

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО
ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

П А В Л О В

Геннадий Валерьевич

УДК 616.37-004-056.7

МУКОВИСЦИДОЗ, ЕГО ЭВОЛЮТИВНЫЕ ФОРМЫ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ
ДЕТСТВА И У ВЗРОСЛЫХ

14.00.09 – педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

В.И. Шилко

доктор медицинских наук, профессор

В.С. Баранов

Екатеринбург

1993

О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Современные данные о генетических и патогенетических изменениях при муковисцидозе	11
1.2. Нарушение защитных механизмов при муковисцидозе	24
1.3. Особенности клинической картины муковисцидоза у детей	35
1.4. Варианты течения муковисцидоза у подростков и взрослых	58
1.5. Характер становления и состояние репродуктивной функции у больных муковисцидозом	63
1.6. Психологические проблемы муковисцидоза	67
ГЛАВА 2. ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	69
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ	77
3.1. Клиническая картина муковисцидоза у детей	77
3.2. Клиническая картина муковисцидоза у подростков и взрослых	85
3.3. Рентгенологическая характеристика изменений в легких	86
3.4. Данные функционального обследования больных	89
3.5. Поражение суставов при муковисцидозе	93
3.6. Состояние полового развития больных. Беременность и роды	105
3.7. Редкие проявления муковисцидоза	110
ГЛАВА 4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУКОВИСЦИДОЗА	116
4.1. Проявления муковисцидоза в гетерозиготном	

состоянии	116
4.2. Идентификация специфических генетических мар- керов	117
4.3. Идентификация мутации муковисцидоза	119
ГЛАВА 5. ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ФАКТОРОВ ЗАЩИТЫ	123
5.1. Изменения мукоцилиарного клиренса	123
5.2. Роль этиологических и иммунологических факто- ров в формировании патологического процесса при муковисцидозе	125
5.3. Характер изменений эндокринной системы	136
5.4. Состояние рецепторного аппарата тромбоцитов при муковисцидозе	139
ГЛАВА 6. ИЗМЕНЕНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ	142
ГЛАВА 7. ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ	149
7.1. Клинико-морфологические, биохимические иммуно- логические и ультразвуковые изменения	149
7.2. Роль альфафетопротейна в поражении печени больных муковисцидозом	156
ГЛАВА 8. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ	159
8.1. Результаты изучения степени тяжести муковисци- доза	159
8.2. Эволюция муковисцидоза	170
ГЛАВА 9. ИСХОДЫ МУКОВИСЦИДОЗА И ВОПРОСЫ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ В УСЛОВИЯХ СИСТЕМЫ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА	176
9.1. Психосоциальные аспекты	176
9.2. Прогноз и исходы заболевания у больных муко- висцидозом	184
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	193
ВЫВОДЫ	204

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	206
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	208
ПРИЛОЖЕНИЕ	257

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АИП	- 1-ингибитор протеаз
АМГ	- 2-макроглобулин
АФП	- фетопроtein
АЦ	- аденилатциклаза
ВИП	- вазоактивный интестинальный пептид
ГГТ	- глутамилтранспептидаза
ГР	- гормон роста
КИГ	- кардиоинтервалография
КМ	- кальмодулин
ЛГ	- лютеинизирующий гормон
НСТ	- нитросиний тетразолий
Рg	- простагландин
ПЛ	- пролактин
CFTR	- трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза
Т3	- трийодтиронин
Т4	- тироксин
ТТГ	- тиреотропный гормон
SaO2	- сатурированный гемоглобин
ФДЭ	- фосфодиэстераза
ФСГ	- фолликулстимулирующий гормон
АМФ	- циклический аденозинмонофосфат
ИМК	- циркулирующие иммунные комплексы

В В Е Д Е Н И Е

Актуальность проблемы. Среди множества актуальных, волнующих проблем современной медицины, в педиатрии – высокой инфекционной заболеваемости, болезней новорожденных и т.д., у взрослых – продолжающегося роста сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей и др., проблема муковисцидоза может на первый взгляд показаться второстепенной и малозначимой. Однако эта проблема имеет особую значимость в силу того, что данное генетически детерминированное заболевание является самым частым из всех наследственных болезней обмена веществ и распространенность его в общей популяции постоянно увеличивается (С.В.Рачинский с соавт., 1974; 1989; Т.Е.Гембицкая, 1990; Pritchard, 1987; Geddes, 1988).

Представляя собой мультиорганное заболевание, муковисцидоз многообразен в своем клиническом проявлении. На особенностях симптоматики сказывается генотип, локализация процесса, возраст первых проявлений, степень ущербности некоторых защитных механизмов и еще множество факторов, сила влияния которых, к сожалению, недостаточно изучена (Н.И.Капранов, 1986; В.С.Баранов с соавт., 1991; Zeaske et al., 1987; Steinkamp, 1992). Поэтому мы видим преобладание одних вариантов в периоде новорожденности и первых месяцев жизни, других – в более старших возрастных группах (Sturgess et al., 1985).

С улучшением диагностики и внедрением в терапевтическую практику новых поколений ряда препаратов (муколитиков, антибиотиков, энзимов и др.) начали меняться исходы муковисцидоза. Параллельно этому стали накапливаться данные о более широком спектре патологических и клинических проявлений муковисцидоза у детей, особенно старших возрастных групп, подростков и взрослых. Между тем, традиционно многие клинические исследования сводятся к изучению бронхолегоч-

ного аппарата и желудочно-кишечного тракта, в то время как остаются в стороне аспекты репродукции, эндокринные, стоматологические проблемы и др. Накопление клинического материала свидетельствует о том, что в настоящее время на повестку дня становятся новые проблемы: расширение клинического полиморфизма заболевания, появление атипичных форм.

Важно подчеркнуть, что наличие ряда клинических особенностей муковисцидоза и его исходов обусловлено как генетическими особенностями, так и адекватностью проводившейся терапии, качеством диспансерного наблюдения. Однако до настоящего времени всем больным независимо от возраста, тяжести и формы болезни применяется единая схема диспансеризации без учета целого ряда клинических особенностей, наличия осложнений. Кроме того, исключительно важное значение приобретает организация медико-социальной внешней среды, информированности родителей и больных о всех аспектах этой болезни и на базе этого развитие дифференцированного подхода в вопросах диспансерного наблюдения.

Затраты финансовых средств и ресурсов при лечении больных муковисцидозом весьма существенны. Фактическая стоимость лечения таких больных точно неизвестна, однако согласно проведенным подсчетам, она составляет от 7500 до 15000 \$ в год на каждого больного в зависимости от степени тяжести, индивидуальных потребностей и госпитализации (Бюлл. ВОЗ, 1985; Report WHO, 1989). В ФРГ расходы на лечение одного больного составляют 1110-2760 DM не считая затраты по уходу - 290-788 DM в мес. (Gottschalk et al., 1992).

Все отмеченное выше и определило цель и задачи данной работы, которая входит в программу 0.69.06 "Разработать и внедрить средства диагностики и лечения основных заболеваний матери и ребенка".

Цель работы - дать объективную характеристику современного течения муковисцидоза во все периоды детства, используя клинико-

лабораторные критерии его эволютивных форм. Базируясь на полученных данных обосновать адекватные подходы к терапии и диспансеризации в зависимости от ведущих синдромов и характера генетических изменений.

Для достижения указанной цели предполагалось решить следующие задачи:

1. На основе длительного динамического наблюдения за детьми, больными муковисцидозом, описать клинические варианты страдания и дать характеристику их изменений в зависимости от возраста.

2. Дать микробиологическую характеристику бронхолегочного процесса, особенностей иммунологических реакций, изменений эндокринной системы в сочетании с особенностями генотипа больных.

3. Охарактеризовать состояние желудочно-кишечного тракта: учитывая неизученность поражения желез ротовой полости дать подробное описание стоматологического статуса, а также уточнить характер поражения гепатобилиарной системы.

4. Изучить характер становления репродуктивной функции у больных муковисцидозом.

5. Разработать дифференцированный подход к лечению и диспансеризации больных с типичными и атипичными формами муковисцидоза.

6. Обосновать необходимость создания региональных центров муковисцидоза с полным регистром и мониторингом проводимой терапии.

Научная новизна. Проведенное исследование позволило дать полную клиническую характеристику не только типичных, но и атипичных форм муковисцидоза. Установлено существенное различие многих лабораторных и инструментальных показателей у больных с различной степенью тяжести, формами заболевания, а также в зависимости от возраста. Использование молекулярно-генетических методов позволило впервые установить частоту делеции F508 в регионе Урала. В отличие от ранних исследований, было показано, что деление муковисци-

доза на клинические формы достаточно условно, поскольку у многих больных с возрастом происходит трансформация данных форм, причем у части больных это сопровождается уменьшением степени тяжести страдания. С увеличением возраста больных происходит эволюция некоторых клинических проявлений с появлением новых синдромов, в частности поражение такой экзокринной железы, как простата, а также редких осложнений, например амилоидоза.

В процессе работы были получены результаты, которые впервые позволили интерпретировать некоторые клинические и лабораторные изменения при муковисцидозе. В частности, был предложен новый метод диагностики муковисцидоза на основании морфометрии слюны. Выявлена роль гормона пролактина как регулятора экзосекреции, установлена причина артропатии при муковисцидозе, что позволило разработать оригинальный метод лечения этого проявления болезни. С другой стороны, изучение регуляторных приспособительных механизмов организма больных муковисцидозом позволило ответить на ряд вопросов касательно фармакологической корректировки некоторых звеньев патогенеза муковисцидоза. Определение морфооптических свойств и состава электролитов слюны позволяет расширить диагностические возможности муковисцидоза.

Результаты проведенных наблюдений и накопленный в этом направлении многолетний опыт позволили разработать ряд обоснованных рекомендаций по лечению и диспансерному обслуживанию больных. В этом плане значительным подспорьем является опыт созданной нами общественной организации родителей и больных муковисцидозом.

Практическая значимость. Результаты работы позволяют рекомендовать комплекс клинико-лабораторных показателей для оценки тяжести состояния больных, определения направленности патологического процесса и прогноза заболевания. Изменения регуляторных систем организма у больных муковисцидозом носят вторичный адаптивный характер

и не требуют каких-либо серьезных корректировок. Использование определения генотипа больных позволяет не только повысить точность диагностики, помочь в прогнозировании течения заболевания, но и существенно повлиять на психологический климат в семье и принятие решения о повторной беременности.

Определение критериев тяжести и форм заболевания позволяет выработать четкие критерии для решения вопроса о выборе оптимального лечения и диспансерного наблюдения.

Создание ассоциации родителей и больных муковисцидозом позволяет значительно улучшить эффективность диспансеризации за счет информирования больных и их родителей, подключения к коммунальным программам помощи, а также повысить уровень комплайнса.

Внедрение результатов работы. Метод комплексного клинико-лабораторного обследования, диспансеризации, рекомендации по лечению и профилактике осложнений внедрены в работу отделения профилактической педиатрии НИИ медицинских проблем Севера СО АМН (г. Красноярск), кафедры детских болезней Красноярского медицинского института, Тюменского медицинского института, детской больницы №1 г. Томска, Гродненского медицинского института, областной детской больницы г. Гродно, областной детской больницы г. Одессы, Украинского Центра диагностики и лечения муковисцидоза, областной детской больницы г. Запорожье, Krankenhaus s. Duren (ФРГ), Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn, CF-Selbsthilfe Aachen e.V., пульмонологического центра г. Екатеринбурга.

Апробация работы. Основные положения работы доложены на пленарных заседаниях Свердловского общества детских врачей (1990; 1992), Всесоюзной конференции "Актуальные проблемы пульмонологии детского возраста" (Томск, 1990), I Всесоюзном конгрессе по болезням органов дыхания (Киев, 1990), Пленуме правления Всероссийского научно-медицинского общества детских врачей (Нальчик, 1991). I Все-

русской конференции по проблемам муковисцидоза (Ленинград, 1991), Республиканском семинаре начмедов областных детских больниц (Екатеринбург, 1992), Клинической конференции (ФРГ, s.Duren, 1992), Научно-практической конференции ГКДБ, №10 (Екатеринбург, 1993).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Возможность трансформации клинических форм.
2. Обоснованность выделения степеней тяжести муковисцидоза.
3. Зависимость клинической картины от мутации у больных муковисцидозом.
4. Необходимость выделения новых синдромов и осложнений муковисцидоза.
5. Возможность расширения терапии муковисцидоза, используя блокаторы кальциевых каналов, бронходилататоры, гепатотропные средства, оксигенотерапию, местное применение секретолитика.
6. Необходимость внедрения дифференцированной диспансеризации больных с привлечением ассоциаций родителей и больных муковисцидозом.

Публикации. По материалам диссертации опубликована 31 работа.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 9 глав, заключения, выводов, указателя литературы, включающего 151 отечественный и 332 иностранных источников. Работа изложена на 257 страницах машинописи, текст изложен на 172 страницах, иллюстративный материал представлен 27 таблицами и 22 рисунками.

1.1. Современные данные о патогенетических изменениях при муковисцидозе

Муковисцидоз представляет собой системное мультиорганное заболевание наследственного характера, имеющее в своей основе поражение экзокринных желез организма. После основополагающего открытия di Sant Agnese в 1953 году изменения электролитного состава потовой жидкости появилась возможность прижизненной диагностики и, следовательно, определить распространенность данного заболевания, расширить представления о генетической природе и патогенезе, более подробно описать клиническую картину, установить точность и надежность ряда диагностических тестов.

В настоящее время из более 250 описанных наследственных болезней обмена веществ в европеоидной популяции чаще всего встречается муковисцидоз: у 1 из 2000–2500 новорожденных (Bull. WHO, 1990).

Современное течение муковисцидоза претерпевает изменение в сторону более легкого. На это несомненно повлияли такие факторы, как общий прогресс медицины, совершенствование диагностики и системы социальных и лечебных мероприятий. Однако, еще в 1972 году J. Feigelson обратил внимание на существование каких-то конституциональных факторов, определяющих различие тяжести муковисцидоза. До недавнего времени в литературе не утихала дискуссия о моно- или полилокусности данного заболевания. Естественно, что патоморфоз муковисцидоза не мог не сказаться на увеличении числа живущих больных.

Значительное влияние на выживаемость больных оказывает органность поражения (форма заболевания): при наличии у больных толь-

ко кишечных проявлений с возрастом состояние как правило улучшалось, что не всегда можно было сказать при наличии преимущественно легочных проявлений (Katz et al., 1986). Среди больных муковисцидозом без развития сахарного диабета до 30-летнего возраста дожили более 60% лиц (Finkelstein, 1988). Около 1/3 пациентов живут более 30 лет (Gerritsen et al., 1990). При отсутствии инфицированности больных *Pseudomonas aeruginosa* выживаемость до 16 лет жизни составляла 95%, и она постепенно снижалась при инфицированности в 11-16 лет, 6-10 и 0-5 лет (Wilmott et al., 1985). Разработка тактики лечения инфицированности *Ps. aeruginosa* привело к снижению летальности с 20 до 1-2%, при этом 10-летняя выживаемость составила 90+4% (Pedersen et al., 1987). В Англии и Уэльсе средний возраст больных, в котором последовал летальный исход увеличился с 6 мес в 1959 г. до 17 лет в 1968 г. (Britton et al., 1989). Изучение выживаемости больных муковисцидозом в Дании показало 10-летнюю выживаемость равной 86%, 20-летнюю - 71%, 30-летнюю - 52% и 40-летнюю - 23% (Nir et al., 1992). Вообще установление средней продолжительности жизни при муковисцидозе задача крайне трудная, не только в силу методических затруднений, но и вследствие непродолжительной истории изучения данной нозологической формы. Кроме того, как нам представляется, на уровень средней продолжительности жизни существенное влияние оказывает отсутствие четких критериев атипичных форм муковисцидоза.

В настоящее время генетическая природа муковисцидоза (аутосомно-рецессивный характер наследования) не вызывает никаких сомнений. Подтверждением тому является выдающееся достижение молекулярной биологии: установление локализации и выделение в чистом виде гена муковисцидоза (Kerem et al., 1989; Riordan et al., 1989; Tsui et al., 1989). Естественно этому предшествовала большая предварительная поисковая работа. В частности проводилось изучение взаимо-

связи муковисцидоза с другой патологией и сцепления с ДНК-маркерами (Moss et al., 1985; Ober et al., 1987). Как и для любого генетически детерминированного заболевания, при муковисцидозе представляется заманчивым установить существует ли связь с такими легкоконтролируемыми генетическими характеристиками, как группа крови, HLA антигены и т.д.

Сейчас уже известно довольно большое число важных ассоциаций HLA с заболеваниями. Антигены HLA представляют сложную систему гликопротеидов, широко распространенную в организме человека, контролируемую генами, расположенными в коротком плече хромосомы 6. Наиболее выраженная корреляция с заболеваниями имеет место в отношении антигена HLA B 27: до 96% больных анкилозирующим спондилитом и 70-80% с болезнью Рейтера содержат этот антиген. Среди других заболеваний, ассоциированных с HLA, можно отметить иммунопатии, заболевания эндокринных желез, желудочно-кишечного тракта, кожи и др. (А.Г.Бабаева с соавт., 1987).

Типирование ткани больных муковисцидозом для определения HLA антигенов показало увеличение частоты встречаемости HLA A 2 (Gotz et al., 1974). Однако авторы не склонны преувеличивать значение этого факта, считая, что из-за полиморфизма HLA системы разница незначительна, а сам случай - феноменальным. Согласно данным литературы не установлено также ассоциации HLA B 8 и B 15 и переносимости глюкозы у больных муковисцидозом, то есть корреляция с главным локусом HLA отсутствует (Taussig, 1984; К.Доршук, 1988).

Молекулярно-генетические исследования по проблеме муковисцидоза позволили установить точную локализацию гена в середине длинного плеча хромосомы 7, расшифровать его нуклеотидную последовательности и выделить в чистом виде (Kerem et al., 1989; Riordan et al., 1989). Кроме того, было установлено, что гены, не входящие в локус муковисцидоза, могут влиять на клиническое течение заболе-

вания (Santis et al., 1990). Это явилось отправной точкой нового этапа исследований, имеющих кроме изучения функции генома человека чисто прикладное значение для клиницистов. В частности, это позволило получить ответ на один из главных вопросов: какова материальная основа клинической гетерогенности, клинического полиморфизма муковисцидоза. А также открыло широкие перспективы для активного поиска путей и методов генотерапии у человека.

Однако для этого потребовалось не только провести исследование самого гена, но и всесторонне изучить продукт его деятельности - трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза (CFTR). По своей структуре и особенностям регуляции ген CFTR относится к так называемым "генам домашнего хозяйства" (house-keeping genes) и весьма близок к семейству генов, контролирующим синтез мембрансвязывающих белков (Riordan et al., 1989). CFTR имеет сложную структуру, молекулярную массу около 170000 и состоит из 1480 аминокислот. Два парных трансмембранных домена CFTR образуют канал передачи ионов Cl⁻ через апикальную мембрану. Центральный непарный R-домен выполняет роль поршня. После присоединения АТФ к парным АТФ-связывающим доменам и воздействия цАМФ-активированной протеинкиназы R-домен либо закрывает канал, либо наоборот, смещаясь открывает канал, обеспечивая активное перемещение ионов Cl⁻ через апикальную мембрану. Как видно из рисунка 1.1. делеция F508 располагается в АТФ-связывающем домене.

Установлено, что распределение CFTR в клетках организма неравномерно и он представлен в основном в экзокринных тканях (Bremer et al., 1992). Доказательства наличия локализации CFTR-протеина получены посредством определения антител и(или) мРНК (Рис.1.2).

В настоящее время показано, что при муковисцидозе в экзокринных клетках имеется 3 типа нарушений: обмена энергии, буферных способностей и транспорта электролитов (Kollberg et al., 1986).

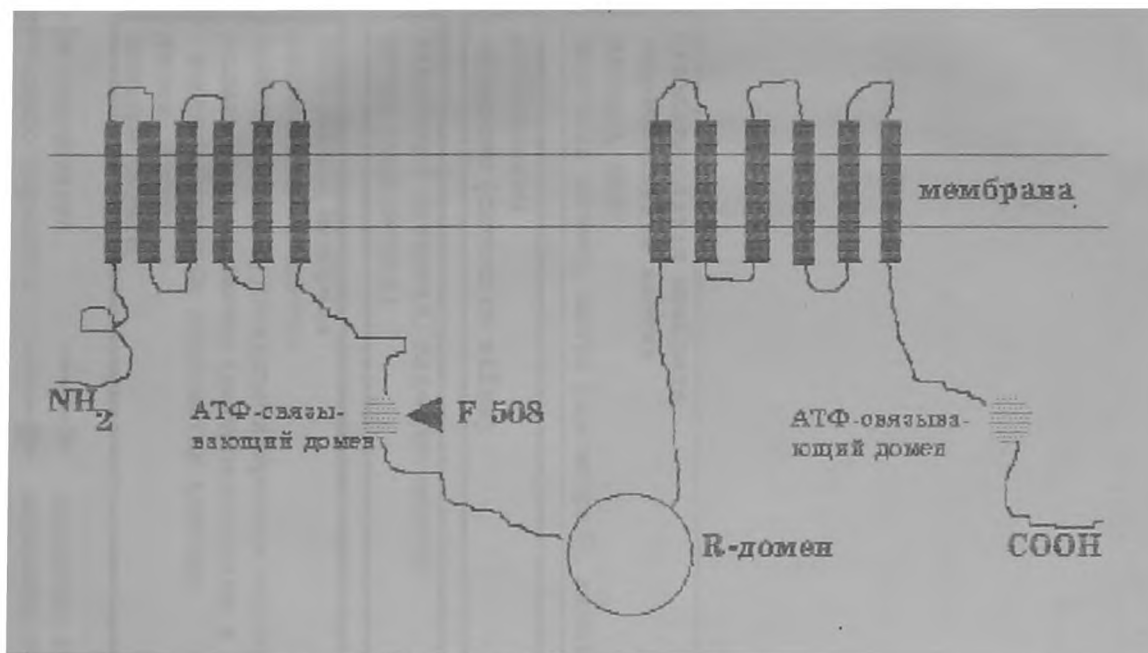
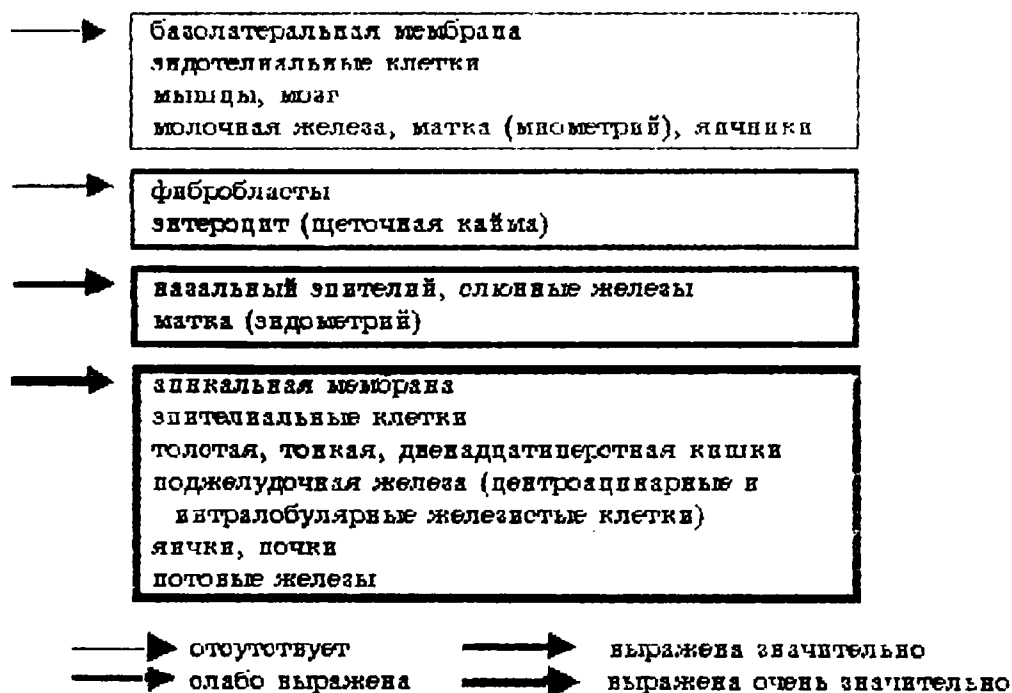


Рис.1.1. Модель CFTR



**Рис. 1.2. Локализация CFTR-протеина в органах
И ТКАНЯХ**

Доказательства наличия локализации CFTR-протеина получены посредством определения антител и (или) мРНК (Суммарные данные любезно предоставлены Dr. Goldsmith, Университет г. Бонн)

Методом прямого измерения трансмембранной проницаемости хлора через эпителий реабсорбирующего канальца потовой железы показано ее резкое снижение у больных муковисцидозом по сравнению с нормой (Quinton, 1986). Падение диффузии хлора (Cl^-) через мембрану реабсорбирующего канальца в потовой железе приводит к нарушению проницаемости натрия (Na^+), что объясняет высокую концентрацию NaCl в поте больных и согласуется с данными литературы о подобном эффекте в эпителии дыхательных путей, в поджелудочной и слюнных железах (Cuthberg et al., 1990). Кроме того, подобные нарушения (снижение константы быстрой скорости по выходу Cl^- на 25% и нарушение зависимости Na-K -насоса от K) были обнаружены в фибробластах кожи больных и гетерозиготных носителей, что свидетельствует о связи данных отклонений с генетическим дефектом (Reznik et al., 1986; Rugolo et al., 1986; Squassoni et al., 1990). При муковисцидозе отмечен мембранный дефект и для воды в сторону понижения проницаемости (Galey et al., 1980). Подавление транспорта Cl^- влияет на буферные способности клетки, приводя к ацидозу и к нарушению утилизации энергии; с другой стороны, нарушенный обмен энергии изменяет как функцию электролитного транспорта, так и буферные способности клетки и, наконец, внутриклеточный ацидоз несомненно нарушает энергетику и систему транспорта Cl^- .

Наличие мембранной дисфункции при муковисцидозе доказывают изменения ультраструктуры эритроцитов и увеличение их электрофоретической подвижности под воздействием строфантина на 5-10% по сравнению со здоровыми детьми, у которых наблюдалось уменьшение подвижности (Н.Р.Бадриашвили с соавт., 1987; Hein et al., 1985). Изучение характеристик мембран эритроцитов выявило достоверное изменение в системе АТФ-АТФ-азы, не зависящее от формы муковисцидоза (Н.Р.Бадриашвили с соавт., 1987). В эритроцитах больных были увеличены отток и содержание Na и об этом свидетельствовало нараста-

ние мембранной $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP-азы}$ (Ж.Ж.Рапопорт с соавт., 1985).

У больных муковисцидозом обнаружено статистически значимое по сравнению со здоровыми детьми повышение в плазме крови цАМФ и цГМФ при снижении их в лейкоцитах, а также тенденция к снижению активности ферментов синтеза цАМФ – аденилатциклазы (АЦ) и его распада – фосфодиэстеразы (ФДЭ) (Е.В.Середа с соавт., 1984).

Хотя до настоящего времени еще нет полного представления о путях транспорта и выведения секрета из клеток и специализация экзокринных клеток различна, тем не менее установлены некоторые общие механизмы экзосекреции. Как известно, секреторный ответ возникает на внешний стимул "первичных мессенджеров" (посредников) – нейротрансмиттеров, гормонов, метаболитов или подавляющее действие каких-либо факторов. Секретогенные вещества, взаимодействуя с рецепторами мембран ацинарных клеток индуцируют два функционально различных пути стимуляции – через нервные и гормональные механизмы. Один из них включает активацию АЦ, которая выполняет роль вторичного мессенджера, расположенного на внутренней стороне мембраны, повышение уровня цАМФ в клетках и затем активацию зависимой от цАМФ протеинкиназы – фермента, состоящего из двух регуляторных и двух каталитических субъединиц. Освобожденная каталитическая субъединица фосфорилирует белковый субстрат и вызывает усиление секреции (Е.А.Шубникова с соавт., 1986).

Другой механизм действует через мобилизацию пула внутриклеточного кальция. Весьма значительную, если не главенствующую, роль в этом играет белок кальмодулин (КМ), имеющий четыре связи с кальцием, и за счет этих связей, переходящий в активное состояние. Проникновение кальция в клетку может идти через АТФ-зависимые кальциевые насосы. При повышении концентрации кальция он связывается с КМ, и этот комплекс воздействует на Ca^{2+} -транспортирующий белок (носитель). Выходящий из клетки натрий может обмениваться на каль-

ций, который входит в нее.

Установлено, что у больных муковисцидозом значительно повышено содержание внутриклеточного кальция (Shapiro et al., 1987). Данная гипотеза связывает патогенез муковисцидоза с появлением фактора, действующего в экзокринных железах как мембранный ионофор кальция. Показано, что синтетический ионофор антибиотик A23187 вызывает в железах такие же нарушения в транспорте воды и ионов, которые характерны для муковисцидоза. Добавление данного ионофора снимало нарушение цАМФ-зависимой активации индуцируемой бета-адренергическими препаратами (Frizzel et al., 1986; Pedersen, 1987). Ткани тонкой и толстой кишок от больных муковисцидозом не реагировали на добавление ионофора A23187, теofilлина, PgE2, что демонстрирует ненормальный хлоридный транспорт в эпителии кишечника (Barschneider et al., 1988). Добавление PgE1 повышало внутриклеточное содержание цАМФ, но не улучшало параметров проницаемости мембраны фибробластов (Squassoni et al., 1990).

