

## ТАБЛА 4. МИКРОБИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

### Эпидемиология хронической инфекции легких у больных муковисцидозом

Л.Р., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А.

#### Введение

При изучении микрофлоры нижних дыхательных путей различных возрастных групп больных муковисцидозом (МВ), исследователями установлено, что основными возбудителями хронической инфекции легких являются *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *H. influenzae*. Известно [1, 2], что в первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка. В последнее десятилетие клиническую значимость приобретают неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (НГОб) – *Burkholderia cepacia complex (Bcc)*, бактерии рода *Achromobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* и другие [3], а также нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), грибы рода *Aspergillus*, которые выделяются у больных муковисцидозом в более взрослом возрасте после многократного лечения антибиотиками [4].

#### Основные возбудители хронической инфекции у больных муковисцидозом

При проведении микробиологических исследований образцов мокроты от детей, находящихся на амбулаторном лечении в Московском центре муковисцидоза, установлено [1], что микроорганизмы были выделены у 61,9% детей в возрасте до 1 года, у 93,8% – в возрасте 1–4 года, у 93,8% – в возрасте 5–7 лет и в возрасте 8–14 и 15–18 лет. Это свидетельствует о том, что колонизация легких больных муковисцидозом микроорганизмами начинается фактически с первых дней после рождения и достигает максимума уже к 5 годам жизни. При этом, если в группе детей до 1 года выявляется только у 28,6% детей, а *P. aeruginosa* – у 19%, то в возрасте 5–7 лет золотистый стафилококк обнаружен у 87,5% детей, а *P. aeruginosa* – у 31,2% детей. Таким образом, в возрасте до 1 года более чем у 1/3 больных МВ нижние дыхательные пути еще не обсеменены микроорганизмами, в возрасте 1–4 лет нижние дыхательные пути обсеменены почти у всех больных (92,9%), а к 8–18 годам – у 100% больных.

Хроническая стафилококковая, синегнойная или смешанная инфекция начинает диагностироваться у 25% детей уже в возрасте 1–4 года, в возрасте 5–7 лет – у 50% больных, в возрасте 8–14 лет – у 65% и к 18 годам – у 80% больных МВ [5, 6].

Согласно международным рекомендациям о хронической инфекции может свидетельствовать 3 позитивных посева в течение 6 месяцев с интервалом не менее 1 месяца между взятием образцов. Аналогичными критериями можно руководствоваться при исследовании у больного в монокультуре *S. aureus* и *Bcc*, *Achromobacter spp.*, а также при смешанной инфекции. С практической точки зрения приемлемыми являются и критерии, предложенные Lee et al. [7], согласно которым обнаружение патогена более чем в 50% образцов мокроты или смывов в течение предшествующих 12 месяцев может считаться как хроническая инфекция.

## Хроническая смешанная инфекция легких

Установлено, что в 2/3 случаев хроническая инфекция легких вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов, причем у госпитализированных больных в отличие от амбулаторных больных, эти ассоциации представлены, как правило, двумя, а тремя и более видами микроорганизмов. За рубежом эти показатели в два раза ниже – в 35% исследуемых образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выявлен рост двух микроорганизмов и в 10% случаев ассоциации представлены тремя и более видами микроорганизмов. Наиболее часто встречающейся ассоциацией является сочетание *P. aeruginosa* с *S. aureus* (18,2%), а также *P. aeruginosa* с *B. cepacia* (9,1%) [5]. В 18% случаев от больных в составе микробных ассоциаций выделяли одновременно *P. aeruginosa* мукоидный и немучоидный фенотипы. Исследования в лабораториях молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций показали, что в состав ассоциаций микроорганизмов, колонизирующих легкие больных МВ, входили от 2 и более видов бактерий. Например, ассоциации из 6 бактерий были представлены: *S. aureus* – *aeruginosa* – *C. albicans* – *Aeromonas caviae* – *P. oryzihabitans* – *A. junii* и *S. aureus* – *aeruginosa* – *A. xylooxidans* – *B.cepacia complex* – *A. lwoffii* – *Candida spp.* При этом преобладали ассоциации из *S. aureus* и НГОБ, широко распространенных в окружающей природной среде (*Pseudomonas spp.*, *Achromobacter spp.*, *Sphingomonas* и *Chryseomonas spp.* и др.). Встречали также ассоциации *S. aureus* с энтеробактериями: *S. aureus* – *E. coli* – *Klebsiella spp.*, *S. aureus* – *C. braakii*. [8]. По данным Красовской С.А. с соавторами в Москве в 2010 году выявляли – *S. aureus* в монокультуре – 59%, *P. aeruginosa* – в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* – 27,8%, бактерии *B. cepacia complex* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* и/или другой грамотрицательной флорой – 8,7%, *Achromobacter spp.* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* и *P. aeruginosa* – 2,4%, *Stenotrophomonas maltophilia* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* и/или *P. aeruginosa* – 1,4% [9]. Полученные данные послужили основанием для заключения, что для больных муковисцидозом характерным проявлением инфекционных осложнений является смешанная инфекция. Таким образом, при анализе микрофлоры детей больных МВ, можно утверждать, что с увеличением возраста у больных формируются постоянные очаги хронической легочной инфекции, основными возбудителями которой являются *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Хроническая смешанная инфекция, как правило, представляет собой значительную большую проблему, чем моноинфекция, как для лечащих врачей, так и для микробиологов и эпидемиологов. М.Ю. Чернухой в экспериментах на мышах было показано, что смешанная инфекция, вызванная *P. aeruginosa* и *B. cepacia* вызывает усиление вирулентных свойств возбудителей и в течение суток наблюдается гибель всех животных, то есть доза заражения из LD50 становится LD100. Полученные данные позволили выдвинуть предположение, что симбиотические взаимоотношения исследуемых бактерий *in vivo* также выражаются в увеличении продукции факторов патогенности и утяжелении инфекционного процесса у животных. Взаимное усиление вирулентности *in vivo* бактерий видов *P. aeruginosa* и *B. cepacia* свидетельствует о возможности взаимного использования компонентов регуляторной системы «Quorum sensing» близкородственными бактериями. В этом случае бактерии выбирают стратегию развития острой инфекции, что может быть одной из причин ухудшения клинического состояния больных МВ, страдающих смешанной инфекцией.

Нами впервые установлено, что более 83% клинических штаммов *B. cepacia* способны формировать биопленку, колонизировать поверхности органов и тканей, формиру-



являются постоянные резервуары инфекции в госпитальной среде. Способность бактерий к формированию биопленки считается маркером возбудителя, который может вызывать хроническую инфекцию. При этом считается, что хроническая инфекция связана с формированием биопленки на ткани легких. Биопленки имеют важное клиническое значение, потому что в виде биопленок бактерии устойчивы к эрадикации фагоцитами и элиминации при лечении антибиотиками (минимальная ингибирующая концентрация антибиотика увеличивается при этом в 100 и более раз) [5].

### Колонизация дыхательного тракта микроорганизмами

Состав микрофлоры дыхательного тракта новорожденного зависит от того, как родился ребенок: естественным путем или путем кесарева сечения. В первом случае микрофлора будет представлена микробным сообществом родовых путей матери, во втором – будут преобладать бактерии, колонизирующие кожу матери, и окружающей среды [10].

