

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.24-004-053.2-07

*Смирнов И.Е., Тарасова О.В., Лукина О.Ф., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Симонова О.И.***СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ**

Научный центр здоровья детей, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены данные обследования в условиях стационара 81 больного муковисцидозом (МВ) в возрасте от 2 мес до 18 лет для определения структурно-функционального состояния легких. Референтную группу составили 80 условно здоровых детей того же возраста. Оценка вентиляционной функции легких проводилась методами спирометрии, бронхофонографии, импульсной осциллометрии и бодиплетизмографии. Проведенные исследования показали, что в 80% случаев структурно-функциональное состояние бронхолегочной системы у детей, страдающих МВ, определяет течение и прогноз болезни. Выраженность обструктивного синдрома у пациентов с МВ зависит от тяжести болезни: это проявляется высокими значениями бронхиального сопротивления, остаточного объема легких и его доли в структуре общей емкости легких. Перестройка функциональных изменений общей емкости легких ассоциируется со структурными нарушениями ткани легких. Купирование обострения МВ сопровождается улучшением показателей ФВД: уменьшается показатель "акустической" работы дыхания в высокочастотном диапазоне, снижается реактивное и резистивное сопротивление дыхательного импеданса, уменьшается бронхиальное сопротивление и увеличиваются скоростные показатели дыхания. Для исследования вентиляционной функции легких у больных МВ в возрасте до 5 лет авторы рекомендуют использовать методы бронхофонографии и импульсной осциллометрии.

Ключевые слова: муковисцидоз у детей; вентиляционная функция легких; обструктивный синдром; бронхиальное сопротивление; бронхофонография; импульсная осциллометрия.

Для цитирования: Российский педиатрический журнал. 2015; 18 (2): 11–17.

*Smirnov I.E., Tarasova O.V., Lukina O.F., Kustova O.V., Sorokina T.E., Simonova O.I.***STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE LUNGS IN CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN**

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

There are presented data of the examination of 81 in-patients with cystic fibrosis (CF) aged from 2 months up to 18 years. The study was performed to determine the structural and functional state of the lungs in such children. The reference group was consisted of 80 apparently healthy children of the same age. Evaluation of the ventilation lung function was performed with the use of spirometry, bronchophonography, oscillometric pulse and body plethysmography. According to the obtained data in 80% of cases the structural and functional state of bronchopulmonary system in children with CF was shown to determine the course and prognosis of the disease. The pronouncement of obstructive symptoms in patients with CF depends on the severity of the disease: it appears with high values of airway resistance, residual lung volume and its share in the total capacity of the lungs. The rearrangement of functional changes in the total capacity of the lungs is associated with structural abnormalities of the pulmonary tissue. Relief of the exacerbation of CF is accompanied by the improvement in respiratory function: the index of the "acoustic" work of breathing in the high frequency range declines, the reactive and resistive impedance of the respiratory impedance falls, bronchial resistance decreases and flow indices of respiration increase. To study the ventilatory lung function in CF patients under the age of 5 years, the authors recommend to use such methods as bronchophonography and impulse oscillometry.

Key words: cystic fibrosis in children; lung ventilation function; obstructive syndrome; bronchial resistance; bronchophonography; impulse oscillometry.

Citation: Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal. 2015; 18(2): 11–17. (In Russ.)

Муковисцидоз (МВ) – одно из самых частых моногенно наследуемых заболеваний с полиорганной манифестацией, обусловленное мутациями гена трансмембранного регулятора проводимости (CFTR). В этом гене, который отвечает за продукцию секретов желез внешней секреции, в настоящее время описано более 2000 мутаций, что приводит к нарушению соотношения водной и электролитной фракций секретов в сторону увеличения последней [1–8]. Секрет становится очень вязким, затрудняется его отток, выводные протоки желез расширяются, впоследствии происходит атрофия желе-

зистой ткани и прогрессирует фиброз [9–11]. Полиорганность поражений при МВ и ранняя инвалидизация больных определяют необходимость непрерывного проведения лечебных мероприятий и диспансерного наблюдения [3, 5, 12, 13]. В развитых странах в последние годы отмечается рост числа больных МВ подросткового, юношеского возраста и взрослых, что свидетельствует о постепенной его трансформации из фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых [14–16]. Существенно увеличилась средняя продолжительность и улучшилось качество жизни больных МВ. Муковисцидоз из сугубо детского заболевания с высокой летальностью переходит в категорию хронической патологии взрослых. По данным ряда авторов, медиана выживаемости больных за период 2002–2011 гг.

Для корреспонденции: Смирнов Иван Евгеньевич, доктор мед. наук, проф., зам. директора по научной работе НИИ педиатрии НЦЗД, e-mail: smirnov@nczd.ru

составила 37,2 года, что достоверно больше, чем аналогичный показатель за предыдущие 10 лет (25,9 года) [16–19]. Значительные улучшения в области лечения МВ в течение последних нескольких десятилетий изменили эту смертельную болезнь у детей и обеспечили увеличение числа взрослых больных МВ в большинстве развитых стран [20–22]. Число больных МВ младшего возраста в РФ также увеличилось в связи с введением неонатального скрининга на МВ [3, 5, 17]. Хронический бронхолегочный процесс при МВ протекает с различной степенью обструкции дыхательных путей. Поэтому всестороннее изучение нарушения вентиляционной функции легких при МВ является актуальным [23–25].

