведению спирометрии в силу возраста.

Проведенное исследование позволило описать состояние бронхолегочной системы у пациентов с МВ по данным КФБГ, установить клинические особенности течения заболевания, приводящие к повышению $АРД_1$ и $АРД_2$, определить взаимосвязь между основными параметрами КБФГ и спирометрии, а также разработать прогностическую модель, способную осуществлять оценку степени тяжести вентиляционной недостаточности у больных МВ младше 6 лет.

ВЫВОДЫ

1. Функция внешнего дыхания у детей с МВ характеризовалась формированием обструктивных нарушений вентиляции по данным КБФГ. У больных младше 6 лет регистрировалась большая величина APD_3 в сравнении со здоровыми сверстниками. Установлено значимое повышение величин APD_1 , APD_2 и APD_3 у пациентов старше 6 лет в сравнении с контрольной группой. Чувствительность КБФГ в диагностике бронхиальной обструкции при МВ составила 68,75%, специфичность - 100%.

2. Нарушение функции внешнего дыхания у больных МВ по данным КБФГ характеризовалось патологическим повышением APD_1 и APD_2 . Повышение APD_1 наблюдалось при наличии назальной обструкции вследствие поражения придаточных пазух носа (1 подгруппа, $p=0,017$; 2 подгруппа, $p=0,007$). Увеличение APD_2 было ассоциировано с obturацией просвета нижних дыхательных путей на фоне мукостаза (1 подгруппа, $p=0,027$; 2 подгруппа, $p=0,006$).

3. Сопоставление основных показателей спирометрии и КБФГ у больных МВ позволило установить наличие отрицательной сильной взаимосвязи между величиной OFV_1 и уровнем APD_2 ($r=-0,7$, $p=0,0001$), что сделало возможным разработку способа диагностики обструктивных нарушений вентиляции у больных МВ на основании результатов КБФГ.

4. Способ диагностики нарушения функции внешнего дыхания, учитывающий результаты КБФГ и клиническое состояние больного, оцененное в баллах шкалы Швахмана-Брасфилда, позволил определять тяжесть обструктивных нарушений вентиляции у детей с МВ младше 6 лет. Разработанная прогностическая модель расценена как «отличная» (площадь под ROC-кривой 0,91753).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным МВ младше 6 лет для объективной оценки состояния функции внешнего дыхания рекомендуется проводить КБФГ с частотой не менее 1 раза в квартал с момента поступления ребенка под наблюдение в специализированный Центр МВ.

2. При увеличении APD_1 свыше 100 мкДж детей, имеющих затруднение носового дыхания, следует направлять на дополнительное обследование (консультация отоларинголога, МСКТ придаточных пазух носа).

3. Интерпретацию результата КБФГ в высокочастотной части спектра (APD_2) у больных МВ следует проводить с помощью программного обеспечения Prognosis (свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин №2018616255 от 25.05.2018 года).

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРД₁ – акустический компонент работы дыхания в низкочастотном диапазоне

АРД₂ – акустический компонент работы дыхания в высокочастотном диапазоне

АРД₃ – акустический компонент работы дыхания в диапазоне средних частот

АТФ – аденозинтрифосфат

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИО – импульсная осциллометрия

КБФГ – компьютерная бронхофонография

КТ – компьютерная томография

МВ – муковисцидоз

МВТР – трансмембранный регулятор проводимости при муковисцидозе (белок)

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

Мутация – патогенный вариант нуклеотидной последовательности

ОР – относительный риск

ОФВ_{0,5} – объем форсированного выдоха за первых 0,5 секунды

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПСВ – пиковая скорость выдоха

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ШШБ – шкала Швахмана-Брасфилда

ЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография

AUC – площадь под кривой

B. ceracia – *Burkholderia ceracia*

CFTR – трансмембранный регулятор проводимости при муковисцидозе (ген)

ENaC – эпителиальный натриевый канал

Me – медиана

MBW – вымывание инертного газа методом множественного дыхания

MRSA – метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*

$p\text{CO}_2$ – парциальное напряжение углекислого газа в капиллярной крови

pH – водородный показатель

$p\text{O}_2$ – парциальное напряжения кислорода в капиллярной крови

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

QL – нижний квартиль

QU – верхний квартиль

RVRTC – техника быстрой торакоабдоминальной компрессии повышенным объемом

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

SpO_2 – сатурация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аваева, С. Д. Сравнительная характеристика методов оценки функции внешнего дыхания у детей [Электронный ресурс] / С. Д. Аваева // Бюл. мед. интернет-конф. – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 812-813. – Режим доступа: <http://medconfer.com/files/archive/Bulletin-of-MIC-2016-05.pdf>. – [Дата обращения: 22.03.2018].
2. Актуальные вопросы диагностики муковисцидоза / Е. И. Кондратьева [и др.] // Практика педиатра. – 2015. – Март-апрель. – С. 20-27.
3. Анализ мутаций у больных муковисцидозом методом полноэкзомного секвенирования гена CFTR / Т. Э. Иващенко [и др.] // Мед. генетика. – 2014. – Т. 13, № 3(141). – С. 28-31.
4. Барьерные методы в терапии аллергического ринита у детей / Н. А. Геппе [и др.] // Фарматека. – 2016. – № S2. – С. 27-33.
5. Бронхиальная астма у детей первых лет жизни / И. И. Балаболкин [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2013. – № 1. – С. 24-28.
6. Бронхофонография у детей 2-7 лет при бронхообструктивном синдроме / Ю. А. Лерхендорф [и др.] // Практ. медицина. – 2017. – № 2 (103). – С. 54-60.
7. Burcholderia серасiа – новая угроза для больных муковисцидозом / С. Ю. Семькин [и др.] // Детская больница. – 2013. – № 2. – С. 52-55.
8. Васильева, Т. Г. Муковисцидоз в Приморском крае: достижения и проблемы / Т. Г. Васильева // Тихоокеанский мед. журн. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 30-34.
9. Влияние возраста постановки диагноза и начала специфической терапии на основные клинико-лабораторные проявления заболевания у больных муковисцидозом / С. А. Красовский [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 36-43.

10. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов Московского региона / В. Д. Шерман [и др.] // Мед. совет. – 2017. – № 18. – С. 124-138.
11. Влияние табакокурения на респираторную функцию у подростков / Т. Н. Кожевникова [и др.] // Доктор.ру. – 2017. – № 4 (133). – С. 8-13.
12. Выживаемость больных муковисцидозом в Москве и Московской области за период 2011-2015 гг. / С. А. Красовский [и др.] // Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза : тез. докл. XIII Нац. конгр. с междунар. участием. – Сергиев Посад, 2017. – С. 54-55.
13. Высокая частота носительства в российской популяции мутаций гена CFTR, ассоциированных с муковисцидозом, и мутаций гена RAN, ассоциированных с фенилкетонурией / Д. Д. Абрамов [и др.] // Вестн. РГМУ. – 2015. – № 4. – С. 32-35.
14. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014) / С. А. Красовский [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 133-151.
15. Генетические особенности муковисцидоза у пациентов Чувашской республики [Электронный ресурс] / О. И. Голубцова [и др.] // Современ. проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1004. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=15508>. – [Дата обращения: 20.05.2018].
16. Генотип-фенотипические корреляции течения кистозного фиброза у российских детей. Первое описание одиннадцати новых мутаций / Ю. В. Горинова [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 61–69.
17. Динамика формирования хронических аллергических бронхолегочных заболеваний у детей из регионов радионуклидного загрязнения / А. Е. Сипягина [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 5. – С. 87-92.

