

Возможности компьютерной бронхофонографии в диагностике нарушений функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом

Е.Б. Павлинова¹, Т.И. Сафонова², И.А. Киршина¹, А.Г. Мингаирова¹, Н.Ю. Власенко¹,
Н.А. Полянская¹

¹ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; ²БУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», Омск, Россия

Possibilities of computed bronchophonography in the diagnosis of external respiratory dysfunction in patients with cystic fibrosis

E.B. Pavlinova¹, T.I. Safonova², I.A. Kirshina¹, A.G. Mingairova¹, N.Yu. Vlasenko¹,
N.A. Polyanskaya¹

¹Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; ²Regional Children's Clinical Hospital, Omsk, Russia

При муковисцидозе степень поражения органов дыхания определяет прогноз заболевания. Цель работы: оценить состояние функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом. В исследование включены 48 детей, наблюдавшихся в Центре муковисцидоза Омска. Группу контроля составили 42 ребенка, не имевших указаний в анамнезе на наличие заболеваний органов дыхания, не подверженных курению. Функция внешнего дыхания оценивалась с помощью компьютерной бронхофонографии, детям старше 6 лет дополнительно проводилась спирография. По данным компьютерной бронхофонографии, дыхательная недостаточность по обструктивному типу была зарегистрирована у всех детей с тяжелым течением муковисцидоза. Наличие хронической синегнойной инфекции дыхательных путей, бронхоэктазов ассоциировалось с повышением показателей акустической работы дыхания в диапазоне частот более 5000 Гц. Установлено наличие отрицательной корреляционной связи средней силы между величиной акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне и объемом форсированного выдоха за 1 с (в %). Вывод. Компьютерная бронхофонография позволила выявить наличие обструктивных нарушений функции внешнего дыхания у детей моложе 6 лет.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, функция внешнего дыхания, спирография, компьютерная бронхофонография.

Для цитирования: Павлинова Е.Б., Сафонова Т.И., Киршина И.А., Мингаирова А.Г., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А. Возможности компьютерной бронхофонографии в диагностике нарушений функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 52–56. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-52-56

The degree of respiratory organ injury in cystic fibrosis determines the prognosis of the disease. Objective: to evaluate external respiratory function in children with cystic fibrosis. The study enrolled 48 children followed up at the Omsk Cystic Fibrosis Center. A control group consisted of 42 non-addicted smoking children with no evidence for respiratory diseases in the history. External respiratory function was evaluated using computed bronchophonography; spirometry was additionally carried out in children over 6 years of age. Computed bronchophonography revealed obstructive respiratory failure in all children with severe cystic fibrosis. Chronic respiratory tract infection with *Pseudomonas aeruginosa* and bronchiectasis were associated with the higher values of the acoustic work of breathing at frequencies over 5000 Hz. It was established that there was a moderate negative correlation between the value of the acoustic work of breathing in the high frequency range and the forced expiratory volume in 1 second in %. Conclusion. Computed bronchophonography could reveal obstructive external respiratory dysfunction in children less than 6 years of age.

Keywords: children, cystic fibrosis, external respiratory function, spirometry, computed bronchophonography.

For citation: Pavlinova E.B., Safonova T.I., Kirshina I.A., Mingairova A.G., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya N.A. Possibilities of computed bronchophonography in the diagnosis of external respiratory dysfunctions in patients with cystic fibrosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 52–56 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-52-56

Муковисцидоз — наиболее частое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание у лиц европеоидной расы. В 2014 г. в Российской Федерации его средняя частота составила 2,31 на 100 000

населения, в Омской области, в частности, — 2,881 на 100 000 населения [1].

Заболевание обусловлено мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР, *CFTR*), вызывающей нарушение транспорта ионов хлора, натрия и бикарбонатов в эпителиальных клетках, что приводит к прогрессирующему повреждению экзокринных желез жизненно важных органов. Ген МВТР широко распространен в организме (респираторный тракт, слюнные железы, поджелудочная железа, печень, выводные протоки потовых желез, репродуктивный тракт), что объясняет мультисистемное поражение органов при муковисцидозе [2].

