

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-004-053.2-07

Быстрова С.Г.^{1,2}, Симонова О.И.^{1,2}, Кустова О.В.¹, Ахмедова Э.Э.¹, Лазарева А.В.¹

Изменения внешнего дыхания у больных муковисцидозом при различных инфекционных патогенах и структурных повреждениях лёгких

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Введение. Прогрессирование лёгочной недостаточности у больных муковисцидозом (МВ) ассоциируется с выраженностью структурных повреждениями лёгких и их хроническим инфицированием различными патогенами (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter* spp. и др.). Для мониторинга состояния бронхолёгочной системы больных МВ используются функциональные методы — спирометрия (СПМ), бодиплетизмография (БПГ) и структурные методы — компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), а также анализ микробиоты дыхательных путей. Однако данных об изменениях внешнего дыхания у больных МВ при различном составе инфекционных патогенов и выраженности структурных поражений лёгких недостаточно.

Цель: определить изменения внешнего дыхания у больных МВ при различных инфекционных патогенах и структурных повреждениях лёгких.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы 77 больных МВ в возрасте 8,0–17,9 года. Включены сведения о генотипе, индексе массы тела, данные СПМ, БПГ и КТ ОГК (по шкале Броди), составе микробиоты больных МВ, а также данные об изменениях газового состава капиллярной крови у 56 больных.

Результаты. Установлены значимые корреляции между показателями функциональных респираторных тестов и структурными изменениями лёгких больных МВ. Показана тенденция к ухудшению функциональных показателей и структурных изменений лёгких с возрастом на фоне инфицирования нижних дыхательных путей патогенами, из которых более значимое негативное влияние оказывали мукоидные виды *P. aeruginosa* и, особенно, *Achromobacter* spp., с которым были ассоциированы худшие показатели функционального состояния лёгких у больных МВ.

Заключение. Больным МВ для комплексной оценки изменений внешнего дыхания необходимо проведение СПМ, БПГ и КТ ОГК, а также анализ состава микробиоты нижних дыхательных путей в связи с непрерывным влиянием её патогенов на структуру и функциональные свойства лёгких.

Ключевые слова: муковисцидоз; дети; спирометрия; бодиплетизмография; компьютерная томография лёгких; шкала Броди; респираторная микробиота; *Pseudomonas aeruginosa*; *Achromobacter* spp.

Для цитирования: Быстрова С.Г., Симонова О.И., Кустова О.В., Ахмедова Э.Э., Лазарева А.В. Изменения внешнего дыхания у больных муковисцидозом при различных инфекционных патогенах и структурных повреждениях лёгких. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(1): 14–21. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-1-14-21>

Для корреспонденции: Быстрова Серафима Григорьевна, лаборант, лаб. редких наследственных болезней детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, аспирант каф. педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), cerafima.bystrova@yandex

Участие авторов: Быстрова С.Г., Симонова О.И. — концепция и дизайн исследования; Быстрова С.Г., Кустова О.В., Ахмедова Э.Э. — сбор и обработка материала; Быстрова С.Г. — статистическая обработка материала; Быстрова С.Г., Лазарева А.В. — написание текста; Симонова О.И. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.12.2022
Принята к печати 17.01.2023
Опубликована 28.02.2023

Serafima G. Bystrova^{1,2}, Olga I. Simonova^{1,2}, Olga V. Kustova¹, Elina E. Akhmedova¹, Anna V. Lazareva¹

Changes in external respiration in patients with cystic fibrosis with various infectious pathogens and structural damage to the lungs

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119296, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

The progression of lung failure in children with cystic fibrosis (CF) is associated with chronic lung infection (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter* spp., etc.). Functional pulmonary tests (PFTs), spirometry and body plethysmography, computed tomography (CT) of the lungs and analysis of the lung microbiota are used for monitoring of lung condition

of CF patients. Several studies have been devoted to assessing the correlation of structural changes in CT and pulmonary function tests (PFT), but at the moment there is not enough data on the relationship of these indicators and their differences depending on the respiratory microbiota in CF children in the Russian population.

Materials and methods. Data was collected for CF 8–17.9 years children patients. We retrospectively analyzed genotype, body mass index, results of PFTs and CT scan of the chest (score by the Brody scale), deep throat cultures in all patients, and the capillary blood gas — in 56 children.

Results. Significant correlations between functional tests and structural changes in the lungs were found. A trend towards impairment of PFTs and CT scores with age due to infectious pathogens was shown, and the most significant negative impact was exerted by the mucoid species *Pseudomonas aeruginosa* and, especially, *Achromobacter spp.* The last one was associated with the worst lung parameters in CF children.

Conclusion. Spirometry, body plethysmography, and CT of the lungs are necessary for a comprehensive assessment of the lung condition, and a study of the lung microbiome due to its influence on structural and function changes in patients with CF.