Гипотеза о стимуляции мембранного потока кальция позволяет объяснить активацию клеточной и плазматической фосфолипазы A2, обнаруженную у больных, и повышение синтеза PgF2 с их вазо- и бронхоконстрикторным и провоспалительным эффектом при нормальной продукции PgE1 и E2 (Ю.Е. Вельтишев с соавт., 1982). Панкреатические ацинусы имеют специфические рецепторы к Pg и молекулярные механизмы Pg-опосредованного подавления секреции панкреатических ферментов не аналогичны механизмам, наблюдаемым при их взаимодействии с париетальными клетками (Mossner et al., 1989).

По-видимому, первичный дефект при муковисцидозе реализуется на посттрансляционном уровне, когда после взаимодействия глюкокортикоидных рецепторов с ДНК нарушается либо синтез ингибитора фосфолипазы A2-липомодулина, или непосредственно подавляется активность фосфолипазы A2 (Carlstedt-Duke et al., 1986). В результате этого

высвобождается арахидоновая кислота, продукты которой играют важную роль в транспорте ионов хлора, ионном балансе кальция и секреции слизи.

Кроме того, была проверена и гипотеза, согласно которой мутация в гене КМ является первичным дефектом муковисцидоза. Изучение структуры гена КМ, а также структуры выделенного из подчелюстной железы КМ, никаких аномалий в данном белке и его гене не выявило (Scambler et al., 1987). В интестинальных клетках новорожденных с муковисцидозом ни локализация, ни концентрация КМ не была изменена. Точно также не отличалось от нормы содержание КМ-связывающего белка в щеточной кайме (Rochette-Egly et al., 1988).

Секретогенными веществами, запускающими механизм повышения цАМФ являются секретин и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), а вызывающими мобилизацию клеточного кальция – гастрин и холецистокинин (А. Лайтинен, 1988). И хотя начальные этапы инициации секреции различны, в последующих фазах они взаимодействуют и окончательный эффект может быть большим, чем простая сумма двух взаимодействий. Секреторная активность потовых, слюнных, слезных, бронхиальных и других эккриновых желез находится под влиянием не только адренергической и холинэргической систем, но и иннервации пептидными волокнами. Обнаружено значительное снижение нейропептидной иннервации потовых желез больных муковисцидозом по сравнению с контролем (Heinz-Erian et al., 1985). Изучение базальных уровней гастроинтестинальных гормонов показало недостоверное повышение ВИП и секретина, нормальное содержание гастрина и пониженное панкреатического полипептида (Дж. Полак с соавт., 1989). По данным M. Teyfel et al. (1986) секреция гастрина, секретина и ВИП была повышена. Молекулярно-генетическое исследование позволило установить локализацию гена ВИП в хромосоме 6, что исключает роль дефекта ВИП в патогенезе муковисцидоза (Gozes et al., 1987).

Обнаруженная корреляция между числом клеток, содержащих иммунореактивный ВИП и степенью накопления слизи у больных муковисцидозом занимает особое место и позволяет предположить существование функциональной секреторной единицы: пептидная клетка-бокаловидная клетка (Дж.Полак с соавт., 1989). Приведенный пример иллюстрирует вклад данных по изучению муковисцидоза в общую копилку знаний по физиологии и патологии организма человека.

S.Galant et al.(1981) обратили внимание на недостаточность бета-адренергических рецепторов в нейтрофилах больных. A.Schuster et al.(1989) различий в количестве и аффинитете бета-адренергических рецепторов лимфоцитов у больных и здоровых детей не обнаружили. В дальнейшем эта гипотеза развивалась в плане нарушения деятельности хлоридных каналов (McPherson et al., 1985; 1987). Было показано восстановление сниженной секреции амилазы и муцина в присутствии ингибитора ФДЭ изопротенерола. R.Fritzzel et al. (1986) предположили, что активация хлоридного канала в апикальных мембранах эпителия дыхательных путей при муковисцидозе связана с нарушением фосфорилирования регуляторного белка цАМФ-зависимой протеинкиназой, что подтвердилось более поздними исследованиями структуры и функции CFTR.

Биохимические подходы к выявлению $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -зависимой АТФ-азы и белка муковисцидоза к успеху не привели (Setoyama, 1988). Исследование вопроса о причастности гена, кодирующего цАМФ-зависимую протеинкиназу к мутации, вызывающей муковисцидоз, позволил исключить данный ген из кандидатов на причинность муковисцидоза (Scambler et al., 1987). Однако установлено, что открытие хлоридного канала является цАМФ-зависимым процессом (Hagiwara et al., 1989; Schulman, 1989).

Таким образом, суммарное нарушение деятельности ионных каналов

мембран клеток экзокринных органов приводит к изменению реабсорбции натрия и хлора, что в свою очередь способствует снижению объема водного компонента секрета желез. В отношении к деятельности слизистой дыхательных путей это приводит к снижению объема перилиарной жидкости, дегидратации слизи в основном за счет неспособности хлоридного канала. Нарушение гидратации перилиарной жидкости приводит к значительному нарушению поверхностной адгезии слизи (Rubin et al., 1992).

Эксперименты по изучению влияния изменений скорости потока секрета из экзокринных желез показали, что повышение давления в протоках приводит к пропорциональному уменьшению секреции и данный принцип признан универсальным для деятельности пищеварительных желез (Е.А.Шубникова с соавт., 1986). Данный вопрос применительно к муковисцидозу не изучен, хотя а priori за счет повышенной вязкости секретов и диспории в выводных протоках желез, указанную закономерность можно считать одним из патогенетических механизмов, по меньшей мере для пищеварительного тракта.

Нарушение переваривающей функции желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе определяют целый комплекс отклонений ряда систем и функций: витаминную недостаточность, повреждение систем гомеостаза, кроветворной и др. Вместе с нарушением расщепления и всасывания жиров уменьшается усвоение жирорастворимых витаминов. Изучение метаболита витамина D - 25-OH-D показало, что существенного влияния поражения печени или изменений всасывания жира на его обмен выявлено не было; одной из причин недостаточности витамина D при муковисцидозе может быть уменьшение потребления витамина и нарушение его внутрипеченочной циркуляции (Thompson, 1987).

Витамину E' приписывают важные физиологические свойства, и поэтому его дефицит может обусловить различные нарушения. При муковисцидозе недостаточность витамина E развивается часто, некоторые ав-

торы считают, что этот факт может быть ответственным за манифестацию заболевания или за появление неврологических нарушений (Munoz et al., 1987; Santini et al., 1988; Synanon et al., 1989). Одной из дополнительных причин дефицита витамина Е, как и других жирорастворимых витаминов, можно считать холестаза, достаточно часто отмечаемый у больных муковисцидозом (Amedee-Manesme, 1985). У больных муковисцидозом обнаружено пониженное содержание витамина А и ретинол связывающего белка, что приводило к плохой адаптации к темноте и конъюнктивальному ксерозу (Rayner et al., 1989). А дефицит витамина К в свою очередь может быть одним из механизмов нарушения коагуляции крови у этих больных (Hein et al., 1984). Хроническая форма ДВС-синдрома выявлена у 50% больных, в отличие от первичной хронической пневмонии – у 18% больных (М.Х.Ниязова, 1987). Параллельно снижению токоферола, а также уровня селена происходит усиление ПОЛ (И.Л.Бабий, 1989; Ward et al., 1984; Foucaud et al., 1988).

Излагая вопросы патогенеза муковисцидоза, нельзя обойти вниманием поражение соединительной ткани. Проведенные исследования показали, что помимо изменения клеток железистой ткани поражаются и фибробласты, являющиеся активным элементом соединительной ткани и играющие важную роль в синтезе мукополисахаридов, в росте и дифференцировке коллагеновых волокон, организации волокнистых структур (В.А.Таболин с соавт.; 1986). Накопление метахроматических субстанций в фибробластах больных муковисцидозом сопровождается изоляцией кальция в митохондриях, потерей способности нормально продуцировать гидролитические ферменты.

Лизосомы и их кислые гидролазы занимают важное место в патогенезе бронхолегочных процессов в том числе и при муковисцидозе. При этом нарушается стабильность лизосомальной мембраны, а выходящие в цитоплазму ферменты воздействуют на ДНК, РНК, структуру коллагена, протеиногликановые агрегаты и гликозаминогликаны раз-

личных тканей (М.И.Баканов с соавт., 1990). У больных муковисцидозом обнаружено повышение содержания гликозаминогликанов и свободного оксипролина в бронхоальвеолярных смывах, что свидетельствует об активации фибропластических процессов (К.В.Лянной с соавт., 1991). Повышенная экскреция метаболитов коллагена с мочой свидетельствует о распаде соединительной ткани и служит индикатором степени поражения легких (Ammitzboll et al., 1988). В.А.Таболлин с соавт. (1986) пришли к выводу, что органический склероз у больных муковисцидозом является следствием генетически обусловленной неполноценности функции фибробластов и соединительной ткани. Однако, чтобы разобраться в данном вопросе необходимо обратиться к изменениям защитных механизмов у больных муковисцидозом.

1.2. Нарушение защитных механизмов при муковисцидозе

Известно, что легкие имеют две защитные системы от воздействий факторов внешней среды: лабиринтоподобное разветвление бронхиального дерева и мукоцилиарный клиренс.

В защитных механизмах бронхов важная роль принадлежит муцинам, составляющим 60-70% сухого вещества слизи, благодаря их физико-химическим свойствам, необходимым для эффективного продвижения бронхиального секрета по мукоцилиарному эскалатору. Высказывается мнение относительно противовоспалительного влияния муцинов вследствие адсорбции ими некоторых кининов (Н.В.Сыромятникова с соавт., 1987).

Как было показано, у больных муковисцидозом слизь, в том числе и слизь респираторного тракта, существенно меняет свои физические и химические характеристики. Железы респираторного эпителия и бокаловидные клетки слизистой выделяют особо вязкий секрет с повышенным содержанием ДНК и белка (Smith et al., 1988), что вызывает распространенную закупорку бронхов и нарушает процесс самоочищения

легких (Prignot, 1978; Hedge et al., 1992). При этом корреляции экспрессии CFTR и синтеза главного панкреатического муцина MUC1 обнаружено не было (Chamberg et al., 1992). Исследование сыворотки крови больных показало, что активность ее слизьстимулирующих субстанций, влияющих на клеточный комплекс мерцательного эпителия беспозвоночных морских животных в 2,8–5,5 раза превышала соответствующий показатель контрольной группы (Kurlandsky et al., 1980). Из мокроты больных муковисцидозом были выделены нативные муцины, которые качественно не отличались в углеводном и аминокислотном составе от муцинов мокроты больных с бронхиальной астмой, но при этом обладали большей агрегирующей способностью (Chase et al., 1985). Авторы предполагают наличие связи самоагрегации и вискоэластических свойств муцинов у больных муковисцидозом.

В настоящее время большинство авторов считает, что при муковисцидозе происходит лишь количественное нарушение в секречии отдельных фракций муцина и гликопротеинов, а изменения вязкости из-за присутствия высокополимерных мукополисахаридно-мукопротеиновых комплексов связано с изменением ионного состава слизи.

Бронхиальный секрет обладает сложными реологическими свойствами, сходными с характером вязкоэластических неньютоновых или максвеллового типа жидкостей (А.Г.Чучалин, 1992). Под реологией подразумевается способность упруговязкой жидкости к текучести, зависящей от двух характеристик: вязкости и эластичности. Секрет бронхов способен течь, как вязкая жидкость, и деформироваться, как эластические твердые тела.

Изменение оптимума вязкости и эластичности значительно снижает эффективность мукоцилиарного транспорта за счет препятствий деятельности микроворсинок реснитчатого эпителия. Уровень мукоцилиарного клиренса прямо коррелирует с содержанием в крови АКТГ и кортизола и обратно с триодтиронином и тиреоглобулином (Л.Б.Пост-

никова с соавт., 1992). Это ставит вопрос об изучении состояния функции эндокринной системы у больных муковисцидозом.

Нарушения проходимости при муковисцидозе в наибольшей степени развиваются в мелких бронхах и бронхиолах и обуславливают вентиляционный механизм с обструктивной эмфиземой, а также ателектазы (С.В.Рачинский с соавт., 1974). Мукоидное сдавление бронхов в течение даже месяца может приводить к возникновению бронхоэктазов соответствующего сегмента, которые наблюдались у 70% больных до 2-х летнего возраста (Gotz, 1985). Ниже места закупорки развивается воспалительный процесс, имеющий тенденцию к абсцедированию. Стенки бронхоэктазов истончены и поэтому податливы; на вдохе они растягиваются, а на выдохе спадаются и увеличивают бронхиальную обструкцию. При этом вторичный бронхоспазм начинает повышать устойчивость, стабильность стенок бронхоэктазов (С.В.Рачинский с соавт., 1989).

В бронхиальных смывах больных обнаружено изменение липидного спектра параллельно сдвигам в содержании липидов крови, что является отражением как функционального состояния печени, так и изменениями на уровне биологических мембран (И.В.Слободжанкин с соавт., 1987; Girod et al., 1992).

Развитие и течение бронхолегочного процесса при муковисцидозе во многом определяется микрофлорой дыхательных путей. По мнению Л.Л.Нисевич (1987) персистенция в организме вирусов, обладающих тропизмом к слизистой дыхательных путей, является ведущим фактором в возникновении длительно и тяжело протекающих рецидивов болезни у детей с ХНЗЛ и с муковисцидозом. Исследование, проведенное с использованием посевов и серологического обследования больных муковисцидозом, у которых за 1 месяц до этого было обострение симптомов инфекции верхних дыхательных путей (1 группа) и со стабильной ремиссией (2 группа) в динамике в течение года показало, что у 29% больных 1-й группы было 4-кратное и более повышение тит-

ра антител к различным вирусам, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, тогда как во 2-й группе высокий титр к аденовирусу выявляет только 4,5% больных. Кроме того, у 1 больного из 24 1-й группы обнаружено 4-кратное повышение титра к *Legionella pneumophila*, которое сопровождалось соответствующей клинической картиной, а у 17,4% титр антител к этому возбудителю составлял 1:32 и более, что указывает на предрасположенность таких больных к заболеванию болезнью легионеров (Efthimion et al., 1984). Небезынтересно упомянуть об описании случая повышения электролитов пота у больного с выделением антител к вирусу иммунодефицита человека (Skoeh et al., 1987).

Что касается микробной флоры дыхательных путей при муковисцидозе, то она была полиморфной, но, несмотря на это, особенностью микрофлоры по сравнению с ХНЗЛ является заметное превалирование двух микробных агентов: синегнойной палочки и золотистого патогенного стафилококка (Л.К.Катосова, 1990; Chomarat et al., 1991; Mouterde et al., 1992; Frederiksen et al., 1993). Присоединение *H. influenzae* утяжеляет течение инфекционного процесса (М.Е.Фаустова с соавт., 1990).

Многолетние наблюдения Н.И.Капранова (1986) позволили отметить динамику микробного пейзажа бронхиального дерева у больных муковисцидозом. За период с 1967 по 1976 гг. преобладающим микроорганизмом являлся патогенный стафилококк (50% наблюдений), его ассоциация с гемолитическим стрептококком (30%) и (или) с синегнойной палочкой (20%). В период 1976-85 гг. стала доминировать синегнойная палочка, которая выделялась у более чем 77% больных, нередко в ассоциации с гемофильной палочкой и (или) гемолитическим стафилококком.

Учитывая столь значимую роль *Pseudomonas* при муковисцидозе, быструю колонизацию с появлением так называемых "мукоидных" форм

детальное изучение выявило наличие у *Ps.aeruginosa* множества факторов вирулентности (адгезии, экзопродуктов, липополисахаридов и др.). Группе исследователей из г.Ганновер удалось установить весьма примечательный факт: сродство генотипа *Ps.aeruginosa* с тканью дыхательных путей больных муковисцидозом (Tummler et al., 1991; Romling et al., 1992). С этого момента многое стало понятно в нарушении дыхательного аппарата больных муковисцидозом.

Выделение *Ps.serasia* отмечалось у 1,3-6,1% больных; такие больные должны дольше находиться на стационарном лечении, у них чаще наступает летальный исход (Tablan et al., 1985). Исследование частоты загрязнения *Ps.serasia* и *Ps.aeruginosa* показало, что медицинские приборы (ингаляторы, аэрозольные маски) могут служить резервуаром, однако загрязнение встречается нечасто и при употреблении в течение месяца или более длительного срока (Pitchford et al., 1987).

У больных муковисцидозом возможно развитие бактериемии стафилококка и синегнойной палочки, причина которой неизвестна (McCarthy et al., 1980).

Колонизация синегнойной палочки сопровождается иммунным ответом в виде повышения титров O-антител и уровня специфических преципитинов (Я.А.Шабалова с соавт., 1982; Cardon et al., 1992). Изучение показателей гуморального иммунитета у больных муковисцидозом показало разнонаправленные результаты. При этом ассоциации между генотипом (*del F508* и др.) и гипер- или гипогаммаглобулинемией выявлено не было (Brottman et al., 1992). И.В.Стебжанкин с соавт. (1987) установили неоднозначность изменений Ig в зависимости от течения муковисцидоза: с утяжелением болезни число больных с высоким содержанием IgA и B увеличивалось и наиболее отчетливо проявлялось при тяжелом течении болезни. У большинства больных отмечалось высокое содержание IgM. Однако, очевидно, что высокий уровень сывороточных Ig не предотвращает прогрессирования воспалительного

процесса. Возможно, определяющим моментом является несостоятельность местного иммунитета. Но нельзя исключить и вариант синтеза аномальных Ig. К такому же выводу пришли И.В. Походзей с соавт. (1987) после изучения уровней Ig у взрослых с муковисцидозом.

Субклассы IgG отличаются по своей способности повышать фагоцитоз и активировать комплемент. Поэтому различия в содержании субклассов IgG могут определять особенность течения заболевания. При муковисцидозе соотношение субклассов IgG в крови значительно отличалось от нормы. При этом снижение легочной функции тесно коррелировало с концентрацией IgG2 и в меньшей степени IgG3 (Fick et al., 1986; Pressler et al., 1988). Нарушение индекса опсопинов субклассов IgG, по-видимому, приводит к нарушению опсопинобусловленного клиренса *Pseudomonas* макрофагами легких, которые в основном имеют поверхностные рецепторы к IgG1 и IgG3. Самые высокие титры IgG-антител к токсинам стафилококка были у больных с наиболее тяжелым течением муковисцидоза (Ericsson et al., 1986). Субкласс IgA2 является устойчивым к действию протеаз, вот почему его уровень повышался в постинфекционном периоде в отличие от IgA1 (Hassan et al., 1992).

Таким образом, хроническая инфекция способствует синтезу антител против соответствующих антигенов, что приводит к образованию ЦИК, обнаруживаемых в крови и мокроте (Hoibi, 1987). Персистирование ЦИК обуславливает плохой прогноз у больных муковисцидозом. Однако, повреждению легочной ткани предшествует ряд промежуточных этапов (Рис.1.3.).

Регуляция местного иммунитета изучена недостаточно, а данные литературы противоречивы, хотя известно, что порочный круг является следствием неправильного ответа на микробные агенты в дыхательных путях (Shale et al., 1992). Нарушение показателей местного иммунитета по-видимому связано с первичным преимущественным поражением бронхиального дерева у больных муковисцидозом (Michailowa et



**РИС.1.3. ЭТАПЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОВРЕЖДЕНИЯ
ТКАНИ ЛЕГКИХ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ**

al., 1985). В частности, в слюне была повышена концентрация IgA (Ж.И.Клюева с соавт., 1982). Если в слюне имелось повышение IgG и SIgA, то в секрете бронхиальных желез содержание секреторного компонента и SIgA было снижено. После стимуляции слюноотделения происходило уменьшение SIgA в слюне (Hein et al., 1987). Повышение SIgA в сыворотке крови больных было зарегистрировано у 70%, чаще при печеночной обструкции (Hein et al., 1988).

Известно, что альвеолярные макрофаги являются клетками, синтезирующими и секретирующими биологически активные вещества (Л.А.Матвеева с соавт., 1990). В период обострения у больных муковисцидозом в бронхиальном секрете наблюдался дефицит альвеолярных макрофагов (Г.Н.Янкина, 1991). Возможно это связано с тем, что липопро-теиды клеточной стенки *Ps.aeruginosa* способны стимулировать секрецию цитокинов моноцитами или макрофагами (Suter et al., 1989).

При легочной и смешанной формах муковисцидоза отмечалось снижение количества Т-лимфоцитов, что расценивалось как результат уменьшения общего числа лимфоцитов (И.Е.Турина с соавт., 1986; Г.А.Михеева с соавт., 1987). В свою очередь низкое содержание Т-супрессоров может способствовать развитию аутоиммунных процессов и увеличению в сыворотке крови ЦИК (Fick et al., 1986), что замыкает порочный круг патогенеза посредством увеличения и персистенции антигенного раздражения иммунокомпетентных органов.

Такие значительные изменения в системе иммунного контроля и ответа обеспечивают еще и такой неблагоприятный момент, как инфицирование грибами и связанную с этим аллергию, что ухудшает состояние больных (Franchi et al., 1987; Zeaske et al., 1987). По данным S.Feanny et al. (1988), G.Steinkamp (1992) до 10% больных муковисцидозом имели такой микроорганизм, как *Aspergillus fumigatus*. В настоящее время количество обнаруживаемых у больных грибков продолжает увеличиваться (Kusenbach et al., 1992).

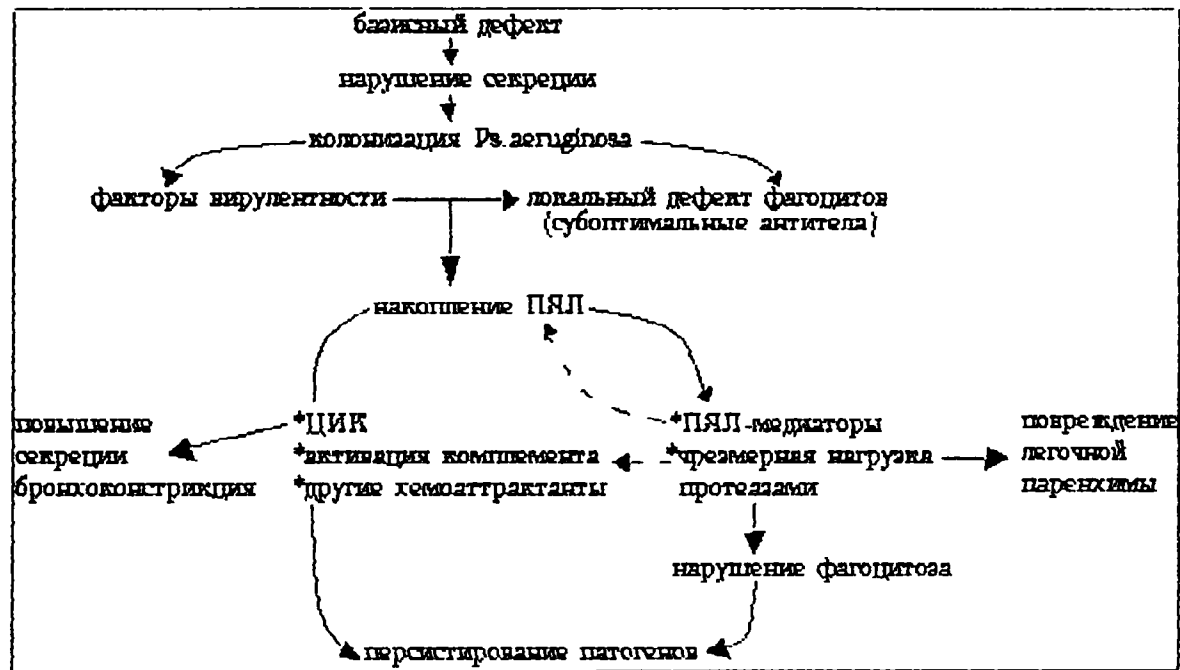


Рис. 1.4. Концепция порочного круга инфекции и воспаления легких при муковисцидозе (M. Berger, 1991)

Приведенный обзор нарушений иммунных механизмов при муковисцидозе позволяет суммировать данные (Рис.1.4.), свидетельствующие, что включение данных защитных факторов носит на первом этапе компенсаторный характер, но происходит быстрое формирование порочного круга, составной частью которого являются протеолитические энзимы.

Весьма значительное место в патогенезе бронхолегочных нарушений при муковисцидозе занимает нарушение баланса в системе протеолиза-ингибция, при котором происходит распад эластина стромы легкого. Нейтрофилы и альвеолярные макрофаги являются основным источником эластазы, содержание которой в крови больных было значительно повышено (Stockley et al., 1982; Hollsing et al., 1987), что авторы рассматривают как признак активности воспалительного процесса. Помимо этого нейтрофилы при альтерации сами выделяют некоторые биологически активные вещества (лейкотриены, интерлейкин), которые включаются в порочный круг посредством вовлечения в воспалительный процесс все большего количества нейтрофилов в уже чрезмерно насыщенный ими воспалительный экссудат (Suter et al., 1989; Berger, 1992).

Кроме протеаз, выделяемых нейтрофилами, ингибиторам протеаз приходится инактивировать и ферменты, выделяемые микроорганизмами. Среди последних у больных муковисцидозом наибольшее значение имеют: *Ps.aerug.* эластаза (металлопротеаза), *Ps.aerug.* щелочная фосфатаза (не содержит металла) и LasA протеин (Saulnier et al., 1991).

Это влечет за собой изменения в системе ингибиторов протеаз. В первую очередь изменяется уровень 1-ингибитора протеаз (АИП) в сторону повышения (Rohr et al., 1989; Gaffney et al., 1992). Второй по значимости ингибитор протеолиза 2 макроглобулин (АМГ) – с молекулярной массой 650000–820000 синтезируется фибробластами и другими клетками макрофагально-моноцитарного ряда и состоит из 4 идентичных субъединиц, от которых при действии протеаз отщепляют-

ся фрагменты. Полученные данные свидетельствуют, что первичный биохимический дефект при муковисцидозе не затрагивает расщепления субъединиц под действием протеаз (Burdon et al., 1980; Parsons et al., 1980). Но при этом концентрация АМГ у больных значительно повышается (Steinbruck et al., 1982; Tomasova et al., 1992), поскольку он образует связь с протеиназами быстрее, чем АИП, проявляя свойства как бы "скорой помощи", однако эти комплексы непрочны и высвобождение фермента может вновь вызвать реакции протеолиза (Н.В.Сыромятникова с соавт. 1987). Но вот содержание интер-альфа-трипсин-ингибитора в сыворотке крови больных муковисцидозом было достоверно снижено (Muller et al., 1987).

Основной дефект муковисцидоза вызывает различные, порой весьма значительные изменения в деятельности желудочно-кишечного тракта у больных поскольку данная система является средоточием экзокринной ткани. Достаточно назвать такие железы и органы, как слюнные и поджелудочная железы, желудок и печень, слизистая толстого и тонкого кишечника. Данная система представляет собой анатомическое и функциональное единство, подчиненное единой цели - обеспечению утилизации пищевых веществ и регуляции гомеостаза.

Дисфункция поджелудочной железы вторична и обусловлена закупоркой выводных протоков и ацинусов вязким секретом. У 75% больных содержание трипсина в сыворотке крови соответствовало хроническому панкреатиту, у 10% острому, а повышение липазы зависело от тяжести патологического процесса (Е.В.Середа с соавт., 1987; Т.И.Туркина с соавт., 1989). У больных муковисцидозом происходит снижение секреции поджелудочной железой натрия, калия, хлоридов и воды. Уменьшение секреции бикарбонатов приводит к инактивации панкреатических энзимов и преципитации желчных солей на поверхности кишки, что в свою очередь нарушает солюбилизацию липидов (Durie, 1991; Littlewood, 1991).

При муковисцидозе обнаружено снижение жирных кислот не только в крови, но и в тканях (печени, легких, сердце) (Farrell et al., 1985). В наибольшей степени страдает переваривание жиров за счет снижения уровня панкреатической липазы. Дефицит трипсина и химотрипсина определяют нарушение всасывания белка. При этом обнаружено снижение активности энтерокиназы, выполняющей основную роль в превращении трипсиногена, химотрипсина и прокарбобептидазы в их активные формы (А.А.Баранов с соавт., 1986). Все это приводит к дисбалансу аминокислот в крови (увеличение суммы заменимых на 11% и снижение суммы незаменимых на 27%). Неадекватное переваривание и абсорбция протеинов и растворимых в жирах витаминов приводит к снижению уровня трансферрина и преальбумина (Pascali et al., 1984).

По состоянию кислотности и ферментативной активности желудочного сока можно считать, что способность желудка к перевариванию пищи не нарушена, кроме снижения объема желудочного и дуоденального сока с наличием большого количества слизи (Л.С.Титова, 1982).

Стеаторея ведет к потере кальция со стулом, который выделяется в виде мыла, поскольку в кишечнике имеет место омыление кальция неадсорбированными жирными кислотами. Вследствие этого может развиваться гипокальциемия, а в редких случаях и тетания (М.Я.Студеникин с соавт., 1977).

Таким образом, нарушение деятельности желез пищеварительной системы при муковисцидозе определяет целый ряд вторичных изменений переваривания и всасывания пищевых продуктов. На рисунке 1.5. представлена схема синдрома мальабсорбции по А.В.Фролькису (1989) видоизмененная нами в приложении к муковисцидозу.

