

regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2013; 380: 2095–2128.

4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years Lived with Disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012; 380: 2163–2196.

5. Gold LS, Thompson P, Salvi S, et al. Level of asthma control and health care utilization in Asia-Pacific countries. *Respir. Med.* 2014; 108: 271–277.

6. Baiardini I, Braido F, Bonini M, et al. Why do doctors and patients not follow guidelines? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 9: 228–233.

7. Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2014. GINA 2014, www.ginasthma.com

8. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur. Respir. Journal*. 2015; 46 (3): 622–639.

9. Pedersen S. From asthma severity to control: a shift in clinical practice. *Prim. Care Respir. J.* 2010; 19: 3–9.

10. Lucas AEM, Smeenk FWJM, Smeele IJ, et al. Overtreatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study. *Fam. Pract.* 2008; 25: 86–91.

11. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1096–1110.

12. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (2): 131–140.

13. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008; 372: 1107–1119.

14. Papaioannou AI, Kostikas K, Zervas E, et al. Control of asthma in real life: still a valuable goal? *Eur. Resp. Review*. 2015; 24 (136): 361–369.

15. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 545–554.

16. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir. Med.* 2011; 105: 930–938.

17. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, et al. Adherence: the goal to control asthma. *Clin. Chest. Med.* 2012; 33: 405–417.

18. FitzGerald JM, Poureslami I. The need for humanomics in the era of genomics and the challenge of chronic disease management. *Chest*. 2014; 146: 10–12.

19. Zhang H, Gustafsson M, Nestor C, et al. Targeted omics and systems medicine: personalising care. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 785–787.

20. Елисеева Т.И., Балаболкин И.И. Современные технологии контроля бронхиальной астмы у детей (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2015; 7 (2): 168–184.

21. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Prim. Care Respir. J.* 2006; 15 (6): 326–331.

22. Kurczyk M, Dahlen B, Dahlen SE. Which anti-inflammatory drug should we use in asthma? *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121 (12): 455–459.

23. Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *BMJ*. 2014; 349: 5517.

24. Wechsler ME. Getting control of uncontrolled asthma. *Am. J. Med.* 2014; 127 (11): 1049–1059.

© Коллектив авторов, 2016

Е.И. Кондратьева¹, С.А. Красовский^{1,2}, А.Ю. Воронкова¹, А.В. Черняк², В.Д. Шерман¹,
Н.Ю. Каширская¹, Н.И. Капранов¹, Е.Л. Амелина², И.Л. Алимова³, И.К. Ашерова³,
Г.В. Байкова³, Е.В. Бойцова³, В.Ю. Брисин³, Е.А. Васильева³,
Т.Г. Васильева³, Э.В. Водовозова³, И.Н. Гаймоленко³, О.И. Голубцова³,
Ю.В. Горина⁴, М.В. Ерзутова³, Д.М. Иванова³, Н.А. Ильенкова³, Ю.Э. Калинина³,
Ю.А. Кондакова³, Л.Е. Коновалова³, Т.Ю. Корнеева³, В.С. Легнева³, Д.Э. Лягуша³,
Н.Б. Мерзлова³, В.В. Мухачева³, Л.П. Назаренко³, А.Ф. Неретина³, В.С. Никонова¹,
О.Б. Новикова³, О.Н. Одинокова³, Ю.С. Пинегина³, Т.А. Протасова³,
О.Г. Пятёркина³, Н.И. Романенко³, М.Г. Рыбалкина³, Т.И. Сафонова³,
Н.А. Сацук³, Д.Ф. Сергиенко³, В.Н. Сероклинов³, Т.В. Симанова³, О.И. Симонова⁴,
В.В. Смирнова³, И.И. Смирнова³, М.А. Скачкова³, Т.В. Сташкевич³, Е.В. Стежкина³,
М.В. Усачева², Т.А. Филимонова³, В.В. Чукунов³, Л.А. Шабалова¹, В.В. Шагрин³

ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», ²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России», ³Региональные центры муковисцидоза РФ, ⁴Федеральное государственное автономное учреждение «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, РФ

Контактная информация:

Кондратьева Елена Ивановна – д.м.н., проф.,
руководитель научно-консультативного отдела
муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический
научный центр»

Адрес: Россия, 115478, г. Москва,
ул. Москворечье, 1

Тел.: (495) 111-03-03, E-mail: elenafpk@mail.ru

Статья поступила 11.05.16,
принята к печати 15.07.16.