Согласно европейскому консенсусу, мутации

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Павлинова Елена Борисовна — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета

Киршина Ирина Алексеевна — ассистент кафедры

Мингаирова Александра Геннадьевна — к.м.н., доцент кафедры

Власенко Наталья Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры

Полянская Наталья Александровна — к.м.н., доцент кафедры

644001 Омск, ул. Куйбышева, д. 77

Сафонова Татьяна Ивановна — зав. пульмонологическим отделением Областной детской клинической больницы

644001 Омск, ул. Куйбышева, д. 77

гена МВТР разделяются на 6 классов в зависимости от механизма повреждения функции синтезируемого белка-регулятора трансмембранной проводимости ионов. При мутациях I класса нарушается синтез матричной РНК, при мутациях II класса имеет место дефект процессинга или транспорта, мутации III класса ведут к расстройству регуляции хлорного канала, мутации IV класса — к нарушению его проводимости, мутации V класса обуславливают снижение количества функционального белка, мутации VI класса — снижение стабильности протеина. Мутации I—III и VI классов гораздо серьезнее нарушают функцию синтезируемого белка и ассоциируются с «классическим» муковисцидозом. При мутациях IV, V классов функция хлорных каналов поджелудочной железы может быть сохранена, что приводит к позднему появлению клинических симптомов и поздней диагностике заболевания [3].

В клинической картине заболевания доминируют бронхолегочные изменения, определяя его течение и прогноз у 95% пациентов. У большей части больных наблюдаются кашель, приступы удушья, одышка, иногда рвота. Кашель, как правило, усиливается ночью. Эти симптомы связаны с нарушением мукоцилиарного транспорта. Сочетание гиперсекреции чрезмерно вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою мокроты в мелких дыхательных путях, обструкции мелких дыхательных путей, что осложняется субателектазами и дольковыми ателектазами. Перенесенные вирусные и вирусно-бактериальные инфекции у детей с резко измененным мукоцилиарным клиренсом открывают путь бактериальной флоре. Развивается порочный круг: обструкция—воспаление—чрезмерная секреция мокроты. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов — бронхолитов, бронхитов, пневмоний — и приводят к формированию хронического воспалительного процесса в легких с последующей обструкцией и повреждением легочных структур [4–6].

Для больных муковисцидозом характерна определенная возрастная закономерность микробного пейзажа дыхательных путей: у детей первых трех лет жизни в мокроте чаще всего высевается *Staphylococcus aureus*, с возрастом происходит последовательная колонизация бронхиального дерева грамотрицательной флорой. *Pseudomonas aeruginosa* является ведущим патогеном при муковисцидозе, в связи с чем прогрессирует снижение легочной функции, повышается риск госпитализации и уменьшается выживаемость больных [5, 7]. Долгое время считалось, что при муковисцидозе воспаление является исключительно следствием острой или хронической инфекции. Однако некоторыми авторами отмечено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов в легких у плодов с муковисцидозом, что доказывает

возможность воспаления, предшествовавшего инфекции [4, 6, 8].

Измерение функции внешнего дыхания методом спирографии является важной частью клинических исследований. Однако необходимость выполнения осмысленных форсированных дыхательных движений делает невозможным ее применение у детей младшего возраста. Проблему позволяет решить компьютерная бронхофонография — метод, основанный на регистрации респираторного цикла и анализе амплитудно-частотных характеристик дыхательных шумов [9]. Регистрация дыхательных шумов проводится при помощи специальных датчиков, обладающих высокой чувствительностью в широком спектре частот, включая те частоты, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение [9, 10].

Цель работы: оценить функцию внешнего дыхания у детей, больных муковисцидозом, с помощью компьютерной бронхофонографии для оценки эффективности проводимой терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Методом компьютерной бронхофонографии обследованы 48 детей без обострения основного заболевания, состоящих на учете в Центре муковисцидоза Омска. Диагноз муковисцидоза у всех детей был подтвержден по результатам потового теста, молекулярно-генетического исследования.