18. Добрынина, О. Д. Возможные инструменты для ранней диагностики бронхиальной астмы / О. Д. Добрынина, В. В. Мещеряков // Вестн. СурГУ. Медицина. – 2016. – № 4 (30). – С. 23-25.

19. Добрынина, О. Д. Диагностические возможности компьютерной бронхофонографии при бронхиальной астме у детей 5 лет и младше / О. Д. Добрынина, В. В. Мещеряков // Уральский мед. журн. – 2017. – № 5 (149). – С. 60-66.

20. Добрынина, О. Д. Компьютерная бронхофонография в диагностике обратимости бронхиальной обструкции при заболеваниях органов дыхания у детей / О. Д. Добрынина, В. В. Мещеряков // Вопр. практ. педиатрии. – 2017. – Т. 12, № 5. – С.15-24.

21. Донников, М. Ю. Поиск генных мутаций при муковисцидозе у детей методом анализа кривых плавления / М. Ю. Донников, В. В. Мещеряков // Сиб. науч. мед. журн. – 2018. – Т. 38, № 2. – С. 13-21.

22. Дьякова, С. Э. Легочная гипертензия: взгляд детского пульмонолога / С. Э. Дьякова // Практика педиатра. – 2016. - № 3. – С. 10-15.

23. Дьяченко, А. И. Респираторная акустика (обзор) / А. И. Дьяченко, А. Н. Михайловская // Труды ИОФАН. – 2012. – Т. 68. – С. 136-181.

24. Ермакова, М. К. Компьютерная бронхофонография в диагностике обструктивных состояний у детей / М. К. Ермакова, Л. П. Матвеева // Труды Ижевской государственной медицинской академии : сб. науч. ст. – Ижевск, 2017. – С. 81-83.

25. Значение бронхофонографии в диагностике и прогнозировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей / Е. Б. Павлинова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 57-62.

26. Значение бронхофонографии в контроле динамики и эффективности терапии муковисцидоза у детей / М. М. Чепурная [и др.] // Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза : тез. докл. XIII Нац. конгр. с междунар. участием. – Сергиев Посад, 2017. – С. 89-90.

27. Игнатъева, А. В. Бронхиальная проходимость у детей с бронхолегочной дисплазией / А. В. Игнатъева, И. Н. Гаймоленко // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 56. – С. 68-72.

28. Ильенкова, Н. А. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом в Красноярском крае: ретроспективный анализ за 1998-2016 гг. / Н. А. Ильенкова, В. В. Чикунов // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 163-167.

29. Использование препарата коризалия у детей с острым инфекционным и персистирующим аллергическим ринитом / Н. А. Геппе [и др.] // Доктор.ру. – 2017. – № 4 (133). – С. 54-60.

30. Исторические и современные аспекты муковисцидоза в России / Н. И. Капранов [и др.] // Педиатр. фармакология. – 2013. – Т. 10, № 6. – С. 53–60.

31. Кайно, Г. Акустические волны: устройства, визуализация и аналоговая обработка сигналов : пер. с англ. / Г. Кайно. – Москва : Мир, 1990. – 656 с.

32. Капранов, Н. И. Респираторные и смешанные формы муковисцидоза у детей : (диагностика, клиника и лечение) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. И. Капранов. – Москва, 1970. – 16 с.

33. Капранов, Н. И. Фармакотерапия муковисцидоза. В фокусе – ингаляционные антибиотики / Н. И. Капранов // Мед. совет. – 2013. – № 11. – С. 62-69.

34. Капранов, Н. И. История изучения муковисцидоза в России / Н. И. Капранов, Е. И. Кондратьева, Н. Ю. Каширская // Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза : тез. докл. XIII Нац. конгр. с междунар. участием. – Сергиев Посад, 2017. – С. 2-9.

35. Клинико-функциональные особенности бронхолегочной дисплазии у детей первого полугодия жизни / Е. Г. Кузнецова [и др.] // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия:

Естественные, технические и медицинские науки. – 2014. – Т. 2, № 7. – С. 36-37.

36. Клинические особенности поражения органов дыхания у детей с муковисцидозом в Чувашской республике / О. И. Голубцова [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 54-59.

37. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей "мягких" мутаций / С. А. Красовский [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 6. – С. 5-11.

38. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла / под ред. Н. А. Геппе, В. С. Малышева. – Москва : Медиа Сфера, 2016. – 108 с.

39. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» / И. А. Шагинян [и др.] // Педиатр. – 2016. – Т. VII, № 1. – С. 80–96.

40. Краснова, Е. Е. Клинико-функциональные особенности течения острых бронхитов у детей раннего возраста на фоне дисплазии соединительной ткани / Е. Е. Краснова, В. В. Чемоданов, А. А. Балдаев // Вопр. соврем. педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 101–107.

41. Красовский, С. А. Гено-фенотипические взаимосвязи у взрослых больных муковисцидозом / С. А. Красовский [и др.] // Астраханский мед. журн. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 57-61.

42. Красовский, С. А. Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии / С. А. Красовский, В. А. Самойленко, Е. Л. Амелина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 1. – С. 42-46.

43. Лукина, О. Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков / О. Ф. Лукина // Практ. пульмонология. – 2017. – № 4. – С. 39-44.

44. Магомедова, К. А. Возможности применения бронхофонографии в дифференциальной диагностике дыхательных расстройств при

бронхиальной астме и соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы / К. А. Магомедова, А. А. Гусейнов // Вестн. Дагестанской гос. мед. акад. – 2016. – № 3 (20). – С. 17-20.

45. Мерзлова, Н. Б. Роль регионального центра в оказании помощи больным муковисцидозом в современных условиях / Н. Б. Мерзлова, В. В. Шадрин // Вятский мед. вестн. – 2015. – № 2 (46). – С. 81-83.

46. Место муковисцидоза в структуре хронической бронхолегочной патологии Ставропольского края / Э. В. Водовозова [и др.] // Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза : тез. докл. XIII Нац. конгр. с междунар. участием. – Сергиев Посад, 2017. – С. 24-25

47. Молекулярные основы создания новых лекарственных средств при муковисцидозе / Н. И. Капранов [и др.] // Мед. генетика. – 2013. – № 12. – С. 3-13.

48. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус / под ред. Е. И. Кондратьевой, Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова. – Москва : БОРГЕС, 2016. – 208 с.

49. Муковисцидоз / под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. – Москва : Медпрактика-М, 2014. – 672 с.

50. Муковисцидоз в подростковом возрасте / Н. И. Капранов [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 198-199.

51. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы : метод. рекомендации / под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. – 4-е изд. – Москва : Мед.-генет. науч. центр РАМН, 2011. – 124 с.

52. Роль биоплёнок *Pseudomonas aeruginosa* в развитии эндогенных инфекций [Электронный ресурс] / И. А. Мележик [и др.] // Бюл. Оренбургского науч. центра УрО РАН. – 2013. - № 3. – С. 8. – Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_20449698_53725259.pdf. – [Дата обращения: 14.05.2018].