Contact Information:

Kondratieva Elena Ivanovna – MD., prof., Head
of Scientific Advisory Department on Cystic Fibrosis,
Medical Genetic Research Center

Address: Russia, 115478, Moscow,
Moskvorechie str., 1

Tel.: (495) 111-03-03, E-mail: elenafpk@mail.ru

Received on May 11, 2016,
submitted for publication on Jul. 15, 2016.

Цель исследования: изучить функцию легких у детей с муковисцидозом (МВ) при различных фенотипах заболевания по данным национального регистра больных муковисцидозом РФ 2014 г. В исследовании были включены данные детей с МВ в возрасте от 6 до 18 лет, внесенных в национальный регистр 2014 г. Дети составили 1535 человек (70,8%). Анализ частоты встречаемости бактериальной флоры в различные возрастные периоды выявил снижение инфицирования *S. aureus* в монокультуре с возрастом и симметричный рост инфицирования группы с доминированием *P. aeruginosa*, «перекрест» этих двух инфекций отмечен в возрасте 12–16 лет. С 8 лет отмечается рост *B. cepacia* и в подростковый период – *Achromobacter sp.*, у последних отмечена самая низкая функция легких. Хроническое инфицирование *P. aeruginosa* как в монокультуре, так и в сочетании с другими возбудителями в детском возрасте встречается в 2 раза реже, чем у взрослых. При этом интермиттирующий высеv *P. aeruginosa* встречается в 2 раза чаще в детском возрасте. Функция легких была выше у детей в общей группе, чем у взрослых (83,2±23,7% для ОФВ₁ против 61,1±27,1% у взрослых, $p<0,0001$). У детей с низким нутритивным статусом (перцентиль ИМТ<25 кг/м²) функция внешнего дыхания (ФВД) была достоверно ниже по сравнению с остальными детьми. Корреляционный анализ показал, что существует достоверная прямая корреляционная связь между нутритивным статусом (ИМТ) и респираторной функцией (ОФВ₁) у детей ($r=0,315$; $p<0,001$). В группе детей, страдающих муковисцидозозависимым сахарным диабетом (МЗСД), было выявлено достоверное снижение показателей ФВД по сравнению с детьми без МЗСД (61,7±26,5% для ОФВ₁ против 83,1±22,1% в группе без диабета, $p<0,005$), такая же зависимость была и при наличии пневмоторакса. Не получено влияния цирроза печени, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, электролитных нарушений (синдром псевдо-Барттера), полипоза носа, наличия мекониального илеуса в анамнезе на параметры ФВД. Таким образом, на функцию легких детей и подростков больных МВ негативно влияют нарушение углеводного обмена, снижение ИМТ, характер микрофлоры респираторного тракта (грамотрицательная флора), наличие пневмоторакса, возраст больного.

Ключевые слова: муковисцидоз, функция внешнего дыхания, микробиологический диагноз, нутритивный статус, осложнения, дети и подростки.

E.I. Kondratieva¹, S.A. Krasovskiy^{1,2}, A.Y. Voronkova¹, A.V. Chernyak², V.D. Sherman¹,
N.Y. Kashirskaya¹, N.I. Kapranov¹, E.L. Amelina², I.L. Alimova³, I.K. Asherova³,
G.V. Baykova³, E.V. Boytsova³, V.Y. Brisin³, E.A. Vasilieva³, T.G. Vasilieva³,
E.V. Vodovozova³, I.N. Gaymolenko³, O.I. Golubtsova³, Y.V. Gorinova⁴, M.V. Erzutova³,
D.M. Ivanova³, N.A. Ilenkova³, Y.E. Kalinina³, Y.A. Kondakova³, L.E. Konovalova³,
T.Y. Korneeva³, V.S. Ledneva³, D.E. Lyagusha³, N.B. Merzlova³, V.V. Muhacheva³,
L.P. Nazarenko³, A.F. Neretina³, V.S. Nikonova¹, O.B. Novikova³, O.N. Odinokova³,
Y.S. Pinegina³, T.A. Protasova³, O.G. Pyaterkina³, N.I. Romanenko³, M.G. Rybalkina³,
T.I. Safonova³, N.A. Satsuk³, D.F. Sergienko³, V.N. Seroklinov³, T.V. Simanova³,
O.I. Simonova⁴, V.V. Smirnova³, I.I. Smirnova³, M.A. Skachkova³, T.V. Stashkevich³,
E.V. Stezhkina³, M.V. Usacheva², T.A. Filimonova³, V.V. Chikunov³,
L.A. Shabalova¹, V.V. Shadrina³