1.3. Особенности клинической картины муковисцидоза у детей

Клиническая картина муковисцидоза весьма полиморфна и складыва-



РИС. 1.5. СИМПТОМАТИКА СИНДРОМА МАЛЬАБСОРБЦИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

ется из симптомов поражения различных органов и систем, выраженных в неодинаковой степени. Несмотря на общность патогенеза страдания у некоторых больных встречается тяжелое, генерализованное поражение практически всех экзокринных органов приводящее к летальному исходу в первые месяцы жизни. В других случаях клинические проявления менее выражены и болезнь остается нераспознанной до позднего детского и даже зрелого возраста.

J.Katz et al.(1986) проследили за зависимостью клинической картины от времени начала заболевания: при начальных симптомах со стороны пищеварительной системы в дальнейшем состояние чаще улучшалось; при начальных преимущественно легочных проявлениях состояние как правило ухудшалось.

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов большинством исследователей и практиков выделяются следующие клинические формы заболевания: мекониальный илеус, легочная, кишечная, смешанная, abortивная и стертая. Кроме того, некоторые авторы (Marianelli et al., 1979) описывают так называемую отечно-анемическую форму у детей грудного возраста. Приблизительно у 30% детей раннего возраста муковисцидоз сопровождается септическими проявлениями; такой вариант болезни А.А.Баранов с соавт. (1986) называют "септикоподобной". Б.Я.Резник с соавт.(1988) распределяют больных следующим образом: мекониальная непроходимость (1,34%), кишечная форма (3,12%), легочная (17,41%), смешанная (74,11%), отечно-анемическая (0,89%), abortивная (латентная) (1,34%), дистрофическая (0,89%), коллаптоидная (0,45%), ретенционная желтуха (0,45%). По нашему мнению недостатком такой группировки является неправомерное выделение в отдельную форму таких редких проявлений (осложнений) как склонность к коллапсу или желтуха. Все это требует выработки определенного подхода в разработке классификации муковисцидоза.

С того момента, когда был разработан и широко внедрен стандар-

тизированный метод диагностики – потовый тест, достаточно подробно описана клиническая картина классического муковисцидоза, перед клиницистами встал вопрос о легких формах болезни, когда клиническая манифестация не укладывалась в картину тяжелого (летального или сублетального) муковисцидоза, а потовый тест свидетельствовал в пользу данной экзокринопатии. Это привело к описанию так называемых нетипичных, abortивных, стертых форм муковисцидоза, когда болезнь выражалась в виде отдельных симптомов, непостоянном их проявлении или в отсутствии прогрессирования патологического процесса. А.Г.Лиман с соавт.(1991) отмечают, что муковисцидоз нередко протекает под "масками" других болезней. Б.Я.Резник (1987) к abortивной форме относит те случаи, при которых клиника выражена нерезко и проявлялась частыми респираторными заболеваниями, бронхоспастической "маской" и желудочно-кишечными нарушениями без отставания в физическом развитии от сверстников. И с этими данными нельзя не согласиться. Теперь можно сказать, что по-видимому в случаях атипичных форм речь идет о минорных мутациях в гене муковисцидоза. По мнению В.А.Таболкина с соавт.(1986) атипичная форма (2-5%) характеризуется изолированным поражением отдельных экзокринных желез и легким стертым течением. По данным О.А.Романенко с соавт.(1983) abortивные и стертые формы встречаются у 16,2% больных. Не только определенная частота, но и само наличие атипичных форм болезни требует установления клинических критериев этих форм.

У больных детей с классической картиной муковисцидоза довольно рано формируется характерный внешний вид – кукольное лицо, расширенная, нередко деформированная грудная клетка, большой вздутый живот (нередко отмечается пупочная грыжа), худые конечности с деформацией концевых фаланг пальцев рук и ног в виде " барабанных палочек", сухая, серовато-землистого цвета кожа. Из других общих симптомов можно указать на сопутствующую дисфункцию зрачка глаза,

а также поражение глаз по типу ночной слепоты с характерными изменениями глазного дна, ликвидирующимися назначением витамина А (O'Donnel et al., 1987).

Ряд клинических проявлений муковисцидоза связан с повышенной потерей электролитов с потом, которая может определить возможность быстрого развития дегидратации и коллапса в жаркое время года. В такое клиническое понятие, как синдром "соленого ребенка" входит также отложение кристаллов соли чаще на коже лица после высыхания пота в виде "иней".

Обращает на себя внимание частота обменных нефропатий: гиперфосфатурии, оксалурии, гипераминацидурии, протеинурии, цистинурии, мелитурии (М.А.Фадеева с соавт., 1988; Strandvik et al., 1989). В дальнейшем на этом фоне может развиваться и развивается, как указывает Б.Я.Резник с соавт. (1988), упорный, рецидивирующий пиелонефрит или мочекаменная болезнь. По данным аутопсий у 92% больных обнаружен нефрокальциноз с преимущественной локализацией в просвете канальцев, что связывается с генетически детерминированным нарушением метаболизма кальция в почках (Katz et al., 1988).

Распространенность муковисцидоза среди больных с рецидивирующими и хроническими заболеваниями легких составляет 3-15% (Н.Н.Розина с соавт., 1991). Полученные нами ранее данные показали, что муковисцидоз является причиной затяжного и хронического бронхолегочного процесса в 4,5% случаев (В.И.Шилко с соавт., 1978). Поражение органов дыхания у больных муковисцидозом является наиболее частым проявлением болезни и встречается у 75-95% больных. Кроме того, и в этом единодушны все авторы, именно легочный синдром определяет прогноз как заболевания, так и жизни больного. Характерным для муковисцидоза является затяжное или рецидивирующее течение первой пневмонии, даже при своевременно начатом и правильно проводимом лечении. В дальнейшем легочный процесс приобретает хроничес-

кое течение с диффузным, двусторонним поражением. Однако чаще поражается левая нижняя доля (С.В.Рачинский с соавт., 1974; 1977).

Самый частый симптом поражения бронхолегочной системы – кашель. У 60% больных старше 10 лет отмечались пароксизмальные приступы кашля и у них наблюдалась меньшая ЖЕЛ (Stern et al., 1988). Во время приступов кашля у больных появлялись ощущения "легкости в голове" (47%), головная боль (50%), ощущения яркого света (24%), тремор (16%), в единичных случаях – нарушения речи, кратковременные парезы, судороги. Генез этих неврологических нарушений авторы связывают с точки зрения механизма кашлевых приступов с повышением внутригрудного давления, передающимся на цереброспинальную жидкость, и последующим нарушением мозгового кровотока, гипоксией мозга. В развитии последнего играет роль снижение PO_2 артериальной крови при тяжелом муковисцидозе. Возможно также транзиторное сдавление базилярной артерии во время кашля при резком изменении положения шеи. Обструктивная пневматия при муковисцидозе, ведущая к задержке воздуха в легких, повышению давления в грудной клетке, оказывала влияние на венозный кровоток, что в свою очередь вызывало повышение венозного давления.

В некоторых случаях заболевание в течение длительного времени может протекать бессимптомно, или же острые респираторные инфекции отличаются затяжным течением. В других случаях детей и взрослых беспокоит хронический кашель и (или) повторные пневмонии (К.Доршук, 1988). Однако у больных муковисцидозом чаще развиваются бронхит и бронхиолит, сопровождающиеся свистящим дыханием, то есть обострение протекает по бронхитическому типу и реже по пневмоническому типу (Б.Я.Резник с соавт., 1988; Hodson, 1984). Причем нарушение самочувствия больных находится в прямой зависимости от степени выраженности воспалительных изменений в бронхах (Wunderlich et al., 1985). По мере прогрессирования бронхолегочного про-

цесса появляются непереносимость физической нагрузки и одышка.

Следующим по частоте после кашля симптомом поражения дыхательной системы при муковисцидозе является эмфизема легких, которая может развиваться еще до воспалительных изменений (С.В.Рачинский с соавт., 1974; В.К.Таточенко с соавт., 1981). Клинически это проявляется в виде изменений формы грудной клетки (бочкообразная грудная клетка, увеличение переднезаднего размера), коробочного звука при перкуссии.

В периоде обострения при муковисцидозе встречаются все морфологические варианты пневмоний, но наиболее часто наблюдаются первичные и повторные сегментарные пневмонии. Кроме того при муковисцидозе могут развиваться и интерстициальные пневмонии, развитие которых обусловлено лекарственно-токсическими факторами, обструкцией бронхов, бактериальной или вирусной инфекцией, иммунным повреждением легких (Tomashefsky et al., 1989).

Примерно у 30% больных выражены обструктивные изменения, степень которых зависит от тяжести болезни, и которые приводят к развитию гипоксии и гиперкапнии (Н.И.Капранов, 1986). Обструктивный синдром у больных муковисцидозом протекал по типу астматического бронхита или бронхиальной астмы (Н.А.Межевич, 1987). Механизм гиперреактивности бронхов может быть за счет вагусной бронхоконстрикции и независимо от нее (VanAsperen et al., 1988).

При исследовании ФВД у большинства больных обнаруживается комбинация обструктивных и рестриктивных нарушений (И.Гоуштек с соавт., 1978). В динамике некоторые показатели имели тенденцию к улучшению, что зависело не только от комплексной терапии, но и от исходно благоприятного течения заболевания. Наряду с нарушениями в распределении выдыхаемого газа отмечается неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений, что, в итоге, приводит к гиперкапнической гипоксемии. Гипоксемия, являющаяся следствием несоответ-

ствия вентиляции и перфузии, обнаруживается у большинства больных с муковисцидозом на ранних этапах заболевания. При этом напряжение кислорода в артериализованной крови падало, а напряжение углекислого газа в то же время повышалось. Исходя из наблюдения, что средние величины максимальной гиперкапнии у выживающих больных и у детей, которые позднее умерли, практически не отличались, И.Гоуштек с соавт. (1978) сделали вывод о том, что даже самую тяжелую респираторную недостаточность можно купировать до тех пор, пока не развиваются необратимые изменения легочной паренхимы. Нарастание гиперкапнии во время проведения терапии у больных старшего возраста является относительно поздним, но тревожным признаком. Достаточно полно изучением функции внешнего дыхания занимались и пришли к аналогичным выводам С.В.Рачинский с соавт. (1974;1987), В.К.Таточенко с соавт. (1981), Н.И.Капранов (1986).

Кислотно-основное состояние у больных муковисцидозом чаще всего нарушено и преобладает респираторный ацидоз за счет альвеолярной гиповентиляции. Причины метаболического алкалоза, выявляемого у тяжелых больных и являющегося плохим прогностическим признаком, многочисленны. В их числе потеря электролитов с потом, хроническая гипоксемия и др.

В течение бронхолегочного процесса при муковисцидозе может возникнуть ряд осложнений. Легочные кровотечения встречаются у 5% больных (Stern et al., 1978). По мнению И.Гоуштека с соавт. (1978) кровохарканье и пневмоторакс являются плохими прогностическими признаками. По данным литературы пневмоторакс с медиастинальной или подкожной эмфиземой встречается у 2-8% больных муковисцидозом, а пиопневмоторакс у 3% (Spector et al., 1989). По-видимому, в развитии пневмоторакса играют роль эмфизематозные изменения легочной ткани, приступы сильного кашля, усиливающие внутрилегочное давление (В.А.Таболин с соавт., 1986).

При рождении на рентгенограмме больного ребенка патологические изменения не выявляются (Hodson, 1984). В последующем происходит изменение легочного рисунка, корней легких, ателектатические и эмфизематозные нарушения и др. Кроме того отмечено, что рентгенологическая симптоматика может намного отставать от клинической картины и не соответствовать резким деструктивным изменениям в легких (Hennequet et al., 1973). Степень рентгенологически определяемых изменений в легких у больных муковисцидозом варьирует от резко выраженной до незначительной. В ряде случаев рентгенограмма была достаточно информативной, чтобы заподозрить муковисцидоз, либо подтвердить его. В других же случаях ее нельзя было отличить от рентгенограммы больного с ХНЗЛ и рентгенологическое обследование не оказывало существенной помощи в дифференциальной диагностике легочной патологии (В.А.Картавова с соавт., 1985).

Определенное значение имеет характер инфекта: при инфицировании золотистым стафилококком рентгенологические изменения были менее выражены (при одинаковой давности заболевания), чем у больных с инфекцией *Ps.aeruginosa* (Dietsch et al., 1989).

В целом можно сказать об очень пестрой рентгенологической картине при муковисцидозе, которая зависит от возраста, степени тяжести, наличия обструктивного синдрома, стадии процесса (обострение-ремиссия) и др. Применение гаммаграфии легких обнаруживает поражение верхних долей у 81% больных (Tosao Sanchez et al., 1989).

Бронхографическое исследование при муковисцидозе выявляет значительные распространенные изменения бронхиального дерева с поражением бронхов всех или большинства сегментов по типу бронхита и бронхоэктазов, цилиндрических и смешанных, одно- и двусторонних (В.А.Картавова с соавт., 1987). Иногда на бронхограммах видны расширенные бронхиальные железы, выступающие в просвет бронха и напоминающие пузырьки воздуха на фоне контрастного вещества (в норме

и при ХНЗЛ эти железы не видны) (В.А.Таболин с соавт., 1986).

При бронхоскопии выявляется повышенная вязкость мокроты, ее стекловидный характер (32%), обтурация секретом сегментарных или долевых бронхов, а также такой симптом, как наслоение секрета на стенках главных бронхов и трахеи (В.А.Герасин с соавт., 1987). У всех детей отмечались диффузные воспалительные изменения слизистой бронхов и у 1/3 они сочетались с выраженным ее отеком и у части больных с гипертрофией (Б.А.Гойхенберг, 1990). По данным А.В.Богдановой с соавт. (1990) преобладающим симптомом было отсутствие секрета в видимых бронхах. Весьма характерно, по данным С.В.Рачинского с соавт. (1978), для бронхоскопической картины муковисцидоза наличие гнойных "пробок", локализующихся в области трахеобронхиальных углов, скатов бифуркации трахеи и на внутренней стенке главных бронхов и имеющих вид плотных, выступающих над уровнем слизистой округлых гнойных образований, напоминающих гнойный детрит или пробки в миндалинах при хроническом тонзиллите. Локализация и вид этих пробок позволяют предположить, что они представляют собой скопление вязкого секрета в расширенных протоках бронхиальных желез. Характер эндобронхита изменяется с возрастом больных: у детей раннего возраста по сравнению со старшими детьми воспалительные изменения в бронхах были интенсивнее, в связи с чем у них нередко отмечалось концентрическое сужение просвета трахеи и крупных бронхов в силу набухания слизистой оболочки.

Однако, из-за выраженной обструкции бронхов выполнение бронхоскопии сопряжено с существенным риском. Диагностическую бронхоскопию необходимо выполнять в период ремиссии по строгим показаниям (В.А.Таболин с соавт., 1986; В.А.Картавова с соавт., 1987), а санационная бронхоскопия малоэффективна, особенно при синегнойной инфекции (Л.Ф.Ковалева с соавт., 1991).

Нарушение реологии секретов экзокринных желез естественно обус-

лавливает поражение слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух носа. Наиболее часто, от 20 до 95% случаев, отмечаются синуситы (Р.И.Капранов, 1986; Guggenbicher, 1986; Palazzo et al., 1992; Pardo et al., 1992). Весьма часто у больных муковисцидозом (6-45%) отмечается полипоз носа (Н.А.Арефьева с соавт., 1978; Сереро et al., 1987; Brihay et al., 1992). По данным К.Доршук (1988) полипоз носа часто рецидивирует, хотя иногда по необъяснимой причине рост полипов приостанавливается. M.Mastella et al. (1992) приводят данные о развитии параназальной мукоцеле, сопровождавшейся сильной назальной обструкцией. Приблизительно у 7-11% больных отмечается заболевание ушей в виде рецидивирующего и хронического отита, тубо-тимпанита (Lucidi et al., 1992). Кроме того, W.Fritze et al., (1973) по данным аудиометрии обнаружили у 1/3 больных нарушение слуха, причина которого связана с патологической секрецией слизи в евстахиевой трубе. Тем не менее, отоларингологическим аспектам муковисцидоза со стороны исследователей и практикующих врачей уделяется мало внимания. В частности, в последней монографии, посвященной синуситам у детей (И.Л.Кручинина с соавт., 1989), муковисцидозу, как причине заболеваний носа и его придаточных пазух, внимания уделено не было.

Поражение сердечно-сосудистой системы при муковисцидозе привлекает внимание главным образом потому, что оно в значительной степени влияет на прогноз: на аутопсии признаки легочного сердца встречаются у 20-70%. При этом в начальных стадиях болезни кардиопатия может протекать клинически малосимптомно. Патофизиологическим механизмом легочного сердца является обструкция воздухоносных путей, гиповентиляция, которые ведут к артериальной гипоксемии.

Сердечно-сосудистая система представляет собой функциональную систему, конечным результатом деятельности которой является обеспечение уровня функционирования целостного организма, то есть система кровообращения может рассматриваться как универсальный инди-

катор адаптационной деятельности организма (М.К.Осколкова, 1988). Изменение регуляции кровообращения осуществляется через нервный и гуморальный каналы и предшествует изменениям гомеостаза. Согласно концепции двухконтурной модели регуляции ритма сердца, созданной Р.М.Баевским, последний состоит из центрального и автономного контуров, характеристику которых обеспечивает математический анализ 100 кардиоциклов – метод кардиоинтервалографии (КИГ). Применение метода КИГ в педиатрической практике показало его высокую информативность (М.В.Горбунова с соавт., 1986; И.М.Воронцов с соавт., 1988; Л.И.Прохорова, 1991; Токуяама et al., 1985).

В клинике муковисцидоза симптомы сердечной недостаточности маскируются признаками легочной патологии. Тоны сердца могут быть ослабленными, II тон над легочной артерией усилен. Признаками сердечной недостаточности являются одышка, пульсация шейных вен, увеличение печени. Изменения ЭКГ часто не информативны, так как развивающееся одновременно утолщение миокарда обоих желудочков нивелирует признаки гипертрофии, которая у 66% отмечалась со стороны правого желудочка и у 33% правого предсердия; в других случаях была гипертрофия левого желудочка и у 10% больных отмечалась нормальная ЭКГ (М.К.Осколкова с соавт., 1982; Н.А.Белоконь с соавт., 1987; Stern et al., 1980).

Проведенное С.В.Рачинским с соавт. (1990) клинико-функциональные исследования в катанезе позволили выявить критерии диагностики хронического легочного сердца на разных этапах его формирования:

1.Формирующееся легочное сердце – умеренная дилатация полости правого желудочка; нерезко выраженное уменьшение PaO_2 ; вентиляционная недостаточность II-III степени.

2.Сформированное легочное сердце – выраженная дилатация полости правого желудочка; умеренная гипертрофия его миокарда; снижение PaO_2 ; вентиляционная недостаточность III-IV степени.

3.Декомпенсированное легочное сердце – дилатация правого желу-

дочка; резкое снижение PaO_2 ; повышение $PaCO_2$.

Продолжительность жизни больных с момента выявления дилатации сердца составляла в среднем 8 мес. При этом продолжительность жизни мальчиков была выше, чем у девочек ($p < 0.05$). Лечение гликозидами не показало значительной разницы в продолжительности жизни по сравнению с неполучавшими гликозиды больными (Stern et al., 1980).

В последние годы в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями применяется новый класс препаратов – антагонистов кальциевых каналов, подавляющих инфлюкс кальция в клетку. Как указывалось выше трансмембранный перенос кальция и его накопление в цитозоле играет важную роль в патофизиологии муковисцидоза. В связи с этим были предприняты попытки использования в лечении муковисцидоза ингибирования внутриклеточной мобилизации кальция. Вместе с тем антагонисты кальция предотвращают легочную вазоконстрикцию в ответ на гипоксию, снижают давление в легочной артерии, оказывают антиагрегантное действие через угнетение образования тромбоксана A_2 , вызванного эндогенной арахидоновой кислотой (Н.А.Белоконь с соавт., 1987; К.М.Лакин с соавт., 1987; А.Я.Ивлева с соавт., 1989). Некоторые авторы отметили положительное влияние нифедипина на кардиореспираторную функцию у больных муковисцидозом (Hussein et al., 1988; Gotz et al., 1989; Bastigkeit, 1991).

Тяжесть кардиореспираторного синдрома при муковисцидозе коррелирует со снижением насыщенности гемоглобина кислородом – десатурацией гемоглобина (Francis et al., 1980). Данный метод – определение уровня сатурации гемоглобина (SaO_2) – показал себя также весьма надежным способом получения дополнительной информации при контроле обычных и (или) тренирующих нагрузок (Brand et al., 1992).

У больных муковисцидозом, как детей так и взрослых, в течение ночного сна происходит десатурация гемоглобина, что является одним из факторов развития легочного сердца (Francis et al., 1980; Pond

et al., 1992, 1993). Предлагаемые больным субпороговые и надпороговые физические нагрузки приводили к существенной десатурации (Alderberg et al., 1992; DeWolff et al., 1992). При этом применение дополнительной оксигенации и бронходилататоров оказывало протективное действие на сатурацию (D'Arcy et al., 1992; Ballmann et al., 1993)

Вместе с тем изучение SaO_2 показало прямую корреляцию с соматическими показателями и не выявило таковой с недостаточностью поджелудочной железы, спирографическими параметрами, вязкостью плазмы, иммунологическими тестами (Perino et al., 1992; Pond et al., 1992). В свою очередь степень выраженности изменений физической работоспособности коррелирует с массой тела (Gunzel et al., 1987). С практической точки зрения эти результаты позволяют сделать вывод о том, что контролируемая физическая нагрузка показана даже больным с тяжелым течением муковисцидоза, тем более, что при этом значительно улучшается дренаж бронхов. У некоторых больных физическая работоспособность может сохраняться на достаточно высоком уровне. В частности, в литературе сообщалось об успешном окончании бега на марафонскую дистанцию больным муковисцидозом (Stanghelle et al., 1983).

Клиническую картину поражения желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе определяет изменение физико-химического состава секретов пищеварительных желез и связанный с этим синдром мальабсорбции и мальдигестии.

У больных в патологический процесс вовлекаются слюнные железы, среди которых, как известно, имеются слизеобразующие и неслизеобразующие. Вопрос этот мало изучен, но представляет большой интерес, так как слюнные железы как железы экзокринной секреции анатомически и функционально располагаются первыми в цепочке утилизации пищи. В первую очередь было отмечено увеличение в мутной нерастворимой фракции слюны содержания кальция и фосфатов, преципитированных кальцием, хлоридов и общего азота.

В секретах слюнных желез, как и в других биологических жидкостях при муковисцидозе, был обнаружен фактор, угнетающий реабсорбцию натрия в околоушной железе крысы и представляющий собой устойчивое основное макромолекулярное вещество (П.Дюранд, 1986). Имеющийся в слюне и поте фактор является очевидно, нормальной субстанцией, секретирующейся в ненормальных количествах при муковисцидозе. Слюна больных обратимо тормозит эпителиальный транспорт натрия, осуществляющийся через амилоридчувствительную транспортную систему. При амилориднечувствительном транспорте натриевая абсорбция не тормозится (Will et al., 1980). Наряду с этим протеазная активность слюны была резко снижена (Kittang et al., 1986).

Косвенным проявлением кишечного синдрома является снижение массы тела, причем тем значительнее, чем ниже уровень интестинальных ферментов. Характерным для муковисцидоза можно считать развитие гипотрофии на фоне нормального или даже повышенного аппетита. Данное наблюдение может быть полезным при проведении дифференциальной диагностики с другими энтеропатиями.

Одним из отравных симптомов кишечного синдрома при муковисцидозе является нарушение стула. Наиболее характерным считается жирный, обильный, зловонный, замазкообразный серого цвета стул. Весьма неприятный запах испражнений связан с присутствием продуктов распада белков и порой бывает непереносим другими членами семьи. В момент диагностики муковисцидоза стеаторея была обнаружена у 87,5%, а азотистые потери у 79,1% больных (Ramos Gracia et al. 1988).

Значительная стеаторея проявляется появлением на пеленках и белье трудно отстирываемых пятен, плохим смыванием кала со стенок горшка или даже видимых на глаз капелек жира. Скопление вязкого клейкого секрета желез кишечника и хорошее всасывание воды приводят к уплотнению каловых масс и определяют у части больных склонность к запорам или, что бывает чаще, особенно у больных старших

возрастных групп, чередованию запоров и неустойчивого стула, исчезающих самостоятельно, но, как правило, повторяющихся вновь.

Вследствие таких нарушений дефекации, а также метеоризма, снижения тонуса мускулатуры промежности, могут возникать вторичные аноректальные осложнения: анальные трещины и выпадение прямой кишки (Zempsky et al., 1988).

Высокий уровень стеатореи сочетается с нормальными показателями всасывания d-ксилозы и отсутствием грубых изменений рельефа слизистой и моторики тонкой кишки (Н.Б.Сазанова с соавт., 1982). У всех больных муковисцидозом с кишечным синдромом определяется ассоциированный дисбактериоз кишечника в сочетании с низкой активностью энтерокиназы и ЩФ в кале, что указывает на нарушение синтеза ферментов в тонкой кишке (А.А.Баранов с соавт., 1986).

Как правило, дистрофия при муковисцидозе сопровождается различными проявлениями полигиповитаминоза, в основном жирорастворимых витаминов. По данным М.А.Фадеевой (1984) у 25% больных с тяжелым течением кишечного синдрома развивается вторичная целиакия и дисахаридная недостаточность.

Небезынтересно, что на основании обследования с применением рН-метрии, пищеводной манометрии, сцинтиграфии почти у половины больных диагностирован гастро-эзофагальный рефлюкс и эзофагит (Feigelson et al., 1987).

Рентгенологическое исследование выявляет скопление газа в петлях тонкой кишки, гипотонию и гипомоторную дискинезию в различных отделах, скопление слизи в просветах кишки, иногда "затмывающий" рельеф и складки слизистой оболочки. Рельеф 12-перстной кишки грубый, беспорядочный, реже ячеистый, в виде сот, заполненных слизью, кистозный пневматоз толстых кишок, изъязвление тонкого кишечника (А.А.Баранов с соавт., 1986).

Поражение такого крупного экзокринного органа как печень у

больных муковисцидозом встречается достаточно часто, причем клинические проявления могут обнаруживаться уже в неонатальном периоде, в частности проявиться ретенционной желтухой, не связанной с ранним поражением паренхимы (Pora et al., 1985; Ciofu et al., 1989). W.Perkins et al.(1985) в случаях развития неонатальной желтухи обнаружили анатомические признаки внутри- и внепеченочной закупорки желчных ходов. При этом явления механической желтухи у больных нередко проходят самостоятельно. Большинство авторов придерживается той точки зрения, что гепатопатия при муковисцидозе является порождением характерного для этой болезни системного проявления, то есть имеет холестатический механизм (Lesbros, 1983; Strandvik et al., 1992; Waters et al., 1992; Nousia-Arvanitakis et al., 1993). Механизм холестатического синдрома при муковисцидозе комплексный и не совсем ясный. В более старшем возрасте поражение печени отмечается у 50% больных, в том числе цирроз печени у 10% (Feigelson et al., 1985). В связи с этим предлагается проводить тщательное клинико-параклиническое обследование больных муковисцидозом в целях выявления у них нарушений функций печени на ранних этапах, что может предупредить или отсрочить развитие тяжелых поражений.

Как видно из анализа литературы изменения в печени при муковисцидозе встречаются достаточно часто. Это можно объяснить многообразием патофизиологических механизмов поражения данного органа. То же самое можно сказать и в отношении других органов желудочно-кишечного тракта. Характер поражения и их частоту иллюстрирует таблица 1.1.

Известно, что α -фетопропротеин (АФП) является основным белком человеческой эмбриональной сыворотки и синтезируется в печени начиная с II триместра беременности. В пренатальном периоде он выполняет функции альбумина. Специфичность АФП как маркера ряда опухолей, в том числе рака поджелудочной железы, не вызывает сомнения

и при этом повышение его концентрации является отражением общебиологической закономерности клеточной пролиферации (А.Уорд с соавт., 1981; В.М.Мирошников с соавт., 1988; Nojima et al., 1992). Сравнительное исследование аутопсийного материала поджелудочной железы

Таблица 1.1.

Частота нарушений пищеварительной системы

(по Gottschalk et al., 1992)

ОРГАН	НАРУШЕНИЕ	ЧАСТОТА
Поджелудочная железа	Снижение уровней ферментов	90%
	Сахарный диабет	1-2%
Печень и желчный пузырь	Фиброз печени	15%
	Цирроз печени	2%
	Уменьшение желчного пузыря	54%
	Камни желчного пузыря	16%
Кишечник	Мекониальный илеус	10%
	Эквивалент мекониального илеуса	5%
	Выпадение прямой кишки	22%

показало наличие АФП в протоках железы у больных муковисцидозом и его отсутствие у пациентов с хроническим панкреатитом.

Изучение расхода энергии в покое у больных от 8 до 35 лет показало его повышение, коррелировавшее со снижением функции легких и уровнем жира тела (Рис.1.6.). Уровень энергозатрат у больных составил 876-950 ккал по сравнению с 758 ккал в контрольной группе здоровых, то есть в среднем на 25% выше. Следовательно, прогрессирующее заболевание легких при муковисцидозе вызывает увеличение потребности в энергии, последнее в свою очередь влияет на состояние питания (Vaisman et al., 1987; Shepherd et al., 1988).

Из чего же еще складывается нарушение баланса энергии у больных муковисцидозом ?