Keywords: children; cystic fibrosis; spirometry; body plethysmography; computed tomography of the lungs; Brody scale; lung microbiome; *Pseudomonas aeruginosa*; *Achromobacter spp.*

For citation: Bystrova S.G., Simonova O.I., Kustova O.V., Akhmedova E.E., Lazareva A.V. Changes in external respiration in patients with cystic fibrosis with various infectious pathogens and structural damage to the lungs. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(1): 14–21. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-1-14-21>

For correspondence: *Serafima G. Bystrova*, PhD student in the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, N.F. Filatov Clinical Institute for Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), cerafima.bystrova@yandex.ru

Contribution: Bystrova S.G., Simonova O.I. — research concept and design of the study; Bystrova S.G., Kustova O.V., Akhmedova E.E. — collection and processing of material; Bystrova S.G. — statistical processing; Bystrova S.G., Lazareva A.V. — writing the text; Simonova O.I. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Bystrova S.G., <https://orcid.org/0000-0003-3037-9384>

Simonova O.I., <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>

Kustova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-6668-0761>

Akhmedova E.E., <https://orcid.org/0000-0002-7529-2541>

Lazareva A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3896-2590>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: December 06, 2022

Accepted: January 17, 2023

Published: February 28, 2023

Мукновисцидоз (МВ; кистозный фиброз) — аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желёз организма, связанное с нарушением функции и структуры хлорного канала, что приводит к поражению жизненно важных систем организма [1, 2]. Мутации в гене трансмембранного регулятора проводимости МВ (*MBTP* или *CFTR*) нарушают секрецию и транспорт ионов хлора в мембране эпителия. Уже известен 401 патогенный вариант нуклеотидной последовательности *MBTP*, из которых в России чаще встречается *F508del* (52,79%). Выделяют VI классов мутаций. К тяжёлым относят I–III классы, т.к. они ассоциируются с панкреатической недостаточностью и выраженным структурным поражением лёгких. Прогрессирование лёгочной и сердечной недостаточности является частой причиной смерти пациентов (95%) [3]. Это свидетельствует о важнейшем значении своевременного определения нарушений респираторной функции лёгких у больных МВ, которая определяется преимущественно их структурно-функциональным состоянием на разных этапах течения и активности болезни, а также изменениями состава различных инфекционных патогенов при хроническом инфицировании больных [4–7]. Установлено, что риск смерти больных МВ увеличивается вдвое при снижении объёма форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) на каждые 10% от должных значений [8, 9]. В свою очередь, прогрессирование лёгочной недостаточности связано с хроническим воспалением лёгких [10–12].

В связи с этим нами проведено обследование больных МВ с применением функциональных лёгочных тестов и определением структурных повреждений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) для анализа изменений внешнего дыхания при различной активности воспаления под влиянием инфекционных патогенов и нарушений структуры лёгких.

Цель: определить изменения внешнего дыхания у больных МВ при различных инфекционных патогенах и структурных повреждениях лёгких.

Материалы и методы

В исследование ретроспективно включены данные 77 больных МВ (27 мальчиков и 50 девочек, возраст 8,0–17,9 года), медианный возраст пациентов составил $14,54 \pm 2,70$ года, госпитализированных в пульмонологическое отделение за период с 2018 по 2022 г. Диагноз МВ подтверждён с помощью генетического обследования. Нами было получено информированное добровольное согласие родителей и детей с возраста 15 лет на использование полученных данных для анализа. Концепция и дизайн работы одобрены независимым локальным этическим комитетом. Для всех пациентов за период одной госпитализации определяли генотип (мутации *MBTP*), стандартизованную оценку (*Z*-score) индекса массы тела (ИМТ) (с помощью программы «WHO AnthroPlus»), уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови, данные спирометрии (СПМ), бодиплетизмографии (БПГ) и КТ ОГК, а также у 56 детей — показатели га-

зового состава капиллярной крови. Уровень СРБ определяли в сыворотке крови с помощью биохимического анализатора «Roche Cobas 311», а газовый состав крови — парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$) и кислорода ($p\text{O}_2$) — с использованием анализатора газов крови «ABL-835 Radiometer». Нормальными считали концентрации СРБ < 5 мг/л, а превышающие норму показатели свидетельствовали о наличии обострения бронхолёгочного процесса.

Для анализа функциональной способности лёгких проводилась СПМ. Определяли значения лёгочных объёмов (ОФВ₁, форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ)), а также скоростные показатели (пиковую скорость выдоха, максимальные объёмные скорости потока кривой в точках, соответствующих 25, 50, 75% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅); индекс Генслара (отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ)) [13].