LUNG FUNCTION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

¹Medical Genetic Research Center; ²Scientific Research Institute of Pulmonology, Federal Biomedical Agency of Russia; ³Mucoviscidosis Regional Centers of the Russian Federation; ⁴Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia

Objective of the research – to study lung function in children with cystic fibrosis (CF) with various disease phenotypes according to the national register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation in 2014. The study included data of 2014 National Register about children with CF aged 6 to 18 years. Children amount was 1535 (70,8%). Analysis of bacterial flora occurrence frequency in different ages showed a reduction in *S. aureus* infection in monoculture with aging, and symmetrical growth of *P. aeruginosa* dominated infection, crossing in 12–16 years. *B. cepacia* grows from 8 years age, *Achromobacter sp.* – in adolescence, the latter is accompanied by the lowest lung function. Chronic infection with *P. aeruginosa* in monoculture or in combination with other agents in children occurs 2 times less frequently than in adults. At the same time, intermittent sowing of *P. aeruginosa* occurs in 2 times more often in childhood. Lung function was higher in general group

of children than in adults ($83,2 \pm 23,7\%$ for FEV1 vs $61,1 \pm 27,1\%$ in adults, $p < 0,0001$). In children with low nutritional status (BMI percentile $< 25 \text{ kg/m}^2$) external respiration function (ERF) was significantly lower compared to other children. Correlation analysis showed that there is a significant positive correlation between nutritional status (BMI) and respiratory function (FEV1) in children ($r = 0,315$; $p < 0,001$). In the group of children with a mucoviscidosis-dependent diabetes mellitus (MDDM) was a significant decline in respiratory function compared to children without MDDM ($61,7 \pm 26,5\%$ for FEV1 vs $83,1 \pm 22,1\%$ in the group without diabetes, $p < 0,005$), the same correlation was with pneumothorax. Cirrhosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, electrolyte abnormalities (pseudo-Bartter's syndrome), nasal polyposis, the presence of meconium ileus in the history had no influence on FEV parameters. Thus, glucose dysregulation, decline in BMI, respiratory tract flora nature (Gram-negative flora), pneumothorax and patient's age adversely affect on lung function of children and adolescents with CF.

Keywords: cystic fibrosis, external respiration function, microbiological diagnosis, nutritional status, complications, children and adolescents.

Муковисцидоз (МВ) – самое распространенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (*CFTR* — *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), расположенного на длинном плече хромосомы 7, передается по аутосомно-рецессивному типу при наследовании двух мутантных аллелей. Следствием мутации гена *CFTR* является нарушение синтеза, структуры и функции белка – трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза, в результате чего хлорные каналы становятся патологически непроницаемыми для ионов хлора при гиперабсорбции натрия и одновременном поступлении в клетку воды, что вызывает дегидратацию апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости слизи [1].

МВ является мультисистемным заболеванием, поражающим дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу, слюнные, потовые железы, репродуктивную систему. При этом патология дыхательных путей является главной причиной осложнений и летальности (более чем в 90% случаев) при МВ. Поражение бронхолегочной системы вследствие накопления вязкого инфицированного секрета, вызывающего обструкцию и выраженную воспалительную реакцию ведет к повреждению дыхательных путей и неуклонному ухудшению функции легких и, в конечном итоге, к дыхательной недостаточности. Рецидивирующие респираторные эпизоды (бронхиты, пневмонии, бронхоолиты), как правило, заканчиваются формированием порочного круга, включающего увеличение вязкости мокроты, обструкцию дыхательных путей, инфекцию и частые воспаления [2].

В настоящее время продолжительность жизни пациентов с МВ увеличивается в связи с разработкой новых методов терапии и их совершенствованием [3]. При прогнозировании 5-летней выживаемости при МВ учитываются показатели функции внешнего дыхания (ФВД), сохранность панкреатической функции, нутритивный статус, микробный пейзаж, наличие сахарного диабета, частота обострений в течение года. Взросление больного МВ сопровождается

снижением респираторной функции, сменой микрофлоры дыхательных путей на более агрессивную, нарастанием частоты осложнений со стороны органов дыхания и пищеварения [4]. Недостаточность питания и задержка роста, как правило, наблюдаются у детей и взрослых с МВ и являются индикатором плохого прогноза [5]. Показатели функции легких – один из главных прогностических факторов выживаемости. В связи с этим факторы риска снижения функции легких больных МВ требуют изучения и оценки, особенно в детском возрасте.