Любое заболевание, которое приводит к разрушению или утрате большей части паренхимы поджелудочной железы может обусловить развитие сахарного диабета. К таким заболеваниям относится и муковисцидоз. Отмечено, что риск развития сахарного диабета у больных

• ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

- инфекция
- одышка

• МАЛЬАБСОРБЦИЯ

- недостаточность поджелудочной железы
- нарушение метаболизма желчных солей



РИС. 1.6. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА БАЛАНС ЭНЕРГИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ. RDA - РЕКОМЕНДУЕМЫЙ ДНЕВНОЙ ПАЕК (G.Docktes, 1989)

муковисцидозом в 10 раз выше, чем у здоровых (Дж.Полак с соавт., 1989). Согласно последним данным инсулинозависимый сахарный диабет обнаруживается у 7% больных муковисцидозом (Kleinghammer et al., 1983; Finkelstein et al., 1988). При этом наличие сахарного диабета существенно влияло на выживаемость больных, а нарушение толерантности к углеводам было связано с прогрессирующим ухудшением клинического течения основного заболевания. Дефицит инсулина — еще одно метаболическое осложнение у этих больных, и без того страдающих из-за недостаточного питания.

Указанные изменения мы привели еще и потому, чтобы подчеркнуть теснейшую связь экзо- и эндосекреции как в норме, так и при такой патологии, какой является муковисцидоз.

Другим важным аспектом метаболических осложнений муковисцидоза является нарушение функциональной деятельности щитовидной железы. Интерес к изучению ее функции обусловлен еще и тем обстоятельством, что поражение желез желудочно-кишечного тракта может приводить к белково-калорийной недостаточности, поскольку недопоступление ферментов поджелудочной железы обуславливает недостаточное усвоение пищевых веществ. При белково-калорийной недостаточности в организме отмечаются определенные изменения уровней гормонов щитовидной железы: снижается уровень Т3 при увеличении обратимого Т3 и Т4 (Федерман с соавт., 1982). У больных с хроническими заболеваниями печени в период обострения наблюдается снижение концентрации Т3, но в противоположность большинству других системных заболеваний — увеличение ТСТ при нормальном содержании Т4 и низком уровне свободного Т4. Эти данные позволили предположить наличие истинного гипотиреоза, поскольку концентрация ТТГ была во многих случаях по-

вышена. С другой стороны гипотиреоз может обусловить обструкцию бронхов за счет отека слизистой и изменения тонуса (Ю.И.Демидов с соавт., 1991). Данные относительно связи уровней гормонов щитовидной железы и степенью насыщения организма кислородом противоречивы. Так, по данным М.Малаховой с соавт.(1991) уровень тиреоидных гормонов коррелировал с потреблением кислорода, а S.Gow et al. (1987) заметной корреляции между напряжением газов артериальной крови и содержанием гормонов (в том числе и ГР, ПЛ, ФСГ, ЛГ и тестостерона) не выявили.

Сходные изменения, то есть тенденция к гипотиреозу, были выявлены и при изучении тиреоидных гормонов у больных муковисцидозом (Madoff, 1968; Segall-Blank et al., 1981).

Одним из дополнительных механизмов указанного нарушения функции щитовидной железы вплоть до развития зоба может являться продолжительная терапия препаратами иода, поскольку больные нуждаются в длительном применении муколитических средств (Dolan et al., 1971), хотя в настоящее время расширение ассортимента муколитиков позволило отказаться от монотерапии иодистыми препаратами.

Исследования, посвященные изучению половых и других гормонов пока еще немногочисленны. J.Nikiforuk et al. (1971) зафиксировали пониженный, а C.Bedford et al. (1992) нормальный сывороточный профиль гормона роста у больных муковисцидозом.

К гормону роста структурно близок пролактин (ПЛ), секреция которых вызывается афферентными нервными сигналами. До недавнего времени было принято рассматривать ПЛ лишь как основной стимулятор секреции молока или как регулятор рецепторов андрогенов в тканях простаты и семенных пузырьков у мужчин. Известны данные о развитии пролактинемии при периферическом гипотиреозе (Skuor et al., 1987). Кроме того, было обнаружено, что ПЛ ингибирует арахидоновую кислоту (Kruger et al., 1992). В ряде изящных экспериментов и

клинических исследований ряду авторов удалось установить роль ПЛ, оказывающего существенное влияние на концентрацию электролитов пота (Robertson et al., 1992; Wiersbitzky et al., 1992).

Сообщается и о нормальном содержании тестостерона, фолликул-стимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ) и дефиците эстрогенов и нарушении их физиологических эффектов у больных старших возрастных групп (Handwerger, 1969; Steat et al., 1987). В частности, E. Welman et al. (1990) показали, что снижение жиров тела ассоциировалось с низким уровнем эстрогенов.

Нарушение абсорбции кальция при муковисцидозе приводит к отрицательному его балансу, что определяет нарушение функции паращитовидной железы: ее гипофункцию (М.Я.Студеникин с соавт., 1977).

Известно, что выделение натрия и хлора частично регулируется альдостероном, при недостатке которого происходит значительная потеря солей с потом. Однако, изучение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы показало, что при муковисцидозе концентрация натрия и хлора в поте не связана с недостатком эндогенного альдостерона, напротив у больных концентрация альдостерона в крови и слюне повышалась (Fergusson et al., 1986). Отмечено также увеличение ренина, но реакция его на изменение положения тела была нормальной. Констатация факта вторичного гиперальдостеронизма объясняется как адаптация к повышенной потере натрия с потом, ведущая к уменьшению объема экстрацеллюлярной жидкости (В.А.Таболин с соавт., 1974).

В ответ на прогрессирование склеротических процессов в легочной ткани у больных муковисцидозом выявлены признаки высокой активности биосинтеза кортикостероидов и нарушения суточного ритма экскреции, которые не нормализуются в период ремиссии (Ф.Г.Дукарский, 1974). Обнаружение снижения концентрации АКТГ рассматривается как следствие торможения адренокортикотропной функции гипофиза по прин-

ципу обратной отрицательной связи с повышенной концентрацией глюкокортикоидов (Е.В.Середа с соавт., 1984). Однако, у некоторых больных может быть и гипофункция надпочечников (М.А.Фадеева, 1984).

Таким образом, системное поражение экзокринных желез организма при муковисцидозе вызывает значительные сопряженные изменения эндокринных желез. Однако они носят, как правило, вторичный, адаптивный характер, определяемый белково-калорийной недостаточностью, электролитными нарушениями и т.д.

Происходящее в настоящее время накопление данных о клинических особенностях муковисцидоза привело и продолжает приводить к описанию новых симптомов и синдромов, выходящих за привычные рамки общепринятых форм заболевания. Это лишний раз доказывает, что муковисцидоз является весьма полиморфным в клиническом отношении заболеванием. С точки зрения фундаментального подхода эти нарушения дают значительную информацию о патофизиологических механизмах и в свою очередь помогают составить более полное представление об этом заболевании. Сюда следует отнести поражение опорно-двигательного аппарата. Хорошо известными примерами такого рода служат деформации конечных фаланг пальцев в виде "барабанных палочек". Снижение плотности костей связано при муковисцидозе с нарушением всасывания, хроническим инфекционным процессом в органах дыхания с респираторным ацидозом (Gibbens et al., 1988). В частности вертебральная остеопения была обнаружена у 14% больных (DeSchepper et al., 1993).

Наряду с этим в литературе описано несколько десятков случаев гипертрофической остеоартропатии, при которой костные изменения возникают в длинных трубчатых костях, симметрично, где развивается васкуляризованная соединительная ткань в дальнейшем подвергающаяся кальцификации (Athreya, 1975; Matthay et al., 1976). Другим

относительно редким поражением опорно-двигательного аппарата при муковисцидозе является полиартрит. Частота эпизодической артропатии у этих больных составляет 7-8% (Taussig, 1984; Bresnahan, 1992).

1.4. Варианты течения муковисцидоза у подростков и взрослых

В настоящее время успехи в изучении и лечении муковисцидоза уже достаточно ощутимы. Данные литературы последних лет указывают ясно на то, что больные могут дожить до юношеского и среднего возраста, и что случаи стертых проявлений заболевания вследствие недостаточной еще осведомленности врачей годами могут оставаться нераспознанными. Мифы о том, что у больных муковисцидозом всегда плохой прогноз, что в случае даже легких проявлений болезни больные редко выживают, были довольно легко приняты как факт и свидетельствовали о малой информированности медицинской общественности об этой болезни. Это положение в определенной степени сохраняется и до настоящего времени. Между тем, учитывая возросшую продолжительность жизни, проблема муковисцидоза со всей актуальностью встает перед специалистами, занимающимися внутренними болезнями. И здесь необходимо избежать другой крайности, которая может подстергать терапевта, формируя мнение, что муковисцидоз наблюдается нечасто и в большинстве своем протекает настолько легко, что диагноз не удается поставить вплоть до подросткового возраста. Однако в действительности даже такие формы нельзя считать легкими, поскольку они могут служить непосредственной причиной смерти больного (Ф.Оски с соавт., 1981).

В 1985 году M. Gotz определил муковисцидоз как "новую" для медицины взрослых болезнь, хотя, например, в 1983 г. в ФРГ 16,6% больных муковисцидозом составляли лица старше 18 лет. Среди взрослых больных хроническим бронхитом муковисцидоз встречался в 1,05% слу-

чаев (И.С.Петрухин, 1990). Опыт многих авторов свидетельствует о возможности начала клинических проявлений заболевания у взрослых (Н.С.Казей с соавт., 1976).

У взрослых больных могут поражаться любые органы, но наиболее частым и тяжелым является поражение органов дыхания, затем пищеварения и, кроме того, могут проявиться различные осложнения, обусловленные длительным течением болезни (Hodson, 1989). R.Stern et al. (1977) провели детальное изучение муковисцидоза у больных 13-35 лет и пришли к выводу о необходимости иметь ввиду данную патологию у подростков и взрослых с длительными заболеваниями легких и желудочно-кишечного тракта, даже если ее симптомы не были обнаружены в раннем детском возрасте.

В клинической картине "взрослого" муковисцидоза, как правило, нет принципиальных различий с муковисцидозом детей за счет общности патогенетических механизмов, поэтому мы представим только особенности протекания тех или иных симптомов, не останавливаясь подробно на классической картине, описанной ранее. Также не следует противопоставлять терапевтические мероприятия, применяемые у детей и взрослых.

Муковисцидоз взрослых характеризуется так называемыми малыми формами заболевания с длительным анамнезом, медленным течением, но упорно прогрессирующими респираторными нарушениями (Г.В. Процук с соавт., 1986; В.А.Герасин с соавт., 1987; А.М.Несветов с соавт., 1988). У мужчин болезнь более выражена, чем у женщин. Н.А.Дидковский с соавт.(1990) определяют следующие характерные диагностические симптомы муковисцидоза взрослых: 1) наличие длительного, часто развивающегося с детства, прогрессивно текущего диффузного поражения бронхолегочной системы, наиболее часто проявляющегося клиникой гнойно-обструктивного хронического бронхита с наличием вязкой, трудно отделяемой мокроты; 2) частое поражение придаточных

пазух и носоглотки; 3) наличие ряда фенотипических особенностей: инфантильное телосложение с выраженным дефицитом массы при хорошем аппетите, деформация грудной клетки, округлое одутловатое лицо; 4) склонность к гипотонии, указания в анамнезе на обморочные состояния при перегреве, резкая слабость и сонливость в утренние часы; 5) сочетание поражения органов дыхания с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронический гиперацидный гастрит, эпизоды абдоминальных болей неясной этиологии, признаки недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки; 6) отягощенный семейный анамнез, особенно наличие в семье случаев ранней детской смертности или доказанных случаев муковисцидоза.

Признаки хронического обструктивного поражения легких отмечаются у 87-94% больных (Lewis et al., 1984; Nakielna, 1992). Обострение болезни связано с вторичной инфекцией, которая у взрослых, как и у детей, преимущественно представлена *Staph.aureus*, *Ps.aeruginosa*, *Haemoph.influenzae* (Hodson, 1989).

В промежутках между обострениями мокрота больных не имеет повышенной вязкости, однако при нагноении она резко возрастает. В крови у взрослых выявляется статистически значимое повышение белков острой фазы, АИП, гаптоглобина (Emmett et al., 1987). По данным И.В.Походзей с соавт.(1987) у всех больных имеется выраженное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Отмечен существенный дефект и со стороны клеточного иммунитета, проявляющийся снижением активности рецепторного аппарата и числа Т-лимфоцитов. При легком течении заболевания был снижен уровень Ig (А и М или G и М). При средней тяжести характерен нормальный или повышенный уровни Ig. При тяжелом течении - нормальный или повышенные уровни Ig, что дает основание предположить их функциональную неполноценность.

У 40% больных выявляется бронхоконстрикторный эффект на ингаля-

ции с аллергенами вопреки указаниям на наличие в анамнезе бронхиальной астмы. Чаще всего бронхоконстрикторный эффект вызывал аллерген *Asp.fumigatus* (Wonne et al., 1985).

Рентгенологическая картина при муковисцидозе взрослых отличается значительным разнообразием, но, несомненно, свидетельствует о диффузном поражении легочной ткани. Выявляются утолщение стенок бронхов (особенно в верхних отделах), нечеткие узелковые затемнения диаметром 2-5 мм, частичный ателектаз, затемнение легочной артерии (Hodson, 1984). У многих больных, у которых муковисцидоз имеет поздние проявления, на обычных рентгенограммах грудной клетки находят минимальные изменения. При этом оценка боковых снимков показала резкое сужение просвета бронха верхней доли правого легкого. Полученные данные хорошо коррелировали с результатами патологоанатомических исследований, согласно которым поражение легких при муковисцидозе начинается с верхней доли правого легкого (Reinig et al., 1985). Под влиянием лечения в результате исчезновения воспалительной инфильтрации часто наблюдается положительная динамика рентгенологических изменений (В.А.Герасин с соавт., 1987). Сочетание локализации процесса в верхних долях с кровохарканьем может служить причиной ошибочной диагностики туберкулеза легких.

При томографии отмечается "воздушная бронхограмма": хорошая видимость бронхов вплоть до небольших ветвей, заметны мелкие бронхоцеле. На бронхограммах нередко выявляются бронхоэктазы, поражающие субсегментарные и мелкие бронхи, чаще веретенообразные и цилиндрические, реже - мешчатые.

Нарушение функции внешнего дыхания развивается по рестриктивно-обструктивному типу, уменьшается соотношение ОО/ЖЕЛ в соответствии с клинической эволюцией заболевания. Значительно снижается ОФВ, резервы дыхания и нарушается альвеолярная вентиляция (М.Е.Коломейская с соавт., 1980). При бронхоскопии выявляется диффузный эндо-

бронхит с обширными слизисто-гнойными тяжами (Н.В.Путов с соавт., 1990; А.В.Шепелев с соавт., 1992).

Среди осложнений отмечаются кровохарканье, легочное сердце, рецидивирующий пневмоторакс, повторные абсцессы легкого, спонтанный перелом грудины и структурный кифоз за счет наличия клиновидных позвонков (А.М.Несветов с соавт., 1988; Mitchell et al., 1980; Can-ny et al., 1986; Rose et al., 1987). Очень редким осложнением муковисцидоза является амилоидоз, количество описаний которого до настоящего времени составляет 17 случаев (Barrio et al., 1993; Llanes et al., 1993). R.Castile et al. (1985), K.Gaffney et al. считают при этом прогностически наиболее неприятным появление протеинурии: почти все больные умерли уже через несколько месяцев после присоединения нефротического синдрома.

Клинический полиморфизм муковисцидоза у взрослых проявляется и поражением желудочно-кишечного тракта. Как уже отмечалось с возрастом многие симптомы муковисцидоза могут становиться менее выраженными. Это в первую очередь относится к симптомам поражения пищеварительной системы. Н.В.Путов с соавт. (1990) отмечают жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта у 80% больных, а M.Lewis et al. (1984) у 94%. У взрослых и подростков преобладают расстройства, связанные с недостаточностью экзокринной части поджелудочной железы. В процесс обычно вовлекаются желудок и двенадцатиперстная кишка с развитием язвенной болезни, поражаются желчевыводящие пути, но в целом эти нарушения чаще не достигают тяжести и драматической симптоматики, как это может быть у детей. Среди наблюдаемых H.Chan-цн et al. (1992) 86 взрослых больных у 34 отмечался гастроэзофагальный рефлюкс, у 10 рвота, у 11 эпигастральные боли, у 10 эквивалент мекониального илеуса и у 25 неспецифические боли в животе. Как правило, указанная симптоматика сочетается с пониженной массой тела и отмечается на протяжении длительного периода времени.

Иногда у взрослых развиваются повторные случаи острого панкреатита, которые вызываются нарушением диеты и (или) приемом тетрациклина. Помимо экзокринной недостаточности поджелудочной железы развивается интестинальная обструкция, билиарный цирроз, холелитиаз. Иногда наблюдается выпадение прямой кишки.

Течение муковисцидоза у подростков и взрослых характеризуется периодическими обострениями (протекающими чаще по бронхитическому типу) и ремиссиями. При легком течении муковисцидоза обострения наблюдаются редко (не чаще одного раза в год), работоспособность больных сохранена; при течении средней тяжести обострения бывают 2-3 раза в год и могут длиться 2 мес и более; при тяжелом течении обострения следуют одно за другим (Н.В. Путов с соавт., 1990).

Таким образом, анализ имеющихся еще далеко не полных литературных данных не показал кардинальных отличий клинической картины муковисцидоза у взрослых, подростков и детей, и позволил нам суммировать патогенез клинических изменений муковисцидоза в рис. 1.8. Однако в данном плане необходимо еще пройти путь изучения изучаемой патологии, как это было в педиатрической практике.

1.5. Характер становления и состояние репродуктивной функции у больных муковисцидозом

Одной из серьезных проблем, которая встала на повестку дня буквально в последние годы в связи с увеличением продолжительности жизни больных муковисцидозом, явилась патология пубертатного периода, а также разрешение вопросов беременности и родов. По мере взросления больных исследователи отметили, что вторичные половые признаки были слабо выражены, а менструации наступали позднее, чем обычно или отсутствовали (Zeaske et al., 1987; Rudeberg, 1991). Из 45 больных 15-40 лет только 20 имели регулярные менструации; у регулярно менструирующих женщин масса тела была выше, чем у больных

с аменореей, у них в лучшем состоянии была и легочная функция (Steat et al., 1987). Ультразвуковое обследование этих женщин выявило поликистоз яичников у 10 из 28, размеры матки, даже у больных с регулярными циклами, были уменьшены. Особенно часто задержка появления вторичных половых признаков отмечена при нарушении физических параметров больных и зависела от тяжести процесса (В.Чупич с соавт., 1977; Kufardjieva et al., 1992). Однако, по другим данным состояние питания больных девочек не оказывает непосредственного влияния на половое созревание (Moshang et al., 1980). Поиск причин задержки полового развития привел исследователей к изучению физиологических эффектов эстрогенов. Углубленное изучение патофизиологии системы эстрогенов при муковисцидозе выявило снижение или отсутствие [3H]-эстрадиолсвязывающей активности (Grossman et al., 1987). Предполагается, что отсутствие белка с эстрадиолсвязывающей активностью, обладающего регуляторной ролью в процессе секреции, приводит к дегенерации ацинарных клеток у больных. У женщин с муковисцидозом генеративная функция снижена за счет повышения вязкости цервикальной слизи, изменения ее электролитного состава, и потому в значительном числе они сохраняют способность к деторождению (Holsclow et al., 1969; Guggenbicher, 1986; Steinkamp, 1992). L.Taussig (1984) сообщает об одном случае полипозного цервицита у женщины с муковисцидозом.

Со времени первого сообщения о выношенной беременности при муковисцидозе (Siegel et al., 1960) число таких наблюдений превысило 150 случаев. Нормальная беременность предъявляет повышенные требования к дыхательной системе женщины. Понятно, что у беременной с муковисцидозом пульмонологическая проблема является наиболее важной, поскольку прогноз болезни определяет в основном степень поражения органов дыхания. Другим аспектом проблемы является выраженность и характер поражения системы пищеварения. C.Corkey et al.

(1981), M.Lewis et al. (1984), O.Metz et al (1984) считают, что беременеют лишь больные с высокой функцией поджелудочной железы и не имеющие серьезных изменений в органах дыхания с уровнем электролитов пота 60–80 ммоль/л.

В случае наступления беременности больные муковисцидозом нуждаются в особом наблюдении клиницистов: равно как педиатров, имеющих опыт диагностики и терапии заболевания, так и акушеров, обладающих возможностью ведения патологической беременности и тяжелых родов. В этом плане необходима тесная кооперация женских консультаций и детских больниц. При этом R.Grand et al. (1966), E.Rosenow et al. (1968), O.Metz et al.(1984) рекомендуют выполнение следующих предписаний, при которых беременная и новорожденный получают необходимое медицинское обследование: 1) диагностика и терапия легочных и кардиальных осложнений муковисцидоза до и после родов; 2) контроль питания беременной и коррекция пищеварительной недостаточности; 3) исключение сахарного диабета у матери; 4) наблюдение за развитием плода; 5) проведение тяжелых родов с риском осложнений; 6) исключение муковисцидоза у новорожденных.

Медицинскими показаниями для прерывания беременности могут быть легочное сердце, выраженная эмфизема, ателектазы, прогрессирующая пневмония, бронхоэктазы (Larsen, 1973; Visser et al., 1977). Однако, по мнению ряда авторов единственным показанием для прерывания беременности является легочное сердце (Corkey et al., 1981), а изменение показателей спирографии, ЭКГ, рО₂ должны служить задачам динамического наблюдения за больными и оценке тяжести состояния (Novy et al., 1967; Metz et al., 1984).

Серьезную проблему при беременности у больных муковисцидозом представляет снижение массы тела, даже несмотря на обогащенную диету, проведение заместительной терапии ферментами (Grand et al., 1966; Cohen et al., 1980; Limacher et al., 1982). Присоединение

вторичной респираторной инфекции в последние 3 мес. беременности может обусловить значительное ухудшение состояния больной. Вследствие этого часто наблюдаются преждевременные роды: у больных муковисцидозом – 26,8% и 6–7% при нормальном течении беременности (Limacher et al., 1982).

Половая дифференцировка нашла отражение в сроках прорезывания зубов у больных муковисцидозом: на фоне общей тенденции к задержке прорезывания у мальчиков и юношей, в отличие от девушек, более выражены индивидуальные колебания, что считается следствием большей чувствительности лиц мужского пола в пубертатном периоде к изменениям внешней среды (Mahoney, 1986).

Изучение генеративной функции у мужчин, страдающих муковисцидозом, показало ее снижение вплоть до развития бесплодия. Наряду с этим установлен факт повышения фертильности мужчин гетерозигот по гену муковисцидоза (Pritchard, 1987). По мнению большинства авторов причина бесплодия обусловлена изменением состава семенной жидкости, являющейся продуктом деятельности экзокринных клеток, обтурацией семявыводящего протока, неполным развитием эпидермиса, снижением объема эякулята, аспермией (Valman et al., 1969; Rottger et al., 1971; Coliñ et al., 1992). Наряду с этим обнаружен активный сперматогенез (Denning et al., 1968). Однако, у части больных (2–5%) сохраняется нормальная генеративная функция. Исследование спермы таких мужчин показало нормальный объем эякулята, а также число и морфология сперматозоидов (Taussig et al., 1972). Весьма интересное сообщение сделали L.Hamberger et al. (1992), которые у 30-летнего мужчины с муковисцидозом (del F508/R553X) получили сперму с целью дальнейшего искусственного оплодотворения жены пациента. Но перед этим авторы провели лабораторное испытание, в котором предварительная обработка спермы пентоксифиллином позволила произвести оплодотворение ооцита *in vitro*.

1.6. Психологические проблемы муковисцидоза

По данным литературы, анкетирование родителей больных показало, что они хорошо знали патофизиологию и лечение данного заболевания, однако оказались в меньшей степени информированными о роли генетических факторов в развитии муковисцидоза (Nolan et al., 1986). Обследование 572 семей путем анкетирования позволило установить, что генетическое консультирование не получили 27,5% семей (Passarge et al., 1984). Способ наследования был известен 45% родителей, 75% выразили желание получить большую информацию.

Кроме того, посредством анкетирования родителей было изучено действие стресса и адаптация у матерей детей с муковисцидозом по сравнению с контрольной группой матерей здоровых детей. У женщин обеих групп не отмечено различий в реакциях на стресс и проявление их материнских чувств. Во многих случаях матери могут адаптироваться к наличию муковисцидоза у их детей, однако в определенные периоды жизни ребенка (чаще в дошкольном и раннем подростковом) и при тяжелом течении у него заболевания, у матерей чаще возникают стрессовые реакции в виде депрессивного стресса и адаптивных реакций (Walker et al., 1987). Что касается самих больных, то на основании анализа анамнестических и клинических данных, результатах опроса родителей и наблюдения медицинского персонала психореактивные нарушения были выявлены у 88% пациентов 7-17 лет. Причем, чем тяжелее протекал муковисцидоз, тем тяжелее были нарушения. При более легком течении болезни отмечались неврозы или психосоматические симптомы, как связанные, так и не связанные с социальными факторами (Corboz et al., 1980). Авторы считают целесообразным организацию специальных лагерей для летнего отдыха больных муковисцидозом, как фактор, положительно влияющий на психическое состояние. В этом плане подчеркивается необходимость постоянного сотрудничества

медицинский персонал и педагогов в родительских семьях детей

(Б.Я.Резник с соавт., 1987; Donati et al., 1987; Houstek et al., 1987).

Большинство больных могут посещать школу, но далеко не все регулярно посещают дошкольные учреждения, что нарушает процесс социализации. В любом случае, врач школы или дошкольного учреждения должен быть информирован о больном, с тем, чтобы вести за ним полноценное наблюдение и решать вопрос об оптимальном режиме посещения школы (М.Я.Студеникин с соавт., 1977). В школе иногда необходимо предоставить дополнительный выходной день или обеспечить домашнее обучение. Больного рекомендуется подбадривать и стимулировать веру в себя, развивать коммуникабельные способности в обществе сверстников. Это достигается разумным направлением энергии ребенка на адекватные ему виды физической и умственной деятельности, при которых он максимально не будет ощущать себя неполноценным. Как указывает М.Я.Студеникин с соавт. (1977) родители (матери особенно) больных муковисцидозом нередко ведут себя по отношению к больному ребенку излишне шадяще, опекая его там, где это не вызывается необходимостью, концентрируют свое внимание на больном в ущерб другим членам семьи или занятиям. И еще одна проблема: учитывая задержку полового развития при муковисцидозе, необходимо информировать как родителей, так и самих больных, чтобы нивелировать закономерно появляющееся чувство сексуальной неполноценности. Со стороны врача требуется максимальный такт в данном вопросе, и не меньший при разъяснении взрослым больным связанных с их болезнью репродуктивными ограничениями. Значительным подспорьем в решении указанных вопросов могут стать ассоциации, объединяющие как родителей больных детей, так и взрослых больных. При этом необходимо выяснение степени информированности родителей, волнующих их проблем. О результатах исследований в данном направлении, в том числе и собственных, подробнее будет сказано ниже.

Г Л А В А II

М А Т Е Р И А Л И М Е Т О Д Ы

Под наблюдением находилось 116 больных муковисцидозом в возрасте от 1 года до 34 лет. Диагноз муковисцидоза устанавливался согласно классических критериев di Sant Agnese: 1). семейный анамнез; 2). хроническое поражение респираторной системы; 3). признаки панкреатической недостаточности; 4). повышение электролитов в потовой жидкости. При оценке тяжести состояния больных мы пользовались общепринятой шкалой Швахмана-Брасфильда. Кроме того, вспомогательную задачу в диагностике решали исследования параметров смешанной слюны, тестирование гена муковисцидоза. В таблице 2.1 представлено распределение больных по возрасту.

Таблица 2.1

Распределение больных по возрасту

Возраст						
до года	1-3 г.	4-6 л.	7-9 л.	10-14 л.	15-24 л.	старше 25 л.
3	10	29	24	28	18	4

Преобладание больных дошкольного и школьного возрастов, неслучайно и связано с тем обстоятельством, что больные находились на длительном диспансерном наблюдении. И потому анализ клинического материала мы проводим на момент подведения итогов данной работы. По общепринятым формам муковисцидоза больные распределялись следующим образом: со смешанной формой - 69, с легочной - 18, с кишечной - 7 и с атипичной - 22 пациента.

Кроме того мы имели возможность анализа протоколов вскрытий 57 больных, полученных в объединенной детской прозектуре г.Екатеринбурга за период с 1973 по 1993 гг.

Возраст больных на момент смерти представлен в табл. 2.2.

Таблица 2.2.

Распределение умерших больных по возрасту

Возраст					
1 мес	2-6 мес	7-12 мес	1-3 г.	4-9 л.	10-14 л.
18	28	3	6	1	1

Среди погибших больных 34 ребенка было со смешанной формой заболевания, по 6 с легочной и кишечной формами, 8 – с мекониальным илеусом и 3 – с отеочно-анемической формой. У всех больных был обнаружен кистоз фиброз поджелудочной железы. Наряду с этим макроскопически увеличение железы отмечено у 5 и уменьшение у 8 больных. У одного больного 4,5 лет имелся острый панкреатит. Явления эзофагита отмечены у 16 больных. Со стороны органов дыхания у 17 больных отмечена эмфизема легких, у 10 ателектазы, у 7 пневмоторакс. У 10 больных отмечены пороки развития различных органов. Из редких находок следует отметить кистоз почек (2 больных) и киста головного мозга (1 больной).

Таким образом, мы имели возможность анализировать клинические и иные данные у 173 больных муковисцидозом, из которых смешанную форму заболевания имели 103 (59,5%), легочную – 24 (13,9%), кишечную – 13 (7,5%), мекониальный илеус – 8 (4,6%), отеочно-анемическую – 3 (1,7%) и атипичную – 22 (12,7%).