53. Никонова, В. С. Муковисцидоз: проблемы и пути их решения / В. С. Никонова, С. А. Красовский, Е. И. Кондратьева // Редкий журн. – 2016. – № 7. – С. 11-13.

54. Опыт применения ингаляционного тобрамицина при хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом в Чувашской Республике / О. И. Голубцова [и др.] // Практик. пульмонология. – 2017. – № 3. – С. 40-44.

55. Опыт применения ингаляционного тобрамицина у детей с муковисцидозом в условиях стационара / М. М. Чепурная [и др.] // Практик. пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 42-44.

56. Опыт применения таргетного секвенирования для молекулярной диагностики муковисцидоза / Т. С. Симакова [и др.] // Клини. лаб. диагностика. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 305-309.

57. Оценка физического развития детей и подростков : метод. рекомендации от 21.11. 2017 № 15-2/10/2-8090 [Электронный ресурс] / РФ, М-во здравоохранения. – Москва, 2018. – Режим доступа: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/037/250/original/%D0%9C%D0%A0_%D0%9E%D1%86%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D0%B0_%D0%A4%D0%B8%D0%B7_%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B2%D0%B8%D1%82%D0%B8%D1%8F_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%B9.pdf?1518106827. – [Дата обращения: 26.04.2018].

58. Павлинова, Е. Б. Бронхофонография как новый метод диагностики бронхообструктивного синдрома у детей / Е. Б. Павлинова, Н. Г. Худенко, Т. И. Сафонова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2006. – № 4 (27). – С. 29-32.

59. Петри, А. В. Наглядная медицинская статистика : пер. с англ. / А. Петри, К. Сэбин ; под ред. В. П. Леонова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 165 с.

60. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России / А. А. Баранов [и др.] // Педиатр. фармакология. – 2014. – Т. 11, № 6. – С. 16–23.

61. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации 2015 год / под ред. Е. И. Кондратьевой [и др.]. – Москва : МЕДПРАКТИКА-М, 2016. – 72 с.

62. Результативность длительной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом при первичном высеивании синегнойной палочки / О. И. Симонова [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 67-71.

63. Решение проблемы хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом / О. И. Симонова [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 66-73.

64. Савушкина, О. И. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение / О. И. Савушкина, А. В. Черняк // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 60. – С. 117-124.

65. Самсонова, М. С. Новые подходы к оценке качества жизни детей с муковисцидозом : дис. ... канд. мед. наук / М. С. Самсонова. – Москва, 2016. – 151 с.

66. Сергиенко, Д. Ф. Влияние мутаций гена CFTR на течение муковисцидоза у детей / Д. Ф. Сергиенко, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов // Фарматека. – 2010. – № 18-19 (212). – С. 70-72.

67. Сергиенко, Д. Ф. Фенотип больных муковисцидозом с мутацией 3849+10КВС-Т / Д. Ф. Сергиенко, А. З. Исамулаева, И. В. Визовая // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 47.

68. Сергиенко, Д. Ф. Состояние проблемы муковисцидоза в Астраханской области [Электронный ресурс] / Д. Ф. Сергиенко, С. А. Красовский // Соврем. проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 119. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25664>. – [Дата обращения: 22.04.2018].

69. Сибира, О. Ф. Бронхиальная проходимость при бронхообструктивном синдроме у детей / О. Ф. Сибира, А. В. Игнатьева, И. Н. Гаймоленко // Забайкальский мед. вестн. – 2018. – № 1. – С. 127-132.

70. Симонова, О. И. Особенности применения дорназы альфа и кинезитерапии у детей с муковисцидозом / О. И. Симонова // Педиатр. фармакология. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 73–78.

71. Синегнойная инфекция в детском возрасте: современное состояние проблемы / Е. И. Кондратьева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 187-196.

72. Синчук, Н. И. Современный взгляд на состояние дыхательных путей при муковисцидозе и коррекция нарушений / Н. И. Синчук, С. И. Соловьева // Педиатрия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 4, № 3. – С. 450-461.

73. Современные направления в лечении синегнойной инфекции у детей, больных муковисцидозом / В. С. Никонова [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 2. – С. 9-14.

74. Спектр мутаций в гене CFTR у детей и взрослых, больных муковисцидозом / Т. А. Адян [и др.] // Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза : тез. докл. XIII Нац. конгр. с междунар. участием. – Сергиев Посад, 2017. – С. 14-15.

75. Старостина, Л. С. Сравнение эффективности применения препаратов Коделак® Бронхо с чабрецом и Амбробене® при острых респираторных заболеваниях у детей с малопродуктивным кашлем / Л. С. Старостина, Н. А. Геппе, М. Н. Снегоцкая // Эффектив. фармакотерапия. – 2013. – № 30. – С. 36-42.

76. Степанова, А. А. Информативность поиска 19 частых мутаций в гене CFTR у российских больных муковисцидозом и расчетная частота заболевания в Российской Федерации / А. А. Степанова, С. А. Красовский, А. В. Поляков // Генетика. – 2016. – Т. 52, № 2. – С. 231-241.

77. Структурно-функциональное состояние легких при муковисцидозе у детей / И. Е. Смирнов [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 11-17.
78. Тарасова, О. В. Вентиляционная функция легких у детей, больных муковисцидозом, на современном этапе : дис. ... канд. мед. наук / О. В. Тарасова. – Москва, 2014. – 135 с.
79. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11-23.
80. Фенотипические особенности взрослых больных муковисцидозом – носителей мутации 3849+10kbC>T / С. А. Красовский [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 71-76.
81. Фенотипические особенности и генетическая неоднородность больных при поздней манифестации и неклассическом течении муковисцидоза / Т. Е. Гембицкая [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 66-70.
82. Фенотипические особенности у больных муковисцидозом с мутацией L138ins (p.Leu138dup) / Н. В. Петрова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 6. – С. 64-72.
83. Функция легких детей и подростков больных муковисцидозом в Российской Федерации / Е. И. Кондратьева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 136-142.
84. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia ceracia* complex, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации / О. Л. Воронина [и др.] // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. – 2013. – № 2. – С. 22-30.
85. Шадрина, В. В. Особенности фенотипических проявлений мутации 3272-16T>A при муковисцидозе у детей: описание трех случаев / В. В. Шадрина, С. А. Красовский, Е. Г. Фурман // Фарматека. – 2018. – № 3. – С. 75-79.

86. Эпидемиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом / И. А. Шагинян [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 6 (97). – С. 5-13.

87. 17 β -Estradiol Inhibits IL-8 in Cystic Fibrosis by Up-Regulating Secretory Leucoprotease Inhibitor / S. H. Chotirmall [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 62–72.

88. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study / A. L. Stephenson [et al.] // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 670–679.

89. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis / M. R. Elkins [et al.] // N. Eng. J. Med. – 2006. – Vol. 354, № 3. – P. 229-240.

90. A eukaryotic-type signalling system of *Pseudomonas aeruginosa* contributes to oxidative stress resistance, intracellular survival and virulence / J. Goldova [et al.] // BMC Genomics. – 2011. – Vol. 12. - P. 437.

91. A simplified, semi-quantitative structural lung disease computed tomography outcome during quiet breathing in infants with cystic fibrosis / M. Saguintaah [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 151–157.

92. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis / S. N. Harun [et al.] // Paediatr. Respir. Rev. – 2016. – Vol. 20. – P. 55-66.

93. A therapeutic regimen for patients with cystic fibrosis / L. W. Matthews [et al.] // J. Pediatr. – 1964. – Vol. 65. – P. 558-575.

94. Abnormal electrolyte composition of the sweat in cystic fibrosis: clinical significance and relationship to the disease / P. A. di Sant' Agnese [et al.] // Pediatrics. – 1953. – Vol. 12. – P. 549-563.

95. Airway inflammation in cystic fibrosis: molecular mechanisms and clinical implications / M. Cohen-Cymbarknoh [et al.] // Thorax. – 2013. – Vol. 68, № 12. – P. 1157-1162.

96. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients / M. J. Cox [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5. – P. e11044.

97. An impulse oscillometry system is less efficient than spirometry in tracking lung function improvements after intravenous antibiotic therapy in pediatric patients with cystic fibrosis / C. Buchs [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50, № 11. – P. 1073-1081.

98. An Official American Thoracic Society Workshop Report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age / M. Rosenfeld [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. S1–S11.

99. Analysis of changes in diversity and abundance of the microbial community in a cystic fibrosis patient over a multiyear period / J. R. Stokell [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – Vol. 53. – P. 237–247.

100. Analysis of the associations between lung function and clinical features in preschool children with cystic fibrosis / C. L. Ren [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2012. – Vol. 47, № 6. – P. 574-581.

101. Andersen, D. H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study / D. H. Andersen // *Am. J. Dis. Child.* – 1938. – Vol. 56. – P. 344-399.

102. Association of Antibiotics, Airway Microbiome and Inflammation in Infants with Cystic Fibrosis / J. E. Pittman [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14, № 10. – P. 1548-1555.

103. Association of nutritional status with lung function and morbidity in children and adolescents with cystic fibrosis: a 36-month cohort study / D. B. Hauschild [et al.] // *Revista Paulista de Pediatria.* – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 31–38.

104. Atkins, J. P. Bronchoscopic observations on the pulmonary aspects of fibrocystic disease of the pancreas / J. R. Atkins // *Ann. Otol. (St. Louis).* – 1948. – Vol. 57. – P. 791-801.

105. Ballok, A. E. Pouring salt on a wound: *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors alter Na⁺ and Cl⁻ flux in the lung / A. E. Ballok, G. A. O'Toole // *J. Bacteriol.* – 2013. – Vol. 195, № 18. – P. 4013-4019.
106. Bendiak, G. N. The Approach to *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis / G. N. Bendiak, F. Ratjen // *Semin. Respir. Crit. Care med.* – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 587-595.
107. BMI fails to identify poor nutritional status in stunted children with CF / M. W. Konstan [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 158–160.
108. Bodas, M. The NFκB signaling in cystic fibrosis lung disease: pathophysiology and therapeutic potential / M. Bodas, N. Vij // *Discov. Med.* – 2010. – Vol. 9, № 47. – P. 346–356.
109. Bombieri, C. Genotypes and phenotypes in cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane regulator–related disorders / C. Bombieri, M. Seia, C. Castellani // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 180–193.
110. Borowitz, D. CFTR, bicarbonate, and the pathophysiology of cystic fibrosis / D. Borowitz // *Pediatr. Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50. – P. S24–S30.
111. Bowen, S.-J. The basic science of cystic fibrosis / S.-J. Bowen, J. Hull // *Paediatr. Child Health.* – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 159-164.
112. Brennan, M.-L. A Review of associated phenotypes, use of molecular diagnostic approaches, genetic characteristics, progress, and dilemmas / M.-L. Brennan, I. Schrijver // *J. Mol. Diagn.* – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 3-14.
113. *Burkholderia cenocepacia* induces macropinocytosis to enter macrophages [Electronic resource] / R. Rosales-Reyes [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – P. 4271560. – Access mode: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/4271560>. – [Access date: 14.05.2018].
114. *Burkholderia cenocepacia* infections in cystic fibrosis patients: drug resistance and therapeutic approaches / V. C. Scoffone [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1592.

115. Burkholderia cepacia complex regulation of virulence gene expression: a review / S. A. Sousa [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. E43.
116. Butt, A. T. Iron acquisition mechanisms and their role in the virulence of Burkholderia species / A. T. Butt, M. S. Thomas // *Front. Cell Infect. Microbiol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 460.
117. Button, B. M. Structure and Function of the mucus clearance system of the lung / B. M. Button, B. Button // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2013. – Vol. 3, № 8. – P. 1-16.
118. Callebaut, I. CFTR structure / I. Callebaut, P. A. Chong, J. D. Forman-Kay // *J. Cyst. Fibros.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. S5-S8.
119. Cant, N. CFTR structure and cystic fibrosis / N. Cant, N. Pollock, R. C. Ford // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2014. – Vol. 52. – P. 15-25.
120. Caverly, L. J. Cystic Fibrosis Lung Microbiome: opportunities to reconsider management of airway infection / L. J. Caverly, J. Zhao, J. J. LiPuma // *Pediatr. Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50, suppl. 40. – P. S31-S38.
121. CFTR dysfunction in cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease / E. Fernandez Fernandez [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2018. – Vol. 12, № 6. – P.483-492.
122. CFTR negatively regulates cyclooxygenase-2-PGE(2) positive feedback loop in inflammation / J. Chen [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2012. – Vol. 227, № 6. – P. 2759-2766.
123. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis / E. L. Salsgiver [et al.] // *Chest*. – 2016. – Vol. 149, № 2. – P. 390-400.
124. Chemoattractants and cytokines in primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis: key players in chronic respiratory diseases / M. Cockx [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2017. – Vol. 14. – P. 1–12.

125. Chest CT features of cystic fibrosis in Korea: comparison with non-cystic fibrosis diseases / S. Y. Yang [et al.] // *Korean J. Radiol.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 260-267.

126. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis 2017 [Electronic resource] / eds I. Balfour-Lynn. – 7th ed. – London : Royal Brompton Hospital, 2017. – 300 p. – Access mode: <http://www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/cystic-fibrosis/clinical-cf-guidelines-care-of-children>. – [Access date: 27.06.2018].

127. Computer bronchophonography (CBPG) - Method of assessment of respiratory function in asthmatic children [Electronic resource] / S. Shatalina [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, suppl. 57. – P. P4315. – Access mode: http://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P4315. – [Access date: 14.05.2018].

128. Computer bronchophonography as a new method for lung function assessment in children with bronchopulmonary diseases / N. A. Geppe [et al.] // 40th International Lung Sounds Association Conference. – St. Petersburg, Russia, 2015. – P. 24-25.

129. Computer bronchophonography is a new lung function diagnostic method in children [Electronic resource] / S. Shatalina [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, suppl. 58. – P. P1991. – Access mode: http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P1991. – [Access date: 14.05.2018].

130. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice / C. Castellani [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2008. – Vol. 7, № 3. – P. 179-196.

131. Cornelis, P. *Pseudomonas aeruginosa* adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections / P. Cornelis, J. Dingemans // *Front. Cell Infect. Microbiol.* – 2013. – Vol. 3. – P. 75.