Цель исследования: изучить функцию легких у детей с МВ при различных фенотипах заболевания по данным национального регистра больных муковисцидозом РФ 2014 г.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены данные детей в возрасте от 6 до 18 лет, внесенных в национальный регистр 2014 г. Всего в Регистр 2014 г. включены данные 2131 больного: 1847 пациентов, представляющих 30 регионов с центрами муковисцидоза, и 284 пациента из 44 регионов России, в которых центры муковисцидоза не представлены, или данные из них представлены частично. Формат регистра соответствует Европейскому регистру (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry) [6]. Возраст больных колебался от 0,1 до 65 лет. Средний возраст в 2014 г. составил $12,8 \pm 9,7$ лет, медиана возраста – 10,2 (15,2) года. Дети составили 1535 человек (70,8%). Дети до 6 лет составили 718 (376 мальчиков и 342 девочки), в группе детей от 6 до 12 лет было 486 больных (237 мальчиков и 249 девочек), в группу подростков от 12 до 18 лет вошли 331 человек (177 мальчиков и 154 девочек). Среди больных преобладали лица мужского пола, доля которых составила 52,8%. Смена микробного пейзажа дыхательного тракта изучалась в следующих возрастных группах: дети до 4 лет, с 4 до 8 лет, с 8 до 12 лет, с 12 до 16 лет, с 16 до 20 лет и в группе взрослых (рис. 1). Анализ функции легких проведен в группе детей в возрасте от 6 до 18 лет (817 человек) с учетом их способности провести исследование функции легких (спирометрию). В этой группе оценка

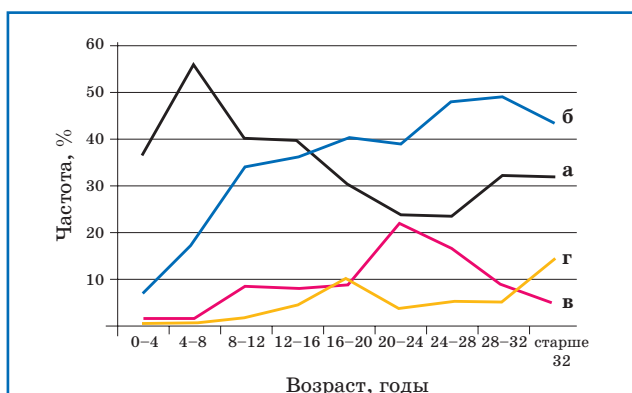


Рис. 1. Характеристика бактериальной микрофлоры дыхательного тракта в различные возрастные периоды. а – *S. aureus*, б – *P. aeruginosa*, в – *B. cepacia*, г – *Achromobacter spp.*

функции внешнего дыхания (ФВД) была проведена у 571 человек (68,8% от всех детей этого возраста). Для данной группы проводили изучение влияния различных фенотипов заболевания на функцию легких.

Для более детальной и объективной оценки возрастных изменений больные были разделены на группы с учетом микробиологического диагноза. Пациенты были объединены по группам следующим образом: *S. aureus* в монокультуре, *P. aeruginosa* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* и/или с *S. maltophilia*, *Achromobacter spp.* в монокультуре и в сочетании с *S. aureus* и/или с *P. aeruginosa* и/или с *S. maltophilia*, *B. cepacia complex* в монокультуре или в микст-инфицировании с другой флорой.

Анализировали состояние функции легких по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁). Исследования проводили в соответствии с критериями ERS/ATS в группе детей, способных сделать дыхательный маневр при проведении спирометрии. Во всех возрастных группах определяли микробный пейзаж, нутритивный статус (расчет индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), осложнения течения МВ (муковисцидоззависимый сахарный диабет (МЗСД), цирроз печени, назальные полипы, кровохарканье и легочные кровотечения, эпизоды пневмоторакса, состояние нутритивного статуса).

Нутритивный статус больных МВ оценивали с помощью ИМТ по Quetelet (масса (кг)/рост (м)²) [7]. При оценке нутритивного статуса детей (ИМТ) использовали систему перцентилей. Разграничивают 3 зоны, которые соответствуют интервалам до 25-го перцентиля, 25–75-й перцентиль и выше 75-го перцентиля. Диапазон до 25-го перцентиля включительно относится к зоне «низких» значений. Зоне «высоких» значений соответствуют результаты, относящиеся к диапазону от 76-го до 100-го перцентиля включительно. За нормальные величины приняты значения в интервале от 26-го до 75-го перцентиля. Целевым значением для детей и подростков с МВ являются показатели, соответствующие нормальным цифрам для здоровых детей того же пола и возраста – 50-й перцентиль [8]. Для оценки показателей роста и веса детей ранне-