В течение первых 6 месяцев после рождения микрофлора дыхательных путей неустойчива и подвергается эволюции. При исследовании мазков из зева у здоровых детей от 6 недель – до 2-х лет было показано, что доминирующими микроорганизмами являются *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Moraxella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Haemophilus spp.*, *Dolosigranulum* (молочно-кислые бактерии). Микрофлора легких у здоровых взрослых преимущественно представлена *Firmicutes* (*Streptococcus spp.* и *Haemophilus spp.*) и *Bacteroides (Prevotella spp.)*, которые составляют около 80% от всех видов микроорганизмов, присутствующих в лёгких, и в меньшей степени – *Pseudomonas spp.*, *Haemophilus spp.* и *Neisseria spp.* [11].

Известно, что *S. aureus* колонизирует дыхательные пути уже на первой неделе жизни детей. Источниками колонизации *S. aureus* новорожденных являются в первую очередь женщины: из 1000 рожениц в акушерских стационарах 131 является носителем *S. aureus*. Кроме того источником может быть и медперсонал. По данным различных авторов распространенность носительства *MSSA* (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* – метициллинчувствительный *S. aureus*) среди медицинского персонала составила 23%. *MRSA* (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – метициллинрезистентный *S. aureus*) – 4,6% [12].

У здоровых детей в отличие от больных МВ, при становлении нормальной микрофлоры в течение первых 6 месяцев происходит редукция *S. aureus* и одновременно колонизация другой микрофлорой – *Corynebacterium spp.*, *Dolosigranulum pigrum*, *Moraxella spp.*, *Streptococcus* и *H. influenzae* [13]. При рождении ребенка больного МВ также происходит интенсивная колонизация организма ребенка как микроорганизмами матери, так и окружающей среды родильного дома, в которой *S. aureus* является доминирующим. У больных МВ детей редукции *S. aureus* не происходит, а формируется хроническая инфекция.

### Генетическое разнообразие доминирующих возбудителей хронической инфекции легких (ХИЛ) у больных МВ в России

Циркулирующие среди больных МВ России доминирующие возбудители характеризуются выраженной генетической гетерогенностью кроме *Bcc*.

При исследовании изолятов *Bcc* с помощью ПЦР, MLST и MALDI-TOF было установлено, что среди российских больных МВ из 22 видов, входящих в состав *Bcc*, циркулируют 5 видов: *B. cenocepacia*, *B. multivorans*, *B. contaminans*, *B. vietnamensis*, *B. marispirae*, *B. stabilis*, среди которых преобладает *B. cenocepacia* (85 %) [3, 14, 15].

MLST показало, что среди изолятов *B. cenocepacia* преобладали два сиквенс-типа *B. cenocepacia* ST709 и *B. cenocepacia* ST208. Эпидемическим клоном *B. cenocepacia* ST709 были инфицированы в период с 2006–2013 до 80% пациентов с *Bcc* инфекцией, а на период с 2014–2019 – 55%. Большинство из них проходили лечение в РДКБ в период с 2006–2013 гг. Данная динамика связана с летальным исходом пациентов с *B. cenocepacia* ST709 [16], а также предпринятыми профилактическими мероприятиями, предотвратившими распространение данного сиквенс-типа среди больных МВ. Эпидемический клон *B. cenocepacia* ST208 был выявлен у 8–17% пациентов с *Bcc* инфекцией. Распространение данного сиквенс-типа было связано со вспышкой в Самарской детской больнице в 2011–2012 гг.

Также от больных МВ в России выделяли другие сиквенс-типы: *B. cenocepacia* – ST 208, 220, 241, 708, 710, 714, 727, 728, 878, 1519, 1536, 1537; *B. multivorans* – ST 712, 439, 835, 195, 783, 659, 1079; *B. cepacia* – ST438 и 1083; *B. contaminans* – ST102, 482; *B. stabilis* ST627 и 653 (%) [14, 15]. У пациентов с МВ также был выявлен другой представитель рода *Burkholderia* – *B. gladioli*.

При идентификации выделенных изолятов *Achromobacter spp.* с помощью MALDI-TOF было установлено, что преобладают виды *A. ruhlandii*, *A. xylosoxidans*, *A. insolens*, *A. piechaudii*, *A. insuavis*, *A. spanius*. Среди российских штаммов были выявлены также *A. marplatensis*, *A. dolens*, *A. pulmonis* [3, 17].

Эпидемическим значимым клоном является *A. ruhlandii* ST36, выявленный у более чем 30% больных МВ, инфицированных *Achromobacter spp.*, большинство из которых были госпитализированы в РДКБ в начале 2000-х.

Высоким разнообразием характеризуются изоляты *P. aeruginosa* от российских больных МВ: более 80% больных с синегнойной инфекцией имели индивидуальные для каждого пациента генотипы (ST274, ST612, ST2123, ST1452, ST281, ST390, ST572, ST235, ST1074, ST794, ST381, ST1050, ST2390, ST245, ST505 и другие).

Генотипирование штаммов *S. aureus* показало, что они также характеризовались генетическим разнообразием. Несмотря на гетерогенность *S. aureus*, выделенных от больных МВ, около 37% пациентов с *MRSA* были колонизированы сиквенс-типом ST1 spa-типа t008 и t024, а 17,5% – сиквенс-типом ST1 spa-типа t127. ST8 spa-типы t008 и t024 являются международными эпидемическими клонами. Spa-тип t008 встречается среди госпитальных штаммов в России [18].

## Источник инфекции

По результатам молекулярно-генетического типирования было оценено генетическое разнообразие доминирующих возбудителей, циркулирующих среди больных МВ России: кроме *Bcc*, все виды характеризовались высоким генетическим разнообразием, что свидетельствовало о множественности источников инфекции.

Причиной ХСИ, вызванной *S. aureus*, у больных МВ могут быть *S. aureus* как госпитального, так и негоспитального происхождения [18].

Около 40% здоровых людей являются носителями *S. aureus* на передней поверхности носовых ходов и на коже. В связи с этим важным источником хронической инфекции, вызванной золотистым стафилококком, могут быть здоровые лица, включая медперсонал, членов семей больных МВ и лица, с которыми общается больной муковисцидозом. Источником инфекции может быть также воздух медицинских палат, жилых комнат, в которых может циркулировать *S. aureus*. Особую опасность представляют метициллинустойчивые штаммы золотистого стафилококка (*MRSA*), которые, с одной стороны, свидетельствуют о приобретении больными таких штаммов, вероятнее всего в больнице, а с другой – проблему в выборе антимикробных препаратов для лечения



хронической инфекции, так как, *MRSA*, как правило, устойчивы ко многим антибиотикам [19]. Сообщается о возможности передачи *MRSA* пациентам с МВ от лиц без МВ (например, медперсонала, родственников) или других пациентов с МВ. По нашим данным среди штаммов *S. aureus*, выделенных из мокроты больных с муковисцидозом, *MRSA* составляет около 20%.

Более 82% штаммов синегнойной палочки, выделенных от больных МВ, имели индивидуальный генотип, что свидетельствует об их внегоспитальном происхождении. Только 8% относились к сиквенс-типу ST235 – широко известному госпитальному штамму. *P. aeruginosa* присутствует на коже 2–10% здоровых носителей, которые могут быть источником хронической инфекции [20, 21, 22]. Однако не исключается и возможность заражения больного через растения и плоды, которые могут быть колонизированы синегнойной палочкой. Загрязненные водные источники, сточная система стационаров (раковины, туалеты, душевые), медицинские устройства, содержащие воду, могут быть резервуарами *P. aeruginosa* и приводить к инфицированию легких больных муковисцидозом. Установленная в некоторых исследованиях идентичность штаммов в водопроводной воде и у больных подтверждает возможность передачи бактерий из водопровода пациентам и наоборот. В стационарах не исключается роль медицинского персонала, а также воздуха палат в колонизации легких больных муковисцидозом [23, 24, 25, 26].