ДНК-диагностика была проведена у 45 (94%) детей, у 3 пациентов генетическое обследование не выполнялось. Дети и подростки Омской области, больные муковисцидозом, в подавляющем большинстве случаев — 34 (75%) ребенка — имели полиморфные генотипы, включающие в себя мутации гена МВТР I и II классов с формированием «тяжелого» фенотипа. Среди них преобладали полиморфные генотипы, гомозиготные по мутациям II класса, — у 16 (47%) детей, несколько реже — у 13 (38%) детей — были зарегистрированы компаунд-гетерозиготы по мутациям I и II классов. Генотипы, гомозиготные по мутациям I класса, были диагностированы у 5 (15%) детей. «Мягкий» фенотип выявлен в 4 (9%) клинических случаях. У 1 ребенка генотип был представлен сочетанием мутаций II и V классов, у 3 больных заболевание было обусловлено мутациями II класса в компаунд-гетерозиготе с мутациями IV класса. При проведении молекулярно-генетического исследования у 7 (16%) детей одна из мутаций не была установлена, клинические проявления варьировали в широких пределах.

На фоне внедрения неонатального скрининга на муковисцидоз с 2006 г. среди больных существенно увеличилась доля детей раннего и дошкольного возраста — 26 (54%) детей, медиана (*Me*) возраста установления диагноза 1,5 [1,5; 2,0] мес. Эти больные были включены в 1-ю группу. В данной группе преобладали пациенты со среднетяжелым течением болезни —

17 (65%) детей, *Me* возраста 2,0 [1,0; 3,0] года. Тяжелое течение муковисцидоза наблюдалось у 9 (35%) пациентов, *Me* возраста — 2,0 [1,0; 3,0] года. Хроническая синегнойная инфекция дыхательных путей была выявлена у 12 (46%), но только у 2 (8%) детей заболевание осложнилось наличием бронхоэктазов.

Во 2-ю группу были включены 22 (46%) ребенка старше 6 лет. Диагноз муковисцидоза у больных, рожденных до внедрения неонатального скрининга, был установлен на основании классических критериев диагностики. *Me* возраста установления диагноза составила 11,0 [6,0; 30,0] мес. Заболевание имело тяжелое течение у 19 (86%) детей, *Me* возраста 12,8 [9,0; 15,0] года, среднетяжелое — у 3 (14%) детей, *Me* возраста 11,6 [9,5; 17,7] года. У подавляющего большинства пациентов — у 19 (86%) отмечалась хроническая колонизация дыхательных путей синегнойной палочкой; несколько реже — у 18 (82%) детей имелись необратимые изменения респираторного тракта в виде бронхоэктазов.

Все больные получали плановую антибактериальную терапию, бронхомуколитическую терапию, кинезитерапию, заместительное лечение панкреатическими ферментами, препаратами урсодезоксихолевой кислоты, витаминотерапию с момента установления диагноза.

Группу контроля составили 42 ребенка, *Me* возраста 6,5 [2,0; 11,0] года, не имеющих указаний в анамнезе на наличие острых или хронических заболеваний органов дыхания, не приверженных курению.

У детей в возрасте до года запись дыхательных шумов при проведении компьютерной бронхофонографии проводили в положении ребенка лежа, у детей старше года — в положении сидя при спокойном дыхании. Регистрацию дыхания осуществляли у детей до 2 лет с помощью лицевой маски, к которой подключали датчик прибора, у пациентов старше 2 лет к датчику прикрепляли загубник, на нос накладывали зажим. Запись выполняли в течение 10 с. Фиксировалась временная кривая, пропорциональная акустическому шуму, возникающему при дыхании, с последующей количественной оценкой энергетических затрат бронхолегочной системы на возбуждение специфического акустического феномена в течение всего респираторного цикла или отдельной его фазы — акустический компонент работы дыхания

(АРД). Звуковой сигнал автоматически анализировали в трех диапазонах частотного спектра: 200–1200 Гц (низкочастотный диапазон, АРД1), >1200–5000 Гц (среднечастотный диапазон, АРД3), >5000–12600 Гц (высокочастотный диапазон, АРД2). Зона низких частот (до 1200 Гц) характеризовала состояние верхних дыхательных путей. Зона высоких частот (выше 5000 Гц) отражала обструктивные изменения в нижних дыхательных путях и коррелировала со звуковыми характеристиками сухих хрипов [8, 9].

Результаты и обсуждение

Дети, больные муковисцидозом, и группы контроля были сопоставимы между собой по возрасту и полу (Краскела–Уоллиса, $p > 0,05$). В группе контроля не обнаружено значимой разницы в показателях АРД в зависимости от возраста, поэтому был оценен суммарный результат (Манна–Уитни, $p > 0,05$).