го возраста (до 2 лет) использовали массо-ростовой индекс (МРИ) (фактическая масса/идеальная масса по росту и полу · 100%) [9].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). Статистическую обработку проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Применяли линейный корреляционный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ частоты встречаемости бактериальной флоры в различные возрастные периоды выявил следующие особенности (рис. 1). Наибольшая частота инфицирования *S. aureus* отмечалась в возрастной группе 4–8 лет, где она составила 65,5%. Отмечены снижение инфицирования *S. aureus* в монокультуре с возрастом и симметричный рост группы детей с доминированием *P. aeruginosa*, «перекрест» этих двух инфекций отмечен в возрасте 12–16 лет. С 8 лет отмечается рост *B. cepacia* и в подростковом периоде – *Achromobacter spp.*

В табл. 1 представлена структура различной бактериальной флоры в дыхательном тракте детей и взрослых. Из табл. 1 видно, что хроническое инфицирование *P. aeruginosa*, как в монокультуре, так и в сочетании с другими возбудителями, в детском возрасте встречается в 2 раза реже, чем у взрослых. Аналогичная ситуация обстоит с *Achromobacter spp.*, *B. cepacia complex* и нетуберкулезным микобактериозом. При этом интермиттирующий высев *P. aeruginosa* встречается в 2 раза чаще в детском возрасте (табл. 1).

Оценка функции легких у детей, способных к дыхательному маневру при проведении спирометрии, показала следующие результаты. Функция легких была выше у детей в общей группе, чем у взрослых (табл. 2).

В дальнейшем исследовали функцию легких при различных клинических фенотипах. В первую очередь, была проведена оценка влияния типа бактериального патогена – возбудителя хронического микробно-воспалительного процесса в дыхательном тракте на состояние легочной функции в группе детей от 6 до 18 лет (табл. 3). Были зарегистрированы различия в показателях спирометрии для детей: между группой *S. aureus* в монокультуре и *P. aeruginosa* в микст-инфицировании ($p < 0,001$), группой *S. aureus* в монокультуре и *Achromobacter spp.* в микст-инфицировании ($p < 0,001$), группой *S. aureus* в монокультуре и *B. cepacia* в микст-инфицировании ($p = 0,009$ для ОФВ₁, $p > 0,05$ для ФЖЕЛ), между группой *P. aeruginosa* в микст-инфицировании и *Achromobacter spp.* в микст-инфицировании ($p < 0,001$). Наиболее низкие показатели функции дыхания были зарегистри-

Таблица 1

Структура микрофлоры респираторного тракта у детей и взрослых больных МВ

Флора	Все	Дети	Взрослые	p
<i>S. aureus</i> всего, %	54,5	56,1	50,4	0,021
<i>S. aureus</i> , в монокультуре, %	35,3	39,1	25,9	<0,001
<i>P. aeruginosa</i> (хроническое инфицирование), %	32,1	24	52,4	<0,001
<i>P. aeruginosa</i> (хроническое инфицирование) в монокультуре, %	14,9	10	27,4	<0,001
<i>P. aeruginosa</i> (интермиттирующий высев), %	14,1	16,6	7,8	<0,001
<i>B. ceracia complex</i> , всего, %	7,3	4,4	14,8	<0,001
<i>B. ceracia complex</i> , в монокультуре, %	4,1	3,1	6,6	<0,001
<i>S. maltophilia</i> , всего, %	3,3	3	3,9	0,327
<i>S. maltophilia</i> , в монокультуре, %	0,2	0,2	0	0,28
НПГОФ (включая <i>Achromobacter spp.</i>), %	11,8	9,7	13,3	0,080
<i>Achromobacter spp.</i> , всего, %	3,4	2	7	<0,001
<i>Achromobacter spp.</i> , в монокультуре, %	0,8	0,3	2	<0,001
Нетуберкулезный микобактериоз, %	0,7	0,2	2	0,004

НПГОФ – непсевдомонадная грамотрицательная флора.

Таблица 2

 Сравнительная характеристика данных ОФВ₁ и ФЖЕЛ в группе детей по сравнению с данными взрослых пациентов с МВ

Группа/количество		Среднее±SD, % долж.		Медиана (IQR), % долж.	
		ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ
Дети	571	83,2±23,7	89,7±24,6	84,9 (27,8)	90,5 (26,4)
Взрослые	439	61,1±27,1*	75,8±24,3*	59,8 (41,5)	75,8 (33,0)

Здесь и в табл. 3 и 5: SD – среднееквадратическое отклонение, IQR – интерквартильный размах; *p<0,0001 – при сравнении с группой детей.