Проведенные исследования позволяют рассматривать хроническую инфекцию легких у больных МВ, вызванную *Bcc* в 88% случаев и *Achromobacter spp.* в 33,3% как госпитальную инфекцию, при которой и основным источником является больной человек, выделяющий микроорганизм во внешнюю среду. При исследовании генетических признаков установлено доминирование сиквенс-типов ST709 и ST208 среди штаммов *B. cenocepacia* и ST36 *Achromobacter ruhlandii* [8].

Бактерии комплекса *B. cepacia*, насчитывающие в настоящее время 22 вида, обитают на почве и растениях. Они вызывают заболевание – гниль у лука. Их распространение в окружающей среде, связанной с обитанием человека, остается недостаточно изученным. Однако есть основание утверждать, что внешняя среда может быть также источником инфекции [27].

Бактерии *Bcc* иногда выявляют в клиниках у больных с раневой инфекцией, но определенную тропность они имеют у больных с МВ и выделяются у 3–5% больных хронической инфекцией. В результате многолетних исследований в Педиатрическом отделении РДКБ можно полагать, что передача *Bcc* в стационаре осуществляется от пациента к пациенту и хроническая инфекция, вызванная данным возбудителем, является типичной внутрибольничной инфекцией, в связи с тем, что в стационаре циркулировал один генотип и прослеживалась клональность штамма *B. cenocepacia* ST709 [6, 28]. После предпринятых противоэпидемических мероприятий удалось предотвратить дальнейшее распространение *B. cenocepacia* ST709 среди больных детей МВ.

Бактерии рода *Achromobacter spp.*, включающего 20 видов, были выделены из почвы, воды колодца [29], бассейна [30], хлоргексидина [31], раствора для диализа, разных медицинских предметов [32], которые могут быть источником и факторами передачи инфекции. В последние годы исследования показывают, что эти бактерии могут вызвать различные инфекции такие, как сепсис, бактериемию, инфекции мочеполового тракта, панкреатиты, перитониты [33]. Роль бактерий рода *Achromobacter* при МВ оценивается недостаточно и продолжает изучаться.

Заражение *Bcc*, *Achromobacter spp.* и *P. aeruginosa* и *MRSA* происходит преимущественно воздушно-капельным путем, и источником при этом являются другие больные

МВ. Возможна также передача возбудителя между пациентами через загрязненные кашле руки. Пациенты, выделяющие бактерии *Bcc*, *Achromobacter spp.*, *P. aeruginosa* и *MRSA*, могут также ими контаминировать больничные помещения и оборудование для респираторной терапии [34].

В целом выявление источников, путей передачи и резервуаров инфекции представляет собой трудную задачу, так как требует проведения постоянного мониторинга с привлечением микробиологов, эпидемиологов и лечащих врачей высокой квалификации. Однако наиболее вероятными источниками инфекции являются пациенты с выраженной хронической инфекцией, особенно смешанной, вызванной несколькими видами микроорганизмов (перекрестная инфекция), и здоровые носители *S. aureus*, *P. aeruginosa*. Наиболее значимыми и опасными являются носители среди медперсонала и родственники, с которыми постоянно контактируют больные, а также вода и предметы окружающей среды, которые могут быть обсеменены микроорганизмами постоянно или временно. Вероятность передачи инфекции повышается со временем пребывания больного в стационаре, где находятся другие больные.

В результате анализа эпидемиологической информации было выявлено, что причиной распространения *Bcc* и *Achromobacter spp.* среди больных МВ в России являлась недостаточно эффективная система профилактики: отсутствие разделения по микрофлоре (в амбулаторных условиях и при обследовании; при госпитализации в совместные палаты); отсутствие надзора за инфекциями, вызванными эпидемически значимыми микроорганизмами; низкий уровень микробиологической диагностики в лабораториях; отсутствие у больных знаний о правилах поведения; организация совместных мероприятий для пациентов. Соблюдение правил профилактики приводит к снижению инфицирования больных МВ эпидемически значимыми возбудителями.

## Профилактика

Учитывая столь высокую чувствительность к колонизации микроорганизмами в дальнейшем развитию хронической инфекции легочной ткани больных муковисцидозом, а также то, что основные возбудители (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. cephalocephala* и др.) распространены в любом объекте внешней среды, всем больным МВ необходимо находиться в такой внешней среде, которая может постоянно подвергаться дезинфекции. Больные муковисцидозом должны быть ограничены в общении с большими контингентами людей, в связи с тем, что 40% из них являются носителями золотистого стафилококка, а 2–10% синегнойной палочки. Находясь на лечении в стационаре во время обострения основного заболевания необходимо знать микробиологический статус больного (возбудителей хронической инфекции) и в соответствии с ним помещать их в палаты (при отсутствии индивидуальных палат) с пациентами, имеющими аналогичный микробиологический статус. Не должно допускаться размещение больных МВ в совместные палаты с хронической инфекцией легких, вызванной возбудителями разных видов. В этом случае возможно заражение больного от пациента к пациенту и развитие у них смешанной инфекции, которая имеет более тяжелое клиническое течение, чем моноинфекция. Одним из важнейших условий для более благоприятного течения основного заболевания является его ранняя диагностика и проведение мероприятий направленных на как можно более позднюю колонизацию легочной ткани возбудителями вызывающими хроническую инфекцию. Выполнение условий перечисленных выше может способствовать увеличению продолжительности жизни больных муковисцидозом.



### 7.2.3. Лучевая диагностика муковисцидоза

Сперанская А.А.

Лучевая диагностика муковисцидоза – это, в основном, диагностика заболевания, т.к. при рождении выраженных патологических анатомических изменений со стороны многих органов, в том числе, дыхательной системы, нет [1, 2]. Глубокие изменения появляются позже, особенно при отсутствии адекватной терапии, с густотой секретируемых жидкостей, застой которых приводит к растяжению и сужению их путей и нарушению работы реснитчатого эпителия [3]. Последующие воспалительные изменения в застойном экскрете усугубляют течение процесса, формируя порочный круг [1, 2].

Актуальность и сложности лучевой диагностики при муковисцидозе обусловлены рядом причин:

- Изменение возраста больных – выявление муковисцидоза у пациентов в старшем возрасте, что связано с генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом, когда клинически заподозрить муковисцидоз сложно [4].
- Низкая чувствительность и специфичность традиционного рентгенологического исследования, в то время как в клинической картине ведущее место – поражение бронхолегочной системы [5].
- Невозможность полноценного использования компьютерной томографии из-за высокой лучевой нагрузки, запрет на проведение профилактических исследований у контингента детского и подросткового возраста [6].
- Сложности дифференциальной диагностики с другими процессами, сопровождающимися формированием бронхоэктазов, проявлениями бронхоэктазов, бронхиальной обструкции: бронхиальная астма, кистозно-аденоматозная трансформация, инфекционный бронхит, легочные проявления васкулитов, последствия аспирации при кардиоспазме, неинвазивный аллергический аспергиллез, последствия перенесенной бронхолегочной дисплазии, последствий перенесенных пневмоцистных пневмоний при СПИДе, проявления хронической обструктивной болезни легких у молодых взрослых [7].

Современная лучевая диагностика муковисцидоза имеет ряд аспектов и может быть разделена на грифы: реальность, существующие возможности, которые можно реализовать, и перспективы.