Для выявления изменений общей ёмкости лёгких проводили БПГ, при которой были установлены значения лёгочных объёмов, большинство из которых невозможно определить при проведении СПМ: внутригрудной объём газа, жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ), общая ёмкость лёгких (ОЕЛ), остаточный объём лёгких (ООЛ), отношение ООЛ/ОЕЛ и сопротивление дыхательных путей (бронхиальное сопротивление). Данные функциональных лёгочных тестов были представлены в процентах от должных значений в соответствии с клиническими рекомендациями [14–16]. По шкале Броди в баллах при КТ ОГК были оценены следующие структурные изменения лёгких: бронхоэктазы, слизистые пробки, перибронхиальные утолщения, зоны повышенной воздушности, паренхиматозные изменения и общий (суммарный) балл [17–19]. СПМ и БПГ проводили на аппарате «MasterScreen Jaeger», КТ ОГК — на аппарате

«General Electric Discovery CT750 HD». Ранее проведённый анализ показал полную воспроизводимость существующих основных шкал КТ (Кастиль, Броди, Хелбих, Сантамария и Балла). Количественная шкала структурных изменений, выявленных с помощью КТ, позволяет оценить функциональное и клиническое значение морфологических изменений при МВ [20, 21].

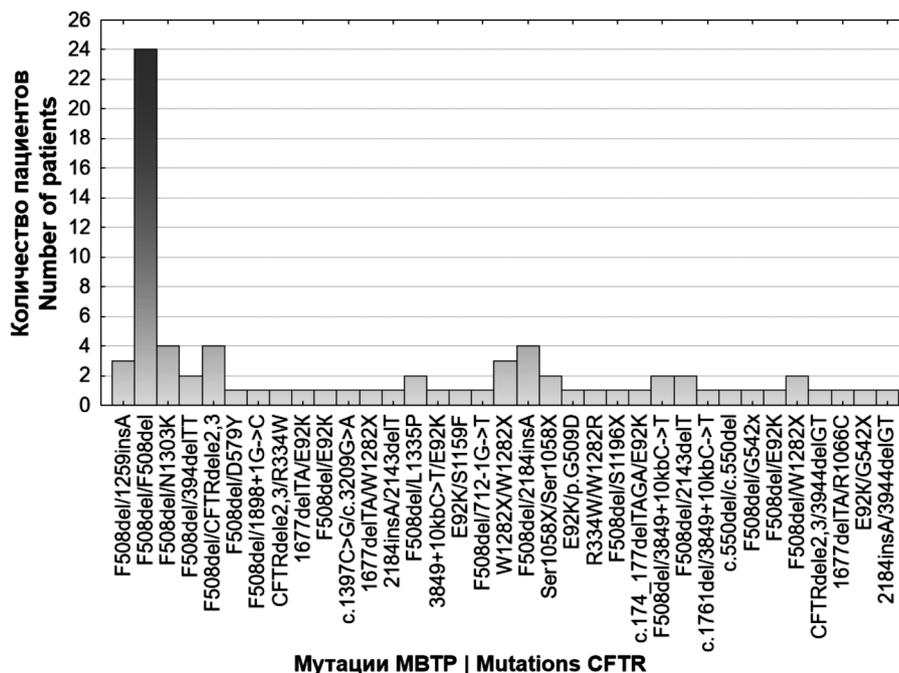
Для бактериологического исследования посев микроты и фаринготрахеального аспирата осуществляли полуколичественным методом с помощью калибровочной петли (5 мм). Видовую идентификацию микробиоты проводили на масс-спектрометре «MALDI-TOF-MS» («Bruker Daltonics») и в баканализаторе «Vitek 2» [22].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.»). Корреляционный анализ осуществляли с расчётом коэффициента Спирмена (r), а сравнение групп — с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса для двух и нескольких независимых выборок соответственно. Различия в группах представлены в виде медиан и межквартильного размаха (Me [Q_{25} – Q_{75}]). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что 60 (78%) больных МВ (42 девочки и 18 мальчиков) имели в генотипе две тяжёлые мутации, что обуславливает более тяжёлое течение МВ у этих детей. При этом часто (31%) встречалась *F508del* в гомозиготном варианте, как и в целом в российской популяции больных МВ (рисунок).

Все больные МВ в зависимости от уровней СРБ в крови, указывающих на активность воспалительного процесса, были распределены на 2 группы: больные с нормальным уровнем СРБ (< 5 мг/л; $n = 64$) вне обостре-



Генотип обследованных больных МВ.
 Genotype of examined patients with cystic fibrosis.

ния и больные с повышенным уровнем СРБ (> 5 мг/л; $n = 13$) с обострением бронхолегочного процесса. У больных МВ выявлены значимые различия показателей БПГ и СПМ: ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ; а также рСО₂ и числа баллов по шкале Броди при таких структурных поражениях лёгких, как слизистые пробки, перибронхиальные утолщения и суммарные баллы по КТ ОГК (табл. 1). При этом существенно различались показатели Z-score ИМТ пациентов: Me = -1,0 [-1,8; -0,1] против M = -1,6 [-3; -0,9], соответственно ($p = 0,043$). Следует отметить, что среди детей с уровнем СРБ > 5 мг/л было 77% больных МВ с тяжёлым генотипом, а среди пациентов с нормальным уровнем СРБ — 78%.