У детей, больных муковисцидозом, не выявлены различия в состоянии функции внешнего дыхания, по данным компьютерной бронхофонографии и спирометрии, в зависимости от генотипа (Краскела–Уоллиса, $p > 0,05$). Прогрессирующее снижение показателей функции дыхания у больных муковисцидозом предположительно в первую очередь обусловлено особенностями течения заболевания.

Функция внешнего дыхания детей с муковисцидозом, по данным компьютерной бронхофонографии, характеризовалась более высокими значениями АРД в общем, низкочастотном и высокочастотном диапазонах по сравнению со здоровыми сверстниками (Краскела–Уоллиса, $p \leq 0,05$, см. таблицу). Это свидетельствовало о преимущественном поражении дистальных отделов респираторного тракта у детей с муковисцидозом, даже вне обострения заболевания, за счет явлений мукостаза, деформации и фибротических изменений стенок бронхов.

При сопоставлении с группой контроля более выраженные изменения функции внешнего дыхания были зарегистрированы у детей 2-й группы. Высокие показатели АРД отмечены во всех частотных диапазонах как косвенный признак тотального вовлечения структур трахеобронхиального дерева в патологических процесс (Манна–Уитни, $p < 0,05$). Тяжесть бронхиальной обструкции подтверждена более высокими значениями коэффициента К2, отражающего

Таблица. Показатели (АРД) у детей и подростков, больных муковисцидозом, и группы контроля, *Me* [25%; 75%]

Показатель	Группа контроля (n=42)	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=22)
АРД1, мкДж	81,23 [44,39; 111,87]	10,45 [6,06; 45,68]	115,32 [90,63; 124,66]
АРД2, мкДж	0,07 [0,03; 0,13]	0,09 [0,02; 0,24]	0,22 [0,07; 0,3]
АРД3, мкДж	1,54 [0,79; 2,19]	1,47 [0,83; 3,21]	2,78 [1,67; 3,27]
К1, %	16,9 [10,9; 37,5]	108,0 [32,9; 255,9]	19,3 [15,0; 32,7]
К2, %	0,9 [0, 4; 1,9]	3,8 [0,6; 13,4]	1,5 [0,6; 2,7]
К3, %	15,9 [10,4; 35,2]	104,0 [30,0; 229,6]	17,72 [14,0; 29,9]

отношение данных АРД в высокочастотном диапазоне к работе в низкочастотном диапазоне (Манна–Уитни, $p < 0,05$). У пациентов с тяжелым течением муковисцидоза по сравнению с больными со средне-тяжелым течением, по данным компьютерной бронхофонографии, были зарегистрированы более высокие показатели АРД в высокочастотном диапазоне (Манна–Уитни, $p < 0,05$). Это обусловлено постепенным формированием выраженных необратимых изменений трахеобронхиального дерева вследствие хронического воспаления, явлений пневмофиброза и мукостаза при тяжелом течении муковисцидоза.

У больных муковисцидозом 1-й группы преобладало среднетяжелое течение заболевания (Манна–Уитни, $p < 0,05$). По данным компьютерной бронхофонографии, функция внешнего дыхания этих пациентов не отличалась от результатов группы контроля (Манна–Уитни, $p > 0,05$), что свидетельствовало об эффективности проводимой терапии. Однако при тяжелом течении муковисцидоза были зарегистрированы выраженные изменения функции внешнего дыхания за счет повышения показателей АРД в средне- и высокочастотном диапазонах, отражающих наличие вентиляционной недостаточности по обструктивному типу (Манна–Уитни, $p < 0,05$).

У детей 2-й группы с тяжелым течением муковисцидоза выявлены более низкие значения объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) в % от нормы по сравнению с больными со среднетяжелыми и группой контроля (Краскела–Уоллиса, $p < 0,01$). Отмечены отрицательные корреляционные связи средней силы между уровнем АРД₂, отражающим степень поражения дистальных отделов респираторного тракта, и величиной ОФВ₁ ($r = -0,57$; $p < 0,01$).

Хроническая синегнойная инфекция дыхательных путей зарегистрирована у 12 (46%) пациентов 1-й группы и у 19 (86%) — 2-й группы. Вне зависимости от пола и возраста ребенка респираторный тракт больных при тяжелом течении муковисцидоза чаще подвергался хронической колонизации синегнойной палочкой (Манна–Уитни, $p < 0,01$). Наличие хронической синегнойной инфекции дыхательных путей сопровождалось повышением показателей АРД во всех частотных диапазонах, особенно высокочастотном (Манна–Уитни, $p < 0,01$).