Реальность лучевой диагностики патологических изменений при муковисцидозе включает хорошо изученную рентгенологическую семиотику поражения дыхательной системы с возможностью подсчета степени поражения по балльной системе, предложенной Bhalla [8], более точной детализацией изменений при КТ (также с возможностью подсчета, предложенной Brody) [9]. В отношении поражения пищеварительной системы – выявление мекониевого илеуса у новорожденных и проявлений кишечной непроходимости с помощью рентгеноскопии и рентгенографии с использованием водорастворимых контрастных препаратов [10], применение УЗИ [11], КТ и МРТ для оценки степени поражения поджелудочной железы и печени [12, 13].

Вероятно, в будущем найдет свое место МРТ в исследовании органов грудной клетки у пациентов с муковисцидозом (отсутствие лучевой нагрузки делает этот метод привлекательным для обследования молодых больных) [14], различные перфузионные программы (как КТ, так и МРТ) [15, 16] и радионуклидные методы диагностики для оценки жизнеспособности ткани легкого, поджелудочной железы и печени (особенно перед пересадкой органов) [17].

По-прежнему актуальным остается знание рентгеновской семиотики муковисцидоза, как широко распространенного, хорошо изученного бюджетного метода исследования [18]. Однако, возможно, что с распространением низкодозных программ КТ легких традиционный алгоритм проведения лучевых исследований от простого и дешевого к сложному и дорогому может быть изменен на первичное проведение самой информативной методики, которая позволит сразу ответить на все вопросы, и сократит время для определения лечебной тактики [19].

В данной главе последовательно рассматриваются лучевые признаки поражения при муковисцидозе дыхательной (органов грудной клетки и околоносовых пазух) и пищеварительной систем (желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей). Обсуждаются возможности различных лучевых методов в выявлении характерных для муковисцидоза изменений, предлагается оптимальный алгоритм обследования.

### Поражение бронхолегочной системы при муковисцидозе

Поражение бронхолегочной системы при муковисцидозе самый тяжелый, а следовательно и самый изученный аспект заболевания [20]. Степень поражения определяет жизнеспособность больного и является ведущей в оценке прогноза заболевания [21]. Лучевые методы диагностики позволяют оценить наличие как обратимых, так и необратимых структурных изменений, их распространенность и признаки присоединения воспалительного процесса [22]. Для оценки этих изменений применяется традиционная рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (передне-задней и правой боковой), рентгеновская компьютерная томография с ее различными модификациями (высокоразрешающей компьютерной томографией, экспираторной высокоразрешающей компьютерной томографией, КТ-ангиографией, перфузионной КТ), УЗИ и МРТ [23, 24, 25, 26] (табл. 7.2.3.1).

Таблица 7.2.3.1

#### Методы лучевой диагностики патологических изменений органов грудной клетки при муковисцидозе

- Рентгенография, флюорография – метод первичной диагностики
- Рентгеновская компьютерная томография (с обязательным использованием ВРКТ, при необходимости функционального КТ-исследования «на выдохе» и применением программ низкодозного сканирования) – основной метод диагностики и контроля лечения
- Линейная томография – не используется (большая лучевая нагрузка, низкая информативность)
- УЗИ – может позволить оценить субплеврально расположенные мешотчатые бронхоэктазы и участки инфильтрации легочной ткани у детей (но нет стандартных критериев оценки течения процесса)
- МРТ – альтернативный метод оценки состояния бронхиального дерева, легочной ткани, сосудов не связанный с лучевой нагрузкой, очень перспективен, но не достаточно изучен
- Перфузионная сцинтиграфия (для оценки нарушения кровообращения перед трансплантацией легких)

По данным Gunnell E.T., с соавт. (2019) [27] цифровой томосинтез при муковисцидозе может стать полезным инструментом при оценке ранней патологии легких.

### Традиционная рентгенография

Традиционная рентгенография органов грудной клетки – это первичный метод лучевого исследования, позволяющий выявить изменения, характерные для муковисцидоза, оценить распространенность процесса и провести не только качественную, но

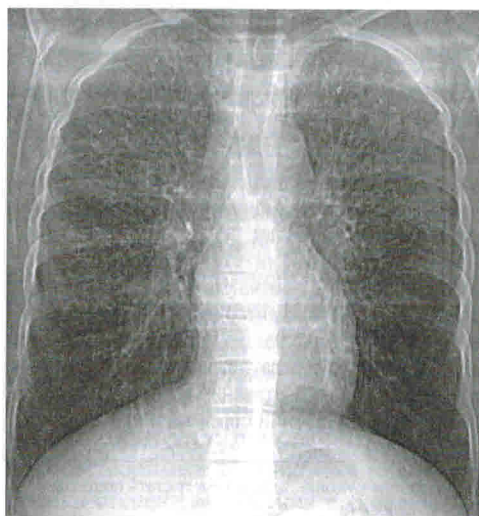


и количественную оценку степени тяжести заболевания [28]. Если рентгенолог визуализирует рентгенограммы пациента с возможным муковисцидозом на первичном приеме, то, чтобы заподозрить это заболевание он должен увидеть изменения бронхиального дерева в прикорневых отделах легких и в верхних легочных полях [29]. Также на начальных стадиях заболевания рентгенограммы грудной клетки демонстрируют проявления бронхиальной обструкции с наличием гиперинфляции (вздутия) отдельных участков легочной ткани, или легких в целом [30].

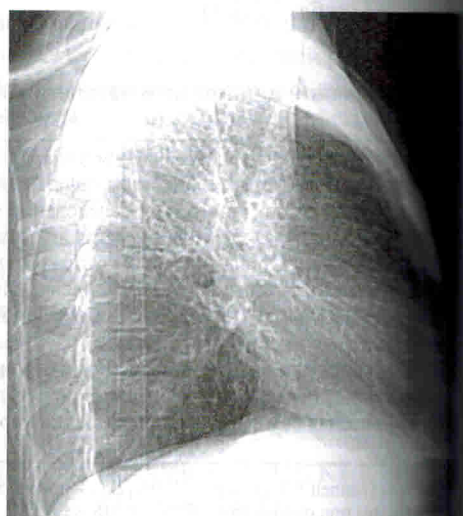
В последующем заболевание поражает другие отделы бронхиального дерева легочную ткань, но на этом этапе рентгенолог сталкивается уже не с проблемами дифференциальной диагностики, а с определением присоединения инфекционных и сосудистых осложнений и оценкой степени их тяжести [31]. При этом на рентгенограммах определяются расширенные бронхи с утолщенными стенками (цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы), участки гипо-, гипервентиляции легочной ткани (позднее до развития ателектаза), воспалительная инфильтрация, локализующаяся периферически и в легочной ткани с формированием полостей и развитием вторичной воспалительной внутригрудной лимфаденопатии. Также на рентгенограммах визуализируются пневмотораксы, которые могут быть рецидивирующими [31].

Рентгенологическая семиотика муковисцидоза включает:

- Двустороннее усиление легочного рисунка (деформация по крупно-ячеистому петлистому типу – расширение просвета, утолщение стенок бронхов, частичное заполнение их мокротой). Изменения в большей степени выражены в прикорневых отделах средних легочных полей (где располагаются бронхи крупного и среднего калибра), поражение затрагивает все отделы бронхиального дерева (в том числе верхних долей).