Относительный риск смерти у пациентов с МВ удваивается при уменьшении ОФВ₁ на каждые 10% от должных значений [17, 26, 27]. Мониторинг функции внешнего дыхания у больных МВ является важным прогностическим критерием в любом возрасте как у детей, так и у взрослых [28, 29].

Широкое внедрение новых технологий в медицинскую практику позволило применить неинвазивные методы с использованием спокойного дыхания для диагностики нарушений вентиляционной функции легких у больных МВ разного возраста [17, 30].

Материалы и методы

В условиях стационара был обследован 81 ребенок с МВ в возрасте от 2 мес до 18 лет. Диагноз МВ базировался на наличии хронического бронхолегочного процесса, типичного кишечного синдрома, выявления случаев МВ у сибсов, положительного потового теста и данных генетического исследования. Референтную группу составили 80 условно здоровых детей того же возраста.

Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование. При этом тщательно анализировались анамнез и данные наследственности, учитывалась характерная клиническая картина: отставание в физическом развитии (за счет дефицита массы тела), длительный кашель, как правило, спастического характера, наличие вязкой, трудно отделяемой мокроты, одышка при физической нагрузке, имеющиеся симптомы деформации концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол» различной степени выраженности (от минимальных признаков до выраженных изменений), частый (до 8–11 раз в сутки) зловонный стул с жирным блеском (стеаторея) и др. [2–4].

У всех больных диагноз МВ был верифицирован двумя положительными результатами потового теста, путем скрининг-теста на аппарате «Макродакт» (фирмы «Вескор», США) и подтвержден ДНК диагностикой [3, 8, 17].

Для определения структурных изменений легочной ткани у детей, больных МВ, проводили рентгенографию органов грудной клетки. Всем больным была проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной полости с помощью компьютерного томографа Discovery 750 HD (GE) [31].

Оценка вентиляционной функции легких проводилась методами спирометрии (54 ребенка в возрасте 4–18 лет) на приборе MasterScreenIOS (E. Jaeger, Германия). При этом определяли легочные объемы (в л): ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; скоростные показатели (л/с): ПСВ – пиковая скорость выдоха, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ – максимальные объемные скорости потока кривой в точках, соответствующих 25, 50, 75% ФЖЕЛ; относительные показатели в процентах: ИТ (индекс Тиффно) как соотношение ОФВ₁/ФЖЭЛ. Сниженный ИТ с большей вероятностью, чем ОФВ₁, указывает на наличие обструктивных вентиляционных нарушений. При этом сравнивали не абсолютные значения указанных показателей, а их процентные отношения к должным величинам [29, 30, 32].

Методом импульсной осциллометрии (ИОС) было обследовано 56 детей в возрасте от 3 лет 7 мес. Анализ параметров осцилляционного сопротивления (kPa/l/s): дыхательного импеданса (Zrs) и его составляющих – резистанса (Rrs) и реактанса (Xrs) при выполнении ИОС – позволяет определять изменения проходимости проксимальных и дистальных отделов респираторного тракта [33]. Чувствительными параметрами, выявляющими раннюю обструкцию дыхательных путей, являются эластическая часть реактанса на 2 Гц (Xrs2) и резонансная частота (Fr), общего дыхательного импеданса (Zrs) и резистанса на 5 Гц (Rrs5). Метод ИОС, применяемый у детей раннего возраста, является альтернативой другим более дорогостоящим и сложным методикам оценки проходимости дыхательных путей [33].

Метод бронхофонографии (БФГ) позволяет отобразить акт дыхания в виде временной кривой акустического шума, возникающего при дыхании, с последующим анализом его частотно-амплитудных характеристик. Графическое отображение бронхофонограммы получило название «паттерна дыхания». При этом регистрация акустических характеристик производится в режиме трехмерной графики – амплитуда (в мВт/Гц), частотный диапазон колебаний (в кГц) и время (в с). По паттерну дыхания можно определить целый ряд функциональных параметров дыхания: количество и амплитуду колебаний в области исследуемых частот, длительность выдоха и вдоха; рассчитать интегральный показатель акустической работы дыхания (в нДж), измеряемой площадью под графической кривой паттерна за интервал времени, а также акустическую мощность дыхания в области тех или иных частот (площадь под графической кривой в определенной частотной области) [32].

БФГ с использованием программ Pattern, Pattern Analyzer, Work была выполнена у 60 наблюдавшихся нами детей в возрасте от 2 мес до 10 лет.

Для характеристики изменений структуры общей емкости легких было проведено исследование функции внешнего дыхания методом бодиплетизмографии (28 детей в возрасте от 5 до 18 лет). С помощью спирометрии нельзя измерить остаточный объем легких и те емкости, в которые он входит: внутри-

грудной объем легких (ВГО) и общая емкость легких (ОЕЛ). Поэтому БФГ является основным методом исследования механики дыхания, дает возможность оценить структуру ОЕЛ с учетом остаточного объема и измерить бронхиальное сопротивление (БС). Под термином “измерение легочных объемов” подразумевают измерение статических легочных объемов: ЖЕЛ, остаточного объема легких (ООЛ) и ОЕЛ.