Исследование потовой жидкости проводилось по стандартному методу Gibson & Cooke.

Методы генетического изучения включали определение HLA антигенов с помощью панели гистотипирующих сывороток Ленинградского института переливания крови и тестирование делеции F 508 в хромосоме 7 с помощью полимеразной цепной реакции синтеза ДНК, заключающейся в направленной высокоспецифичной амплификации фрагмента гена муковисцидоза с последующим разделением в полиакриламидном ге-

ле. Анализ мутации проводился по модифицированному методу с высушенных пятен крови на фильтровальной бумаге в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней НИИ акушерства и гинекологии РАМН г. Санкт Петербург (В.С. Баранов с соавт. 1991).

Исследование причинных агентов воспалительного процесса в дыхательной системе проводилось посредством определения специфических антител к респираторным вирусам методом РТГА, а также количественного изучения микробного пейзажа мокроты, полученной методом кашлевого толчка. Иммунологические параметры изучались в городской детской иммунологической лаборатории посредством определения концентрации иммуноглобулинов (Ig) А, М, G в сыворотке и мокроте (в том числе SIgA) по методу G. Manchini et al. (1965) и содержания иммунологически компетентных клеток: бляшкообразующих клеток по методу Н.Н. Клемпарской (1969), Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций методом розеткообразования (И.Д. Понякина с соавт. 1983). Определение рецепторного аппарата клеток проводилось на модели тромбоцита с определением ретенции клеток (спонтанной и после добавления стимуляторов и блокаторов альфа- и бета-адренорецепторов - адреналина, тропфена, алупента) по методу В.П. Балуда, 1981. В ряду иммунологических тестов нами использовались: НСТ-тест (Park et al., 1968), определение комплемента по 50,0% гемолизу (СН'50) (Л.С. Резникова, 1967) и циркулирующих иммунных комплексов (Digeon et al., 1977).

Использование метода радиоиммунного анализа (радиологическая лаборатория НИИ ОММ) позволило нам провести изучение сывороточных уровней гормонов: тиреоидных (Т3, Т4, ТТГ), половых (ФСГ, ЛГ, ПЛ, тестостерон, прогестерон, эстрадиол) и других (кортизол, ГР), а также альфафетопротеина.

Характер поражения печени нами изучался посредством ультразвукового сканирования, а также определения билирубина, протеинограммы и ряда ферментов в сыворотке крови: АЛТ (КФ 2.6.1.2.), АСТ

(КФ 2.6.1.1.), ГГТ (КФ 2.3.2.2.), ШФ (КФ 3.1.3.1.).

Поиск новых точных методов диагностики муковисцидоза привел нас в содружестве с сотрудниками сектора прикладной биофизики (руководитель профессор Р.И. Минц) Уральского политехнического института к разработке дополнительного способа лабораторной диагностики. При этом мы исходили из предположения, что количественные изменения в продукции слизи при муковисцидозе могут быть связаны с нарушением регуляции процесса секреции надмембранными образованиями клетки. Было высказано предположение о наличии при данном заболевании особого универсального стереохимического строения муцин-содержащих субстанций, как входящих в состав надмембранного слоя клетки, так и экзокриносекретируемых. Известно, что стереохимическая структура соединения определяет его оптические свойства, поэтому была использована способность биологических жидкостей при кристаллизации образовывать жидкокристаллические текстуры. В качестве биологического образца была использована смешанная слюна от больных муковисцидозом и контрольных лиц.

Морфология жидкокристаллических текстур в образцах кристаллизованной смешанной слюны определяется взаимодействием органической фракции (в частности, гликопротеинов – одного из видов муцин-содержащих субстанций) и растворителя (воды). В результате их взаимодействия при муковисцидозе в образцах кристаллизованной смешанной слюны образуются оптически активные (двулучепреломляющие) текстуры типа сферолитов и дендритов.

Учитывая, что при данном заболевании в секрете слюнных желез происходит увеличение содержания "аномальных" гликопротеинов (Reddy, 1985) и снижение объема жидкой части – воды, мы предприняли попытку воздействовать на морфологию образующихся в кристаллизационных образцах смешанной слюны текстур за счет восполнения "дефицита" растворителя – воды. Расчетное разведение пробы биологи-

ческой жидкости от больного муковисцидозом приводит к созданию в ней такого соотношения основных взаимодействующих компонентов, которое оказывается достаточным для развития процесса "самоориентации" молекул гликопротеинов в волокнообразные агрегаты, характерные для секрета слюнных желез в норме (Рис.2.1.).

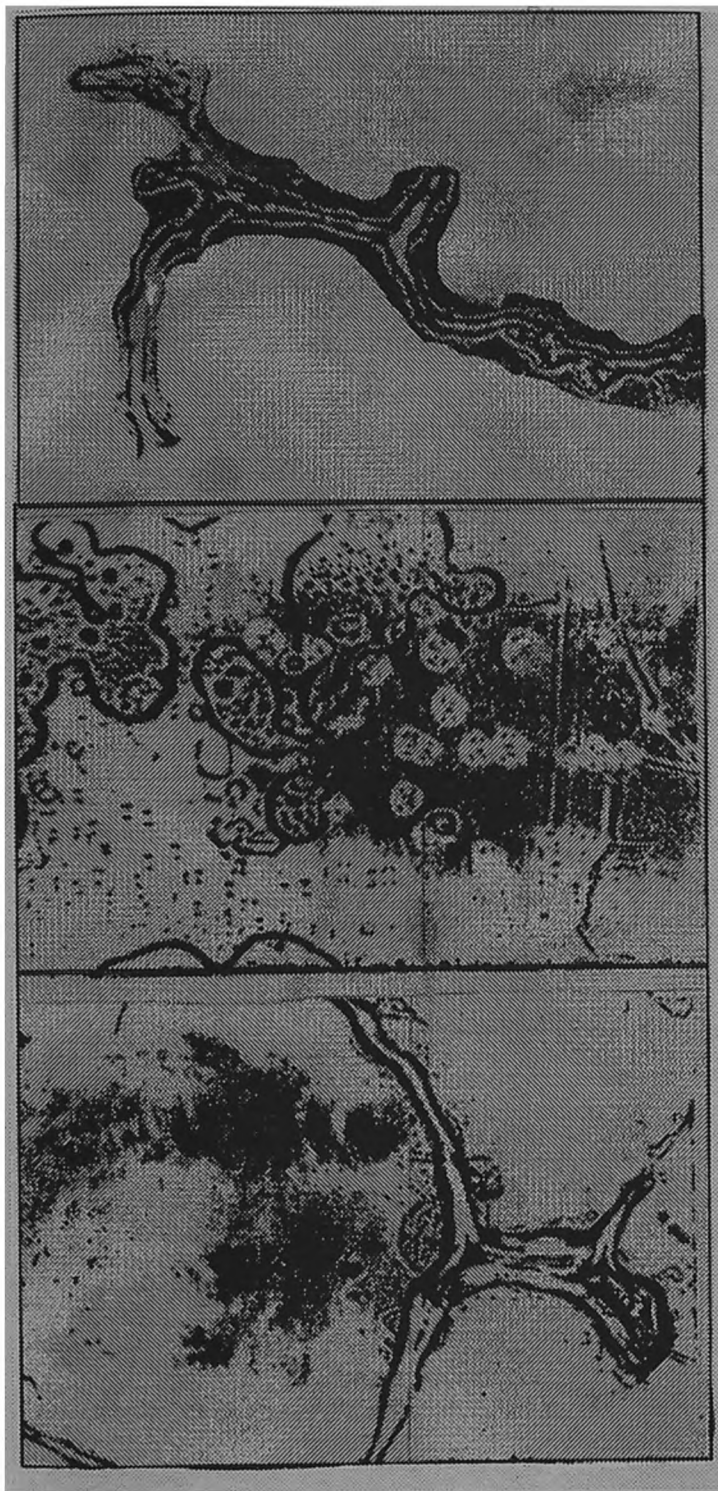
Подобная реакция образца биологической жидкости на разведение отсутствует при других заболеваниях, имеющих сходную с муковисцидозом клиническую симптоматику. Это позволило использовать предлагаемый способ диагностики муковисцидоза для дифференциальной диагностики его с хроническими неспецифическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, хроническим рецидивирующим паренхиматозным паротитом.

Таким образом, нами впервые установлено маркерное отличие мезоморфизма смешанной слюны при муковисцидозе, положенное в основу нового небioхимического способа лабораторной диагностики данного заболевания.

Уровень диагностической валидности предлагаемого способа диагностики муковисцидоза достаточно высок и составляет 97,3%, аналогичный показатель для потового теста равняется 94,5%.

Неинвазивность, методическая простота и высокая информативность нового небioхимического способа диагностики муковисцидоза позволяет рекомендовать его к широкому внедрению в практику.

Из лабораторных методов изучения состояния слюнных желез нами проводилось исследование вязкости смешанной слюны с помощью вязкозиметра ВК-4 и биохимических параметров: определение концентрации ионов кальция, натрия, калия, магния методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии (В.Г.Колб с соавт., 1982). Кроме того, проводилась сиалометрия (определение объема слюны, выделяющейся за 10 мин) и контрастная сиалография с использованием водорастворимого рентгенконтрастного препарата "Верографин" 76%.



А. Норма (волоконнообразные структуры)

Б. Муковисцидоз, нативная слюна (сферолиты, дендриты)

В. Муковисцидоз, слюна после дилуции (волоконнообразные структуры)

Рис.2.1. Поляризационная микроскопия слюны здоровых и больных муковисцидозом (x 160)

Методы исследования функционального состояния кардиореспира-

Таблица 2.3.

Количество специальных методов обследования

Методы исследования	Количество больных	Контроль
1. Лабораторные		
1.1. Генетические		
Семейно-генеалогический анализ. Анкетирование	116	
Тестирование F508	77	49
Определение HLA антигенов	24	250
Определение фенотипа по полиморфному генетическому маркеру (типу ушной серы)	87	96
1.2. Иммунологические		
Концентрация ЦИК, комплемента, НСТ-тест	43	28
Сывороточные иммуноглобулины	54	28
Секреторные иммуноглобулины	64	59
T- и B-лимфоциты и их субпопуляции	56	43
1.3. Гормональные		
Гормон роста	16	
ФСГ, ЛГ, тестостерон, прогестерон, эстрадиол кортизол	16	
Гормоны щитовидной железы, ПЛ	25	
1.4. Бактериологические		
Наращение титра противовирусных антител	26	44
Бактериология мокроты	71	
1.5. Биохимические		
Электролиты слюны	38	32
Электролиты пота	116	5638
Функция печени (уровень ферментов и др.)	52	
Проба с d-ксилозой	17	43
1.6. Прочие		
Альфафетопротеин, альфа-1-ингибитор протеаз	21	241
динамическая функция тромбоцитов	21	85
Вязкость мокроты и слюны	57	24
Кристаллоскопия слюны	38	23
Сахаринный тест	46	79
2. Инструментальные		
Сатурация гемоглобина	67	
Максимальный пик выдоха	64	38
Кардиоинтервалография	72	
Эхография брюшной полости	51	
Сиалография	17	
3. Аутопсия	57	

торной системы включали в себя определение кардиоинтервалографии (КИГ) методом MAPC (математический анализ ритмов сердца) утвержденным МЗ СССР пр. N10-11/100 от 18.07.1989; пульсоксиметрии с помощью аппарата Omeda Biox 3700e и регистрации максимального потока выдоха аппаратом Peak Flow Meter (PFM).

Для изучения обратной связи с родителями больных детей нами применялся метод анкетирования семей, для чего была разработана и распространена специальная анкета.

Объем основных методов исследования представлен в табл. 2.3.

Всем больным в обязательном порядке неоднократно проводился потовый тест (не только с целью уточнения диагноза, но и для выявления динамики этого показателя в зависимости от возраста и течения болезни), а также рентгенография органов грудной клетки. При необходимости проводилась рентгенография придаточных пазух носа.

Обработка результатов исследования проводилась методом вариационной статистики (Л.С.Каминский, 1964) с вычислением средних величин (\bar{X}), квадратичного отклонения (S), ошибки средней (m). Для вычисления непараметрических параметров использовалось преобразование Фишера ($\arcsin \sqrt{\frac{P}{2}}$). Также проводился корреляционный анализ: коэффициент корреляции (r) и критерий χ^2 .

Г Л А В А III

К Л И Н И К О - Л А Б О Р А Т О Р Н А Я Х А Р А К Т Е Р И С -
Т И К А Б О Л Ь Н Ы Х М У К О В И С Ц И Д О З О М

3.1. Клиническая картина муковисцидоза у детей

По данным I.Hill et al.(1988) средний возраст появления симптомов у больных муковисцидозом составляет 4,2 мес. Наши данные отличаются от приведенных в сторону повышения: первые симптомы заболевания отмечены в среднем в возрасте 7-8 мес. При этом в возрасте до года симптомы возникали у 65,1% пациентов, от года до 3 лет - у 24,3%, от 3 до 6 лет - 8,7% и старше - у 1,9% больных.

Среди наблюдавшихся нами больных средняя масса тела при рождении равнялась 3422+563,7 г, что вполне соответствует средним данным в популяции. Средняя масса новорожденных мальчиков составляла 3317,9+957,9 и девочек - 3241,8+538.

В дальнейшем масса тела больных снижается ниже нормы с некоторым подъемом в среднем школьном возрасте (Рис.3.1.). При анализе пропорций больных обнаруживалось слабое развитие подкожно-жирового слоя, увеличение окружности грудной клетки, снижение роста. Развитие дистрофии у больных напрямую связано с нарушением деятельности системы пищеварения, при этом характерным является то, что гипотрофия развивается на фоне нормального или даже повышенного аппетита. Хотя мышечная масса у больных муковисцидозом снижена, абсолютная скорость деградации мышечных белков не изменена (Soutter et al., 1985).

По данным литературы концентрация гормона роста (ГР) у больных муковисцидозом была нормальной, либо пониженной (Nikiforuk et al. 1971; Bedford et al., 1992). Для выявления возможного участия ГР в отставании физических параметров мы провели исследование его сывороточного уровня у 16 больных муковисцидозом от 3 до 17 лет. Как

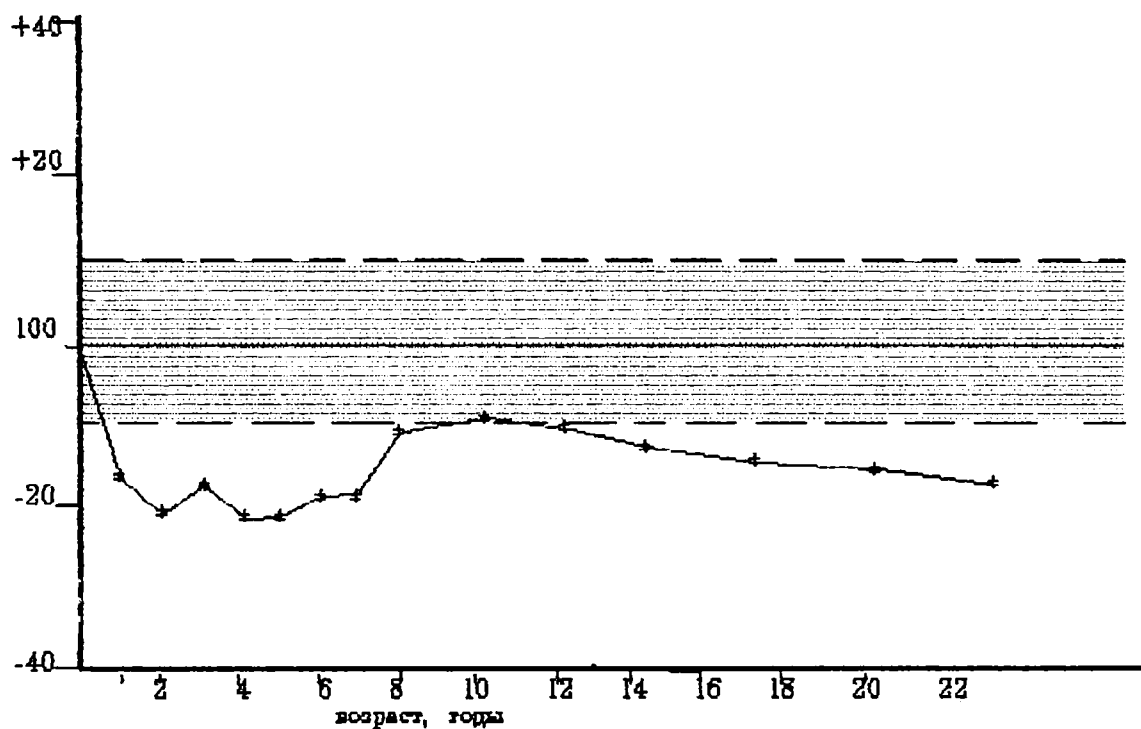


Рис. 3.1. Масса тела больных муковисцидозом (в %) в зависимости от возраста

показали результаты, средняя концентрация ГР составила $5,1 \pm 0,9$ $\mu\text{g/ml}$, что не выходило за нормальный размах колебаний (1-10). Однако, у 3-х больных содержание ГР оказалось менее $1,0 \mu\text{g/ml}$, из которых двое в настоящее время погибли. Ввиду немногочисленности наблюдений трудно сделать вывод о первичности или вторичности изменений ГР у этих больных, но в целом ГР не оказывает влияния на показатели физического развития больных.

В наблюдениях М.А.Фадеевой (1984) у больных муковисцидозом пороки развития отмечались у 23% пациентов, тогда как в среднем в детской популяции пороки встречаются у 8,1-8,5%. Мы также обратили внимание на сочетание муковисцидоза с врожденными пороками развития, которые были обнаружены у 18,9%.

Такое клиническое понятие, как синдром "соленого ребенка", мы смогли отметить у каждого третьего больного, что выражалось в отложении кристаллов соли на коже лица или подмышечных впадин, появлении "накрахмаленного" чепчика после пропитывания его потом, соленом или даже горько-соленом вкусе поцелуя ребенка, повышенном потреблении соли. Как известно, у больных муковисцидозом при перегревании и связанной с этим резкой потерей электролитов пота может наступить коллаптоидное состояние. Такое состояние отмечалось у 4 из 116 больных, что составило 3,5%.

Наиболее постоянный симптом муковисцидоза - кашель, который может сохраняться на фоне удовлетворительного самочувствия и при отсутствии признаков респираторной инфекции. Обычно кашель сухой или мучительный, с трудно отделяемой мокротой. Однако это деление условно, поскольку выраженность кашля менялась у больных в зависимости от фазы болезни, возраста и др. Правильнее говорить о том, что выраженность кашля у больных муковисцидозом была различной: от резкого постоянного с отделением густой мокроты, который длительно держится после первой перенесенной пневмонии или бронхита, присту-

пообразного до редкого сухого. Зачастую он имел характер коклюшеподобного, эпизоды которого мы отмечали у 17% больных. При обострении бронхолегочного процесса кашлю как правило сопутствуют одышка и цианоз.

Особенностью аускультативной картины при муковисцидозе является наличие постоянно или часто выслушиваемых влажных и сухих хрипов в легких, даже вне обострения бронхолегочного процесса. Хрипы обычно выслушиваются на фоне жесткого дыхания.

Необходимо отметить, что в процессе лечения, при назначении муколитических средств, в ряде случаев менялась как аускультативная картина, так и характер кашля, причем последний становился продуктивным, с лучшим отделением мокроты, что мы связывали с действием указанных препаратов и считали положительным признаком.

Изменения ЛОР-органов у больных муковисцидозом встречаются довольно часто и представлены широким спектром.

Электронномикроскопическое изучение слизистой носа обнаружило, что изменения в железах затрагивают в основном трубчатые клетки, в которых наблюдается различной степени выраженности гиперсекреция (С.М. Гавалов с соавт., 1976). Придаточные пазухи носа, как правило, заполнены секретом и выстланы секреторными клетками (К. Доршук, 1988). Нарушается и электрофизиология секреторного процесса, что, в частности, выражается в снижении вольтажа назальной разности потенциалов (Sauder et al., 1987).

Всех обследованных 92 больных мы разбили на 4 группы: 1-я - 19 детей от 1 года до 3 лет; 2-я - 29 больных 4-6 лет; 3-я - 19 детей 7-10 лет и 4-я группа - 24 больных старше 10 лет. Такая группировка позволила проследить изменения структуры заболеваний в возрастном аспекте (Рис.3.2.). Так частота хронических и рецидивирующих отитов уменьшалась с возрастом: в 1-й группе 4 больных (21,1%), во 2-й - 5 (17,2%), в 3-й - 2 (10,5%), в 4-й - 2 (8,3%).

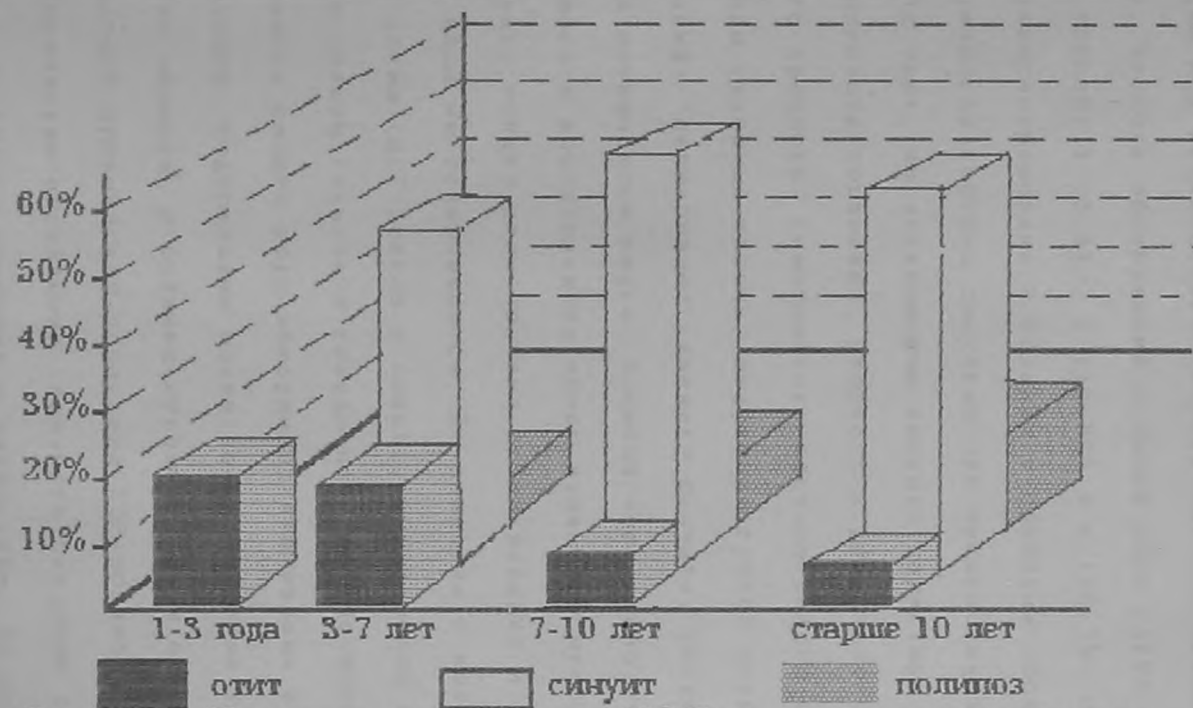


Рис.3.2. Частота поражения ЛОР-органов в различных возрастных группах

В общей группе больных отмечено 13 случаев отита (14,3%).

Обратная тенденция прослежена в отношении хронических синуситов: во 2-й группе – 12 (41,4%), в 3-й – 11 (57,9%) и в 4-й – (54,2%). Всего диагноз хронического синусита был поставлен 36 больным (39,6%). Частота обнаружения полипов носа также повышалась от 2-й до 4-й группы: 1 (3,4%), 3 (15,8%) и 4 (16,7%) соответственно. Всего зарегистрировано 8 больных с полипами носа (8,8%).

Клиническая картина синуситов при муковисцидозе не имеет специфических черт, за исключением вязкого характера выделений из носа, двусторонности поражения, упорного и длительного течения воспалительного процесса. Симптоматика респираторного синдрома при муковисцидозе (упорный кашель, выделение густой мокроты, симптомы интоксикации) "перекрывает" клинику синусита. Острые синуситы у этих больных встречаются редко. Полипоз носа можно считать следствием хронического воспаления на почве изменения мукоцилиарного аппарата. Однако только этим причина возникновения и рецидивирования полипоза носа не исчерпывается. По аналогии с полипозом при бронхиальной астме (В.Т.Волков с соавт., 1992) можно предположить участие кристаллов кальция в генезе полипов. По всей видимости, полипы являются своего рода эберденовскими узлами в стадии неполного окостенения, содержащими фосфатно-карбонатный комплекс.

Таким образом, у больных муковисцидозом отмечается значительная частота хронических поражений ЛОР-органов – у 67,3%.

Классические проявления кишечного синдрома при муковисцидозе описаны достаточно подробно в литературе. Мы можем повторить, что среди наблюдаемых больных с кишечным синдромом отмечались стеаторея вплоть до появления видимых глазом капелек жира, нарушения характера стула (жирный, замазкообразный, зловонный, обильный, а также чередование поносов с запорами). Проба с d-ксилозой позволяет оценить степень всасывания углеводов как в тощей кишке (пор-

ция 1), так и в дистальных отделах тонкой кишки (порция 2). У обследованных нами больных суммарный средний показатель пробы с d -ксилозой оказался сниженным – $22,61 \pm 3,1\%$ за счет нарушения всасывательной функции и начальных ($12,68 \pm 1,9\%$) и дистальных отделов ($9,93 \pm 3,4\%$) тонкого кишечника. У 19% больных нарушения дефекации приводили к таким аноректальным осложнениям, как анальные трещины и выпадение прямой кишки. Как нам удалось отметить подбор адекватной дозы ферментов приводил к постепенному исчезновению этого симптома. Следовательно, это может избавить больного от неоправданного хирургического вмешательства.

У части больных отмечались боли в животе за счет скопления газов в кишечнике. Явления метеоризма определяют при физикальном обследовании увеличенный живот, что также связано с гипотонией мышц.

В наших наблюдениях мы встретили три случая позднего илеуса (эквивалента мекониального илеуса), что проявлялось в виде инвагинации в промежутке между 1-м и 2-м годами жизни и привело к хирургическому вмешательству с резекцией части кишки. В этих случаях в просвете кишечника обнаруживается замазкообразная масса типа мекония. Характерно, что данные больные перед развитием позднего илеуса не принимали панкреатических ферментов, что могло быть непосредственной причиной развития эквивалента мекониального илеуса.

Эхографическое исследование поджелудочной железы позволило выявить изменения у 42–74% пациентов с муковисцидозом, из которых у 90,5% был получен усиленный эхосигнал; у 3,6% обнаруживались кисты и у 1,4% больных расширение протоков железы (Gottschalk et al., 1989). В нашей серии наблюдений (51 больной) обнаружить макрокисты в поджелудочной железе удалось у 5-ти больных (Рис.3.3.), повышение эхосигнала у 18-ти, увеличение железы у 7-ми из 51 обследованного больного.

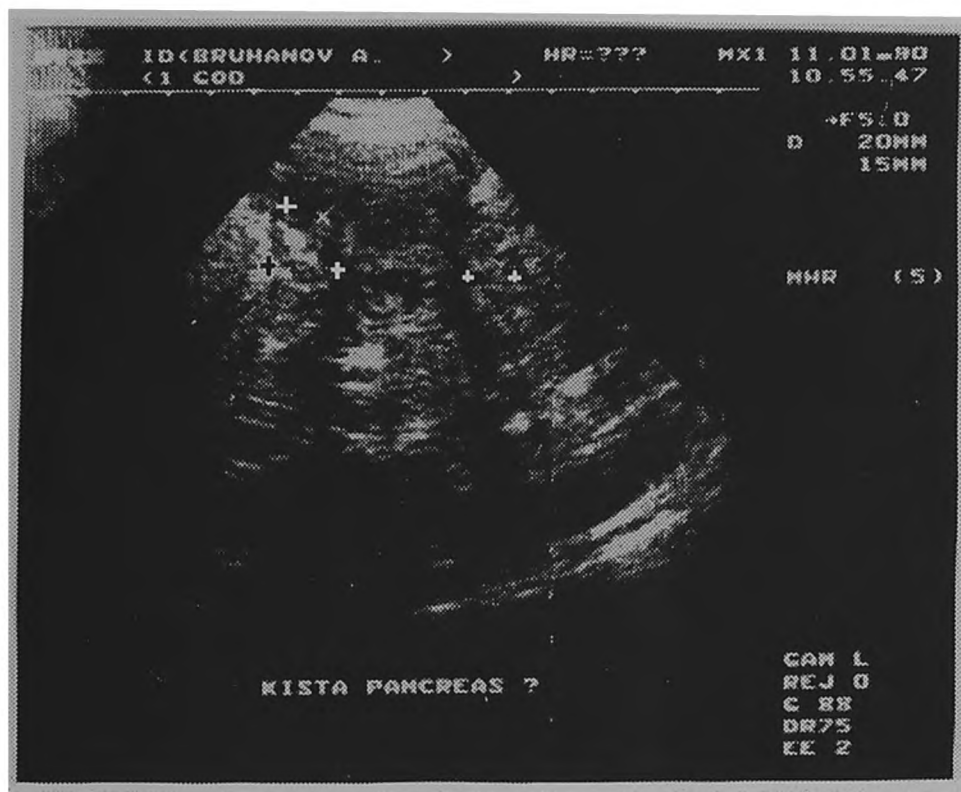


Рис.3.3. Ультразвуковая картина поджелудочной железы больного А.Б.