У больных МВ вне обострения при нормальном содержании СРБ в крови нами были установлены значимые корреляции между структурными повреждениями лёгких с возрастом, Z-score ИМТ, уровнями СРБ, а также с показателями СПМ и БПГ: бронхиальным сопротивлением, ЖЕЛ, ОФВ₁, ФЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, кроме ОЕЛ. Следует отметить, что среди показателей КТ ОГК более тесная связь с возрастом была выявлена у больных МВ с бронхоэктазами, при этом корреляции структурных изменений лёгких с возрастом и Z-score ИМТ были слабее, чем с показателями функциональных лёгочных тестов (табл. 2).

Установленные нами баллы КТ имеют высокий уровень воспроизводимости и дают точный показатель тя-

жести заболевания. Возможно, они могут быть предикторами долгосрочного исхода МВ, но пока эти данные ограничены [18].

Затем мы проанализировали вышеуказанные показатели у больных МВ в зависимости от присутствия в нижних дыхательных путях различных инфекционных патогенов. Для этого мы распределили всех пациентов по группам: 1-я группа — дети, у которых в мокроте обнаружен *S. aureus* ($n = 22$); 2-я — больные МВ с *P. aeruginosa* в мокроте ($n = 11$); 3-я — дети, у которых были найдены *P. aeruginosa* мукоидных видов ($n = 20$); 4-я — больные с *Achromobacter spp.* в мокроте ($n = 12$); 5-я — пациенты, у которых выявлено сочетание *P. aeruginosa* и *Achromobacter spp.* ($n = 5$). В группу 0 ($n = 6$) мы включили детей с отсутствием перечисленных патогенов из указанных выше групп, кроме того, у этих пациентов не были выявлены такие патогены, как *H. influenzae*, *S. maltophilia*, *Burkholderia cepacia complex*, плесневые грибы, а также из этой группы мы исключили больного с наличием грибов *Candida albicans*. Однако значимых изменений структурно-функциональных показателей лёгких при различных инфекционных патогенах у больных МВ нами не установлено. При анализе данных всех обследованных больных МВ ($n = 76$) выявлена лишь тенденция к повышению уровней СРБ у больных 5-й группы ($p = 0,083$).

Таблица 1/ Table 1

Изменения структурно-функциональных показателей лёгких у детей, больных МВ, при различной активности воспалительного процесса
 Changes in the structural and functional parameters of the lungs in children with cystic fibrosis, with different activity of the inflammatory process

Показатель Indicator	Дети с уровнем СРБ < 5 мг/л Children with CRP level < 5 mg/L			Дети с уровнем СРБ > 5 мг/л Children with CRP level > 5 mg/L			p
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	n	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	n	
Уровень СРБ, мг/л C-reactive protein level, mg/L	1,1	0,9-2,1	64	13,3	9,4-25,2	13	$< 0,001^*$
ООЛ, % Residual volume, %	124	95-184	64	161	133-251	13	0,022*
ООЛ/ОЕЛ, % Ratio of residual volume to total lung capacity, %	140	101-184	64	185	146-285	13	0,026*
ОФВ ₁ , % Forced expiratory volume in 1 second, %	79	55-98	64	59	27-69	13	0,037*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % Ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity, %	91	83-102	64	81	72-93	13	0,037*
рСО ₂ , мм рт. ст. Partial pressure of carbon dioxide, mm Hg	39,0	37,7-40,6	46	40,4	40,2-41,0	9	0,045*
рО ₂ , мм рт. ст. Partial pressure of oxygen, mm Hg	68,1	62,4-73,9	46	64,5	63,4-68,0	9	0,630
Общий балл по шкале Броди (КТ) Overall score by the Brody scale (CT)	97	46-129	64	161	133-251	13	0,008*
Слизистые пробки, баллы Mucous plugs, score	16	9-23	64	25	22-27	13	0,000*
Перибронхиальные утолщения, балл Peribronchial thickening, score	22	17-33	64	37	33-39	13	0,000*

Примечание. n — количество пациентов. Me — медиана. Q₂₅-Q₇₅ — межквартильный размах; p — уровень значимости различий. *Различия величин статистически значимы.

Note. n — number of patients. Me — median. Q₂₅-Q₇₅ — interquartile range; p — confidence level. *The differences in values are statistically significant.

Изменения корреляций между функциональными показателями лёгких при различной выраженности их структурных повреждений у больных МВ
 Changes in correlations between the functional parameters of the lungs with different severity of their structural damage in patients with cystic fibrosis