рованы при *Achromobacter spp.*, в монокультуре или в сочетании с любой флорой, отличной от *B. ceracia*. Для РФ подобные данные получены впервые (табл. 3).

Доказано, что нутритивный статус и состояние ФВД взаимозависимы, поэтому снижение темпов роста или потеря массы тела являются индикатором неблагоприятия при этом заболевании [10]. Главными факторами, определяющими снижение массы тела, являются хроническая панкреатическая недостаточность и повышенные энергетические потребности у больных МВ. Отрицательный энергетический баланс у

больных МВ возникает, если поступающая в организм пища не покрывает дополнительные энергетические затраты, связанные с обострением хронического микробно-воспалительного процесса в легких. Массо-ростовые показатели, нутритивный статус и параметры ФВД считаются самыми чувствительными критериями клинического состояния при МВ [11].

Показатели нутритивного статуса среди детей РФ составили: медиана (интерквартильный размах – IQR) перцентиле массы тела – 28,2 (46,5), роста – 28,7 (53,5), ИМТ – 31,6 (51). Среди детей от 2 до 18 лет медиана перцентиле

Таблица 3

 Зависимость показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ от микробиологического профиля респираторного тракта у детей от 6 до 18 лет больных МВ

Микробиологический профиль	Среднее±SD, % долж.		Медиана (IQR), % долж.	
	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ
<i>S. aureus</i> в монокультуре	88,2±22	93,8±23,1	90,8 (24)	94,4 (23,6)
<i>P. aeruginosa</i> в монокультуре или в сочетании с <i>S. aureus</i> и/или <i>S. maltophilia</i>	79,8±22,4**	86,1±22,4**	81,9 (27,2)	88,0 (25,7)
<i>Achromobacter spp.</i> в монокультуре или в сочетании с любой флорой, отличной от <i>B. ceracia</i>	55,9±22,9**#	66,8±22,1**#	52,5 (37,4)	68,3 (34,9)
<i>B. ceracia</i> в монокультуре или в микст-инфицировании с другой флорой.	78,9±22,4*	90,2±23,8	82,2 (22,4)	92,8 (26,3)

**p<0,001 – при сравнении с группой *S. aureus* в монокультуре; *p<0,01 – при сравнении с группой *S. aureus* в монокультуре; #p<0,001 – при сравнении с группой *P. aeruginosa* в микст-инфицировании.

Таблица 4

Показатели ФВД в зависимости от перцентильного ряда ИМТ у детей больных МВ

Группа перцентильного ряда	ИМТ			ОФВ ₁ , % долж.	ФЖЕЛ, % долж.
	перцентиль	z-критерий	кг/м ²		
75–100 ИМТ	88,3±7,7	1,34±0,54	20,1±3	94,2±16,5*	99,7±18,5*
25–75 ИМТ	45,1±13,8	-0,13±0,36	17,2±2	87,8±19,9*#	94,2±19,7*
50–75 ИМТ	60,4±6,9	0,27±0,18	18,1±2,1	89,5±16,7	95,2±18,1
25–50 ИМТ	35,8±7,1	-0,37±0,19	16,7±1,8	86,8±21,2	93,6±20,7
0–25 ИМТ	8,4±7,6	-1,76±0,91	14,8±1,6	77,4±23,3	84,1±24,8

Данные представлены как среднее ± среднее квадратическое отклонение (SD), *p<0,0001 – при сравнении с группой детей с низким нутритивным статусом (перцентиль ИМТ<25); #p<0,005 – при сравнении с группой детей с высоким ИМТ (перцентиль ИМТ>75).

Таблица 5

Сравнительная характеристика данных ОФВ₁ и ФЖЕЛ в группе детей с МЗСД по сравнению с данными детей без МЗСД