132. Correlation between impulse oscillometry and spirometry parameters in Indian patients with cystic fibrosis / D. Raj [et al.] // *Chron. Respir. Dis.* – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 139-149.
133. Crossley, J. R. Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn / J. R. Crossley, R. B. Elliott, P. A. Smith // *Lancet.* – 1979. – Vol. 1, № 8114. – P. 472-474.
134. Crozier, D. N. Cystic fibrosis: a not so fatal disease / D. N. Crozier // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 1974. – Vol. 21. – P. 935-948.
135. Cullen, L. Bacterial adaptation during chronic respiratory infections / L. Cullen, S. McClean // *Pathogens.* – 2015. – Vol. 4. – P. 66-89.
136. Cystic fibrosis – characterization of the adult population in Portugal / A. Silva [et al.] // *Rev. Port. Pneum. (English Edition).* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 141-145.
137. Cystic fibrosis – comparison between patients in paediatric and adult age / V. Santosa [et al.] // *Rev. Port. Pneumol.* – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 17-21.
138. Cystic fibrosis carrier screening in a North American population / V. V. Zvereff [et al.] // *Genet. Med.* – 2014. – Vol. 16, № 7. – P. 539-546.
139. Cystic fibrosis foundation patient registry 2015 annual data report / eds A. Elbert. – Bethesda : Cystic Fibrosis Foundation, 2016. – 94 p.
140. Cystic fibrosis from laboratory to bedside: The Role of A20 in NF- κ B-mediated inflammation / A. Bannon [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 301-310.
141. Cystic fibrosis genotype and assessing rates of decline in pulmonary status / R. H. Cleveland [et al.] // *Radiology.* – 2009. – Vol. 253, № 3. – P. 813-821.
142. Cystic fibrosis in young children: a review of disease manifestation, progression, and response to early treatment / D. R. VanDevanter [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 147–157.

143. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker / L. Tsui [et al.] // *Science*. – 1985. – Vol. 230, № 4729. – P. 1054-1057.
144. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection / A. Y. Bhagirath [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 174.
145. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in North Egyptian population: implications for the genetic diagnosis in Egypt / A. El-Seedy [et al.] // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. – 2016. – Vol. 62, № 13. – P. 21-28.
146. De Boeck, K. Year to year change in FEV1 in patients with cystic fibrosis and different mutation classes / K. de Boeck, A. Zolin // *J. Cyst. Fibros.* – 2017. – Vol. 16, № 2. – P. 239–245.
147. Derichs, N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis / N. Derichs // *Eur. Respir. Rev.* – 2013. – Vol. 22, № 127. – P. 58–65.
148. Detection of a large heterozygous deletion and a splicing defect in the CFTR transcripts from nasal swab of a Japanese case of cystic fibrosis / M. Nakakuki [et al.] // *J. Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 57, № 7. – P. 427-433.
149. Di Sant'Agnes, P. A. Bronchial obstruction with lobar atelectasis and emphysema in cystic fibrosis of pancreas / P. A. di Sant'Agnes // *Pediatrics*. – 1953. – Vol. 12, № 2. – P. 178-190.
150. Differential expression of IL-33 and HMGB1 in the lungs of stable cystic fibrosis patients / K. Tiringer [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, № 3. – P. 802-805.
151. Duncan, J. A. Monitoring early lung disease in cystic fibrosis: where are we now? / J. A. Duncan, P. Aurora // *Breathe*. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 34-47.

152. Early cystic fibrosis lung disease detected by bronchoalveolar lavage and lung clearance index / Y. Belessis [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 185, № 8. – P. 862-873.

153. Early follow-up of lung disease in infants with cystic fibrosis using the raised volume rapid thoracic compression technique and computed tomography during quiet breathing / R. Gauthier [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2017. – Vol. 52, № 10. – P. 1283-1290.

154. Early lung disease in infants and pre-school children with cystic fibrosis: what have we learnt and what should we do about it? / S. C. Ranganathan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195, № 12. – P. 1567–1575.

155. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis / B. Frederiksen [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2006. – Vol. 95, № 9. – P. 1070-1074.

156. Effect of estrogen on *Pseudomonas mucoidy* and exacerbations in cystic fibrosis / S. H. Chotirmall [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 21. – P. 1978-1986.

157. Egan, M. E. Genetics of cystic fibrosis: clinical implications / M. E. Egan // *Clin. Chest. Med.* – 2016. – Vol. 37, № 1. – P. 9-16.

158. Ehre, C. Cystic fibrosis: An inherited disease affecting mucin-producing organs / C. Ehre, C. Ridley, D. J. Thornton // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2014. – Vol. 52. – P. 136–145.

159. Elastase activity on sputum neutrophils correlates with severity of lung disease in cystic fibrosis / A. S. Dittrich [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, № 3. – P. 1701910.

160. Elborn, J. S. Cystic fibrosis / J. S. Elborn // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, № 10059. – P. 2519–2531.

161. Elevated lung clearance index in infants with cystic fibrosis shortly after birth / E. Kieninger [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50, № 5. – P. 1700580.

162. Epidemiology and genetics of cystic fibrosis in Asia: in preparation for the next-generation treatments / M. Singh [et al.] // *Respirology*. – 2015. – Vol. 20, № 8. – P. 1172-1181.

163. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Report 2015 / eds A. Zolin [et al.]. – Karup : European Cystic Fibrosis Society, 2017. – 134 p.

164. Evaluation of children with cystic fibrosis by impulse oscillometry when stable and at exacerbation / A. Sakarya [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2016. – Vol. 51, № 11. – P. 1151-1158.

165. Evasion of neutrophil extracellular traps by respiratory pathogens / D. M. L. Sturtevant [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 56, № 4. – P. 423–431.

166. Evolution of Lung Function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants / T. T.-D. Nguyen [et al.] // *Thorax*. – 2014. – Vol. 69, № 10. – P. 910–917.

167. Expression of wild-type CFTR suppresses NF- κ B-Driven inflammatory signalling / M. J. Hunter [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 7. – P. e11598.

168. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the data of the ECFS Patient Registry / E. Kerem [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43, № 1. – P. 125-133.

169. Farber, S. Pancreatic function and disease in early life. V. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life / S. Farber // *Arch. Pathol.* – 1944. – Vol. 37. – P. 238-250.

170. Ferec, C. Assessing the disease-liability of mutations in CFTR / C. Ferec, G. R. Cutting // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2012. – Vol. 2, № 12. – P. a009480.

171. Four case reports of Chinese cystic fibrosis patients and literature review / J. Xu [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2017. – Vol. 52, № 8. – P. 1020-1028.

172. Functional evaluation of breath: spirometry and body plethysmography comparison in people with cystic fibrosis / J. H. Villafane [et al.] // *J. Phys. Ther. Sci.* – 2017. – Vol. 29, № 5. – P. 799-800.

173. Geborek, A. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations / A. Geborek, L. Hjelte // *J. Cyst. Fibros.* – 2011. – Vol. 10, № 3. – P. 187-192.

174. Gender differences in outcomes of patients with cystic fibrosis / C. L. Harness-Brumley [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt).* – 2014. – Vol. 23, № 12. – P. 1012-1020.

175. Gene expression profiling of *Burkholderia cenocepacia* at the time of cepacia syndrome: loss of motility as a marker of poor prognosis? / L. Kalferstova [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – Vol. 53, № 5. – P. 1515-1522.

176. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis / J. de Gracia [et al.] // *Thorax.* – 2005. – Vol. 60, № 7. – P. 558–563.

177. Gibson L. E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilising pilocarpine electrophoresis / L. E. Gibson, R. E. Cooke // *Pediatrics.* – 1959. – Vol. 23. – P. 545-549.

178. Glutathione enhances antibiotic efficiency and effectiveness of DNase I in disrupting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms while also inhibiting pyocyanin activity, thus facilitating restoration of cell enzymatic activity, confluence and viability / T. Das [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 2429.

179. Glutathione-disrupted biofilms of clinical *Pseudomonas aeruginosa* strains exhibit an enhanced antibiotic effect and a novel biofilm transcriptome / W. Klare [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60, № 8. – P. 4539-4551.

180. Goetz, D. M. Respiratory system disease / D. M. Goetz, S. Singh // *Pediatr. Clin. N. Am.* – 2016. – Vol. 63, № 4. – P. 637–659.

181. Goss, C. H. Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis / C. H. Goss, M. S. Muhlebach // *J. Cyst. Fibros.* – 2011. – Vol. 10, № 5. – P. 298–306.

182. Green, H. The microbiome and emerging pathogens in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis / H. Green, A. M. Jones // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 225–235.

183. Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: a longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening / B. M. Assael [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2009. – Vol. 44, № 3. – P. 209-215.

184. Heterogeneity in survival in adult patients with cystic fibrosis with FEV1 < 30% of predicted in the United States / K. Ramos [et al.] // *Chest.* – 2017. – Vol. 151, № 6. – P. 1320-1328.

185. Hoiby, N. Pseudomonas Aeruginosa infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognostic significance of Pseudomonas Aeruginosa precipitins determined by means of crossed immunoelectrophoresis / N. Hoiby // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* – 1977. – Suppl. 262. – P. 1-96.

186. Hypoxia and sterile inflammation in cystic fibrosis airways: mechanisms and potential therapies [Electronic resource] / S. T. Montgomery [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, № 1. – P. 1600903. – Access mode: <http://erj.ersjournals.com/content/49/1/1600903>. – [Access date: 14.05.2018].

187. Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury / K. Hoenderdos [et al.] // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71, № 11. – P. 1030–1038.

188. Hypoxic epithelial necrosis triggers neutrophilic inflammation via IL-1 receptor signaling in cystic fibrosis lung disease / B. Fritzsche [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 8. – P. 902-913.

189. Impact of different etiologies of bronchiectasis on the pulmonary function tests / A. J. Lopes [et al.] // *Clin. Med. Res.* – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 12-19.

190. Improving the efficiency of treatment of children with cystic fibrosis by including pulmozyme to standard therapy / Y. N. Reznichenko [et al.] // *Child's Health.* – 2015. – № 62. – P. 28-31.

191. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children / H. D. Komarow [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2011. – Vol. 106, № 3. – P. 191-199.

192. In vivo and In vitro Interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus* spp / A. Hotterbeekx [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 106.

193. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis / N. Pillarisetti [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184, № 1. – P. 75–81.

194. Initial acquisition and succession of the cystic fibrosis lung microbiome is associated with disease progression in infants and preschool children / M. S. Muhlebach [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. e1006798.

195. Innate immunity in cystic fibrosis lung disease / D. Hartl [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2012. – Vol. 11, № 5. – P. 363–382.

196. Interleukin-1 is associated with inflammation and structural lung disease in young children with cystic fibrosis [Electronic resource] / S. T. Montgomery [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2018. - pii: S1569-1993(18)30588-5. – Access mode: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(18\)30588-5/abstract](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(18)30588-5/abstract). – [Access date: 12.07.2018].

197. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group / B. W. Ramsey [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, № 1. – P. 23-30.

198. Is Chest CT useful in newborn screened infants with cystic fibrosis at 1 year of age? / L. P. Thia [et al.] // *Thorax.* – 2014. – Vol. 69, № 4. – P. 320–327.

199. Is the raised volume rapid thoracic compression technique ready for use in clinical trials in infants with cystic fibrosis? / S. Matecki [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 10-20.

200. Kahl, B. C. Impact of *Staphylococcus aureus* on the pathogenesis of chronic cystic fibrosis lung disease / B. C. Kahl // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2010. – Vol. 300, № 8. – P. 514–519.

201. Kang D. Interdependence between iron acquisition and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* / D. Kang, N. V. Kirienko // *J. Microbiol.* – 2018. – Vol. 56, № 7. – P. 449-457.

202. Kaza, S. K. IL-8 released from human lung epithelial cells induced by cystic fibrosis pathogens *Burkholderia cepacia* complex affects the growth and intracellular survival of bacteria / S. K. Kaza, S. McClean, M. Callaghan // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2011. – Vol. 301, № 1. – P. 26-33.

203. King, P. Pathogenesis of bronchiectasis / P. King // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 104–110.

204. Knowles, M. R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis / M. R. Knowles, J. T. Gatzky, R. C. Boucher // *N. Eng. J. Med.* – 1981. – Vol. 305, № 25. – P. 1489-1495.

205. Krasovskiy, S. Phenotypic characteristics in adult cystic fibrosis (CF) patients carrying 3849+10kbC>T mutation in Russia [Electronic resource] / S. Krasovskiy, M. Usacheva, E. Amelina // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, suppl. 59. – P. PA1311. – Access mode: http://erj.ersjournals.com/content/46/suppl_59/PA1311. – [Access date: 14.05.2018].

206. Law, S. M. Neutrophil extracellular traps and the dysfunctional innate immune response of cystic fibrosis lung disease: a review [Electronic resource] / S. M. Law, R. D. Gray // *J. Inflamm. (Lond.)*. – 2017. – Vol. 14. – P. 29. – Access mode: <https://journal-inflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12950-017-0176-1>. – [Access date: 02.05.2018].

207. Lee, K. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm, a programmed bacterial life for fitness / K. Lee, S. S. Yoon // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2017. – Vol. 27, № 6. – P. 1053–1064.

208. Long-distance delivery of bacterial virulence factors by *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane vesicles / J. M. Bomberger [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2009. – Vol. 5, № 4. – P. e1000382.

209. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis / P. Aurora [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183, № 6. – P. 752-758.

210. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening / A.-F. Hoo [et al.] // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, № 10. – P. 874–881.

211. Lynch, J. P. 3rd. *Burkholderia cepacia* complex: impact on the cystic fibrosis lung lesion / J. P. Lynch 3rd // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 596–610.

212. Macrophages as drivers of an opportunistic infection / A. C. Vergunst [et al.] // *Microb. Cell.* – 2017. – Vol. 4, № 10. – P. 362-364.

213. Mahenthiralingam E. Emerging cystic fibrosis pathogens and the microbiome / E. Mahenthiralingam // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2014. – Vol. 15, suppl. 1. – P. 13-15.

214. Marson, F. A. Classification of CFTR mutation classes / F. A. Marson, C. S. Bertuzzo, J. D. Ribeiro // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4, № 8. – P. e37-e38.

215. McKone, E. F. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype / E. F. McKone [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2015. – Vol. 14, № 5. – P. 580-586.

216. Mearns, M. B. Simple tests of ventilatory capacity in children with cystic fibrosis / M. B. Mearns // *Arch. Dis. Child.* – 1968. – Vol. 43, № 231 – P. 528-539.