Показатель Indicator	Общий балл по шкале Броди (компьютерная томография) Overall score by the Brody scale (computed tomography)	Бронхоэктазы, баллы Bronchiectasis, score	Слизистые пробки, баллы Mucous plugging, score	Перибронхиальные утолщения, баллы Peribronchial thickening, score	Паренхиматозные изменения, баллы Parenchyma, score	Зоны повышенной воздушности, баллы Hyperinflation, score
Возраст, лет Age, years	0,428*	0,527*	0,402*	0,297*	0,278*	0,312*
Z-score ИМТ Body mass index, Z-score	-0,505*	-0,504*	-0,477*	-0,383*	-0,463*	-0,408*
Уровень СРБ, мг/л C-reactive protein level, mg/L	0,362*	0,284*	0,417*	0,391*	0,272*	0,240
ФЖЕЛ, % Forced vital capacity, %	-0,764*	-0,768*	-0,660*	-0,518*	-0,545*	-0,687*
ОФВ ₁ , % Forced expiratory volume in 1 second, %	-0,765*	-0,797*	-0,648*	-0,491*	-0,549*	-0,703*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % Ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity, %	-0,587*	-0,630*	-0,465*	-0,343*	-0,463*	-0,569*
Бронхиальное сопротивление, % Specific airway resistance, %	0,423*	0,467*	0,294*	0,227	0,235	0,495*
ОЕЛ, % Total lung capacity, %	-0,039	-0,036	0,004	-0,011	-0,115	0,080
ЖЕЛ, % Vital capacity, %	-0,738*	-0,740*	-0,587*	-0,498*	-0,551*	-0,649*
Внутригрудной объём газа, % Functional residual capacity, %	0,467*	0,449*	0,432	0,346*	0,282*	0,428*
ОЕЛ, % Residual volume, %	0,731*	0,721*	0,664*	0,498*	0,470*	0,745*
ООЛ/ОЕЛ, % Ratio of residual volume to total lung capacity, %	0,772*	0,763*	0,653*	0,514*	0,527*	0,784*

Примечание. Представлены коэффициенты корреляции Спирмена. *Корреляции статистически значимы.

Note. Spearman's correlation coefficients are given. *The correlations are statistically significant.

После исключения из выборки больных МВ с повышенным уровнем СРБ среди оставшихся детей ($n = 63$) при сравнении групп с применением критерия Краскела–Уоллиса были выявлены значимые различия показателей Z-score ИМТ ($p = 0,015$), ЖЕЛ ($p = 0,031$), ООЛ ($p = 0,001$), ООЛ/ОЕЛ ($p = 0,003$), ФЖЕЛ ($p = 0,042$), ОФВ₁ ($p = 0,029$), суммарного балла КТ ($p = 0,001$), бронхоэктазов ($p = 0,002$), слизистых пробок ($p = 0,001$), перибронхиальных утолщений ($p = 0,033$), паренхиматозных изменений ($p = 0,047$), зон повышенной воздушности ($p = 0,004$). Не выявлено связи ЖЕЛ с возрастом, а корреляции других показателей БПГ и СПМ были слабыми (табл. 3).

Обсуждение

У обследованных больных МВ нами выявлены значимые корреляции показателей функциональных лёгочных тестов и структурных изменений лёгких по данным КТ ОГК при количественном анализе в баллах с приме-

нением шкалы Броди. Более сильные корреляции общего (суммарного) балла КТ и зон повышенной воздушности обнаружены для ООЛ/ОЕЛ, бронхоэктазы тесно коррелировали с ОФВ₁, слизистые пробки — с ООЛ, перибронхиальные утолщения — с ФЖЕЛ, а паренхиматозные изменения — с ЖЕЛ. При этом установлена тенденция к ухудшению состояния бронхолёгочной системы больных МВ с возрастом по результатам функциональных тестов и КТ лёгких, что у большинства детей было связано с инфицированием нижних дыхательных путей патогенами. Из них существенное негативное влияние на состояние лёгких оказывали *P. aeruginosa* мукоидные и *Achromobacter* spp., в особенности последний [23, 24]. В группе пациентов с высевом *Achromobacter* spp. было наибольшее число детей с обострением бронхолёгочного процесса. В связи с этим очевидно, что влияние инфекции *Achromobacter* spp. на структуру и функцию лёгких больных МВ ещё недооценено.

Таблица 3/ Table 3

Зависимость показателей функциональных лёгочных тестов и возраста детей с МВ
Dependence of indicators of pulmonary function tests and age in children with cystic fibrosis

Показатель Indicator	ЖЕЛ, % Vital capacity, %	ООЛ, % Residual volume, %	ООЛ/ОЕЛ, % Ratio of residual volume to total lung capacity, %	ФЖЕЛ, % Forced vital capacity, %	ОФВ ₁ , % Forced expiratory volume in 1 second, %
Возраст, лет Age, years	-0,175	0,349*	0,280*	-0,310*	-0,333*

Примечание. Представлены коэффициенты корреляции Спирмена. *Корреляции статистически значимы.

Note. Spearman's correlation coefficients are given. *The correlations are statistically significant.