Повышение эхогенности и макрокисты

3.2. Клиническая картина у подростков и взрослых

Среди наблюдавшихся нами больных 22 пациента составили группу в возрасте от 15 до 39 лет. Средний уровень хлоридов пота у них — $84,6 \pm 6,7$ ммоль/л. При этом необходимо отметить, что муковисцидоз взрослых складывается не только за счет случаев "повзрослевшего" детского, но и за счет выявления его среди взрослых больных с легочной и гастроинтестинальной патологией. В данной группе больных начало клинических проявлений было зарегистрировано до года у 5, от года до 3-х у 13 больных, от 3 до 5 лет у 2-х, от 5 до 7 лет у 3-х и старше 7 лет у 2-х. Мы считаем это принципиальным, так как данное обстоятельство существенно меняет взгляд на муковисцидоз, только как на болезнь проистекающую из детского возраста.

У 14 из 22 взрослых больных отмечались такие признаки, как повышенное потребление соли или соленый вкус кожи. И если у взрослых больных, в отличие от детей, не было выпадения кристаллов соли на коже, то тем не менее это дает нам право отказаться от термина "синдром соленого ребенка" распространив этот синдром на взрослый контингент больных, придав ему название *s. aegrotus salinus* (синдром соленого больного).

Особенности клинической картины поражения некоторых органов и систем у подростков и взрослых мы рассмотрим ниже. В настоящем разделе речь пойдет о легочных и желудочно-кишечных проявлениях муковисцидоза.

Среди наблюдавшихся нами больных признаки бронхолегочного процесса отмечались в той или иной мере у всех. Это согласуется с литературными данными — 99,7% (Penketh et al., 1987). Основная жалоба — упорный, почти постоянный, порой мучительный или редкий сухой кашель, чаще выраженный при пробуждении утром и после физической нагрузки. Такое ухудшение состояния в утренние часы, так назы-

аемый *morning dipping*, является отличительной особенностью течения бронхолегочного процесса у подростков и взрослых с муковисцидозом. В отличие от детей обострение бронхолегочного процесса протекает в основном по типу бронхита; ни у одного из больных мы не фиксировали пневмонических вспышек. Изменения в легких чаще двусторонние. У одного больного 28 лет в течение года дважды отмечался спонтанный пневмоторакс за счет разрыва булл. Изменения в позвоночнике в виде кифоза в сочетании с болями в спине мы отметили у 2 больных.

Клиническая картина поражения желудочно-кишечного тракта у взрослых практически не отличается от таковой у детей. Ни у одного больного не отмечалось повышенной массы тела, а у 7 больных антропометрические параметры были ниже нормы. Аппетит как правило повышен или нормальный. Время от времени больные отмечают жирный или разжиженный стул в чередовании с запорами. Из наблюдаемых пациентов такой симптом, как выпадение прямой кишки отмечен у одной больной. Иногда отмечаются симптомы поражения желчевыводящих путей и печени. Однако, клиника этих поражений не достигает драматической степени, свойственной некоторым больным детям.

3.3. Рентгенологическая характеристика изменений в легких

Наиболее типичным рентгенологическим признаком муковисцидоза является распространенный полисегментарный характер поражения легких (С.В.Рачинский с соавт., 1974; В.А.Платонова, 1980; В.А.Картавова с соавт., 1987). Ведущими в рентгенологической картине следует считать изменение интерстициальной ткани, расположенной перибронхиально, что проявляется в усилении легочного рисунка, появлении сетчатости, ячеистости, тяжистости рисунка и сопровождается расширением и нечеткостью, смазанностью корней. Деформация легочного рисунка нередко сопровождается появлением линейных и округ-

лых теней (Б.Я.Алпатов с соавт., 1982; Н.И.Капранов, 1986), участками неравномерного затемнения (А.И.Дрыжаков, 1980), испещренностью теней и их кольцевидностью (Chrispin et al., 1974).

В период ремиссии в той или иной мере сохраняются инфильтративные изменения, что дает возможность рассматривать их как отек интерстициальной ткани с постепенным развитием склероза (В.А.Картавова, 1985).

Наряду с рентгенологическими признаками, более или менее типичными для муковисцидоза, отмечаются и изменения, характерные для бронхоэктазов, рецидивирующего бронхита, бронхиальной астмы. Картина резко меняется при появлении осложнений: абсцедирующей пневмонии, пневмо- и пиопневмоторакса, декомпенсированного легочного сердца (Н.И.Капранов, 1986).

При оценке рентгенологических признаков заболевания мы выделили две группы симптомов: первая представляет собой комплекс, характеризующий глубокие системные нарушения; вторая – отражает приобретенные рентгеноморфологические признаки. К первой группе симптомов мы отнесли тимомегалию, выявленную у 14% больных, медиастинальную грыжу (20%), деформацию грудной клетки (43%), уплощение купола диафрагмы (64%), эмфизему легких (72,5%), кифоз и клиновидную деформацию грудных позвонков, деформацию грудины, расширение загрудинного пространства, увеличение передне-заднего размера грудной клетки.

Ко второй группе симптомов были отнесены: изменение прозрачности легочных полей, перестройка легочного рисунка, нарушение структуры легочных корней, очаговые, фокусные, сегментарные и долевы́е затемнения. Рентгенологическая картина у больных муковисцидозом характеризовалась: усилением и деформацией бронхо-сосудистого рисунка у 82% больных, повторными очаговыми и сегментарными пневмониями (69%), стойкими ателектазами (18%), очаговым и диффузным пнев-

москлерозом (15%). Эти изменения были динамичными и претерпевали эволюцию у одного и того же больного в процессе лечения и наблюдения. Сравнение частоты симптомов второй группы при легочной и смешанной формах заболевания позволило установить, что повторные пневмонии в виде усиления легочного рисунка, очаговых, фокусных затемнений наблюдаются в 1,5 раза чаще при легочной форме заболевания, а эмфизема легких, ячеистый и диффузный пневмосклероз, фиброзная деформация легочного рисунка и расширение легочных корней наблюдается в равной степени при обеих формах болезни. Кроме того, клинико-рентгенологические сопоставления показали, что рентгеновская картина бесспорно отстает от клиники заболевания. Так, корреляции рентгеновских данных, оцененных по шкале Брасфильда, с физикальными данными со стороны легких получено не было.

У всех обследованных нами больных на бронхограмме выявлен деформирующий бронхит преимущественно в базальных сегментах с неровностью стенки бронхов, неравномерностью их заполнения, обрубленностью концевых ветвей.

Бронхоскопия у наших больных показала картину двустороннего неспецифического эндобронхита (справа у 91%, слева у 100% больных) с преимущественным поражением нижней доли (58%), реже верхних и средних долей легкого (по 16%). Отмечалась сужение долевых и сегментарных бронхов (58%), их смещение и деформация (41,5%). Бронхиальный секрет носил гнойный (41,5%), стекловидно-слизистый (32%), слизисто-гнойный характер.

Таким образом, анализ рентгенологических и бронхологических данных показывает, что при муковисцидозе они не имеют каких-либо опорных, специфических черт и потому должны рассматриваться в комплексе с клиническими и другими параклиническими инструментально-лабораторными показателями.

3.4. Данные функционального обследования больных

У больных муковисцидозом объем потребления кислорода понижен, составляя от 79 до 94% от возрастного норматива (Stanghelle et al., 1986).

Весьма надежным способом контроля общего состояния больных, тяжести респираторного синдрома является оксиметрия по уровню сатурированного гемоглобина. Сатурация гемоглобина кислородом определяется как сумма оксигемоглобина (O₂Hb), представленная в проценте количества гемоглобина способного связывать кислород, и вы-

ражается отношением $SaO_2 = \frac{O_2Hb}{O_2Hb + RHb}$; где RHb - деоксигемоглобин

(Holbek, 1992). Исследование проводилось у 67 больных с помощью аппарата Biox 3700 Puls-Oximeter с пальцевым датчиком (длина волны 940 nm) одновременно регистрирующего частоту пульса и уровень SaO₂, колебания которого в норме составляет 93-98%. Исследование проводилось в динамике физической нагрузки, порог которой устанавливался по нормативному возрастному уровню пульса.

Таблица 3.1.

Показатели SaO₂ у больных муковисцидозом в процессе нагрузки, %

Показатели SaO ₂		
До нагрузки	Пороговая нагрузка	После нагрузки
96,19±0,26	92,11±0,4 p<0,001	96,93±0,22

Результаты, представленные в табл.3.1. демонстрируют, что изменения в бронхолегочной системе больных способствовали десатурации гемоглобина во время физической нагрузки. Расчет градиента изменения оксигенации в условных единицах показал его средний уровень до и на высоте физической нагрузки равным -3,97±0,29 и +4,94±0,33 на высоте и после нагрузки. Низкий уровень SaO₂ свидетельствует о не-

используемой способности к переносу кислорода необходимой при возрастании физической нагрузки немедленно через повышение pO_2 . Динамика параметров оксиметрии показывает, что в организме больных муковисцидозом происходит экономизация использования кислорода. Это подтверждает и отмеченная нами прямая корреляция уровня SpO_2 с таким соматическим показателем, как масса тела ($r=0,72$; $p<0,01$).

Следовательно, требуется включение в терапевтический комплекс дополнительной оксигенации и расширение показаний для применения бронходилататоров. Хотя, как отмечают R.Zimmer et al. (1989), длительная оксигенация не оказывает влияния на скорость формирования легочного сердца.

Таким образом, больные муковисцидозом нуждаются в активной коррекции не только нарушенных легочных функций, но и общесоматических параметров.

Регистрация пика скорости выдоха с помощью аппарата Peak Flow Meter (PFM) является весьма простым методом. PFM представляет собой многофакторный параметр, в основном отражая сужение проходимости дыхательных путей, состояние легочных объемов, статическую растяжимость и силу мышц на выдохе, и коррелирует с ФЖЕЛ, ОФВ1 и некоторыми нереспираторными показателями (Smith et al., 1987; Morris et al., 1990). У больных муковисцидозом было зарегистрировано понижение пиковой объемной скорости выдоха, которая незначительно повысилась после ингаляции сальбутамола (Kattan et al., 1980), что также показывает на необходимость включения в терапевтический комплекс бронходилататоров.

Изучение показателя PFM у обследованных нами больных показало его снижение до 283 ± 56 л/мин по сравнению с группой больных с рецидивирующим бронхитом аналогичного возраста -397 ± 48 л/мин ($p<0,05$). Это свидетельствует о более выраженных рестриктивных нарушениях у больных муковисцидозом. При этом была обнаружена прямая корреляция

РФМ с показателями SaO₂ ($r=0,354$; $p<0,02$). Следовательно, сочетание вышеуказанных функциональных методов является необходимым условием надежного контроля за больными, а также может служить подспорьем в оценке качества терапии.

С учетом возможностей КИГ для прогнозирования патологического процесса нами проводилось изучение ее параметров у больных с муковисцидозом в периоде обострения бронхолегочного процесса до и после проведения муколитической терапии. Как показали результаты, у детей средний показатель моды (Mo) оказался пониженным ($0,64\pm 0,02$ с) по сравнению с нормой, амплитуда моды (AMo) составила $24,9\pm 1,4\%$, вариационный размах снижался до $0,16\pm 0,01$ с, коэффициент вариации (CV) до $4,95\pm 1,8\%$, а индекс напряжения (ИН) повышался до $121,7\pm 8,1$ усл.ед. У взрослых больных показатель моды укладывался в пределы нормы – $1,03\pm 0,02$ с., AMo был понижен – $12,67\%\pm 1,1$, вариационный размах не отличался от нормативного уровня – $0,53\pm 0,04$ с., а ИН равнялся $26\pm 5,4$ усл.ед. Данные изменения свидетельствуют об усилении тонуса симпатической нервной системы, более выраженной у детей, вызывающей перестройку в режиме работы системы кровообращения.

После начала применения муколитического средства ацетилцистеин в ингаляциях параметры КИГ изменились незначительно: произошло увеличение AMo до $29,8\pm 2,1\%$ и вариационного размаха до $0,23\pm 0,03$ с, уровень Mo не изменился ($0,62\pm 0,02$), а показатель ИН остался повышенным ($98,8\pm 10,3$) по сравнению с нормой.

Приведенный выше обзор литературы показал, что при муковисцидозе происходит накопление внутриклеточного кальция, что во многом изменяет нормальный клеточный метаболизм. Это послужило отправной точкой для пионерских работ по применению блокаторов кальциевых каналов клеток у больных с поражением сердца. Исходя из этого, а также учитывая, что одним из механизмов кардиореспираторных нарушений при муковисцидозе является гипоксическая вазоконстрикция,

мы провели изучение влияния антагониста кальция нифедипина у 11 больных дошкольного и младшего школьного возраста, имеющих клинико-инструментальные признаки поражения сердца в виде жалоб на за-грудинные боли, одышку при физической нагрузке, глухие тоны сердца, систолический шум и признаки нарушения метаболизма сердечной мышцы на ЭКГ. Показатели КИГ у этих больных отличались от нормы: $M_0 - 0,62 \pm 0,02$ с, $AM_0 - 22,7 \pm 6,1\%$, $IN - 127,9 \pm 14,6$ усл ед. После применения нифедипина мы смогли отметить положительную динамику клинических симптомов. Параллельно этому отмечена четкая тенденция к нормализации параметров КИГ: M_0 повысилась до $0,71 \pm 0,03$ с, AM_0 до $26,4 \pm 8,3\%$, а IN понизился до $89,6 \pm 12,4$ усл ед. ($p < 0,02$). Данную динамику можно интерпретировать как снижение активности симпатической регуляции и нормализацию степени напряжения регуляторных механизмов. Полученные результаты дали нам основание включать нифедипин в комплекс лечения больных с тяжелым течением и сопутствующим поражением сердца.

Таким образом, у больных муковисцидозом автономный контур регуляции ритма сердца не может в полной мере обеспечить управление кровообращением. Применение блокаторов кальциевых каналов положительным образом сказывается на кардиореспираторную функцию больных муковисцидозом. С другой стороны ингаляции ацетилцистеина оказали незначительный эффект, возросло дестабилизирующее влияние парасимпатических отделов вегетативной нервной системы за счет включения нервных каналов. Степень централизации управления сердечным ритмом осталась на прежнем уровне. Анализ автокорреляционной функции показал, что тип регуляции не изменился. Следовательно, ингаляции не оказали существенного влияния на функциональную активность вегетативной нервной системы. Эти данные заставили нас отказаться от ингаляционного введения ацетилцистеина и перейти на пероральное, тем более, что в последнее время появились указания на нежела-

ные эффекты ацетилцистеина на цилиарный эпителий. В связи с этим фармацевтические фирмы перешли на выпуск только оральных форм ацетилцистеина.

3.5. Поражение суставов при муковисцидозе

Патогенез поражения суставов у больных муковисцидозом до сих пор трактуется неоднозначно. В частности, применение больших доз панкреатических экстрактов в течение продолжительного периода времени может приводить к ятрогенной гиперурикемии, что в свою очередь является причиной микрокристаллической артропатии (Stapleton et al., 1976; Sack et al., 1980; Jawad, 1989). Таким образом, часть поражений суставов имеют доказательства своего появления и развития. Однако, данными формами артропатий дело совершенно не исчерпывается, поскольку с поражением суставов при муковисцидозе приходится встречаться все чаще.

H.-G.Posselt et al. (1984) расценивают артропатии как позднее осложнение муковисцидоза. Некоторые авторы трактуют поражение суставов при муковисцидозе как "реактивный артрит", при котором предполагается роль микробного фактора, в частности золотистого стафилококка и(или) синегнойной палочки (DeLumley et al., 1983; Leonil-le et al., 1987; Steinkamp, 1992). P.Gardnier et al. (1989), B.Barsinhan (1992), B.Stack (1992) считают, что рецидивирующая бактериальная инфекция при муковисцидозе приводит к хронической иммунной стимуляции, которая результируется в селективной продукции Ig, ЦИК и может содействовать иммунокомплексному поражению суставов. По мнению других авторов источником инициации поражения суставов может быть патологический процесс в тонком кишечнике (Schidlow et al., 1984).

К числу агентов, вызывающих поражение суставов у больных муковисцидозом относятся и вирусы (Venuta et al., 1987). Как правило

вирусные артриты самопроизвольно излечивались, хотя у некоторых больных они могли протекать в течение нескольких месяцев. Вирусные поражения суставов могут возникать при инфицировании вирусом Эпштейн-Барр, гриппа, простого герпеса, вирусом ЕСНО, аденовирусами и др.

У части больных муковисцидозом с поражением суставов отмечены отрицательные пробы Ваалер-Роуза, АСЛО, АСГ и др. (Newman et al., 1979; DeLumley et al., 1983). Появление положительной ревматической серологии не играет патогенной роли, а речь идет о сопутствующем полиартрите при легочном заболевании без непосредственной связи с ним, либо о системном проявлении муковисцидоза (Matthieu et al., 1978; Sagaransky et al., 1980).

В настоящее время установлено, что так называемый неопределенный юношеский, реактивный артрит и др. относятся к группе HLA В 27 ассоциированных спондилоартритов, поэтому представляет интерес изучение системы HLA у больных муковисцидозом с поражением суставов. Согласно гипотезе перекрестной толерантности при инфекционном процессе формируются антитела, перекрестно реагирующие с возбудителем и собственными тканями организма (например HLA В 27). Эти антитела действуют не только против микроорганизмов, но и против клеток организма несущих HLA В 27. В ходе антимикробного иммунного ответа повреждаются HLA В 27-положительные клетки, на поверхности которых фиксируются бактериальные антигены. Наличие этих антигенов в суставе является стимулом для воспалительных изменений (Keitel, 1987).

На первый взгляд представляется заманчивым объяснение артропатии при муковисцидозе как патологию синовиальной жидкости, то есть характерное проявление экзокринопатии, однако эта гипотеза не выдерживает критики, поскольку синовиальную жидкость рассматривают как селективный диализат плазмы (М.Я. Студеникин с соавт., 1987).

Возникновение суставного синдрома, в частности артралгии, может вызываться раздражением чувствительных нервных окончаний механическими факторами (повышение тканевого давления) и биохимическими сдвигами в тканях: колебаниями осмотического давления, нарушениями ионного равновесия и т.п. (М.Я.Студеникин с соавт., 1987). Кроме того, появление артралгии может происходить вследствие нарушения иннервации суставов. При муковисцидозе электрофизиологическое изучение нервной проводимости в верхних и нижних конечностях показало ее нарушение у 62% больных (Redmond et al., 1992).

В процессе работы по диспансеризации мы смогли детально проанализировать характер поражения суставов у 93 больных от 5 до 38 лет. И результат превзошел наши ожидания: из 93 больных артропатии в той или иной мере были отмечены у 27 (29,03%). Из них неопределенные боли в ногах отмечали 18 (19,4%) больных, в руках – 9 (9,7%). Более определенно смогли локализовать боли в коленных суставах 10 (10,8%) больных, в голеностопных – 3 (3,2%), в тазобедренных – 3 (3,2%), в плечевых и лучезапястных по 2. Следовательно, при муковисцидозе поражаются в основном крупные суставы, при этом отмечались, как правило, артралгии.

При углубленном анализе анамнестических и клинических данных было установлено совпадение клинических проявлений артропатии с обострением основного патологического процесса у 11 (11,82%) больных, средний возраст которых равнялся 13,4±5,2 лет. По-видимому, в данном случае имело место истинное поражение суставов при муковисцидозе. Частота артропатии у больных муковисцидозом представлена на рис.3.4. Истинное поражение чаще всего отмечалось в коленных суставах – у 7 больных (7,5%), реже лучезапястных – 2 (2,2%), голеностопных – 1 (1,1%), тазобедренных, плечевых и локтевых – по 1 (1,1%). У двух больных во время обострения отмечались боли в суставах позвоночника (2,2%). Следует отметить, что у 9 больных наб-

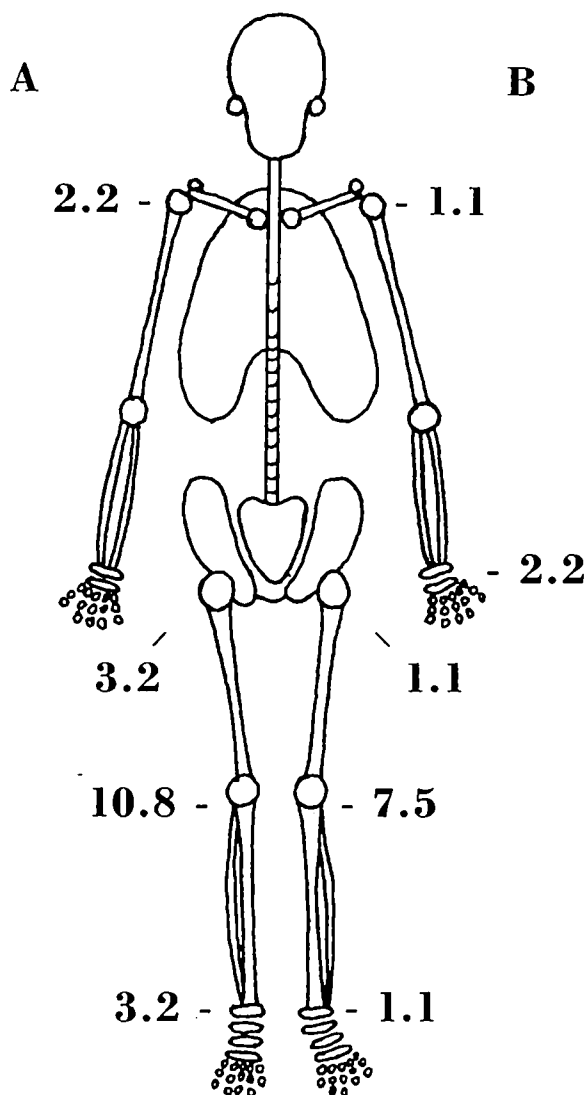


Рис. 3.4. Частота поражений суставов при муковисцидозе, %:

а.общая частота поражений;

б.частота поражений во время обострения

людалось сочетанное поражение сразу нескольких суставов. Рентгенологически ни в одном случае изменений выявлено не было, что полностью соответствует данным литературы. Попытка связать наличие артропатии с содержанием ЦИК в крови дала отрицательный результат: уровень ЦИК у больных с поражением суставов составил $102,9+21,1$ ед. и не отличался от больных без поражения суставов – $94,4+14,6$ ед.

В процессе работы нам удалось установить характер и причину поражения суставов при муковисцидозе. Это мы можем показать, проиллюстрировав клиническим примером.

Больная А.Ч., 13 лет. Родилась в срок с массой тела 2 кг 700 г. У матери это была вторая беременность, осложнившаяся токсикозом второй половины. Старший брат здоров.

В периоде новорожденности отмечалось отсутствие прибавки массы тела, обильный зловонный стул до 10–12 раз в день. Из крови высеян стафилококк. На первом году жизни и в дальнейшем многократно переносила ОРВИ, бронхиты. Муковисцидоз диагностирован в 4 года: хлориды пота – 129 ммоль/л; резко повышено содержание электролитов слюны: хлориды – 23,5 ммоль/л, натрий – 81,14 ммоль/л, кальций – 19,22 ммоль/л. С 4 лет постоянно получала заместительную терапию ферментами поджелудочной железы, муколитические средства, при обострении обязательной была антибактериальная терапия. Боли в суставах начали беспокоить с 10 лет: во время обострения процесса боли в коленных, голеностопных и лучезапястных суставах достигали такой степени, что больная принимала вынужденное положение. По мере улучшения состояния боли исчезали.

Клинически: мучительный постоянный кашель с отделением вязкой мокроты, одышка в покое, боли давящего характера в области сердца, тахикардия. Масса тела 21 кг. Грудная клетка резко деформирована, преобладает переднезадний размер. Резко выражены изменения по типу "барабанных палочек", "часовых стекол" на пальцах рук и

ног. Перкуторно над легкими тимпанит, при аускультации масса влажных хрипов с обеих сторон. Тоны сердца ритмичные, глухие. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4-5 см.

Гемограмма: Нв 110 г/л, L $12,4 \times 10^9$ л, э.1%, пал.6%, с.65%, лимф. 18%, мон.10%; СОЭ 25 мм/ч. В копрограмме большое количество нейтрального жира. Иммунограмма: Т-лимфоциты-33%, В-6%, ТФТ-лимфоциты-27%, ТФчТ-лимфоциты-5%, соотношение-5,4, IgA-1,95 г/л, IgM-1,8 г/л, IgG-12,3 г/л, ЦИК-59 ед., СН⁵⁰-49,76 ед., НСТ-тест-52%, проба Ваалер-Роуза отр. НЛА антигены - А3, А11, В14, В16. Уровень гормонов: Т3-1,1 нмоль/л, Т4-50,1 нмоль/л, ТТГ-5,2 мU/мл, ЛГ-3,1 мU/мл, ФСГ-1,55 мU/мл, эстрадиол-1209 нмоль/л, тестостерон-0,02 нг/мл, ПЛ-357,5 мU/мл, прогестерон 1,3 нмоль/л, кортизол-251,9 нмоль/л. Из мокроты выделен золотистый стафилококк (10^6). Рентгенологически: диффузное усиление легочного рисунка с множеством мелкобуллезных и мелких ателектатических изменений. Полное затемнение пазух носа; коленные и лучезапястные суставы без изменения (Рис.3.5.). Бронхоскопия: двусторонний гнойный диффузный эндобронхит, ФВД - вентиляционная недостаточность III степени преимущественно обструктивного характера. ЭхоКГ - дилатация полости правого желудочка: гипертрофирован миокард передней стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородки; снижена сократительная способность миокарда левого желудочка.

Несмотря на проводимое лечение, заболевание (в основном легочный синдром) неуклонно прогрессировало, и в возрасте 13 лет больная умерла от легочно-сердечной недостаточности. При патогистологическом исследовании в легких обнаружен дистелектаз, резко расширенные, заполненные слизью железы, перибронхиальная инфильтрация; в поджелудочной железе атрофия ацинарной паренхимы, кисты, в просвете которых гомогенная масса; в печени явления холестаза, кистозное расширение желчных путей, разрастание вокруг них соедини-

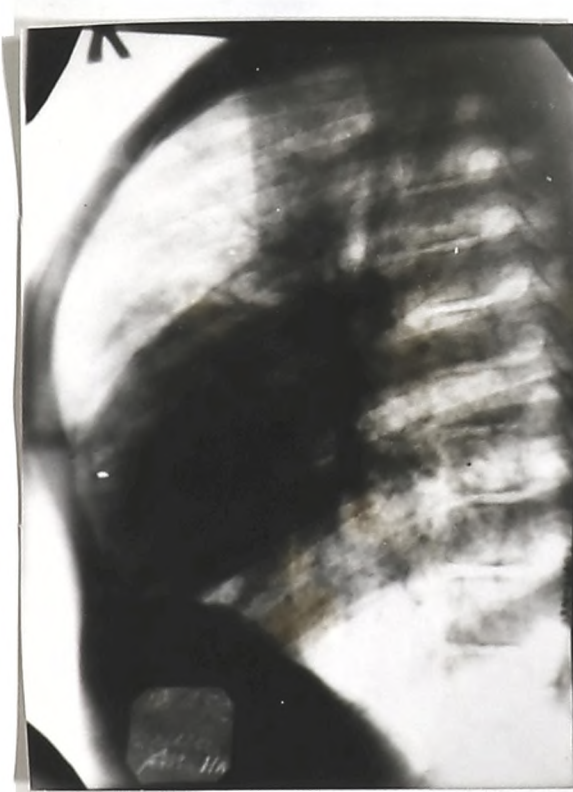


РИС. 3.5.А. РЕНТГЕНОГРАММЫ ЛЕГКИХ БОЛЬНОЙ А. Ч.

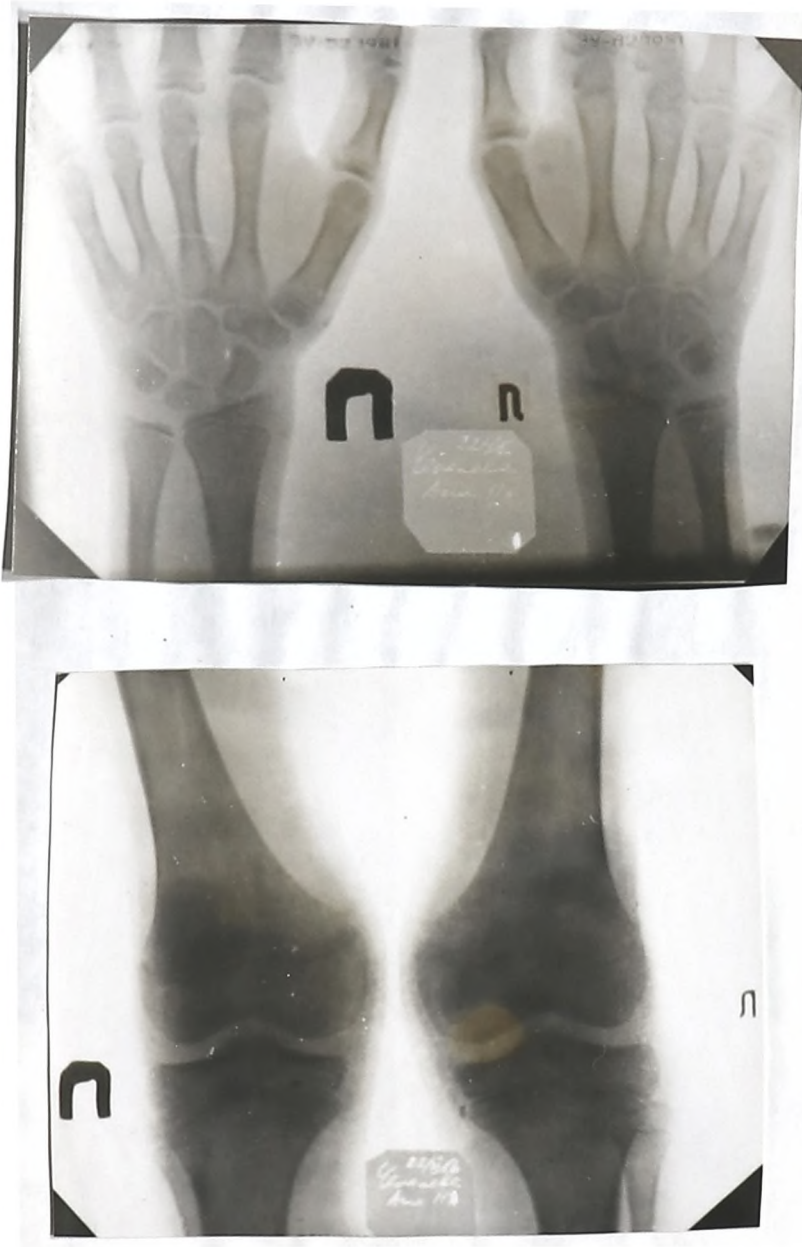


РИС. 3.5.Б. РЕНТГЕНОГРАММЫ СУСТАВОВ БОЛЬНОЙ А.Ч.