ООЛ – объем воздуха, который остается в легких по окончании полного выдоха. ОЕЛ – это объем воздуха в легких на высоте полного вдоха. Для выявления изменений ООЛ и ОЕЛ полученные значения показателей сравнивали с рассчитанными по номограмме должными величинами, выражая результат в процентах от должного. Соотношение ООЛ/ОЕЛ в норме не превышает 30%.

Функциональная остаточная емкость (ФОЕ) – объем воздуха в легких и дыхательных путях после спокойного выдоха, представляет собой основной объем, в котором происходит внутриальвеолярное смешивание газов. Она характеризует соотношение эластических сил легких и грудной клетки. БФГ является альтернативным способом определения ФОЕ, и в этом методе измеряется как ВГО – весь объем газа, находящийся в легких после спокойного выдоха, в том числе и не принимающий участия в вентилизации. Увеличение сопротивления дыхательных путей часто связано с уменьшением их диаметра просвета.

Комплекс этих исследований проводился дважды: при поступлении больного в стационар и перед выпиской. Техническая простота и кратковременность БФГ позволили нам провести оценку вентиляционных нарушений у детей от 2 мес до 5 лет. Методом ИОС было определено функциональное состояние бронхов в 69% случаев. Спирометрия была выполнена у 67% детей старше 4 лет. Бодиплетизмография была проведена у 36% детей.

Мониторинг пульса, частоты дыхания, насыщения гемоглобина кислородом и пикфлоуметрия проводились ежедневно. Исследование газового состава артериализированной крови было проведено у всех наблюдавшихся нами детей.

Всем наблюдавшимся больным МВ проводили обязательное комплексное лечение, состоящее из медикаментозного и немедикаментозного компонентов, каждый из которых назначали для контроля симптомов болезни [17, 33].

Все полученные данные обработаны статистически с помощью программы Statistica 6.0 for Windows ("Statsoft"). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Большинство (82,7%) наблюдавшихся нами больных были со смешанной формой МВ и течением средней тяжести (53%). Пациенты, имевшие преимущественные проявления со стороны пищеварительной системы или легких, встречались в 7,5 и 9,8% соответственно. С легким течением МВ было 9% детей, с тяжелым течением – 38% больных. Чаще дети поступали в период обострения заболевания (63%) и

Таблица 1
Показатели спирометрии (в % от должных величин) у детей с муковисцидозом в период ремиссии и обострения

Изученный параметр	Ремиссия (n = 20)	Обострение (n = 26)
ФЖЕЛ	94,7 ± 2,3	75,2 ± 1,8*
ОФВ ₁	104,1 ± 1,4	75,2 ± 1,2*
ИТ	111,8 ± 2,3	97,7 ± 1,6
ПСВ	102,01 ± 1,6	78,7 ± 0,7*
МОС ₂₅ %	103,3 ± 2,8	61,9 ± 2,3*
МОС ₅₀ %	110,9 ± 1,6	61,3 ± 1,4**
МОС ₇₅ %	105,3 ± 0,9	49,08 ± 0,4**

Примечание. Статистически значимые различия (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$) при сравнении показателей при обострении и ремиссии МВ.

в 37% случаев – в период ремиссии, 79 детей поступили повторно.

Проведенные исследования показали, что для периода ремиссии у детей с легким течением МВ характерно отсутствие нарушений бронхиальной проходимости. При среднетяжелом течении МВ лишь у 2 больных были отмечены умеренные нарушения проходимости периферических бронхов. В период ремиссии только у детей с тяжелым течением МВ при традиционной спирометрии можно было выявить нарушения проходимости дыхательных путей.

В период обострения показатели спирометрии у больных МВ отличались от показателей как здоровых детей, так и больных МВ в стадии ремиссии и характеризовались снижением ФЖЕЛ с умеренными нарушениями проходимости бронхов (табл. 1).

После проведенной терапии МВ отмечалась положительная динамика в группе детей с тяжелым течением, однако функция легких у этих детей оставалась нарушенной, несмотря на то что было отмечено статистически значимое увеличение всех скоростных показателей дыхания, эти факты свидетельствуют о положительном клинико-функциональном эффекте проводимой терапии ($p < 0,05$).

При легком и среднетяжелом течении МВ изученные параметры ИОС были в пределах возрастной нормы. При тяжелом течении МВ отмечалось статистически значимое повышение ($p < 0,05$) дыхательного сопротивления, что проявлялось увеличением показателей общего дыхательного импеданса и реактанса на 5 Гц (Rrs5, Xrs5; $p < 0,01$), что указывает на генерализованные нарушения бронхиальной проходимости. Более значимыми для диагностики обструктивного синдрома оказались реактанс на 5 Гц (Xrs5) и общий дыхательный импеданс (Zrs).