Чаще всего в микробиоте нижних дыхательных путей у больных МВ выявляются следующие патогенные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp. [25]. Одним из первых бактериальных возбудителей, колонизирующих дыхательные пути больных МВ, является *S. aureus*. Штаммы этого патогена колонизируют дыхательные пути у 37% детей в возрасте от 1 до 19 лет [26]. *P. aeruginosa* относится к грамотрицательным аэробным подвижным палочковидным бактериям, имеющим ведущее значение в формировании хронической инфекции лёгких у больных МВ [23]. *Achromobacter* spp. — род, относящийся к группе неферментирующих грамотрицательных бактерий, большинство из которых определяются как появляющиеся микроорганизмы, которые вызывают инфекции, число которых увеличилось в последнее время и имеет тенденцию к росту в будущем. Анализ расширенной выборки больных МВ показал, что *Achromobacter* spp. требует особого внимания, т.к. 25% пациентов, регулярно нуждаются в госпитализации из-за тяжести течения болезни [27]. Клиническая картина МВ при инфицировании *Burkholderia cepacia complex* этими бактериями может изменяться от бессимптомного носительства до быстрой фатальной септицемии [12, 28]. Поэтому больным МВ следует проводить регулярный мониторинг патогенной микробиоты дыхательных путей и структурно-функционального состояния лёгких. Пациенты в возрасте старше 5–6 лет уже могут выполнять различные дыхательные маневры, необходимые для проведения функциональных лёгочных тестов: СПМ и БПГ [13]. Для комплексной оценки состояния бронхолёгочной системы при МВ у детей показано проведение КТ ОГК [17, 20, 29]. Хронический бронхолёгочный процесс у больных МВ сопровождается различной выраженностью обструкции дыхательных путей, поэтому анализ нарушений вентиляционной функции лёгких у больных МВ представляется необходимым, т.к. в 80% случаев структурно-функциональное состояние бронхолёгочной системы у больных МВ определяет течение и прогноз болезни [3, 30]. Анализ корреляций между данными КТ и показателями функций лёгких у больных МВ имеет определённое диагностическое и прогностическое значение [31]. Нами установлено, что ОФВ₁ и другие функциональные показатели умеренно коррелируют со структурными повреждениями лёгких, но встречались пациенты с показателем ОФВ₁ в пределах нормы и отклонениями показателей КТ. При этом пролонгированные наблюдения показали, что усугубление структур-

ных изменений лёгких не происходит параллельно с прогрессированием ухудшения функции лёгких [18–20]. У больных МВ выявлена связь структурных изменений лёгких по КТ ОГК, количественно измеренных в баллах по шкале Броди, с показателями СПМ и БПГ [19]. У 54 больных МВ (34 — с «тяжёлыми» генотипами, медиана возраста больных — 25 лет) были выявлены значимые корреляции средней силы с числом бронхоэктазов и суммарным баллом КТ и связи меньшей силы — с показателями выраженности бронхоэктазов, перибронхиальных утолщений, числом слизистых пробок, а также булл (оценка проводилась по шкале Балла) [32]. Аналогичные уровни корреляций установлены нами между показателями функционального состояния лёгких и структурными поражениями лёгких больных МВ, выявленными при КТ ОГК. В ранних работах с участием 48 больных МВ подтверждена воспроизводимость шкал количественного анализа структурных изменений лёгких по КТ ОГК, в частности, шкалы Броди [18].

Хроническая инфекция *P. aeruginosa* при МВ связана с нарушением функции и нарастанием структурных повреждений лёгких, а также более высокой заболеваемостью и смертностью больных МВ. При инфицировании больных МВ *P. aeruginosa* выявлено незначительное повышение показателей КТ ($p = 0,201$) [23]. Однако при анализе состояния 82 больных МВ были обнаружены бронхоэктазы различной степени тяжести у 68 (83%) из них. Определение состава микробиоты нижних дыхательных путей у этих больных выявило *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* и *P. aeruginosa* в 89, 87 и 80% случаев соответственно. Среди *P. aeruginosa* были обнаружены немуккоидные и мукоидные виды в равных долях, при этом значительно более высокие баллы бронхоэктазов наблюдались у пациентов с *P. aeruginosa* мукоидного вида. В свою очередь, существенной разницы между группой с немуккоидными видами *P. aeruginosa* и группой без инфекции *P. aeruginosa* не установлено [33]. Вирулентность *P. aeruginosa* связана с её бактериальными свойствами, включая устойчивость к антибиотикам, способность использовать сигналы кворума для формирования биоплёнок, деструктивный потенциал множества микробных токсинов и способность приобретать мукоидный фенотип, который придаёт этому патогену устойчивость как к врождённой, так и к приобретённой иммунной защите хозяина [34]. Показано также, что среди 17 больных МВ младше 6 лет косвенные признаки бронхолита и явления мукостаза значительно чаще регистрировались у больных с хронической инфекцией *P. aeruginosa* и практически

не наблюдались у детей с иным составом микробиоты. У больных МВ школьного возраста при хронической инфекции *P. aeruginosa* на КТ ОГК существенно чаще обнаруживались бронхоэктазы, признаки эмфиземы и мукостаза [26, 33]. Однако информации о влиянии на изменения лёгких при МВ одного из самых серьёзных патогенов — *Achromobacter* spp., инфицирование которым ассоциировано с тяжёлым течением МВ, ещё недостаточно. При сравнении течения МВ с различной микробиотой (*Achromobacter* spp., *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *S. maltophilia*) выявлено, что у больных с *Achromobacter* spp. баллы КТ по шкале Броди, ФЖЕЛ и ОФВ₁ были ниже, чем у других пациентов, а значимых различий ИМТ не выявлено [27, 35, 36]. Наши данные также свидетельствуют о том, что нет существенных связей между составом микробиоты нижних дыхательных путей и структурно-функциональными изменениями лёгких у больных МВ.