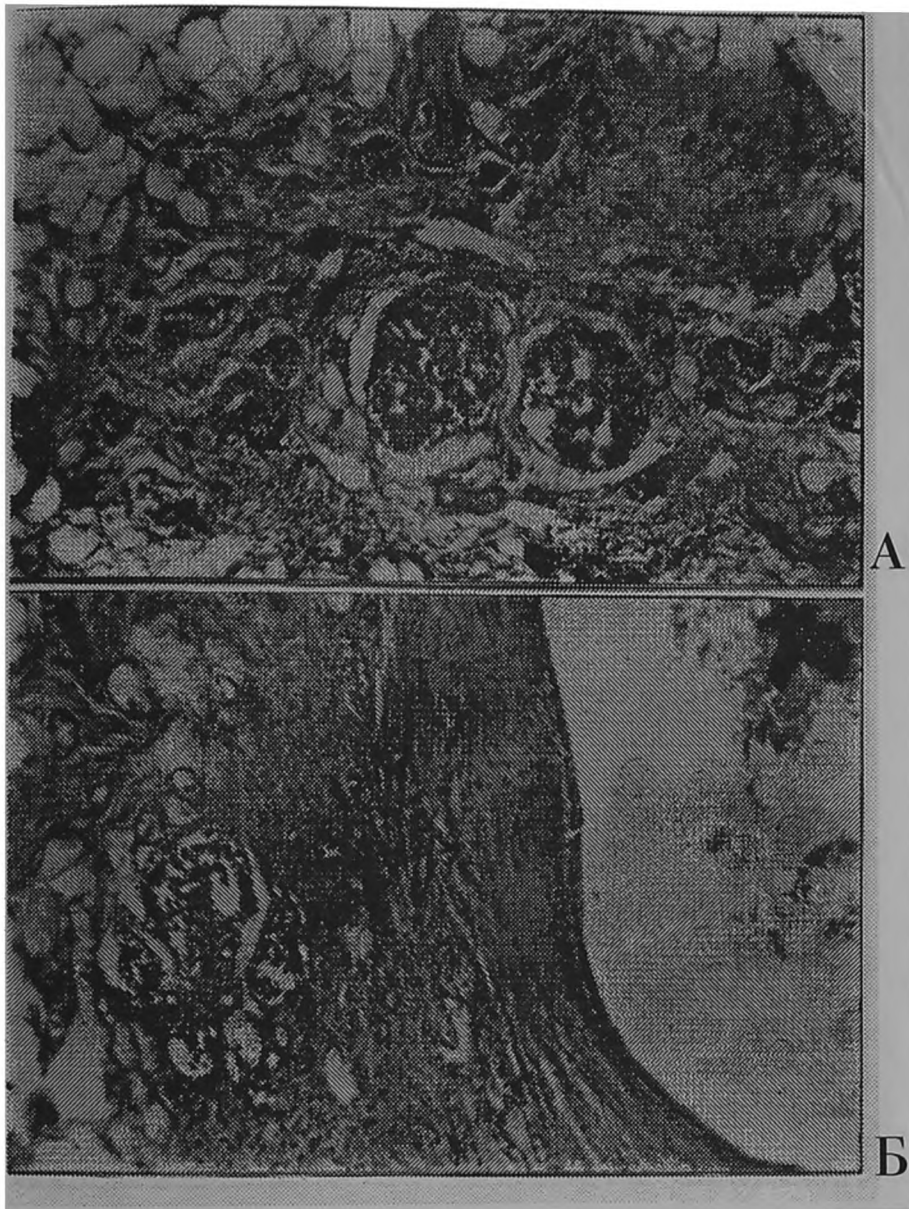
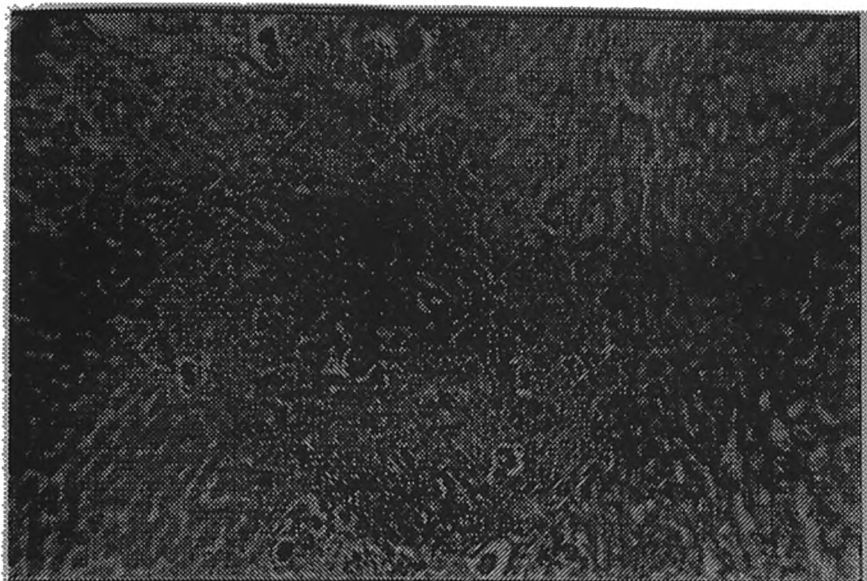


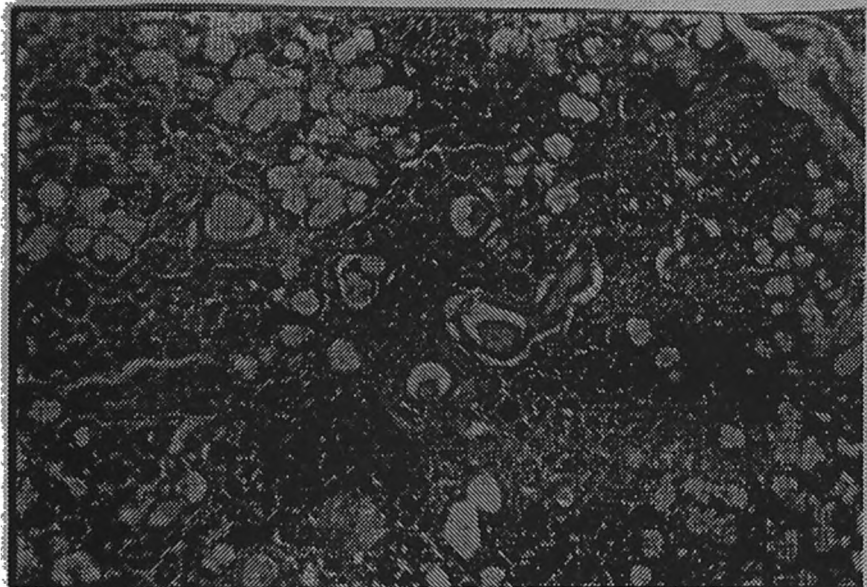
Рис.3.6. Результаты аутопсии больной А.Ч.

А. кистофиброз поджелудочной железы

Б. стенка бронха, кисты



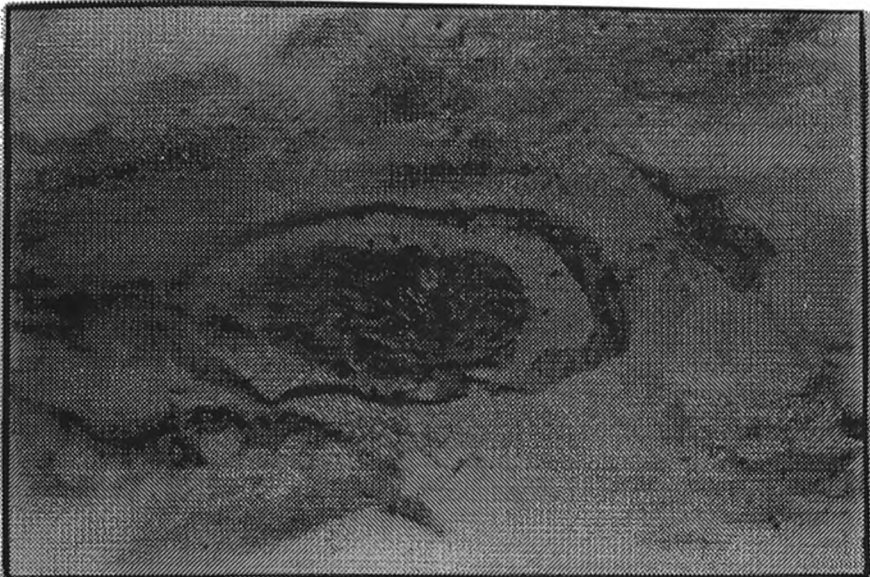
В



Г

В. фиброз печени

Г. слонная железа, кистоз



Д



Е

Д, Е. синовиальная оболочка, нервы, сгущение периневральной жидкости

тельной ткани; в слюнной железе расширение протоков и ацинусов, заполненных секретом. При исследовании капсулы коленного сустава признаков воспаления не выявлено, синовиальная оболочка не поражена, но вокруг нервных волокон обнаружено сгущение периневральной жидкости (Рис. 3.6.).

Таким образом, в данном примере прослеживается типичное поражение суставов характерной локализации, без деформаций, клинических и гистологических признаков воспаления. Обнаруженные нами изменения позволяют высказать гипотезу о причинности артропатии при муковисцидозе, связанной со сгущением периневральной жидкости. Это объясняет, по нашему мнению, совпадение артралгий с обострением основного патологического процесса, при котором происходит сгущение всех или многих экзокринных жидкостей. Данная гипотеза позволяет понять, почему артропатия при муковисцидозе как правило серонегативная, и не имеет связи с антигеном В 27 системы HLA и не проявляется рентгенологически. Попутно заметим, что в наших наблюдениях связи артропатии с локусом HLA В 27 не установлено.

Необходимо отметить, что среди 11 больных с артропатией лишь у 2-х была обнаружена del F508 в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, отмеченная нами причина поражения суставов должна занять свое место в ряду инициирующих факторов артропатий, таких как микробные и вирусные агенты, нарушения иммуногенеза, осложнения заместительной терапии ферментами.

После установления причины артропатии мы приступили к следующему этапу исследований: разработке и апробации способа лечения. Мы разработали оригинальную мазь, действующим началом которой явился известный муколитический препарат ацетилцистеин, для ускорения проникновения которого через кожу был добавлен препарат ДМСО. Данное средство применялось посредством ежедневного втирания в кожу над пораженными суставами. Клиническая апробация дан-

ной мази у всех больных с артропатией показала ее высокую эффективность: исчезновение артралгии наступало через 24-48 часов.

Таким образом, установление причинности артралгии у больных муковисцидозом позволило разработать патогенетический метод лечения данного проявления заболевания.

3.6. Состояние полового развития больных. Беременность и роды

Степень полового развития легко проследить, отмечая легко контролируемые параметры, в частности, возраст наступления менархе. В своей серии наблюдений мы провели изучение среднего возраста наступления менструаций, как у больных муковисцидозом, так и у матерей и сестер этих больных, то есть попутно попытались проследить возможное влияние гетерозиготного гена муковисцидоза на становление репродуктивной функции. Средний возраст менархе у здоровых девочек г.Екатеринбурга составляет $13,2 \pm 0,86$ лет (Г.Н. Николаева, 1972). Как показал анализ анамнестических данных детерминанты менархе у больных муковисцидозом существенно отличались от нормативных: наступление месячных у 14 наблюдаемых больных девочек происходило в среднем в возрасте $176 \pm 16,8$ мес. (14 лет 7 мес.), у их 10 сестер - $160 \pm 11,7$ мес. (13 лет 3 мес.; $p < 0,05$) и у 74 матерей - 155 ± 17 (12 лет 10 мес.; $p < 0,05$). У одной больной с тяжелым течением смешанной формы болезни, начавшейся с 5 лет к моменту смерти (20 лет) вторичные половые признаки не появились.

Таким образом, прослеживается четкая тенденция к увеличению возраста менархе от здоровых девочек к больным, вплоть до отсутствия менструаций.

Большинство исследователей придерживаются мнения, что задержка полового развития у больных муковисцидозом связана с нарушениями энергетического баланса организма вследствие развития мальаб-

сорбции. Для того, чтобы проследить возможное участие в этом процессе гонадотропных гормонов мы провели исследование уровней эстрадиола, тестостерона, прогестерона, фолликулстимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови 16 больных в возрасте от 3 до 17 лет (мальчиков - 4, девочек - 12). Результаты представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2.

Содержание гонадотропных гормонов у больных муковисцидозом

Показатели	Уровень гормонов				
	Эстрадиол pmol/l	Тестостерон ng/ml	Прогестерон pmol/l	ФСГ mU/ml	ЛГ mU/ml
X	886,1	0,74	12,3	3,16	6,6
+S	379,6	0,12	5,6	1,3	3,0
+m	115	0,35	2,1	0,34	0,75
Размах колебаний нормы	257-734	0,2-1,0	10-40	2-10,5	2-29

Как видно из представленных в табл.3.2. данных, уровни гонадотропных гормонов в сыворотке крови больных укладываются в нормальный размах колебаний. Следовательно, эндокринные железы, ответственные за гормональную регуляцию полового развития, полностью сохраняют свою функцию, а имеющаяся у больных задержка полового развития можно расценить как адаптивную реакцию организма, предотвращающую наступление беременности. Попутно напрашивается еще один вывод относительно нецелесообразности гормональной стимуляции полового развития детей с муковисцидозом, а все усилия следует приложить к тому, чтобы улучшить параметры физического состояния.

Между тем больные сохраняют способность к деторождению. О том свидетельствует и наш опыт наблюдения за больными. Всего нам удалось зарегистрировать 6 случаев беременности у 4 женщин с муковисцидозом, наблюдаемых нами с детства. В одном случае задолго до бе-

ременности (в возрасте 14 лет) девочка перенесла гнойный мастит, точную причину которого нам установить не удалось. Однако, необходимо помнить, что у некоторых женщин выявлялся кистозный мастит молочной железы (Wohl, 1985). И потому развитие нелактационного мастита может быть связано с этими явлениями.

Вторая женщина после наступления беременности сменила место жительства, однако нам стало известно, что она родила здорового ребенка. У третьей в настоящее время беременность продолжается. Четвертая женщина имела 3 беременности; две первые закончились рождением мальчиков. Приводим наблюдение течения 1-й беременности.

Больная Н.Б., 20 лет, мать которой страдает язвенной болезнью. С рождения отставала в физическом развитии. Впервые перенесла пневмонию в возрасте 2 месяцев, повторно в 1,5 года, затем отмечались частые ОРВИ. В 1971 г. перенесла абсцедирующую пневмонию правого легкого. В это время нами был поставлен диагноз респираторной формы муковисцидоза (хлориды пота 150 ммоль/л, слюны—20,2 ммоль/л), после чего девочка неоднократно лечилась в пульмонологическом стационаре и санаториях. При дальнейшем обследовании был выявлен деформирующий бронхит. С возрастом отмечалось улучшение, что выражалось в уменьшении частоты обострений бронхолегочного процесса, параллельно чему произошло снижение концентрации хлоридов пота. Типирование антигенов гистосовместимости показало наличие HLA A1, A2, B15, B40. Гормональный статус: ФСГ—3,8 мU/vl, ЛГ—8,6 мU/ml, эстрадиол—890 нмоль/л, тестостерон—0,2 нг/мл, пролактин—220,4 мU/vl, прогестерон—47,7 нмоль/л

Гинекологический анамнез: менструации с 16 лет, через 21 день, необильные, безболезненные. Муж здоров. В сроке 7–9 недель лечилась в стационаре по поводу угрозы прерывания беременности, в 12 недель перенесла сотрясение головного мозга. До срока 23 недели чувствовала себя удовлетворительно, но затем появилась одышка при

физической нагрузке, кашель с отделением незначительного количества мокроты.

Объективно: в легких жесткое дыхание, хрипов нет. ЛОР-органы без патологии. Кардиотахограмма плода: базальный ритм 135–155 ударов в минуту, патологических отклонений нет. С 24-й недели беременности началась патологическая прибавка массы тела, однако явления дыхательной недостаточности не нарастали. В сроке 29 недель перенесла двусторонний средний отит, а в сроке 30–31 неделя появился белок в моче (0,99 г/л). В связи с этим в 32 недели госпитализирована в акушерский стационар. При поступлении: рост и масса в пределах нормы, кожа бледно-розового цвета. Тоны сердца ритмичные, приглушены. В легких жесткое дыхание, справа в подлопаточной области небольшое количество влажных хрипов. Понижена экскурсия легочного края. Кашель с трудно отделяемой мокротой. Печень не увеличена. Отеков нет. Положение плода продольно-головное. При эхографии определяется гипотрофия плода. Рентгенография легких: небольшое вздутие в верхних отделах, корни расширены, больше правый, сосудистый рисунок грубоватый, умеренно избыточный с обеих сторон. Свежих инфильтративных проявлений выявлено не было, следовательно изменения в легких являются следствием пневмосклероза.

В стационаре прогрессировали явления нефропатии, возросла протеинурия до 3,3 г/л, снизился уровень Hb до 108 г/л и количество эритроцитов до $3,49 \cdot 10^{12}$, появилась артериальная гипертензия до 160/100 мм рт.ст. В связи с этим проведено досрочное родоразрешение под перидуральной анестезией в сроке 34 недели. Больная разрешилась живым мальчиком массой 1950 г и ростом 45 см; окружность груди 26 см, головы 29 см. Продолжительность родового акта 10 ч 40 мин, безводный период 2 сут 2 ч 35 мин. "Пенный" тест с амниотической жидкостью 1:1,3, то есть в пределах нормы. Оценка новорожденного по шкале Апгар 4–6 баллов. Состояние новорожденного тяже-

лое: снижен подкожно-жировой слой, гипотония мышц, акро- и периоральный цианоз, крик громкий, в легких крепитирующие хрипы, тоны сердца ясные, ЧСС 156 в минуту. Неврологический статус: очень вялая реакция, рефлексы угнетены, парез взора вверх, расходящееся косоглазие, снижена активность движений, особенно справа.

Таким образом, констатирована тяжелая гипоксия (токсико-гипоксическая энцефалопатия), внутриутробная инфекция (пневмония), внутриутробная гипотрофия, недоношенность. В течение 12 ч состояние было стабильным, но затем началось прогрессирование гипоксии и дыхательных расстройств, и в возрасте 1 сут 16 ч ребенок умер.

При патологоанатомическом исследовании выявлены внутриутробная распространенная катарально-десквамативная пневмония, кровоизлияние в полость левых желудочков мозга, паренхиматозная дистрофия миокарда и печени. Макро- и микроскопически поджелудочная железа не изменена, что исключило муковисцидоз. Исследование плаценты показало хроническую плацентарную недостаточность на фоне ее преждевременного старения, очаговый децидуит, амниохорионит.

Повторная беременность у данной больной через два года закончилась рождением хотя и доношенного ребенка, но в состоянии токсической энцефалопатии. На 5 сутки ребенок (мальчик) умер от выраженной интоксикации и легочно-сердечной недостаточности, развитие которой было обусловлено внутриутробной пневмонией смешанной этиологии (аденовирус+*E.coli*). Макро- и микроскопические изменения в поджелудочной железе не подтвердили наличия муковисцидоза.

Через год наступила третья беременность, которая закончилась рождением (в НИИ АГ РАМН г. Санкт Петербург) здоровой девочки массой тела 3000 г. и ростом 50 см. Предварительное генетическое обследование больной показало наличие недифференцированной мутации (N/N), а пренатальная диагностика плода исключила муковисцидоз.

С учетом аутосомно-рецессивного типа наследования риск рожде-

ния больного муковисцидозом ребенка от матери с муковисцидозом составляет 1:40-1:50 (Bender et al., 1977). Chun-I Wang et al., (1992) сообщают о 7 случаях беременности, из которых одна женщина имела генотип del F508/del F508, другая -del F508/N1303K и три - del F508/N (одна женщина разрешилась двойней, причем близнецы имели генотип del F508/del F508). У всех женщин был хронический обструктивный бронхит со стабильными показателями спирометрии. В некоторых наблюдениях регистрировались случаи летальности как детей от недоношенности и респираторного дистресс синдрома, так и матерей от прогрессирующих легочных осложнений (Grand et al., 1966). Роды у беременных с муковисцидозом требуют от персонала большой ответственности вследствие возможного развития осложнений: перегрузки правого сердца, дыхательной недостаточности, пневмоторакса. При этом следует стремиться к спонтанным родам и избегать перенашивания, отдавать предпочтение перидуральной анестезии перед интубационным наркозом (Limacher et al., 1982).

У женщин с муковисцидозом меняется состав грудного молока: если состав нейтральных жиров, холестерина не отличался от нормы, то изменения в составе полиненасыщенных жирных кислот соответствовали таковым в плазме крови больных (Bitman et al., 1987). А это в свою очередь ставит вопрос о предпочтительном характере вскармливания детей от матерей с муковисцидозом.

3.7. Редкие проявления муковисцидоза

Длительное наблюдение за больными муковисцидозом различных возрастных групп позволило нам отметить ряд относительно редких, более или менее известных проявлений данного страдания, часть которых имеет некоторую самостоятельность (Табл.3.3.). Существуют сравнительно редкие, но достаточно широко известные проявления болезни (пролапс прямой кишки, полипоз носа, сахарный диабет, ки-

фоз); есть менее известные, но встречающиеся довольно часто (пневмоторакс, холелитиаз, сиалоз, эзофагит, артропатия); и есть более редкие и к тому же мало известные (мастопатия, рецидивирующий кератит, простатит, амилоидоз).

Таблица 3.3.

Редкие проявления муковисцидоза

Синдромы и системы	Основные проявления	Осложнения	Недифференцированные проявления
Легочный синдром	Полипоз носа	Пневмоторакс Кифоз Кровохарканье	
Кишечный синдром	Макрокисты поджелудочной железы Кисты слюнных желез	Эзофагит Холелитиаз	Киста нижней челюсти
Эндокринная система	Простатит	Сахарный диабет Эутиреоидный зоб	Киста щитовидной железы
Прочие органы и системы	Артропатия Кератит	Мастит Амилоидоз	Киста головного мозга

Наши наблюдения показали, что кровохарканье встречается у 2,9% больных старшего возраста и не является угрожающим жизни состоянием. При длительном прогрессирующем течении респираторного синдрома развивается кифоз грудного отдела позвоночника – у 6,6% больных.

Принятое в США название болезни – кистофиброз – оправдывается прижизненным обнаружением кистоза не только поджелудочной железы, но и слюнных желез. У одной больной 13 лет хирургическим путем была удалена фолликулярная киста нижней челюсти; у одного при компьютерной томографии обнаружена киста головного мозга; у одного больного 33 лет обнаружен кистоз щитовидной железы.

В нашей серии наблюдений эзофагит отмечен у 18,4% больных и у 0,73% – холелитиаз. Развитие сахарного диабета нам удалось отметить у 1,5% и увеличение щитовидной железы у 1,6% больных.

У одного больного мужчины 24 лет на фоне муковисцидоза развился простатит, отличающийся торпидным течением, выраженностью болевого синдрома и плохо поддающийся обычной терапии. В доступной литературе мы не встретили описаний простатита при муковисцидозе. Однако можно предположить, что это является одним из основных проявлений заболевания, поскольку простата является также экзокринной железой и некоторые авторы описывают развитие в ней кистозной фиброзы, отмечая, что у 24,3% больных хроническим простатитом причины заболевания не были установлены (В.Н.Ткачук с соавт., 1989). Следовательно, данный вопрос нуждается в разработке как в плане исследования больных муковисцидозом мужчин, так и в плане диагностики муковисцидоза среди больных с хроническим простатитом.

У двух больных школьного возраста мы отметили поражение глаз в виде рецидивирующего кератита.

Очень редким осложнением муковисцидоза является амилоидоз. Мы наблюдали мужчину 37 лет, страдавшего хроническим обструктивным заболеванием легких, зобом, бесплодием, у которого основное заболевание – муковисцидоз – осложнилось амилоидозом внутренних органов. Приводим наше наблюдение.

Больной П.П., 37 лет. Родился 6-м ребенком в семье. Отец страдал ХНЗЛ, у матери зоб. Одна сестра умерла в возрасте 1 год от заболевания легких, у другой сестры диагностирован зоб II ст. С возраста 1 год у больного диагностирован хронический бронхит, после чего отмечались частые обострения и неоднократно отмечались пневмонии. В возрасте 27 лет поставлен диагноз поликистоза легких, амилоидоза почек и печени, с 32 лет зарегистрировано увеличение щитовидной железы, а в 33 года диагностирована киста щитовидной железы. Больной детей не имеет.

Жалобы на одышку при незначительной нагрузке, постоянный кашель с отделением мокроты, головные боли, боли в области сердца, време-

нами отеки лица и на ногах. Питание понижено, масса тела 50 кг, рост 161 см. Бледность, сухость, мраморный оттенок кожи, акроцианоз. "Барабанные" пальцы, "часовые стекла". Во время обострения беспокоят боли в левом коленном суставе. Увеличение щитовидной железы до III-IV ст.; пальпируются плотные узлы слева и больше справа. Тремор рук. Грудная клетка деформирована, увеличен передне-задний размер. Перкуторно коробочный звук, аускультативно дыхание жесткое, влажные хрипы. Верхушечный толчок ослаблен, тоны ритмичные, приглушены. АД 280/120 мм.рт.ст. Живот мягкий, болезненность в правом и левом подреберьях, печень выступает из-под правого подреберья на 5 см.

В анализе крови умеренная анемия (Hb 84 г/л, анизоцитоз, пойкилоцитоз). В анализах мочи динамически прослеживается протеинурия, цилиндрурия. В копроцитограмме нейтральный жир. Хлориды пота 103 ммоль/л. Рентгенография легких: усилен бронхо-сосудистый рисунок, на фоне которого справа интенсивное понижение пневматизации. Справа и слева во всех легочных полях округлые различного размера тонкостенные полости. Тени корней расширены, не дифференцируются. На серии томограмм нижнедолевой бронх проходим, но резко сужен и деформирован. Сердце небольших размеров, увеличение правого желудочка. Спирография: резко выраженное снижение вентиляционной способности легких смешанного генеза. На ЭКГ признаки систолической перегрузки левого желудочка; гипертрофия обоих желудочков.

Диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма; Поликистоз легких; Кистоз щитовидной железы, узловый зоб IV ст.; Легочное сердце; ХПН III ст.; Амилоидоз печени и почек.

В данном наблюдении у больного с характерным анамнезом, классическими признаками болезни, поздней диагностикой муковисцидоза отмечается системный характер поражения, включая развитие кистоза не только поджелудочной железы, а также легких и щитовидной железы.



РИС. 3. 7. ПАТОГЕНЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

Кроме того, регистрируются такие осложнения как легочное сердце, бесплодие, артропатия и амилоидоз, до которого больные стали "доживать" в результате совершенствования терапевтического комплекса.

Таким образом, накопление клинических данных о муковисцидозе позволило расширить наши представления о спектре его клинических проявлений и осложнений со стороны самых разных органов и систем, патогенез которых мы суммировали на рисунке 3.7. Все это ставит новые вопросы для исследователей и открывает перспективы дальнейшего изучения этого полиморфного заболевания у детей и у взрослых.

4.1. Проявления муковисцидоза в гетерозиготном состоянии

Актуальность поиска клинических проявлений у гетерозиготных носителей гена муковисцидоза определяется их значительной частотой, равной 2-5% всего населения. В семейном анамнезе больных муковисцидозом выявляется высокая заболеваемость сибсов, родителей и ближайших родственников хроническим бронхитом, синуситами, панкреатитом, колитом, сахарным диабетом, язвенной болезнью, реже бронхиальной астмой (М.А.Фадеева, 1984). В дальнейшем также было показано, что кардинальный симптом реактивности дыхательных путей - стридор - чаще встречается среди родителей больных муковисцидозом, чем в контрольной группе родителей детей с врожденным пороком сердца (Davis et al., 1987). Показатели спирометрии у родителей больных муковисцидозом были ниже, а частота легочных заболеваний более, чем вдвое превышала таковую у контрольной группы. Таким образом, полученные данные согласуются с гипотезой, что гетерозиготность по гену муковисцидоза ассоциирует с повышенной реактивностью дыхательных путей.