Наряду с этим было установлено, что дыхательное сопротивление существенно увеличивалось с нарастанием тяжести течения МВ (табл. 2).

При анализе показателей ИОС в период обостре-

Таблица 2

Изменения показателей импульсной осциллометрии (в кПа/л в секунду) у детей, больных МВ, в зависимости от тяжести течения заболевания

Течение болезни	Fr	Zrs5	R5	R20	X5
Легкое ($n = 7$)	$18,8 \pm 1,5$	$83,9 \pm 14,4$	$81,3 \pm 12,4$	$89,3 \pm 10,6$	$60,9 \pm 9,9^*$
Среднетяжелое ($n = 32$)	$20,9 \pm 0,8$	$99,2 \pm 9,02$	$88,6 \pm 8,5$	$98,07 \pm 8,5$	$75,8 \pm 15,08^*$
	$p <$ при сравнении со здоровыми детьми 1:4				
Тяжелое ($n = 18$)	$18,7 \pm 1,03$	$179,3 \pm 41,9^{**}$	$117,7 \pm 9,3^*$	$115,3 \pm 6,2^*$	$161,3 \pm 17,6^{**}$
	$p <$ при сравнении со здоровыми детьми 2:4, 2:3				
Условно здоровые дети ($n = 80$)	$22,0 \pm 2,1$	$92,9 \pm 3,36$	$99,5 \pm 2,29$	$99,7 \pm 2,43$	$98,6 \pm 2,1$
$p <$ при сравнении со здоровыми детьми 3:4					

Примечание. Статистически значимые различия (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$) при сравнении показателей в зависимости от тяжести течения МВ.

ния было отмечено повышение дыхательного сопротивления. Общий дыхательный импеданс повышался за счет как резистивного, так и реактивного компонентов, что указывает на генерализованную обструкцию дыхательных путей.

После курса комплексной терапии МВ у детей было установлено снижение общего дыхательного импеданса (Zrs ; $p < 0,05$), параметров его резистивного компонента на частотах 5 и 20 Гц, а также снижение его реактивного компонента (Xrs ; $p < 0,05$). При повторном обследовании было отмечено абсолютное одновременное снижение общего дыхательного импеданса (Zrs) в среднем на $5,7 \pm 1,9$ кПа/л в секунду и его резистивного компонента на частоте 5 Гц ($Rrs5$) – на $6,5 \pm 1,7$ кПа/л в секунду. Полученная динамика свидетельствует об обратимости обструкции дыхательных путей у больных МВ и отражает положительный эффект проведенной терапии. Это нашло подтверждение при проведении БФГ у детей младшего возраста.

При легком и среднетяжелом течении при БФГ было выявлено значимое снижение показателей в базовом (ARD_0) и в низкочастотном (ARD_3) диапазонах. Однако в высокочастотном диапазоне (ARD_2) ведущим было увеличение показателя «акустической» работы дыхания (ARD), что является критерием бронхиальной обструкции. Высокие показатели «акустической» работы дыхания были установлены у детей со среднетяжелым течением ($0,1 \pm 0,03$ нДж) и легким течением МВ ($0,1 \pm 0,06$ нДж). При этом в низкочастотном и высокочастотном диапазонах регистрировались более выраженные амплитудные колебания. У детей с тяжелым течением МВ на фоне значимого снижения показателей БФГ в базовом (ARD_0) и низкочастотном (ARD_3) диапазонах показатели в высокочастотном диапазоне оставались в пределах нормальных значений. Это связано с тем, что у больных с тяжелым течением МВ имелись выраженные деформации бронхов, явления мукостаза, обилие гнойной и вязкой мокроты [9, 17, 33]. Пациенты в этом состоянии не могли эффективно проводить дренаж бронхиального дерева и эвакуировать мокроту, что приводило к ее застою в бронхах, образованию «слизистых» пробок и затрудняло проведение и ре-

гистрацию звуковых дыхательных шумов. Этим объясняется неинформативность БФГ у детей с тяжелым течением МВ.

В период клинико-лабораторной ремиссии по данным БФГ были выявлены признаки обструктивных нарушений: увеличение показателя «акустической» работы дыхания в высокочастотном диапазоне (ARD_2 – $p < 0,001$) и соответственно повышение относительного показателя K2. Мы полагаем, что в период клинической ремиссии МВ с помощью БФГ можно выявить скрытые обструктивные нарушения вентиляции легких, которые требуют медикаментозной коррекции. Напротив, при обострении заболевания показатели «акустической» работы дыхания в высокочастотном диапазоне (ARD_2) находились в пределах нормы, отражая выраженные явления мукостаза и «гашение» звуковых феноменов.

После лечения при легком течении МВ показатели БФГ оставались нормальными. Положительная динамика показателей БФГ отмечалась при средней тяжести МВ, что свидетельствовало о купировании бронхообструктивного синдрома. После комплексной терапии у детей этой группы показатели «акустической» работы легких приближались к показателям нормы. Аускультативная картина в легких при этом улучшалась в среднем к 10-му дню терапии (уменьшалась одышка, нормализовалась частота дыхания, хрипы в легких уменьшались или исчезали). При тяжелом течении МВ достоверной динамики показателей БФГ после лечения отмечено не было.