Таким образом, нарушения внешнего дыхания являются значимой составляющей клинической характеристики МВ у детей, выраженность которых следует учитывать при определении эффективности лечения обострений болезни и прогнозировании её течения. При этом для комплексного анализа изменений внешнего дыхания у больных МВ необходимо проведение СПМ, БПГ и КТ ОГК, а также определение качественного и количественного состава микробиоты нижних дыхательных путей в связи с её непрерывным влиянием на структурные и функциональные изменения лёгких и эволюцией патогенов под действием антимикробных средств [37]. Следует учитывать также состояние визуализации лёгких у больных МВ разного возраста для точной диагностики и управления течением болезни [38].

Литература

(п.п. 1; 3–9; 11; 12; 14; 15; 17–20; 23–25; 27–29; 31–38 см. References)

- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022.
- Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Егоров М.С., Смирнова Г.И., Уртнасан Цэвэгмид, Симонова О.И. и др. Матриксные металлопротеиназы при муковисцидозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2018; 21(3): 145–51. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-3-145-151>
- Лукина О.Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков. *Практическая пульмонология*. 2017; (4): 39–44.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–24.
- Амелина Е.Л., Марченков Я.В., Черняк А.В., Красовский С.А. Количественная оценка результатов компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2009; (1): 59–66. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-0-1-59-66>
- Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н., Аксенова Е.И., Семенов А.Н., Лазарева А.В. и др. Разнообразие и опасность *Achromobacter* spp., поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2015; 25(4): 389–402. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-389-402>
- Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., Киришина И.А., Закирова З.А., Корнеева Т.Ю. и др. Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом. *Российский*

вестник перинатологии и педиатрии. 2019; (1): 68–75. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-68-75>

- 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. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(2): 11–7.

References

- Kapnadak S.G., Dimango E., Hadjiladis D., Hempstead S.E., Tallarico E., Pilewski J.M., et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19(3): 344–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.02.015>
- Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., et al. Register of Patients with Cystic Fibrosis in the Russian Federation, 2020 [Registratsionnyy spisok s mukovistsidozom v Rossiyskoy Federatsii, 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. (in Russian)
- Garcia B., Flume P.A. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40(6): 804–9. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697639>
- Budden K.F., Shukla S.D., Rehman S.F., Bowerman K.L., Keely S., Hugenholtz P., et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7(10): 907–20. [https://doi.org/10.1016/S2213-2660\(18\)30510-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2660(18)30510-1)
- Cuthbertson L., Walker A.W., Oliver A.E., Rogers G.B., Rivett D.W., Hampton T.H., et al. Lung function and microbiota diversity in cystic fibrosis. *Microbiome*. 2020; 8(1): 45. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00810-3>
- Françoise A., Héry-Arnaud G. The microbiome in cystic fibrosis pulmonary disease. *Genes (Basel)*. 2020; 11(5): 536. <https://doi.org/10.3390/genes11050536>
- Blanchard A.C., Waters V.J. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40(6): 727–36. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698464>
- De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109(5): 893–9. <https://doi.org/10.1111/apa.15155>
- Polgren P.M., Comellas A.P. Clinical phenotypes of cystic fibrosis carriers. *Annu. Rev. Med.* 2022; 73: 563–74. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042120-020148>
- Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Егоров М.С., Смирнова Г.И., Уртнасан Тсэвэгмид, Симонова О.И., et al. Matrix metalloproteinases in children with cystic fibrosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2018; 21(3): 145–51. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-3-145-151> (in Russian)
- 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. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203204>
- 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. <https://doi.org/10.1513/annatsats.201211-107oc>
- Lukina O.F. Pulmonary function tests in children and adolescents. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017; (4): 39–44. (in Russian)
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., et al. Standardization of spirometry 2019 update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(8): 70–88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
- Hall G.L., Filipow N., Ruppel G., Okitika T., Thompson B., Kirby J., et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur. Respir. J.* 2021; 57(3): 2000289. <https://doi.org/10.1183/13993003.00289-2020>
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–24. (in Russian)
- Brody A.S., Klein J.S., Molina P.L., Quan J., Bean J.A., Wilmott R.W. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J. Pediatr.* 2004; 145(1): 32–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.02.038>
- Calder A.D., Bush A., Brody A.S., Owens C.M. Scoring of chest CT in children with cystic fibrosis: state of the art. *Pediatr. Radiol.* 2014; 44(12): 1496–506. <https://doi.org/10.1007/s00247-013-2867-y>