Функция внешнего дыхания детей, больных муковисцидозом и имеющих необратимые изменения трахеобронхиального дерева в виде бронхоэктазов, характеризовалась повышением АРД во всех диапазонах, особенно высокочастотном, а у больных 2-й группы — снижением показателя ОФВ₁ (Манна–Уитни, $p < 0,05$).

Выводы

Состояние функции внешнего дыхания у детей и подростков, больных муковисцидозом, не зависит от варианта полиморфизма гена МВТР, а определяется особенностями течения заболевания.

По данным компьютерной бронхофонографии, нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу имеется у всех детей с тяжелым течением муковисцидоза, что требует проведения более интенсивной ингаляционной, антибактериальной терапии и кинезитерапии.

Компьютерная бронхофонография может быть рекомендована как метод диагностики нарушений функции внешнего дыхания у детей моложе 6 лет, больных муковисцидозом.

(Конфликт интересов не представлен)

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 г. М: МЕДПРАКТИКА-М, 2015; 64. (Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. Year 2014. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2015; 64. (in Russ))
2. Ашерова И.К. Снижение тяжести течения заболевания, повышение выживаемости и качества жизни больных муковисцидозом на основе совершенствования междисциплинарной специализированной помощи. Автореф. дисс. ... д.м.н. М: Федер. науч.-клин. центр дет. гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, 2012; 48. (Asherova I.K. Reducing the severity of the disease, increasing the survival and quality of life in patients with cystic fibrosis by improving interdisciplinary specialized care. Avtoref. diss. ... d.m.n. Moscow: Federal Research and Clinical Center Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named Dmitry Rogachev, 2012; 48. (in Russ))
3. Castellani C., Cuppens H., Macek M.Jr. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros 2008; 6: 8: 179–196.
4. Капранов Н.И. Муковисцидоз: медико-социальное значение, диагностика, возможности терапии. Врач 2006; 4: 12–16. (Kapranov N.I. Cystic fibrosis: medical and social importance, diagnosis, treatment possibilities. Vrach 2006; 4: 12–16. (in Russ))
5. Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И. и др. Оценка эффективности современной муколитической терапии у детей, больных муковисцидозом (двухлетний опыт применения дорназы альфа). Вопр соврем педиатр 2007; 6: 2: 102–106. (Pavlinova Ye.B., Mingairova A.G., Safonova T.I. et al. Efficiency estimate of the modern mucolytic therapy among children, suffering from cystic fibrosis (two year experience of dornase alfa application). Voпр sovremen pediatri 2007; 6: 2: 102–106. (in Russ))
6. Гембицкая Т.А., Черменский А.Г., Бойцова Е.В. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии. Врач 2012; 2: 5–8. (Gembitskaya T.A., Chermensky A.G., Boytsova E.V. Cystic fibrosis today: achievements and challenges, perspectives etiopathogenic therapy. Vrach 2012; 2: 5–8. (in Russ))
7. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Место ингаляционных форм антибактериальных препаратов в терапии бактериальной инфекции легких у больных муковисцидозом. Атмосфера. Аллергология и пульмонология 2012; 3: 5–12. (Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. Place of inhaled

- forms of antibacterial drugs in the treatment of bacterial lung infection in cystic fibrosis patients. *Atmosfera. Allergologiya i pul'monologiya* 2012; 3: 5–12. (in Russ))
8. *Verhaeghe C., Delbecq K., de Leval L. et al.* Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 4: 304–308.
 9. *Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л.* Современные возможности функциональной диагностики внешнего дыхания у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 5: 14–20. (Tsyplenkova S.E., Mizernitskiy Yu.L. Current possibilities of functional diagnosis of external respiration in children. *Ros Vestn Perinatol i Pedit* 2015; 5: 14–20. (in Russ))
 10. *Гусейнов А.А.* Акустический анализ дыхательных звуков в диагностике заболеваний легких. *Пульмонология* 2009; 2: 51–55 (Guseinov A.A. The acoustic analysis of respiratory sounds in the diagnosis of lung diseases. *Pul'monologiya* 2009; 2: 51–55. (in Russ))

Поступила 30.06.2016

Received on 2016.06.30