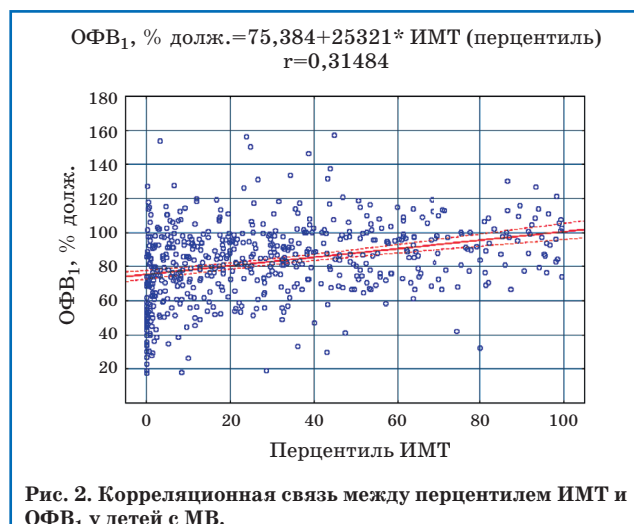
Группы пациентов	n	Среднее±SD, % долж.		Медиана (IQR), % долж.	
		ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ
Дети без диабета	394М/378Ж	83,1±22,1	89,8±23	84,9 (28)	90,53 (26,4)
Дети с диабетом	11М/18Ж	61,7±26,5*	73,1±27,6*	56,1 (46,1)	75,22 (50,3)

М – мужской пол; Ж – женский пол; *p<0,005 – при сравнении с группой детей без диабета.

ИМТ составила 31,6 (51): для мальчиков – 35,9 (49,6), для девочек – 28,0 (52,1). Перцентиль ИМТ <25 наблюдался в 43% случаев: у мальчиков – в 39,5%, у девочек – в 46,7%. При анализе зависимости нутритивного статуса детей с МВ и показателей ФВД было выявлено, что у детей с ИМТ ниже 25-го перцентильного ряда ФВД была достоверно ниже по сравнению с остальными детьми (табл. 4).

При повышении ИМТ увеличиваются ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Проведенный анализ показал, что существует достоверная сильная корреляционная связь между нутритивным статусом (ИМТ) и респираторной функцией (ОФВ₁), как у детей (r=0,315; p<0,001) (рис. 2), так и у взрослых (r=0,408; p<0,001).

Некоторыми авторами отмечено, что у людей с МЗСД показатели функции легких снижены



[12]. В группе детей, страдающих МЗСД, было выявлено достоверное снижение показателей ФВД по сравнению с детьми без МЗСД (табл. 5).

Пневмоторакс – частое осложнение у подростков и взрослых с МВ [13]. Спонтанные пневмотораксы у детей младшего возраста встречаются редко, с возрастом вероятность их возникновения возрастает. Основной причиной пневмоторакса является разрыв субплевральной буллы. Среди детей изучаемой группы в 2014 г. пневмоторакс, потребовавший дренирования плевральной полости, отмечался в 3 случаях. В данной группе детей отмечены крайне низкие показатели ОФВ₁ (29,4±9,0 против 82,7±22,3% в группе без пневмоторакса) и ФЖЕЛ (29,9±6,9 против 89,5±23,1% в группе без пневмоторакса).

При анализе влияния цирроза печени на состояние функции респираторного тракта статистически достоверной разницы в показателях ФВД не было выявлено. Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) имели в изучаемой группе 15 детей в возрасте от 6 до 18 лет, что составило 1,8%. Статистически достоверной разницы в показателях ОФВ₁ и ФЖЕЛ выявлено не было. Также не было выявлено взаимосвязи респираторной функции у детей с электролитными нарушениями (синдром псевдо-Барттера), с наличием полипоза носа или мекониевого илеуса в анамнезе.

Обсуждение

Анализ состояния функции легких у детей РФ проведен впервые с учетом различных фенотипов заболевания на основании данных регистра 2014 г., в который впервые были вклю-

чены сведения о пациентах из 74 регионов-субъектов Российской Федерации, в т.ч. из 30 регионов, предоставивших сведения обо всех больных (детях и взрослых). Была выявлена зависимость состояния параметров функции респираторного тракта по показателям ФВД от микробиологического диагноза и установлены возрастные особенности микробного пейзажа. Было показано, что функция легких больных МВ в общей группе составила $73,2 \pm 26,8\%$ для ОФВ₁ и $83,3 \pm 24,6\%$ для ФЖЕЛ и была выше у детей (ОФВ₁ $82,46 \pm 22,5\%$, ФЖЕЛ $89,3 \pm 23,4\%$), чем у взрослых (ОФВ₁ $60,3 \pm 26,8\%$ и ФЖЕЛ $74,9 \pm 23,94\%$). Функция легких снижается в подростковый период одновременно со сменой микрофлоры дыхательных путей, когда на смену грамположительной флоре приходит грамотрицательная. Наибольший интерес представляют данные об увеличении частоты *Achromobacter spp.* и *V. serasia* с возрастом пациентов, что связано с госпитализацией в лечебные учреждения, где отсутствовали необходимые мероприятия по разделению пациентов по микрофлоре [14]. Самые низкие показатели функции дыхания были зарегистрированы при *Achromobacter spp.* и *V. serasia* в монокультуре или в сочетании с любой флорой. Все это диктует необходимость эрадикации данных возбудителей с помощью агрессивной антибактериальной терапии и организации микробиологического мониторинга, аналогично общепринятой тактике при сине-гнойной инфекции. Организация госпитализации больных МВ в боксированные палаты должна стать основой профилактики инфекции в стационарах. На амбулаторном этапе необходимо разделение пациентов для приема с учетом микрофлоры дыхательного тракта.