а)



б)

Рис. 7.2.3.1. Рентгенограммы органов грудной клетки в передне-задней и правой боковой проекции. Усиление и деформация легочного рисунка в прикорневых и ядерных отделах по крупно-ячеистому петлистому типу за счет проявлений деформирующего бронхита, цилиндрических бронхоэктазов. Гиперинфляция – низкое стояние диафрагмы, ее уплощенность, бочкообразная форма грудной клетки, увеличением ретростернального и ретрокардиального пространств, каплевидная форма сердца. Расширение и неструктурность корней легких за счет гиперплазии лимфатических узлов бронхопульмональных групп и проявлений деформирующего бронхита

- Перибронховаскулярные муфты (утолщение за счет отека, воспалительной инфильтрации и фиброза перибронховаскулярного интерстиция).
- Незначительное расширение и отсутствие структурности корней легких (за счет гиперплазии лимфатических узлов бронхопульмональных групп и проявлений деформирующего бронхита).
- Увеличение объема легких (неравномерность вентиляции, вздутие легочной ткани, «воздушные ловушки») – низкое стояние диафрагмы, увеличение ретростернального и ретрокардиального воздушного пространства, «каплевидная» формы сердечной тени.
- Уже на начальных стадиях поражения имеются проявления бронхиальной обструкции - гиперинфляция участков легочной ткани (рис. 7.2.3.1).

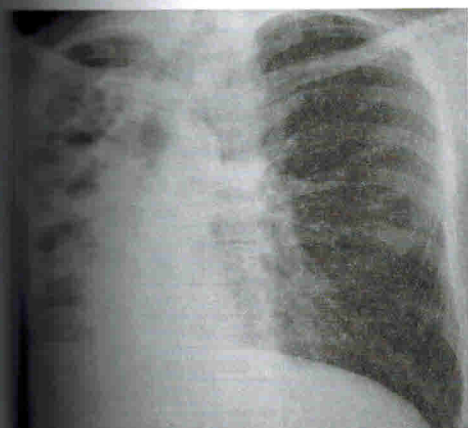
Рентгенологическая семиотика поражения органов грудной клетки при муковисцидозе в далеко зашедших стадиях заболевания и при осложненном течении меняется из-за преобладания воспалительных процессов, сосудистых и плевральных осложнений [32]:

• Участки инфильтрации легочной ткани альвеолярного характера (проявления бронхопневмонии, перибронхиальная воспалительная инфильтрация, участки геморрагии и др.).

• Обструкционные изменения – участки гиповентиляции легочной ткани, формирование ателектазов, фиброателектазов.

• Заполненные мокротой цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы с формированием горизонтальных уровней жидкости (граница «газ-жидкость»), «сухие» полости расширенных мешотчатых бронхоэктазов).

• Формирование фиброзных изменений тяжистого характера (за счет фиброзной инфильтрации стенок бронхов и развития фиброзных изменений в легочной ткани) (рис. 7.2.3.2). Из архива Степаненко Т.А.



а)



б)

Рис. 7.2.3.2. Рентгенограммы органов грудной клетки в передне-задней и правой боковой проекциях (а, б). Типичное для муковисцидоза бронхиальное дерево – неравномерное значительное расширение стенок крупных бронхов слева, частичное заполнение их мокротой. Осложнение длительного течения воспалительного процесса – формирование фиброателектаза правого легкого: значительное уменьшение объема (смещение средостения вправо, высокое стояние правой половины диафрагмы, девиация трахеи), консолидация (фиброзирование) легочной ткани, множественные частично заполненные цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы



Развитие массивных плевродиафрагмальных спаек, плеврита, перикардита, пневмоторакса, пиопневмоторакса, пневмомедиастинума (рис. 7.2.3.3) Из архива С.В. Рачинского Т.А.

Рачинским С.В. с соавт. [2] в 1995 г. была предложена классификация поражения бронхолегочной системы при МВ по данным традиционного рентгенологического исследования, которая остается актуальной до настоящего времени (табл. 7.2.3.2).

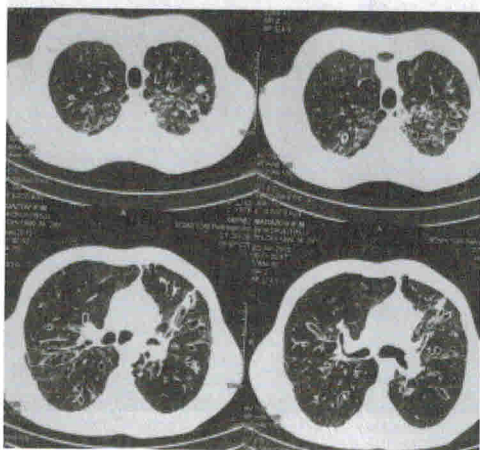
Таблица 7.2.3.2

#### Рентгенологические стадии МВ (Рачинский С.В. с соавт., 1995)

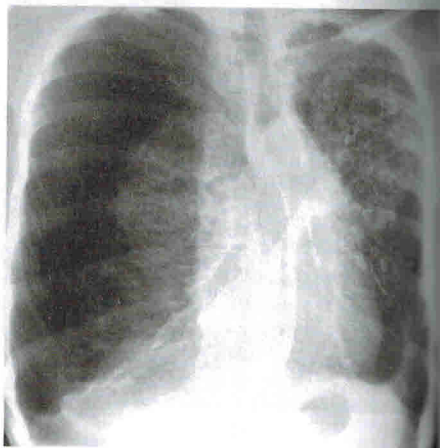
0 (латентная) – изменения в легких отсутствуют;
1 – незначительная гиперинфляция с усилением легочного рисунка;
2 – умеренная эмфизема, значительное усиление и деформация легочного рисунка, локальные бронхоэктазы;
3 – умеренная эмфизема, значительное усиление и деформация легочного рисунка, диффузные бронхоэктазы, пневмоническая инфильтрация.

Стадийность соответствует тяжести морфологических изменений и оценивает возможность их регресса. Однако более тонкую и качественную оценку изменений можно провести только используя более высокотехнологичные методы диагностики в первую очередь – компьютерную томографию.

**Компьютерная томография (КТ)** является экспертной методикой для обнаружения легочных осложнений муковисцидоза, т.к. имеет очень высокую информативность в этой области [19, 33]. Выявляемые при КТ изменения трахеобронхиального дерева и легочной ткани отражают тяжесть заболевания пациентов с МВ [34]. Кроме того, при КТ, также возможно количественное определение пораженных структур, и характеристики воспроизводимы при оценке изменений на разных компьютерных томографах разными врачами [35].



а)



б)

Рис. 7.2.3.3. На КТ (а) поражение бронхиального дерева типичное для муковисцидоза – неравномерное значительное расширение просвета крупных и средних бронхов в ядерных отделах с обеих сторон (цистические бронхоэктазы), утолщение их стенок, частичное заполнение их просвета мокротой. Выраженная неравномерность вентиляции легочной ткани – проявления бронхиальной обструкции. На рентгенограмме органов грудной клетки в передне-задней проекции (б) определяются признаки напряженного пневмоторакса – значительное количество свободного газа в правой плевральной полости, коллапсирование правого легкого, смещение тени средостения в противоположную сторону

## ГЛАВА 10. ОСОБЕННОСТИ МВ ВЗРОСЛЫХ

### 10.1. Общие вопросы

Амелина Е.Л., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г.

#### Эпидемиология, диагностика

Значительный рост числа взрослых больных муковисцидозом (МВ), произошедший в последние десятилетия во всем мире, стал убедительным подтверждением эффективности существующих подходов к лечению этого тяжелого моногенного заболевания. К важнейшим достижениям в оказании помощи больным МВ следует отнести: проведение неонатального скрининга и раннюю диагностику болезни, раннее начало лечения, наблюдение в специализированных центрах помощи для больных МВ командой специалистов, ингаляционную терапию препаратом рекомбинантной ДНКазы, ингаляционную антибактериальную терапию, введение в практику лечения микросферическими панкреатическими ферментами, респираторную терапию, методик кинезитерапии, появление и активное внедрение таргетной (патогенетической) терапии, преемственность передачи больных из педиатрической системы во взрослую, профилактику и лечение ожидаемых осложнений МВ, трансплантацию лёгких и программу лечения дыхательной недостаточности, психологическую поддержку пациентов. Всё это ежегодно увеличивает средний возраст пациентов с МВ и существенно улучшает качество их жизни [1].