217. Microbial colonization and lung function in adolescents with cystic fibrosis / A. Hector [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 340-349.

218. Mishra, A. The relevance of sweat testing for diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era / A. Mishra, R. Greaves, J. Massie // *Clin. Biochem. Rev.* – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 135-153.

219. Mokina, N. Modern aspects of evaluation of health status using acoustic analysis of respiratory sound of teenage smoking [Electronic resource] / N. Mokina, V. Pjatin, E. Mokin // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, suppl. 59. – P. PA1200. – Access mode: http://erj.ersjournals.com/content/46/suppl_59/PA1200. – [Access date: 14.05.2018].

220. Neutrophil elastase correlates with increased sphingolipid content in cystic fibrosis sputum / S. Karandashova [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2018. – Vol. 53, № 7. – P. 872-880.

221. Neutrophil elastase mediates innate host protection against *Pseudomonas aeruginosa* / T. O. Hirche [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181, № 7. – P. 4945–4954.

222. Neutrophil extracellular trap (NET)-mediated killing of *Pseudomonas aeruginosa*: evidence of acquired resistance within the CF airway, independent of CFTR / R. L. Young [et al.] // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6, № 9. – P. e23637.

223. Nguyen, A. T. Interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* during co-cultivations and polymicrobial infections / A. T. Nguyen, A. G. Oglesby-Sherrouse // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2016. – Vol. 100, № 14. – P. 6141-6148.

224. Nichols, D. P. Inflammation and its genesis in cystic fibrosis / D. P. Nichols, J. F. Chmiel // *Pediatr. Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50, suppl. 40. – P. S39–S56.

225. O'Brien, S. The role of multispecies social interactions in shaping *Pseudomonas aeruginosa* pathogenicity in the cystic fibrosis lung [Electronic resource] / S. O'Brien, J. L. Fothergill // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2017. – Vol. 364, № 15. – doi: 10.1093/femsle/fnx128. – Access mode: <https://academic.oup.com/femsle/article/364/15/fnx128/3958795>. – [Access date: 14.05.2018].

226. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource] / J. S. Amberger [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2015. – Vol. 43 (Database issue):D789-98. – doi: 10.1093/nar/gku1205. – [Access date 26.03.2018].

227. Oxidation contributes to low glutathione in the airways of children with cystic fibrosis / A. J. Kettle [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, № 1. – P. 122-129.

228. Paediatric lung function : European respiratory monograph / eds U. Frey, P. J. F. M. Merkus. – Plymouth : Latimer Trend & Co. Ltd., 2010. – 336 p.

229. Pearson, H. Human genetics: One gene, twenty years / H. Pearson // *Nature.* – 2009. – Vol. 460. – P. 164-169.

230. Perception of disease severity in adult patients with cystic fibrosis / T. Dalcin Pde [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2009. – Vol. 35, № 1. – P. 27-34.

231. Phenotypic expression of the 3120+1G>A mutation in non-Caucasian children with cystic fibrosis in South Africa / R. Masekela [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2013. – Vol. 12, № 4. – P. 363-366.

232. Pranke, I. M. Biosynthesis of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator / I. M. Pranke, I. Sermet-Gaudelus // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2014. – Vol. 52. – P. 26-38.

233. Preconceptional identification of cystic fibrosis carriers in the Sardinian population: a pilot screening program / A. Coiana [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2011. – Vol. 10, № 3. – P. 207–211.

234. Progress in understanding mucus abnormalities in cystic fibrosis airways / J. J. Wine [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. S35-S39.

235. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age / C. A. Byrnes [et al.] // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68, № 7. – P. 643-651.

236. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis lung disease and new perspectives of treatment: a review / M. C. Gaspar [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 32, № 10. – P. 1231-1252.
237. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches / H. Lund-Palau [et al.] // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2016. – Vol. 10, № 6. – P. 685-697.
238. Quinton P. M. Chloride impermeability in cystic fibrosis / P. M. Quinton // *Nature.* – 1983. – Vol. 301. – P. 421-422.
239. Rada, B. Neutrophil extracellular trap release driven by bacterial motility: relevance to cystic fibrosis lung disease / B. Rada // *Commun. Integr. Biol.* – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. e1296610.
240. Ramsey, K. A. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis / K. A. Ramsey, S. Ranganathan // *Respirology.* – 2014. – Vol. 19, № 6. – P. 792–799.
241. Ratjen, F. A. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies / F. A Ratjen // *Respir. Care.* – 2009. – Vol. 54, № 5. – P. 595-605.
242. Recent progress in CFTR interactome mapping and its importance for cystic fibrosis / S. H. Lim [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 997.
243. Regan, K. H. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis [Electronic resource] / K. H. Regan, J. Bhatt // *Cochrane Database of Syst. Rev.* – 2016. – № 11. – CD009876. – Access mode: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009876.pub3/abstract;jsessionid=0E3FDF5A52168F83A9461BEB2A360956.f01t01>. – [Access date: 14.05.2018].
244. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value / R. Kraemer [et al.] // *Acta Paediatr. Scand.* – 1978. – Vol. 67. – P. 33-37.
245. Rhodes, K. A. Antibiotic Resistance in *Burkholderia* Species / K. A. Rhodes, H. P. Schweizer // *Drug Resist. Updat.* – 2016. – Vol. 28. – P. 82-90.
246. Risk Factors for Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis / P. D. Sly [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, № 21. – P. 1963-1970.

247. Role of polymorphonuclear neutrophils (PMN) in interleukin-1 β (IL-1 β) processing during bacterial lung infection: relevance to cystic fibrosis (CF) [Electronic resource] / B. Lagrange [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, suppl. 49. – P. PA1303. – Access mode: http://erj.ersjournals.com/content/46/suppl_59/PA1303. – [Access date: 14.05.2018].

248. Saint-Criq, V. Estrogen and the cystic fibrosis gender gap / V. Saint-Criq, B. J. Harvey // *Steroids*. – 2014. – Vol. 81. – P. 4–8.

249. Saint-Criq, V. Role of CFTR in epithelial physiology / V. Saint-Criq, M. A. Gray // *Cell Mol. Life Sci.* – 2017. – Vol. 74, № 1. – P. 93-115.

250. Sanders, D. B. Pulmonary exacerbations as indicators of progression of lung disease in young children with CF / D. B. Sanders, C. H. Goss // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68, № 7. – P. 608-609.

251. Schaffer, K. Epidemiology of infection and current guidelines for infection prevention in cystic fibrosis patients / K. Schaffer // *J. Hosp. Inf.* – 2015. – Vol. 89, № 4. – P. 309–313.

252. Schalk, I. J. An overview of the biological metal uptake pathways in *Pseudomonas aeruginosa* / I. J. Schalk, O. Cunrath // *Environ. Microbiol.* – 2016. – Vol. 18, № 10. – P. 3227-3246.

253. Schultz, A. Early pulmonary inflammation and lung damage in children with cystic fibrosis / A. Schultz, S. Stick // *Respirology*. – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 569-578.

254. Serial analysis of the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: interaction between intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures / J. C. Madan [et al.] // *mBio*. – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. e00251-12.

255. Shwachman, H. Long-term study of 105 cystic fibrosis patients / H. Shwachman, L. L. Kulczycki // *Am. J. Dis. Child.* – 1958. – Vol. 96. – P. 6-15.