Анализ изменений ОЕЛ показал, что бронхиальное сопротивление нарастало у больных по мере увеличения степени тяжести МВ и становилось существенно повышенным при его тяжелом течении. Показатели ООЛ и ВГО существенно не различались при легком и среднетяжелом течении и увеличивались при тяжелом течении МВ. Также было обнаружено увеличение доли ООЛ с одновременным снижением ЖЕЛ в зависимости от тяжести течения МВ. Этот факт является неблагоприятным критерием прогноза заболевания [34, 35]. Следует отметить, что выявленные при бодиплетизмографии функциональные нарушения дыхания подтверждались при проведении КТ. Так, увеличение ООЛ у больных МВ выше верхней границы нормы указывало на появление

Таблица 3

Динамика показателей бодиплетизмографии: (% от должных величин) у детей с муковисцидозом до и после лечения

Параметры	Легкое течение (n = 5)		Среднетяжелое течение (n = 12)		Тяжелое течение (n = 11)	
	до	после	до	после	до	после
ЖЕЛ	106,6 ± 7,8	110,3 ± 1,8	97,5 ± 3,3	102,5 ± 0,6	70,9 ± 5,7	83,5 ± 0,9*
ВГО	134,2 ± 9,2	116,8 ± 4,3	128,3 ± 9,5	107,07 ± 2,9	159 ± 18,1	151,8 ± 8,3
ООЛ	139,4 ± 23,8	121,5 ± 7,5	155,6 ± 14,5	120,9 ± 7,2	270,5 ± 28,9	193,5 ± 9,3*
ОЕЛ	114,6 ± 5,1	98,6 ± 3,5	112,6 ± 4,9	101,7 ± 4,7	118,9 ± 6,7	114,3 ± 5,2
ООЛ/ОЕЛ	33,8 ± 6,7	32,4 ± 2,3	32,2 ± 2,5	32,06 ± 1,5	54,5 ± 4,6	42,7 ± 5,6
БС	125,2 ± 14,4	112,2 ± 4,4	174,2 ± 10,4	132,5 ± 7,4*	270,3 ± 19,1	187,3 ± 10,1*

Примечание. Статистически значимые различия (* – $p < 0,05$) при сравнении показателей в зависимости от тяжести течения МВ.

феномена «воздушной ловушки», т. е. экспираторное вздутие легочной ткани при обструкции терминальных отделов бронхиального дерева, выявляемого при КТ [31, 36].

Незначительное повышение ООЛ является частым проявлением спонтанного пневмоторакса у таких больных. В этом случае при КТ больных МВ обнаруживались признаки центролобулярной эмфиземы в верхних отделах легких [31, 37].

Уже у детей со средней тяжестью МВ было выявлено, что умеренное повышение бронхиального сопротивления приводит к гиперинфляции легких. Стойкие обструктивные нарушения в сочетании с «неподвижной» (без динамики) гиперинфляцией легких позволяют заподозрить эмфизему легких у больных МВ. Особенно это характерно для детей с тяжелым течением МВ. По данным рентгеновского и КТ исследований, у таких больных отмечались участки гипервоздушности легких [31].

После лечения МВ при бодиплетизмографии было выявлено достоверное повышение ЖЕЛ и снижение ВГО, одновременно величина ОЕЛ имела тенденцию к снижению за счет уменьшения ООЛ и бронхиального сопротивления (БС). Это ассоциировалось с положительной динамикой клинических симптомов у больных после комплексной терапии МВ (табл. 3).

При исследовании газового состава артериализированной крови в целом по группе нормальный газовый состав отмечался у 46% больных МВ. У 14% больных имелась небольшая, у 27% – умеренная и у 13% – значительная гипоксемия. У больных с легким течением МВ показатели оксигенации оставались в пределах нормы. У больных МВ со среднетяжелым течением в 56,7% случаев показатели газового состава крови оставались в пределах нормы, небольшая гипоксемия отмечалась в 21,6%, умеренная – у 16,2% и значительная – у 5,4%. При тяжелом течении МВ в 47,8% случаев гипоксемия выявлено не было. Небольшая гипоксемия отмечалась у 4,3% больных, умеренная – у 26% и значительная – у 21,7%. При этом было установлено, что степень гипоксемии усугубляется с нарастанием тяжести течения МВ.

Проведенные нами инструментальные исследо-

вания показали также, что доминирующим в клинической картине МВ у детей является хронический бронхолегочный процесс, определяющий прогноз у 95% больных. К ранним проявлениям МВ относятся острая и хроническая перибронхиальная инфильтрация воспалительными клетками, результатом которой является обструкция периферических дыхательных путей. Хроническое воспаление неизбежно ведет к повреждению легочных структур. В ответ на воспаление стенки бронхов реагируют утолщением, изменяя геометрию бронхиального дерева [18, 25, 26].

При рентгенографии органов грудной клетки, которая являлась дополнительным средством диагностики МВ у детей, были отмечены ателектазы, участки вздутия легких, деформация легочного рисунка с очаговыми и узелково-кистозными тенями [17, 18].