В 2018 г. медиана выживаемости больных МВ в США и странах Западной Европы приблизилась к 40 годам [2]. В России также имеет место значительное увеличение продолжительности жизни и доли взрослых пациентов. По данным Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации 2018 года (в Регистре имеются сведения о 3142 больных из 81 региона) доля взрослых старше 18 лет составила 24,7%, в некоторых Федеральных округах она достигает 40%, в Москве – 35,7% от числа наблюдаемых пациентов, что является хорошим показателем и сопоставимо с количеством взрослых в странах Евросоюза [1]. В данном году в Регистре при расчёте выживаемости использован статистический подход Северо-американского регистра больных МВ. Проведен расчёт продолжительности жизни для пациентов за 2014–2018 годы. Медиана ожидаемой продолжительности составила 33,8 лет, доверительный интервал – 30,6–37,0 года. Самый старший по возрасту больной МВ наблюдался в Москве, ему в 2018 году было 69 лет. В Санкт Петербурге – 62 года.

В качестве исторической справки стоит вспомнить, что достаточно долго, в связи с низкой выживаемостью, МВ во всем мире являлся педиатрической проблемой. Только в шестидесятых годах прошлого века появились отдельные наблюдения МВ у подростков и взрослых, причем авторы подчеркивали, что патология органов дыхания у этих больных превалировала над изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта. В 1979 году ведущие специалисты в области МВ P.Di Sant Agnese и P.B.Davis утверждали, что МВ является одной из частых причин хронических обструктивных заболеваний легких у детей до 30 лет [3]. Эти прогнозы в дальнейшем полностью оправдались.

Можно выделить 3 этапа в формировании представлений о МВ взрослых:

- I этап: 60-е годы – описание детей, больных МВ с детства, достигавших подросткового и взрослого возраста (16–18 лет).
- II этап: конец 60-х – 70-е годы – систематические поиски симптомов МВ у взрослых (20–30 лет), страдающих хроническими гнойно-обструктивными



болевыми легкими, что позволило высказать предположение о существовании МВ представленного недостаточно типичной клиникой в детстве.

- III этап: к. 70-х – 80-е – 90-е годы – диагностируется МВ у взрослых, проявляющийся именно во взрослом возрасте.

Были описаны случаи МВ, впервые диагностированные в старшей возрастной группе [3]:

Клинические данные/пациенты	53 г. (м)	42 г. (ж)	40 лет (ж)	35 лет (ж)
Хлориды пота, ммоль/л	100	92	84	80
Анамнестические данные	азооспермия	Перенесли беременность, имели детей		

Атипичные (нормальный «потовый» тест), стертые и(или) легкие формы МВ долгое время относили к другим нозологиям: хроническому бронхиту, локальным и множественным бронхоэктазиям. После введения в практику молекулярно-генетических методов диагностики было выявлено, что в большинстве подобных случаев имел место «мягкий» генотип МВ с минимальными проявлениями панкреатической недостаточности. Молекулярно-генетические методы исследования значительно расширили возможности диагностики и уточнили особенности фенотипических проявлений при разных генотипах больных.

«Муковисцидоз взрослых» можно условно разделить на две неравные группы [4]: основная часть – больные, заболевшие в раннем детстве, диагноз у которых был поставлен рано (правильнее сказать – своевременно), достигшие взрослого возраста, переданные в 18 лет для дальнейшего наблюдения и лечения во «взрослую» клинику; и меньшая часть – больные с поздней манифестацией. С современных позиций это скорее всего мозаикотипы по мягким мутациям или компаунды – «тяжелая» + «мягкая» мутация.

Введение в 2007 г. неонатального скрининга на территории Российской Федерации определило существенный прогресс в ранней верификации МВ (неонатальный скрининг, популяризация знаний о МВ среди врачей, медицинской общественности и населения, стандартизация потового теста, улучшение генетического тестирования). Тем не менее, среди больных старшего возраста случаи врачебных ошибок и поздней диагностики заболевания не являются редкостью, хотя в отдельных случаях поздняя диагностика МВ при нетипичной картине болезни скорее свидетельствует о достаточной квалификации врача и заинтересованном отношении к необычному пациенту. При анализе материала в сроках диагностики МВ на основании данных, начиная с 2011 года, установлено, что в 2018 году правильный диагноз верифицирован в старшем возрасте в 3,3% от общего числа больных и у 13,1% среди группы взрослых. Максимальный возраст диагностики МВ составил 59 лет [1]. Необходимо активно проводить дифференциальную диагностику среди следующих групп больных («групп риска» по МВ) [5]:

#### 1. Гнойные заболевания легких неясной этиологии:

- Бронхоэктазы (распространенные, в том числе и двусторонние)
- Симптом «барабанных палочек»
- Повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением
- Анамнестические сведения об абсцедирующей пневмонии в младшем детском возрасте
- Бронхообструктивный синдром неясного генеза, плохо поддающийся лечению
- Рецидивирующие бронхиты, бронхиолиты с высевом *P.aeruginosa*

#### 2. Изменения ЖКТ:

- Синдром мальабсорбции неясного генеза, отставание в росте
- Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами

- Желтуха обструктивного типа у новорожденных с затяжным течением (неэпистемические сведения)
  - Признаки билиарного цирроза печени и портальной гипертензии в молодом возрасте
  - Синдром дистальной интестинальной обструкции
  - Гастроэзофагеальный рефлюкс
  - Холелитиаз в молодом возрасте
  - Панкреатит
3. Изменения других органов и систем:
- Нарушения роста и полового развития
  - Инфертильность с азооспермией у лиц мужского пола
  - Хронический риносинусит
  - Полипы носа
  - Снижение фертильности у женщин
  - Сибсы из семей, в которых есть больные МВ

### **Клиническая картина заболевания**

Типичная картина заболевания во взрослом возрасте характеризуется хроническим бронхитом, двусторонними бронхоэктазами, разной степенью выраженности

Таблица 1

**Клинические проявления, характерные для взрослых пациентов с муковисцидозом**

Высокоспецифичные для МВ	Менее специфичные для МВ
<p><b>Желудочно-кишечные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у взрослых (анамнестически с детского возраста)</li> </ul>	<p><b>Желудочно-кишечные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Отставание физического развития</li> <li>● Гипопротеинемия</li> <li>● Дефицит жирорастворимых витаминов</li> <li>● Синдром дистальной интестинальной обструкции</li> <li>● Ректальный пролапс</li> <li>● Билиарный цирроз</li> <li>● Портальная гипертензия</li> <li>● ЖКБ</li> <li>● Первичный склерозирующий холангит</li> <li>● Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у взрослых</li> <li>● Рецидивирующий панкреатит</li> </ul>
<p><b>Со стороны дыхательных путей:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Хроническая инфекция, вызванная <i>P. aeruginosa</i>, <i>V. Serratia complex</i></li> <li>● Бронхоэктазы в обоих легких</li> <li>● Полипы носа с детского возраста</li> </ul>	<p><b>Со стороны дыхательных путей:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Хроническая или рецидивирующая инфекция, вызванная <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>A. xilosoxydans</i>, <i>H. Influenzae</i></li> <li>● Рентгенологические признаки бронхоэктазов, ателектазов, гиперинфляции или хроническая инфильтрация на рентгенограмме органов грудной полости</li> <li>● Кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких, отличным от туберкулеза или васкулита</li> <li>● Хронический и/или продуктивный кашель</li> <li>● Аллергический бронхолегочный аспергиллез</li> <li>● Полипы носа у взрослых</li> <li>● Рентгенологические признаки хронического пансинусита</li> </ul>
<p><b>Другое:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Синдром электролитных нарушений</li> <li>● Врожденная двусторонняя аплазия семявыносящих протоков</li> </ul>	<p><b>Другое:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Утолщение концевых фаланг</li> <li>● Остеопения/остеопороз в возрасте &lt;40 лет</li> <li>● Нетипичный сахарный диабет</li> </ul>



тельной недостаточностью, поражением и осложнениями со стороны других систем и органов (табл. 10.1.1). Взросление пациентов связано с увеличением числа осложнений муковисцидоза.