Исследование показало, что ФЖЕЛ и ОФВ₁

были достоверно ниже в группах детей с диабетом, пневмотораксом, у детей с низкими показателями нутритивного статуса. Установлена корреляционная связь между ИМТ и ОФВ₁ у детей ($R=+0,230$, $p=0,000$) и взрослых ($+0,374$, $p=0,000$), более выраженная у взрослых. В связи с этим необходимо более активно использовать возможности энтерального питания для терапии пациентов с МВ в виде раннего назначения высококалорийного питания, агрессивной нутритивной поддержки при необходимости (ночная гипералиментация, назогастральное зондирование, строгое соблюдение показаний к постановке гастростомы). Организация ранней диагностики нарушений углеводного обмена является актуальной для данного контингента больных согласно европейским консенсусам [15].

Функция легких не зависела от следующих фенотипов МВ: цирроза печени, мекониевого илеуса в анамнезе, электролитных нарушений, наличия АБЛА, полипоза носа, задержки роста у детей и взрослых.

Заключение

На функцию легких детей больных МВ влияют нарушение углеводного обмена, снижение ИМТ, характер микрофлоры респираторного тракта (грамотрицательная флора), наличие бронхолегочных осложнений, возраст больного. Это диктует необходимость проводить превентивную терапию, направленную профилактику этих клинических проявлений и осложнений, мониторинг микробного пейзажа респираторного тракта, использование агрессивной антибактериальной терапии при присоединении грамотрицательной флоры, профилактику перекрестного инфицирования больных МВ.

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: ИД «Медпрактика-М», 2014: 1–3.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Методические рекомендации. 4-е изд. М., 2011: 12.
- Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J. Pediatr.* 2005; 146: 681–687.
- Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., Никонова В.С., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Самойленко В.А., Шерман В.Д., Капранов Н.И., Усачева М.В., Науменко Ж.К., Горинова Ю.В., Чучалин А.Г. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2013; 2: 27–32.
- Кондратьева Е.И. Энтеральное питание при муковисцидозе. *Вопросы детской диетологии.* 2015; 13 (2): 22–34.
- <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro> (дата обращения: 09.05.2016)
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): 23–42.
- <http://www.who.int/childgrowth/software/en/> и <http://www.who.int/growthref/tools/en/> (дата обращения: 09.05.2016)
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Методические рекомендации. 4-е изд. М., 2011: 38–39.
- Кондратьева Г.А., Мозжухина Л.И., Кузина Е.Н. Опыт применения продуктов клинического питания с целью коррекции нутритивного статуса у детей, больных муковисцидозом. *Лечащий врач.* 2011; 2: 105–107.
- Самойленко В.А., Бабаджанова Г.Ю., Нагорный А.Б., Красовский С.А., Чикина С.Ю. Генетические маркеры нарушений углеводного обмена у взрослых больных муковисцидозом и влияние данных нарушений на течение муковисцидоза. *Вестник современной клинической медицины.* 2014; 7 (3): 24–31.
- Авдеев С.Н., Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Интенсивная терапия при муковисцидозе у взрослых. *Пульмонология.* 2001; 3: 87–99.
- Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К., Гембицкая Т.Е., Гинтер Е.К., Ильенкова Н.А., Каримова И.П., Красовский С.А., Мерзлова Н.Б., Назаренко Л.П., Намазова-Баранова Л.С., Неретина А.Ф., Никонова В.С., Орлов А.В., Постников С.С., Протасова Т.А., Семейкин С.Ю., Сергиенко Д.Ф., Симонова О.И., Успенская И.Д., Шабалова Л.А., Шерман В.Д. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе». *Педиатрия.* 2016; 7 (1): 80–97.
- Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group. Management of Cystic Fibrosis Related Diabetes Mellitus. London. Cystic Fibrosis Trust, June 2004.