Следует отметить, что в настоящее время самым достоверным методом выявления патоморфологических изменений легочной ткани является МСКТ, обладающая рядом преимуществ перед традиционными рентгеновскими методами и позволяющая классифицировать значимые структурные изменения в ткани легких и бронхов, степень выраженности которых определяет тяжесть течения МВ у детей [31, 38].

Характерные рентгеноморфологические признаки, отражающие динамику легочного процесса при МВ у детей, зависят от периода заболевания (ремиссия, обострение) и тяжести его течения по данным клинко-лабораторного обследования и генетической составляющей [17].

Легкое течение МВ у детей характеризовалось перибронхиальными изменениями легочной ткани различной степени выраженности, в половине случаев сочетающимися с гиперинфляцией, в том числе по типу мозаичной перфузии. При этом у 30% больных были отмечены небольшие изменения просвета бронхов в виде нарушения их равномерного сужения к периферии, но без явных признаков бронхоэктазии.

При среднетяжелом течении МВ было отмечено нарастание структурных бронхолегочных изменений, преимущественно за счет увеличения перибронхиальной инфильтрации, при которой толщина стенок бронхов в 2 раза превышала диаметр соответствующей

щего сосуда. Были увеличены количество и генерация пораженных бронхов, в 25% случаев отмечалось наличие умеренно выраженных бронхоэктатических изменений и формирование цилиндрических бронхоэктазов. Количество мукоидных пробок в просветах деформированных бронхов, как правило, занимало менее шести бронхолегочных сегментов. В 70% случаев была отмечена картина гиперинфляции, занимающая более пяти бронхолегочных сегментов.

При тяжелом течении МВ у детей при КТ выявлялся весь спектр морфологических изменений, свойственный фенотипической картине болезни. Структурные различия у обследованных нами больных МВ были обусловлены лишь различной степенью выраженности патологических изменений в легких и наличием осложнений. Так, у всех больных МВ были выявлены выраженные бронхоэктатические изменения, когда диаметр просвета бронха превышал диаметр сопутствующей артерии в 3 раза и более. В большинстве случаев преобладали кистовидные и мешотчатые бронхоэктазы, в 10% из них были выявлены сформированные бронхогенные кисты. У всех пациентов была отмечена выраженная перибронхиальная инфильтрация в обоих легочных полях, когда толщина стенки бронха более чем в 2 раза превышала диаметр сопутствующего сосуда. Мукоидные пробки в просветах деформированных бронхов занимали от шести до девяти сегментов. Кроме того, выявлялись одиночные абсцессы, долевы и сегментарные ателектазы. Участки пневмосклероза были определены в 60% случаев. Наибольшая выраженность и большее по совокупности количество патологических структурных изменений у этих больных было выявлено в сегментах верхней доли правого легкого, а также в верхушечных сегментах нижних долей легких. Базальные сегменты легких вовлекались в патологический процесс значительно реже [31, 38].

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что в 80% случаев структурно-функциональное состояние бронхолегочной системы у детей, страдающих МВ, определяет течение и прогноз болезни. Поэтому всестороннее изучение вентиляционной функции легких при МВ является обязательным диагностическим этапом в алгоритме обследования таких больных [5, 17, 38]. Для исследования вентиляционной функции легких у больных МВ в возрасте до 5 лет следует использовать методы бронхофонографии и импульсной осциллометрии с целью диагностики обструктивных нарушений. У больных МВ старше 5 лет рекомендуется комплексное исследование функции внешнего дыхания, включающее обязательное изучение изменений структуры общей емкости легких.