### Критерии диагностики муковисцидоза у взрослых

Процедура диагностики у взрослых мало отличается от таковой у детей. Это наличие характерной клинической картины и доказательство нарушения функции хлорного канала.

Около 85% взрослых больных МВ – пациенты, диагноз которым был установлен в детском возрасте [1], остальным – диагноз устанавливается в возрасте старше 18 лет. В связи с внедрением скрининга новорожденных на МВ с 2007 г. число случаев поздней диагностики МВ должно снижаться. Основными методами диагностики, помимо анализа клинической картины и течения болезни, являются:

- определение хлоридов пота (потовый тест);
- исследование панкреатической эластазы-1 фекалий;
- генетическое исследование;
- исследование назальных потенциалов;
- исследование кишечных потенциалов.

Потовый тест является «золотым стандартом» диагностики МВ, повторные повышения хлоридов пота убедительно говорят о его наличии. Необходимо помнить, что есть состояния, для которых характерны как ложноотрицательные, так и ложноположительные показатели потовой пробы. Например, некоторые варианты гена МВТР, в частности 3849+10kbC>T сопровождаются в трети случаев отрицательными или сомнительными показателями потовой пробы, что наряду с низкой частотой панкреатической недостаточности при этом «мягком» генетическом варианте, делает диагноз муковисцидоз в глазах врача маловероятным. К тому же, в отличие от других генетических вариантов, при которых развивается аплазия семявыносящих протоков и мужское бесплодие, при варианте 3849+10kbC>T большинство мужчин с МВ имеет нормальную фертильную функцию, что вносит дополнительные сложности в диагностику МВ у носителей данного генотипа. Поэтому проведение генетического исследования с целью обнаружения двух патогенных вариантов гена МВТР является обязательным. Это позволяет диагностировать заболевание при отрицательных или сомнительных результатах потового теста, сформировать определенный прогноз болезни, а также решить вопрос о применении таргетной терапии.

Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических проявлений МВ и выявлением клинически значимых мутаций гена МВТР при генотипировании или увеличении уровня хлоридов в секрете потовых желез пациента (табл. 10.1.2).

Таблица 10.1.2

#### Диагностические критерии МВ

Характерные клинические проявления МВ (патология органов дыхания и придаточных пазух носа, желудочно-кишечные нарушения и нарушения питания, синдром потери солей, обструктивная азооспермия)	Плюс	Положительный потовый тест
МВ у сибсов		Положительная разность кишечных потенциалов
Положительный неонатальный скрининг		Две значимые мутации в гене МВТР

Другим вариантом диагностических критериев является комбинация представленных в таблице 10.1.3. Данные критерии разработаны группой экспертов [6].

**Таблица 10.1.3**  
**Диагностические критерии, утвержденные Европейскими стандартами 2014 года пересмотр 2018 года [6] и национальным консенсусом (2016) [5]**

Положительная потовая проба <b>и/или</b> Две мутации МВТР, вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2 <a href="http://www.cftr2.org">http://www.cftr2.org</a> )
<b>И</b>
Неонатальная гипертрипсиногемия <b>Или</b> Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

### **Жалобы и анамнез**

См. раздел Клиническая картина заболевания.

Особенностью взрослых пациентов является уменьшение жалоб, связанных с патологией желудочно-кишечного тракта по сравнению с детьми и увеличение указывающих на патологию верхних и нижних дыхательных путей.

### **Физикальное обследование**

Пациенту с подозрением на МВ следует провести полное физикальное обследование т.к. при этом заболевании имеют место мультиорганные проявления.

### **Лабораторная диагностика**

- Для диагностики муковисцидоза рекомендуется количественное определение уровня хлоридов в поте (Исследование уровня хлоридов в поте) [5, 6].
- В качестве дополнительного теста показано проведение исследования разности кишечных потенциалов [6].
- Рекомендуется микробиологическое исследование мокроты индуцированной трахеального аспирата и/или жидкости бронхоальвеолярного лаважа для идентификации патогена(ов) и определения чувствительности выделенной микрофлоры [6].
- Рекомендуется проведение лабораторных тестов для определения степени внешнесекреторной панкреатической недостаточности (копрологическое исследование нейтрального жира в кале и определение содержания панкреатической эластазы в фекалиях) [5].

Учитывая полиорганность и значительную частоту осложнений при МВ у взрослых этим пациентам необходимо регулярно проводить диагностические исследования, направленные на выявление осложнений и оценку состояния систем органов. Рекомендуется проведение спиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости. В настоящее время КТ является основным методом визуализации изменений лёгких при МВ (рис. 10.1.1). Рекомендовано эхокардиографическое исследование (Эхо-КТ) больным с гипоксемией для диагностики вторичной легочной гипертензии. Пациентам с МВ необходимо регулярно исследовать функцию внешнего дыхания.

Рекомендовано ультразвуковое исследование органов брюшной полости и печени (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), печеночная фиброэластометрия печени с целью оценки степени выраженности фиброза, ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны), особое внимание уделяется структуре поджелудочной железы и типу кровотока в печени [1, 5].



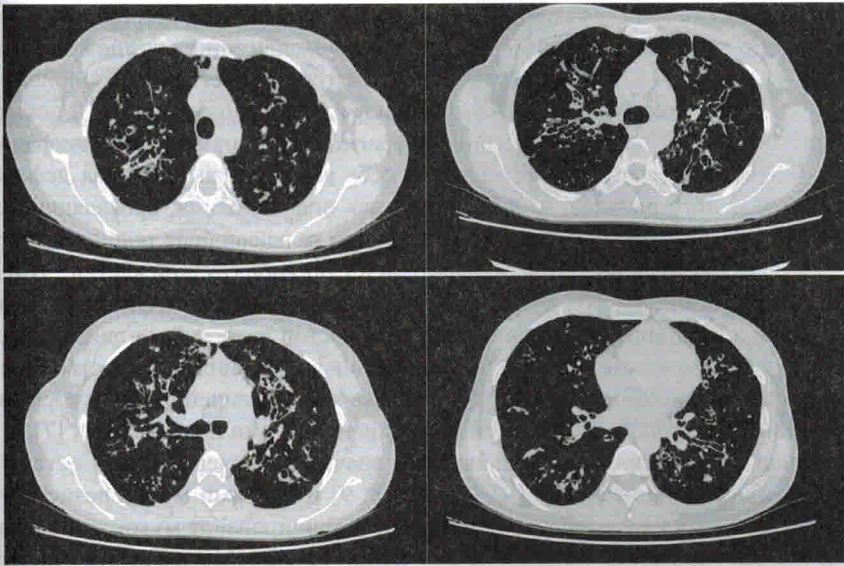


Рис. 10.1.1. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки больной Н., 36 лет: множественные бронхоэктазы, частично заполненные, выраженная перибронхиальная инфильтрация, умеренное увеличение прикорневых лимфоузлов

Проводится ФГДС, тест на толерантность к глюкозе, остеоденситометрия, необходимо определять концентрацию IgE, общих и специфических иммуноглобулинов к *Aspergillus fumigatus*.