19. Fretzayas A., Loukou I., Moustaki M., Douros K. Correlation of computed tomography findings and lung function in children and adolescents with cystic fibrosis. *World J. Pediatr.* 2021; 17(3): 221–6. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00388-8>
20. Rosenow T., Oudraad M.C., Murray C.P., Turkovic L., Kuo W., de Bruijne M., et al. PRAGMA-CF. A quantitative structural lung disease computed tomography outcome in young children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191(10): 1158–65. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0061OC>
21. Amelina E.L., Marchenkov Ya.V., Chernyak A.V., Krasovskiy S.A. Computed tomography scoring in adults with cystic fibrosis (CF): correlation with clinical and functional measurements. *Pul'monologiya.* 2009; (1): 59–66. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-0-1-59-66> (in Russian)
22. Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N., Aksenova E.I., Semenov A.N., Lazareva A.V., et al. Diversity and hazard of respiratory infection of *Achromobacter* spp. in cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya.* 2015; 25(4): 389–402. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-4-389-402> (in Russian)
23. Rosenfeld M., Ramsey B.W., Gibson R.L. *Pseudomonas* acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9(6): 492–7. <https://doi.org/10.1097/00063198-200311000-00008>
24. Farrell P.M., Collins J., Broderick L.S., Rock M.J., Li Z., Kosorok M.R., et al. Association between mucoid *Pseudomonas* infection and bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *Radiology.* 2009; 252(2): 534–43. <https://doi.org/10.1148/radiol.2522081882>
25. Lyczak J.B., Cannon C.L., Pier G.B. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15(2): 194–222. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.2.194-222.2002>
26. Pavlinova E.B., Mingairova A.G., Safonova T.I., Kirshina I.A., Zakirova Z.A., Korneeva T.Yu., et al. Clinical significance of lung microbiota and efficiency of the inhaled antibacterial therapy of cystic fibrosis in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2019; (1): 68–75. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-68-75> (in Russian)
27. De Baets F., Schelstraete P., Van Daele S., Haerynck F., Vanechoutte M. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6(1): 75–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2006.05.011>
28. Thomas M., Raja M., Albakri M., Najim M., Chandra P., Allangawi M. CT score and correlation with lung function and microbiology of adult patients with cystic fibrosis with predominant I1234V genotype in Qatar. *Qatar. Med. J.* 2020; 2020(1): 4. <https://doi.org/10.5339/qmj.2020.4>
29. de Jong P.A., Nakano Y., Lequin M.H., Mayo J.R., Woods R., Paré P.D., et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2004; 23(1): 93–7. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00006603>
30. 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. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2015; 18(2): 11–7. (in Russian)
31. Lauwers E., Snoeckx A., Ides K., Van Hoorenbeeck K., Lanclus M., De Backer W., et al. Functional respiratory imaging in relation to classical outcome measures in cystic fibrosis: a cross-sectional study. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21(1): 256. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01622-3>
32. Dressel H., Filser L., Fischer R., Marten K., Müller-Lisse U., de la Motte D., et al. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in relation to morphological changes as assessed by computed tomography in patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 30. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-30>
33. Bortoluzzi C.F., Volpi S., D'Orazio C., Tiddens H.A., Loeve M., Tridello G., et al. Bronchiectases at early chest computed tomography in children with cystic fibrosis are associated with increased risk of subsequent pulmonary exacerbations and chronic *Pseudomonas* infection. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13(5): 564–71. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.006>
34. Planet P.J. Adaptation and evolution of pathogens in the cystic fibrosis lung. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2022; 11(Suppl. 2): 23–31. <https://doi.org/10.1093/jpids/piac073>
35. Huang L., Lai H.J., Antos N., Rock M.J., Asfour F., Howenstine M., et al. Defining and identifying early-onset lung disease in cystic fibrosis with cumulative clinical characteristics. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57(10): 2363–73. <https://doi.org/10.1002/ppul.26040>
36. Postek M., Walicka-Serzysko K., Milczewska J., Sands D. What is most suitable for children with cystic fibrosis—the relationship between spirometry, oscillometry, and multiple breath nitrogen washout. *Front. Pediatr.* 2022; 9: 692949. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.692949>
37. Wüllner D., Gesper M., Haupt A., Liang X., Zhou P., Dietze P., et al. Adaptive responses of *Pseudomonas aeruginosa* to treatment with antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2022; 66(1): e0087821. <https://doi.org/10.1128/AAC.00878-21>
38. Ciet P., Bertolo S., Ros M., Casciaro R., Cipolli M., Colagrande S., et al. State-of-the-art review of lung imaging in cystic fibrosis with recommendations for pulmonologists and radiologists from the “iMAging managEment of cySTic fibROsis” (MAESTRO) consortium. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31(163): 210173. <https://doi.org/10.1183/16000617.0173-2021>

Сведения об авторах:

Симонова Ольга Игоревна, доктор мед. наук, зав. пульмонологическим отд-нием, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), oisimonova@mail.ru; **Ахмедова Элина Эльдаровна**, врач функциональной диагностики отд-ния инструментальной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, akhmedova.ee@nczd.ru; **Кустова Ольга Владимировна**, врач-рентгенолог, отд-ние рентгеновской компьютерной томографии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, kustova@nczd.ru; **Лазарева Анна Валерьевна**, доктор мед. наук, гл. науч. сотр., лаб. молекулярной микробиологии, зав. лаб. микробиологии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, annalaz71@mail.ru