ЛИТЕРАТУРА

- Adam D., Roux-Delrieu J., Luczka E., Bonnomet A., Lesage J., Mérol J.C. et al. Cystic fibrosis airway epithelium remodelling: involvement of inflammation. *J. Pathol.* 2015; 235 (3): 408–19.
- Cystic Fibrosis*. 2-nd ed. / Eds M.E. Hodson, D.M. Geddes. London, 2000.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю. *Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы*. М.; 2005.
- Ciske D.J., Haavisto A., Laxova A., Rock L.Z., Farrell P.M. Genetic counseling and neonatal screening for cystic fibrosis: an assessment of the communication process. *Pediatrics*. 2001; 107 (4): 699–705.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнов И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. *Российский педиатрический журнал*. 2013; 5: 4–14.
- Collawn J.F., Matalon S. CFTR and lung homeostasis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2014; 307 (12): 917–23.
- Yeh H.I., Yeh J.T., Hwang T.C. Modulation of CFTR gating by permeant ions. *J. Gen. Physiol.* 2015; 145 (1): 47–60.
- El Hiani Y., Linsdell P. Conformational changes opening and closing the CFTR chloride channel: insights from cysteine scanning mutagenesis. *Biochem. Cell Biol.* 2014; 92 (6): 481–8.
- Henderson A.G., Ehre C., Button B., Abdullah L.H., Cai L.H., Leigh M.W. et al. Cystic fibrosis airway secretions exhibit mucin hyperconcentration and increased osmotic pressure. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (7): 3047–60.
- Sagel S.D., Kapsner R.K., Osberg I. Induced sputum matrix metalloproteinase-9 correlates with lung function and airway inflammation in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 39 (3): 224–32.
- Laguna T.A., Williams C.B., Brandy K.R., Welchlin-Bradford C., Moen C.E., Reilly C.S., Wendt C.H. Sputum club cell protein concentration is associated with pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014. pii: S1569-1993.
- Lavie M., Shemer O., Sarouk I., Bar Aluma B.E., Dagan A., Efrati O., Vilozni D. Several siblings with Cystic Fibrosis as a risk factor for poor outcome. *Respir. Med.* 2015; 109 (1): 74–8.
- Havermans T., Tack J., Vertommen A., Proesmans M., de Boeck K. Breaking bad news, the diagnosis of cystic fibrosis in childhood. *J. Cyst. Fibros.* 2015. pii: S1569-1993(14)00301-4.
- Kumar S., Tana A., Shankar A. Cystic fibrosis—what are the prospects for a cure? *Eur. J. Intern. Med.* 2014; 25 (9): 803–7.
- Beacham B.L., Deatrick J.A. Children with chronic conditions: perspectives on condition management. *J. Pediatr. Nurs.* 2015; 30 (1): 25–35.
- Bongers B.C., Werkman M.S., Takken T., Hulzebos E.H. Ventilatory response to exercise in adolescents with cystic fibrosis and mild-to-moderate airway obstruction. *Springerplus*. 2014; 3: 696. doi: 10.1186/2193-1801-3-696.
- Горина Ю.В., Симонова О.И., Томилова А.Ю., Рославцева Е.А. Алгоритм посиндромной комплексной терапии при муковисцидозе у детей: современный подход. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (5): 30–8.
- Смирнов И.Е., Соболев С.С., Кучеренко А.Г., Симонова О.И., Кустова О.В., Уртнасан Цэвэгмид. Матриксные металлопротеиназы при хронической бронхолегочной патологии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; 6: 11–4.
- Davies J.C., Ebdon A.M., Orchard C. Recent advances in the management of cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99 (11): 1033–6.
- Bell S.C., De Boeck K., Amaral M.D. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: Promises, progress, pitfalls. *Pharmacol. Ther.* 2015; 145C: 19–34.
- Siekmeier R., Hofmann T., Scheuch G. Inhalation of macrolides: a novel approach to treatment of pulmonary infections. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 839: 13–24.
- Butcher J.L., Nasr S.Z. Direct observation of respiratory treatments in cystic fibrosis: parent-child interactions relate to medical regimen adherence. *J. Pediatr. Psychol.* 2015; 40 (1): 8–17.
- Gaggar A., Li Y., Weathington N. et al. Matrix metalloproteinase-9 dysregulation in lower airway secretions of cystic fibrosis patients. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007; 293 (1): 96–104.
- Cohen-Cymberek M., Kerem E., Ferkol T., Elizur A. Airway inflammation in cystic fibrosis: molecular mechanisms and clinical implications. *Thorax*. 2013; 68 (12): 1157–62.
- Carmody L.A., Zhao J., Schloss P.D., Petrosino J.F., Murray S., Young V.B. et al. Changes in cystic fibrosis airway microbiota at pulmonary exacerbation. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (3): 179–87.
- Moffitt K.L., Martin S.L., Jones A.M., Webb A.K., Cardwell C., Tunney M.M., Elborn J.S. Inflammatory and immunological biomarkers are not related to survival in adults with Cystic Fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (1): 63–8.
- Szczesniak R.D., McPhail G.L., Duan L.L., Macaluso M., Amin R.S., Clancy J.P. A semiparametric approach to estimate rapid lung function decline in cystic fibrosis. *Ann. Epidemiol.* 2013; 23 (12): 771–7.
- Welsh L., Nesci C., Tran H., Tomai M., Ranganathan S. Lung clearance index during hospital admission in school-age children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (6): 687–91.
- Ramsey K.A., Ranganathan S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respirology*. 2014; 19 (6): 792–9.
- Loeve M., Lequin M.H., de Bruijne M., Hartmann I.J., Gerbrands K., van Straten M. et al. Cystic fibrosis: are volumetric ultra-low-dose expiratory CT scans sufficient for monitoring related lung disease? *Radiology*. 2009; 253 (1): 223–9.