До настоящего времени сохраняются объективные сложности при диагностике МВ, в особенности при атипичных формах с поздней манифестацией. Генетический полиморфизм заболевания обуславливает фенотипическое разнообразие форм МВ от тяжелых до лёгких (атипичных). Большие трудности возникают при диагностике атипичных случаев муковисцидоза с пограничными значениями потового теста. Значения ниже 40 ммоль/л (по Гибсону и Куку) оцениваются как отрицательные. При пограничных значениях рекомендуется трехкратное исследование потовой жидкости после трехдневного нахождения на низкосолевой диете. У женщин исследование выполняется в первую фазу менструального цикла.

При наличии сертифицированных приборов для измерения разности назальных и кишечных потенциалов, этот высокочувствительный метод диагностики может быть использован для выявления атипичных форм МВ.

Окончательным подтверждением диагноза «муковисцидоз» является выявление двух мутаций гена МВТР из числа наиболее частых для данной территории или редких мутаций методом секвенирования гена.

### Клинико-функциональные характеристики

Среди взрослых больных муковисцидозом (старше 18 лет) отмечается относительно высокая частота «мягких» генотипов – 37,48%, а старше 36 лет – 74,6% [1] и, в связи с этим, меньшая частота и выраженность панкреатической недостаточности. Тяжесть течения МВ у этих больных зависит от степени поражения дыхательной системы [4].

Характерной особенностью инфекционно-воспалительного процесса в легких у взрослых больных МВ является его непрерывно-рецидивирующее течение на фоне

стойких изменений бронхиальной стенки, сформированных бронхиоло- и бронхоэктазов, распространенного пневмофиброза, обструктивной и буллезной эмфиземы.

Указанные изменения находят отражение в рентгенологической картине легких – у большинства пациентов определяются признаки их гипервоздушности – повышение прозрачности легочной ткани, уплощение диафрагмы, выбухание грудины вперед, кифоз грудного отдела позвоночника. Обращает на себя внимание выраженная деформация и усиление легочного рисунка, перибронхиальная инфильтрация, проявляющаяся на рентгенографии в виде параллельных линейных или кольцевидных теней. Структурные изменения легких верифицируются при помощи КТ органов грудной клетки. Этот метод позволяет выявить бронхоэктазы, буллы, мукоидные пробки и ателектазы, уточнить характер инфильтративных изменений. Наиболее частой находкой у взрослых больных МВ являются бронхоэктазы и перибронхиальная инфильтрация. Количество бронхоэктазов и уровень поражения бронхиального дерева в наибольшей степени коррелирует с клиническими, антропометрическими и функциональными показателями [7].

Дыхательные пути взрослых больных МВ значительно чаще, чем в детской клинике, инфицированы синегнойной палочкой [8, 9] и другими мультирезистентными грамотрицательными бактериями. Хроническое инфицирование мукоидным штаммом синегнойной палочки является характерной чертой течения МВ взрослых. Частота выявления синегнойной палочки в группе старше 32 лет при МВ составляет 58,7%. Анализ регистра взрослых больных МВ Москвы показал, что у 27,5% в возрасте 26–35 лет в бронхиальном секрете обнаруживается *P. aeruginosa*, у 5,3% – *Burkholderia cepacia* и в 12% другие неферментирующие грамотрицательные возбудители [1].

В течение последних лет во всем мире растет число больных, инфицированных неферментирующими грамотрицательными бактериями – *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Alcaligenes xylosoxidans* [10, 11], характеризующимися множественной резистентностью к антибактериальным препаратам. Инфицирование *Burkholderia cepacia complex*, особенно видами *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia multivoran* часто приводит к развитию тяжелых обострений хронического бронхита, мультилобарной пневмонии, резистентной к антибактериальному лечению и септицемии, значительно ухудшая прогноз (рис. 10.1.2–5) [12, 13]. Медиана выживаемости больных, инфицированных *Burkholderia cepacia complex* на 10 лет ниже общей для больных МВ [10]. В связи с этим изменились правила организации амбулаторного приема и госпитализации больных МВ – необходима строгая изоляция пациентов друг от друга [14] (см. также Главу 13.1).

При исследовании вентиляционной способности легких у больных МВ выявляются

выраженные обструктивные изменения и гиперинфляция легких, которые усугубляются при прогрессировании заболевания. Значительное увеличение остаточного объема легких приводит к снижению жизненной емкости легких и ее доли в

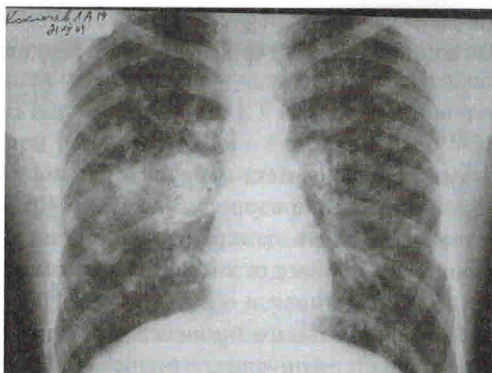


Рис. 10.1.2. Рентгенограмма больного X, 19 лет, во время обострения хронической респираторной инфекции *Burkholderia cepacerasia* ST709. На фоне гиперинфляции легких, избыточного, деформированного легочного рисунка определяется массивная инфильтрация в средних отделах сред-



Рис 10.1.3. Динамика рентгенологической картины больного X., на фоне активной антибактериальной, иммулитической, противовоспалительной терапии. Определяется увеличение зоны инфильтрации в средних отделах справа, вовлечение верхних и нижних отделов правого легкого

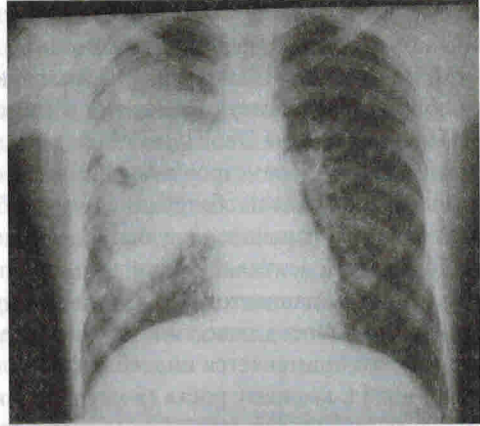


Рис 10.1.4. Дальнейшая динамика рентгенологических изменений в легких больного X., инфицированного *Burkholderia cepacia* ST709. Определяется изменение легочных полей справа, появление признаков междолевого плеврита, деструкции правого легкого

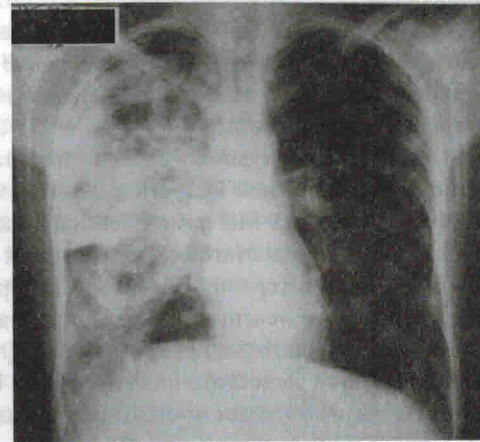


Рис 10.1.5. Дальнейшая динамика рентгенологических изменений в легких больного X., инфицированного *Burkholderia cepacia* ST709. На фоне сохраняющихся рентгенологических изменений справа определяется тотальное затемнение левого легкого