256. Shwachman, H. Mucoviscidosis / H. Shwachman, H. Leubner // *Advan. Pediat.* – 1955. – Vol. 7. – P. 249-323.

257. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity / F. Stollar [et al.] // *Clinics*. – 2011. – Vol. 66, № 6. – P. 979–983.
258. Sorum, B. Timing of CFTR pore opening and structure of its transition state / B. Sorum, D. Czege, L. Csanady // *Cell*. – 2015. – Vol. 163, № 3. – P. 724-733.
259. Sosnay, P. R. Molecular genetics of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: genotype and phenotype / P. R. Sosnay, K. S. Raraigh, R. L. Gibson // *Pediatr. Clin. N. Am.* – 2016. – Vol. 63, № 4. – P. 585–598.
260. Sousa, A. M. *Pseudomonas aeruginosa* diversification during infection development in cystic fibrosis lungs – a review / A. M. Sousa, M. O. Pereira // *Pathogens*. – 2014. – Vol. 3. – P. 680-703.
261. Spoonhower, K. A. Epidemiology of cystic fibrosis / K. A. Spoonhower, P. B. Davis // *Clin. Chest. Med.* – 2016. – Vol. 37, № 1. – P. 1-8.
262. Stanton, B. A. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* on CFTR chloride secretion and the host immune response / B. A. Stanton // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2017. – Vol. 312, № 4. – P. C357–C366.
263. *Staphylococcus aureus* small-colony variants are independently associated with worse lung disease in children with cystic fibrosis / D. J. Wolter [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 57, № 3. – P. 384-391.
264. *Staphylococcus aureus* survives in cystic fibrosis macrophages, forming a reservoir for chronic pneumonia / C. Li [et al.] // *Infect. Immun.* – 2017. – Vol. 85, № 5. – Vol. 85, № 5. – P. e00883-16.
265. Stewart, C. Cystic fibrosis in the African diaspora / C. Stewart, M. S. Pepper // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 1-7.
266. Stewart, C. Cystic fibrosis on the African continent / C. Stewart, M. S. Pepper // *Genet. Med.* – 2016. – Vol. 18, № 7. – P. 653-662.
267. Structural mechanisms of CFTR function and dysfunction / T. C. Hwang [et al.] // *J. Gen. Physiol.* – 2018. – Vol. 150, № 4. – P. 539-570.

268. Studies of respiratory physiology in children. II. Lung volumes and mechanics of respiration in 64 patients with cystic fibrosis of the pancreas / C. D. Cook [et al.] // *Pediatrics*. – 1959. – Vol. 24, № 2. – P. 181-193.

269. Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis / G. Vieni [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 32, № 3. – P. 382-385.

270. Sweezey, N. B. The cystic fibrosis gender gap: potential roles of estrogen / N. B. Sweezey, F. Ratjen // *Pediatr. Pulmonol.* – 2014. – Vol. 49, suppl. 4. – P. 309–317.

271. Targeted sequencing reveals complex, phenotype-correlated genotypes in cystic fibrosis / M. Ivanov [et al.] // *BMC Med. Genomics*. – 2018. – Vol. 11, suppl. 1. – P. 13.

272. The airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease / K. B. Frayman [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2017. – Vol. 52, № 11. – P. 1384-1404.

273. The association between *Staphylococcus aureus* and subsequent bronchiectasis in children with cystic fibrosis / D. Caudri [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2018. – Vol. 17, № 4. – P. 462–469.

274. The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: the Canadian experience / D. Y. Mak [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 302-308.

275. The clinical and functional translation of CFTR [Electronic resource]. – 2018. – Access mode: <https://www.cftr2.org>. – [Access date: 26.03.2018].

276. The history of cystic fibrosis by Dr James Littlewood OBE [Electronic resource]. – 2018. – Access mode: <http://www.cfmedicine.com/history>. – [Access date: 20.02.2018].

277. The impact of genotype on clinical course of cystic fibrosis (CF) in adult patients [Electronic resource] / S. Krasovskij [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, suppl. 57. – P. P1179. – Access mode: http://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P1179. – [Access date: 14.05.2018].

278. The impact of impaired macrophage functions in cystic fibrosis disease progression / M. Leveque [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2017. – Vol. 16, № 4. – P. 443-453.

279. The microbial endocrinology of *Pseudomonas aeruginosa*: Inflammatory and immune perspectives [Electronic resource] / V. F. L. Yong [et al.] // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2018. – Access mode: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00005-018-0510-1>. – [Access date: 28.05.2018].

280. The problems of antibiotic resistance in cystic fibrosis and solutions / C. Lopez-Causape [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 73–88.

281. The relationship between body growth and pulmonary function in children with cystic fibrosis / J. W. Woestenenk [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2014. – Vol. 103, № 2. – P. 162-167.

282. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis / K. De Boeck [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2014. – Vol. 13, № 4. – P. 403–409.

283. Thomson, E. L. S. A *Burkholderia cepacia* complex non-ribosomal peptide-synthesized toxin is hemolytic and required for full virulence / E. L. S. Thomson, J. J. Dennis // *Virulence.* – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 286–298.

284. Understanding the entanglement: neutrophil extracellular traps (NETs) in cystic fibrosis / S. R. Martinez-Aleman [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 104.

285. Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study / D. Taylor-Robinson [et al.] // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, № 10. – P. 860-866.

286. Valvano, M. A. Intracellular survival of *Burkholderia cepacia* complex in phagocytic cells / M. A. Valvano // *Can. J. Microbiol.* – 2015. – Vol. 61, № 9. – P. 607-615.

287. Variability of lung clearance index in clinically stable cystic fibrosis lung disease in school age children / M. Svedberg [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 236-241.

288. Ventilatory function in infants with cystic fibrosis. Physiological assessment of inhalation therapy / P. D. Phelan [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 1969. – Vol. 44. – P. 393-400.

289. Verhaeghe, C. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus / C. Verhaeghe [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2007. – Vol. 6, № 4. – P. 304–308.

290. Wagner, C. J. Neutrophil elastase and matrix metalloproteinase 12 in cystic fibrosis lung disease / C. J. Wagner, C. Schultz, M. A. Mall // *Mol. Cell Pediatr.* – 2016. – Vol. 3. – P. 25.

291. Welsh, L. Increased rate of lung function decline in Australian adolescents with cystic fibrosis / L. Welsh, C. F. Robertson, S. C. Ranganathan // *Pediatr. Pulmonol.* – 2014. – Vol. 49, № 9. – P. 873-877.

292. West, J. R. Studies of pulmonary function in cystic fibrosis of the pancreas / J. R. West, M. S. Levin, P. A. di Sant’Agnese // *Pediatrics.* – 1954. – Vol. 13, № 2. – P. 155-164.

293. Wong, J. K. Staphylococcus aureus in early cystic fibrosis lung disease / J. K. Wong, S. C. Ranganathan, E. Hart // *Pediatr. Pulmonol.* – 2013. – Vol. 48, № 12. – P. 1151–1159.

294. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis / T. G. Liou [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* - 2010. – Vol. 9, № 4. – P. 250-256

295. Yen, E. H. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis / E. H. Yen, H. Quinton, D. Borowitz // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 162, № 3. – P. 530-535.