31. Тюрин И.Е. *Компьютерная томография органов грудной полости*. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2003.
32. Савельев Б.П., Ширяева И.С. *Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков*. М.: Медицина; 2001.
33. Лукина О.Ф., Симонова О.И., Фастовская А.М., Тарасова О.В., Хан М.А., Серeda Е.В. Импульсная осциллометрия в оценке нарушений дыхания у детей с хроническими заболеваниями легких. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2 (3): 24–8.
34. Raj D., Sharma G.K., Lodha R., Kabra S.K. Correlation between impulse oscillometry and spirometry parameters in Indian patients with cystic fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2014; 11 (3): 139–49.
35. Stevens D., Oades P.J., Williams C.A. Airflow limitation following cardiopulmonary exercise testing and heavy-intensity intermittent exercise in children with cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 2015; 174 (2): 251–7.
36. Grasemann H., Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (2): 148–57.
37. Woestenenk J.W., Stellato R.K., Terheggen-Lagro S.W., van der Ent C.K., Houwen R.H. The relationship between body growth and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2014; 103 (2): 162–7.
38. Ernst C.W., Basten I.A., Ilsen B., Bult N., Van Gompel G., De Wachter E. et al. Pulmonary disease in cystic fibrosis: assessment with chest CT at chest radiography dose levels. *Radiology.* 2014; 273 (2): 597–605.
39. Davies J.C., Ebdon A.M., Orchard C. Recent advances in the management of cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99 (11): 1033–6.
40. Bell S.C., De Boeck K., Amaral M.D. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: Promises, progress, pitfalls. *Pharmacol. Ther.* 2015; 145C: 19–34.
41. Siekmeier R., Hofmann T., Scheuch G. Inhalation of macrolides: a novel approach to treatment of pulmonary infections. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 839: 13–24.
42. Butcher J.L., Nasr S.Z. Direct observation of respiratory treatments in cystic fibrosis: parent-child interactions relate to medical regimen adherence. *J. Pediatr. Psychol.* 2015; 40 (1): 8–17.
43. Gaggari A., Li Y., Weathington N. et al. Matrix metalloproteinase-9 dysregulation in lower airway secretions of cystic fibrosis patients. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007; 293 (1): 96–104.
44. Cohen-Cymbberknoh M., Kerem E., Ferkol T., Elizur A. Airway inflammation in cystic fibrosis: molecular mechanisms and clinical implications. *Thorax.* 2013; 68 (12): 1157–62.
45. Carmody L.A., Zhao J., Schloss P.D., Petrosino J.F., Murray S., Young V.B. et al. Changes in cystic fibrosis airway microbiota at pulmonary exacerbation. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (3): 179–87.
46. Moffitt K.L., Martin S.L., Jones A.M., Webb A.K., Cardwell C., Tunney M.M., Elborn J.S. Inflammatory and immunological biomarkers are not related to survival in adults with Cystic Fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (1): 63–8.
47. Szczesniak R.D., McPhail G.L., Duan L.L., Macaluso M., Amin R.S., Clancy J.P. A semiparametric approach to estimate rapid lung function decline in cystic fibrosis. *Ann. Epidemiol.* 2013; 23 (12): 771–7.
48. Welsh L., Nesci C., Tran H., Tomai M., Ranganathan S. Lung clearance index during hospital admission in school-age children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (6): 687–91.
49. Ramsey K.A., Ranganathan S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respirology.* 2014; 19 (6): 792–9.
50. Loeve M., Lequin M.H., de Bruijne M., Hartmann I.J., Gerbrands K., van Straten M. et al. Cystic fibrosis: are volumetric ultra-low-dose expiratory CT scans sufficient for monitoring related lung disease? *Radiology.* 2009; 253 (1): 223–9.
51. Tyurin I.E. *Computed tomography of the chest cavity*. [Компьютерная томография органов грудной полости]. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2003. (in Russian)
52. Savel'ev B.P., Shiryayeva I.S. *Functional parameters of the respiratory system in children and adolescents* [Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков]. Moscow: Meditsina; 2001 (in Russian)
53. Lukina O.F., Simonova O.I., Fastovskaya A.M., Tarasova O.V., Chan M.A., Sereda E.V. Impulse oscillometry in assessing breathing disorders in children with chronic lung disease. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2010; 2 (3): 24–8. (in Russian)
54. Raj D., Sharma G.K., Lodha R., Kabra S.K. Correlation between impulse oscillometry and spirometry parameters in Indian patients with cystic fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2014; 11 (3): 139–49.
55. Stevens D., Oades P.J., Williams C.A. Airflow limitation following cardiopulmonary exercise testing and heavy-intensity intermittent exercise in children with cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 2015; 174 (2): 251–7.
56. Grasemann H., Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (2): 148–57.
57. Woestenenk J.W., Stellato R.K., Terheggen-Lagro S.W., van der Ent C.K., Houwen R.H. The relationship between body growth and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2014; 103 (2): 162–7.
58. Ernst C.W., Basten I.A., Ilsen B., Bult N., Van Gompel G., De Wachter E. et al. Pulmonary disease in cystic fibrosis: assessment with chest CT at chest radiography dose levels. *Radiology.* 2014; 273 (2): 597–605.

Поступила 28.01.15
Received 28.01.15

Сведения об авторах:

Тарасова Ольга Владимировна, канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной педиатрии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: o.v.tarasova@inbox.ru; **Лукина Ольга Федоровна**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния физиологии дыхания ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: olga.lukina@fccho-moscow.ru; **Кустова Ольга Владимировна**, науч. сотр. отд. компьютерной томографии НИИ педиатрии НЦЗД; **Сорокина Татьяна Евгеньевна**, канд. мед. наук, зав. отд-нием функциональной диагностики НИИ педиатрии НЦЗД; **Симонова Ольга Игоревна**, доктор мед. наук, зав. отд-нием пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии НЦЗД.