Анализ родословных 82 семей, в которых мы наблюдали больных муковисцидозом показал, что наиболее часто встречалась патология гастродуоденальной системы (холецистохолангит, холелитиаз, язвенная болезнь, гастрит) - у 33 родителей, далее хронический бронхит - у 11, сахарный диабет - у 2 родителей, 3 бабушек и 4 прабабушек, патология щитовидной железы - у 3, затем гинекологическая патология (аднексит, киста яичника) - у 9, мастопатия - у 4-х матерей.

Кроме клиники проводился поиск лабораторных методов диагностики гетерозиготности. Н.И.Капранов (1986) провел сравнительный анализ ряда тестов, который не позволил считать надежным ни один из

них. В свою очередь мы провели исследование пота у облигатных гетерозигот (родителей) и сибсов. Средний уровень хлоридов пота у сибсов составил $34,0 \pm 1,3$ ммоль/л, что полностью соответствует норме; у родителей он равнялся $56,8 \pm 1,6$ ммоль/л, что расценивается как уровень, находящийся на грани нормы и патологии. Следовательно, ген муковисцидоза может незначительно проявлять себя в гетерозиготном состоянии, однако, как клинические, так и обычные лабораторные критерии этого ненадежны. В этом отношении прогресс связан лишь с методами молекулярной генетики.

4.2. Идентификация специфических генетических маркеров

К одному из многочисленных полиморфных признаков человека относится тип ушной серы, образующейся железами в незначительном количестве для естественной смазки наружного слухового прохода. Ее состав не меняется в течение всей жизни человека и контролируется двумя аутосомными генами – W для жидкой и w для сухой серы, с полной доминантностью аллеля жидкой серы W . Фенотипически гомозигота WW не отличима от гетерозиготы Ww . Ранее была выявлена различная значимость типов WW , Ww и ww для возникновения отитов и пневмоний. У 37,7% здоровых людей отмечается сухой тип серы, это гомозиготы по рецессивному гену w , но при пневмонии доля детей с сухим типом серы значительно больше – 68,3% (О.К.Ботвиньев с соавт., 1980; К.У.Касенов с соавт., 1984; И.С.Петрухин, 1990). Работ по изучению типов ушной серы у больных муковисцидозом нам встретить не удалось.

Среди обследованных нами отоскопически 87 больных муковисцидозом в возрасте от 1 года до 22 лет частота сухого типа ушной серы (не прилипает, имеет матовость, на размазана по стенкам, склонна к образованию пробок) составила 44%, что существенно не отличается от общей популяции детей нашего региона – 45%.

Следовательно, данный фактор не оказывает влияния на течение

бронхолегочного процесса и не может иметь селективной значимости в качестве маркера генотипа муковисцидоза.

Попытки определения частоты встречаемости антигенов гистосовместимости у больных муковисцидозом дали разноречивые результаты: преобладание антигена HLA A2 (Gotz et al., 1974) и увеличение частоты встречаемости антигенов A10, B18 и B40 (Р.Х.Кочарян 1992; Guembitskaia et al., 1993). Поэтому мы провели сравнение частот таких полиморфных генетических маркеров как антигены системы HLA у 24 больных муковисцидозом и 250 здоровых людей контрольной группы (Табл.4.1.).

Таблица 4.1.

Сравнительная частота антигенов HLA у больных муковисцидозом и в общей популяции

Антигены HLA	Частота у больных муковисцидозом		Популяционная частота		R	x	p
	абс.	%	абс.	%			
A1	5	20,8	65	26			
A2	10	41,7	133	53,2			
A3	8	33,3	91	36,4			
A9	3	12,5	33	13,2			
A10	4	16,7	37	14,8			
A11	6	25	17	6,8	4,57	6,12	<0,02
A19	2	8,3	16	6,4			
A29	5	20,8	26	10,4	2,33	4,31	<0,05
B5	5	20,8	30	12	1,73		
B7	9	37,5	85	34			
B8	4	16,7	37	14,8			
B12	2	8,3	41	16,4			
B13	1	4,2	41	16,4			
B14	3	12,5	1	0			
B15	2	8,3	25	10			
B16	3	12,5	10	4	3,43	4,12	<0,05
B17	3	12,5	31	12,4			
B18	2	8,3	11	4,4	1,97		
B27	1	4,2	5	2,0			
B35	2	8,3	26	10,4			
B40	6	25	12	4,8	6,6	11,4	<0,001

Анализ распределения антигенов HLA локусов А, В и С показал значимое повышение общего уровня антигенов B40, A11, B16 и A29 в генотипах

типе больных муковисцидозом. Расчет оценки проводился с помощью критерия χ^2 , отвечающему на вопрос о существовании статистической разницы между частотой носителей антигена в группах больных и здоровых, а также показателя относительного риска (R), показывающего насколько сильна ассоциация между антигеном и болезнью. Показатель R считается значимым, если он больше двух (Ю.М.Зарецкая, 1983).

Изучение распределения антигенов локусов A, B и C у больных с различными формами заболевания дало менее четкие результаты: более часто у больных смешанной формой встречались антигены A3 (у 5 из 11) и A2 (у 4-х), при легочной форме – B7 (у 5 из 7), A10 (у 3-х) и A2 (у 3-х) и при атипичной – A2 (у 3 из 4-х больных). При тяжелом течении заболевания часто определялся антиген A3 (у 5 из 7-ми), при средне-тяжелом – B7 (у 5 из 6-ти) и при легком течении – A2 (у 6 из 11-ти). Антигены A9, B12, B13 и B14 имели протективный характер. Важно отметить, что несмотря на повышенный риск развития сахарного диабета и артропатии у больных муковисцидозом, корреляции с антигенами B8, B15 и B27 выявлено не было.

Таким образом, установленные ассоциативные связи главного комплекса гистосовместимости могут быть в какой-то мере использованы как генетический маркер муковисцидоза, а также для оценки степени тяжести и прогноза заболевания.

4.3. Идентификация мутации муковисцидоза

Современные генетические исследования подтвердили гипотезу аллельной гетерогенности единичного локуса муковисцидоза (Ferrari et al., 1990). Как указывалось выше, установлено, что ген муковисцидоза локализуется в области 7q31.1 и представляет собой участок около 6500 нуклеотидов содержащих 27 экзонов (Tsui, 1990). В настоящее время в данном гене идентифицировано не менее 300 мутаций, в том числе на территории нашей страны (В.С.Баранов с соавт., 1990;

Т.Э.Иващенко, 1992; Estivill, 1993). Однако основной мутацией считается F508 – делеция 3-х нуклеотидов в 10 экзоне, кодирующая аминокислоту фенилаланин в 508 положении белка CFTR. Считается, что CFTR встраивается в мембрану клетки и является ее АТФ-зависимым хлоридным каналом, тесно координированным с фосфорилированием и дефосфорилированием (Riordan, 1991). В дальнейшем была установлена последовательность нарушений в клетке: del F508 вызывает некомплект гликозилаз в CFTR, что затрудняет его выход в эндоплазматический ретикулум и попадание в аппарат Гольджи (Smith et al., 1992). Добавление очищенного CFTR приводило к восстановлению деятельности хлоридного канала мембраны клетки (Welsh, 1992).

Частота делеции F508 различна среди популяций больных в странах Европы и Северной Америки. Например, в ФРГ она была обнаружена в хромосомах 77% больных, в Дании у 88%, в Чехословакии у 68%, в Испании у 75%, в Италии у 52,1%, в Румынии у 37,5%, в Израиле у 22% (Bozon et al., 1991; Dork et al., 1991; Estivill, 1991; Macek et al., 1991; Couigli et al., 1993; Popa et al., 1993). На территории бывшего СССР частота мутации F508 оказалась неравномерной: в Санкт-Петербурге – 53%, в Краснодаре – 52%, в Москве – 43%, на Украине – 69%, в Белоруссии – 62%, в Литве – 37% и в Молдове – 25% (Т.Э.Иващенко, 1992). Таким образом, средняя частота делеции F508 в странах СНГ составляет около 50% (Vaganov et al., 1991). Выявление этой мутации после амплификации позволяет определить гомозиготы del F508 или 45,9% случаев муковисцидоза (закон Харди-Вайнберга) (Laroche et al., 1990).

Нами проведено тестирование хромосом на наличие делеции F508 в лаборатории пренатальной диагностики института акушкрства и гинекологии АМН РФ у 77 больных муковисцидозом. Результат показал наличие таковой у 31 пациента, что составило 40,26%. Среди этих больных del F508 в гомозиготном состоянии обнаружена у 9-ти (11,68%) и

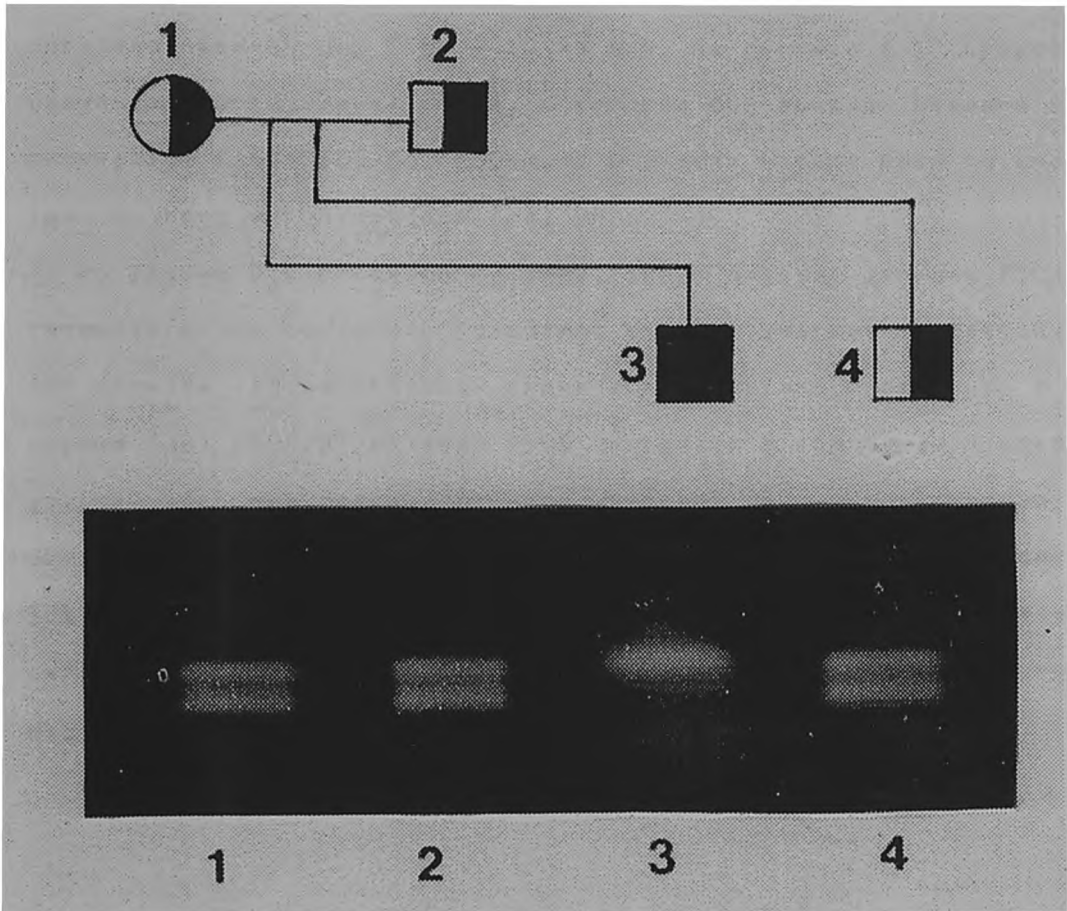


Рис.4.1. Результат молекулярно-генетического тестирования информативной семьи

- 1,2 - родители, гетерозиготы
 3 - пробанд, гомозигот по del F508
 4 - сибс, гетерозигот

в гетерозиготном у 22-х (28,57%). При этом молекулярно-генетический анализ позволил исключить диагноз муковисцидоза у 14 обследованных. Изучение хромосом у 27 родителей и 8 сибсов больных детей показало наличие del F508 у 12 из них. На рисунке 4.1. представлен результат обследования семьи, в которой был выявлен больной муковисцидозом (del F508/del F508), а родители и сибс были гетерозиготами по гену муковисцидоза (del F508/ -).

По данным В.С.Баранова с соавт.(1991) наличие делеции F508 в гетерозиготном состоянии позволяет ставить диагноз муковисцидоза при наличии соответствующей клинической картины, поскольку в этом случае (del F508/N) мутация F508 находится в компаунде с какой-то другой, пока недифференцированной мутацией гена муковисцидоза. При отсутствии в del F508 вероятность муковисцидоза примерно равна 50%. В данных случаях (генотипе типа N/N) речь идет о недифференцированных мутациях, обуславливающих полиморфизм клиники муковисцидоза. К таким сопоставлениям мы обратимся в главе VIII.

Г Л А В А V

П О К А З А Т Е Л И С О С Т О Я Н И Я Ф А К Т О Р О В
З А Щ И Т Ы

5.1. Изменения мукоцилиарного клиренса

Как указывалось выше, одним из самых важных изменений при муковисцидозе является диспория – затруднение оттока и застой секретов экзокринных желез в выводных протоках, которая напрямую связана с нарушением реологии. В связи с этим мы провели изучение состояния мукоцилиарного клиренса: исследовались такие его параметры, как вязкость мокроты и эффективность работы цилиарного эпителия.

Для изучения вязкости мы использовали коагулограф Н-334, в кювету которого помещали образцы мокроты, полученной методом стимуляции кашля у 57 больных муковисцидозом и 24 – с рецидивирующими и хроническими заболеваниями легких в периоде обострения процесса. Результат оценивался измерением размаха амплитуды кривой коагулографа в мм. Несмотря на то, что при обострении бронхолегочного процесса на характер мокроты влияют многие факторы, в частности характер инфекта, средняя величина вязкости мокроты больных муковисцидозом составила $7,68 \pm 0,51$ мм, что существенно превышало среднюю величину вязкости в контрольной группе – $23,35 \pm 3,31$ мм ($p < 0,01$). Использование данного метода позволило нам в дальнейшем проводить *in vitro* изучение влияния на мокроту различных муколитических препаратов, то есть индивидуализировать терапию.

Результаты электронной микроскопии с морфометрией биоптатов слизистой бронхов больных муковисцидозом показали уменьшение числа микроворсинок на 17% по сравнению с больными хроническим бронхитом и на 34% по сравнению с нормой (Gilljam et al., 1987). Цитопатогенное действие на клетки цилиарного эпителия оказывали сине-

гнонная палочка, вульгарный протей и комплекс бактериальных протеаз (Б.И.Гельцер, 1991). Измерение *in vitro* частоты биений ресничек показало нормальную их функцию (Rutland et al., 1981).

В настоящее время разработана и апробирована методика изучения функционирования цилиарного эпителия, особенно удобная в условиях клиники (Rutland et al., 1981; Canciani et al., 1988). Это так называемый сахариновый тест, заключающийся в нанесении кусочков сахарина на слизистую полости носа больным без признаков ОРВИ и кашля с последующим появлением ощущения сладкого вкуса в полости рта. Оценка теста производится в минутах. При этом выделяется генетически медленный тип людей с длительностью теста от 15 до 30 мин., а при удлинении времени до 60 мин. и более можно заподозрить первичную цилиарную дискинезию.

Применение сахаринового теста у наших 46 больных старше 4 лет показало увеличение времени в среднем до $23,1 \pm 1,32$ мин. У 28 больных детей рецидивирующим бронхитом данный тест оказался равным $13,3 \pm 0,9$ мин ($p < 0,001$), а у 51 здоровых детей – $7,39 \pm 0,889$ мин. ($p < 0,001$). Сопоставление результатов изучения вязкости мокроты и сахаринового теста показало наличие корреляции: $r = -0,77$, $p < 0,001$. Более слабая связь отмечена между сахариновым тестом и градиентом изменения оксигенации крови: $r = 0,41$, $p < 0,05$.

Следовательно, нарушение реологии слизи у больных муковисцидозом столь велико, что цилиарный аппарат не справляется со своей функцией самоочистки легких и в результате происходит дисфункция деятельности кардиореспираторной системы. С другой стороны это должно насторожить врачей против неоправданного использования лекарственных средств не только повышающих вязкость мокроты (например атропиноподобные, пипольфен и др.), но и сколько-нибудь дезорганизующих мерцательный эпителий.

5.2. Роль этиологических и иммунологических факторов в формировании патологического процесса при муковисцидозе

У больных муковисцидозом различные респираторные вирусы (адено, парагриппозные, респираторно-синцитиальный) обнаруживались чаще, чем в контроле, а противовирусные антитела появились в более позднем возрасте, чем у здоровых; частота обнаружения антител и средние геометрические величины титра у них также были существенно ниже (Г.В.Шастина с соавт., 1980; Н.Р.Бадриашвили с соавт., 1987). Это приводит обычно к тому, что в среднем на 7-10 день от начала "банальной" вирусной инфекции у больных муковисцидозом развивается бактериальная суперинфекция (Steinkamp, 1992).

Клиническое и лабораторное сравнение частоты ОРВИ у больных муковисцидозом школьного возраста и их здоровых сибсов, проведенное в течение 2-х летнего периода, показало отсутствие различий (Ramsey et al., 1989). Авторам удалось отметить еще одну характерную черту: переносимые ОРВИ не оказывали выраженных отрицательных эффектов на функциональное состояние легких. Несколько иная картина предстала перед нами при изучении у больных муковисцидозом специфического противовирусного иммунитета.

В период январь-апрель 1986 года мы провели вирусологическое обследование 26 больных муковисцидозом на предмет выявления антител к ряду респираторных вирусов по сравнению с больными рецидивирующим бронхитом (14 больных) и хроническим гепатитом (30 больных). В данный эпидемиологический период во всех трех группах антител к вирусам гриппа А₀, А_{sw}, А₂ выявлено не было ни у одного из больных. Возможно это было связано с тем, что данные вирусы не циркулировали в течение нескольких лет среди детского населения, а это привело к резкому снижению показателей специфического гуморального иммунитета. Что касается среднегеометрической титра ан-

тител к вирусу гриппа А1, то исследование показало статистически значимое различие между группой больных муковисцидозом ($1,5+0,19 \log 2$) и больными хроническим гепатитом ($3,2+0,17$; $p < 0,001$). Достоверное различие получено также между титром антител к вирусу гриппа А3 между больными муковисцидозом и рецидивирующим бронхитом ($3,3+0,14$ и $2,42+0,15 \log 2$ соответственно; $p < 0,001$), а также к вирусу гриппа В ($1,76+0,19$ и $0,57+0,07 \log 2$; $p < 0,001$).

Следовательно, больные муковисцидозом имели большую готовность к респираторным вирусным инфекциям, в частности к гриппу, которые являются "катализатором" развития микробной бронхопальмональной инфекции. Это подтверждает клинические наблюдения о частоте обострений бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом. Одним из доказательств обострения воспалительного процесса является появление такого белка острой фазы, как СРП, который у больных муковисцидозом был значительно повышен (Hayward et al., Glass et al., 1988; Shale et al., 1992). Среди наших больных с легочной и смешанной формами болезни СРП обнаруживался в крови в 83% случаев.

Кроме того, учитывая значительную роль микоплазмы пневмонии у детей с заболеваниями легких (В.И.Шилко, 1985), мы провели изучение прироста титра антител к данному микроорганизму у 10 больных муковисцидозом, которое показало диагностическое нарастание в парных сыворотках только у 2 больных.

Согласно данным литературы (М.И.Рейдерман, 1974) у больных муковисцидозом отмечена более низкая заболеваемость корью, на основании чего делается вывод о селективном преимуществе. В связи с этим мы исследовали сыворотку больных на наличие специфических антител к вирусам кори и эпидемического паротита (вируса, поражающего экзокринные железы организма) по сравнению с группой здоровых, генетически неотягощенных детей, которые в прошлом (2-3 го-

да назад перенесли корь и эпидемический паротит). Среднегеометрическая титра антител к вирусу эпидемического паротита составила у больных $2,14 \pm 0,33 \log 2$, к вирусу кори – $3,63 \pm 0,16 \log 2$, у здоровых детей соответственно $2,64 \pm 18$ и $3,0 \pm 0,16 \log 2$, то есть существенного различия титров антител выявлено не было.

По данным С.В.Рачинского (1987) преобладающей микрофлорой является золотистый стафилококк (83,3%), синегнойная (51,2%) и гемофильная (50%) палочки. Инфицирование *St.aureus* в различные годы колебалось от 55,6 до 60,8% больных, *Ps.aeruginosa* – 13,5–35,6%; одновременное наличие этих возбудителей обнаружено у 2,6–9,7% (Dietsch et al., 1989). Л.А.Вишнякова с соавт. (1992) выявляли *Ps.aeruginosa* в 33,8% случаев.

Нам представилась возможность определить частоту встречаемости бактериальной флоры в мокроте, полученной методом кашлевого толчка у 71 больного (Рис.5.1.). Результат также показал преобладание *Staph.aureus* и *Ps.aeruginosa* как в монокультуре, так и в ассоциации с другими микроорганизмами.

Напряженность иммунологических реакций у больных муковисцидозом в первую очередь отмечается у погибших больных, у которых из 57 у 39 зарегистрирована акцидентальная инволюция вилочковой железы, а у 2-х ее кистоз. У 28 больных макроскопически выявлено уменьшение железы, что составило в среднем $52,6 \pm 19,7\%$. Все это не является уникальным феноменом, но свидетельствует о существенном напряжении иммунитета. Обнаруженный большинством авторов высокий уровень сывороточных Ig не предотвращает прогрессирования воспалительного процесса. И.В.Походзей с соавт.(1987) после изучения содержания Ig у взрослых с муковисцидозом не исключают вариант синтеза аномальных Ig.

У больных с инфицированностью синегнойной палочкой, погибших и живых выделялись иммунные комплексы в 71 и 40% случаев (Moss et

A

Staph aureus	23 (32,4)
Ps. aeruginosa	16 (22,5)
Ps. a. + Staph. a.	8 (11,3)
Strept. pneum.	4 (5,6)
E. coli	3 (4,2)
Ps. a. + St. a. + H. inf.	2 (2,8)
Ps. a. + Candida	
Ps. a. + Str. pneum.	
Staph. a. + E. coli	
Klebs. pneum.	
Proteus	
Str. pn. + Enterob.	
Ps. a. + St. a. + Card.	1 (1,4)
Haemof. infl.	
Staph. a. + Str. pn.	

В

<i>Staph. aureus</i>		36 (50,7)
<i>Ps. aeruginosa</i>		31 (43,7)
<i>Str. pneum.</i>	9 (12,7)	
<i>E. coli</i>	5 (7,0)	
<i>Haemoph. infl.</i>	4 (5,6)	
<i>Candida</i>	3 (4,3)	
<i>Klebs. pneum.</i>	2 (2,8)	
<i>Proteus</i>		
<i>Enterobacter</i>		

**Рис. 5.1. Частота встречаемости микроорганизмов у 71
больного муковисцидозом (абс; %)**

А- у каждого отдельного больного
В- среди всех выделенных штаммов

al., 1986). Среди погибших больных определялся более высокий уровень IgG к липополисахариду и экзотоксину А синегнойной палочки. Уровень активации фракции комплемента C4 хорошо коррелировал с ЦИК и смертностью. Активация комплемента прослеживалась и при исследовании мокроты больных (Taussig, 1984). Что касается больных с нарушением абсорбции, то у них отмечено понижение содержания СН⁵⁰ в сыворотке крови и резкое понижение в дуоденальном соке (Infortuna et al., 1985). Следовательно, высокий уровень сывороточных IgG к липополисахариду и экзотоксину А, наличие системных иммунных комплексов и признаков активации комплемента являются плохими прогностическими признаками.

Как проявление защитного механизма в ответ на высокий уровень ЦИК можно считать снижение поглотительной и бактерицидной функции нейтрофилов (А.А.Петросян, 1987; Л.А.Желенина с соавт., 1991). Больные муковисцидозом имели более высокий процент НСТ-позитивных нейтрофилов по сравнению с больными без муковисцидоза. Это объясняется более значительной НАДФ-оксидазной активностью (Taussig, 1984).

НСТ-тест свидетельствует о бактерицидном потенциале фагоцитов и отражает характер кислородзависимых метаболических реакций, лежащих в основе бактерицидных процессов в нейтрофилах и моноцитах.

Как показали наши исследования в возрастном аспекте (Табл.5.1.) у больных муковисцидозом концентрация комплемента не отличалась от нормы. Как и следовало ожидать уровень НСТ-положительных клеток был повышен во всех группах больных, что является биологической реакцией иммунокомпетентных органов на повышение ЦИК, направленной на элиминацию чужеродной генетической информации. Нарастание воспалительного процесса приводит к повышению уровней ЦИК в старших возрастных группах. Избыточное образование ЦИК инициируется увеличением образования Ig в крови больных (Табл.5.2.).

Таблица 5.1.

Иммунологические показатели у здоровых и больных муковисцидозом в зависимости от
возраста

Группы обследованных	n	Показатели		
		Комплемент (СН ⁵⁰) ед.	Ц И К ед.	НСТ-тест %
Здоровые	28	46,2±1,1	42,3±6,2	10,7±1,2
Больные муковисцидозом: от 1 до 3 лет	6	37,0±1,9	34,5±8,1	22,3±9,7 p<0.05
от 3 до 15 лет	18	46,1±1,7	105,4±19,7 p<0.01	18,9±1,5 p<0.05
взрослые	19	41,7±1,6	107,8±18,8 p<0.01	18,3±1,9 p<0.05

P – показатель сравнения с контрольной группой здоровых

Таблица 5.2.

Средние уровни иммуноглобулинов (г/л) у больных муковисцидозом различного возраста

Возраст	n	IgA	IgM	IgG
от 1 года до 3 лет	8	0,609+0,07	1,308+0,193	8,413+1,37
от 3 до 15 лет	21	1,13+0,12	1,412+0,12 p<0,05	14,463+1,41 p<0,01
взрослые	14	1,36+0,15 p<0,05	1,72+0,16 p<0,05	13,41+0,99 p<0,01

P - показатель различия с показателями нормы соответствующего возраста

Если механизм повышения ЦИК для удаления чужеродного антигена можно рассматривать как положительный момент, то другой стороной этого является способность ЦИК оказывать повреждающее действие на органы и ткани организма.

По данным M. Smith et al. (1987) количественного изменения Т-лимфоцитов по сравнению с нормой не выявлено; какой-либо корреляции факторов клеточного иммунитета с клиническими данными не отмечалось. Больные муковисцидозом, невзирая на тяжесть легочных проявлений или колонизации *Ps. aeruginosa*, имели низкий процент Т-хелперов и пониженную Т-хелперную функцию. Повышение Т-супрессорной функции было установлено у 25% больных (Knutzen et al., 1988). Данное исследование показало снижение Т клеточной функции у этих больных. У 85% больных отмечалось снижение бласттрансформации Т-лимфоцитов, изменение соотношения хелперы/супрессоры, нарушение активности натуральных киллеров вследствие повреждения рецепторов бактериальными токсинами и нейтрофильными протеиназами (Т.В. Блинова с соавт., 1991).

Изучение показателей гуморального иммунитета у больных муковисцидозом дало разнонаправленные результаты. При этом ассоциации между генотипом (*del F508* и др.) и гипер- или гипогаммаглобулинемией, снижением функции Т-лимфоцитов и фагоцитоза выявлено не было (Т.В. Блинова, 1992; Brotzman et al., 1992).

Одним из методов, позволяющих изучить клеточное звено иммунитета, в частности состояние IgM-зависимых антителообразующих клеток, является реакция бляшкообразования (БОК) с аутологичными эритроцитами. В данной реакции лизис эритроцитов происходит не только за счет выработки аутоантител, но и выхода в экстрацеллюлярное пространство обширного набора активных лизосомальных ферментов и катионных белков ПЯЛ (В.Н. Кидалов с соавт. 1990). Изучение содержания БОК проводилось нами у 18 больных муковисцидозом.

зом и двух контрольных групп – 60 детей с рецидивирующим бронхитом и 32 с острой пневмонией в динамике воспалительного процесса. Нормальный уровень БОК у здоровых равен $3,0 \pm 0,05\%$. Во время обострения увеличение числа БОК было более выражено у больных муковисцидозом – $14,8 \pm 3,1\%$ по сравнению с контрольной группой больных с бронхитом – $8,25 \pm 2,7$ ($p < 0,05$) и пневмонией – $10,9 \pm 2,8$. При повторном исследовании, к моменту клинического улучшения, нормализации БОК не наступило: у больных муковисцидозом произошло значительное снижение до $8,4 \pm 2,3$ ($p < 0,05$), в контрольной группе детей с бронхитом – $10,3 \pm 2,0$ и пневмонией – $8,8 \pm 4,9\%$.

Таблица 5.3.

9

Количество Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций ($\times 10^9$ /л) и сывороточных иммуноглобулинов (г/л) при смешанной и легочной форме муковисцидоза

Иммунологические показатели, абс.	Формы болезни		Р
	Смешанная	Легочная	
Т-лимфоциты	$1,960 \pm 0,440$	$1,077 \pm 0,330$	$> 0,05$
В-лимфоциты	$0,340 \pm 0,069$	$0,189 \pm 0,056$	$> 0,05$
ТФрТ-лимфоциты	$1,527 \pm 0,396$	$0,774 \pm 0,249$	$> 0,05$
ТФчТ-лимфоциты	$0,433 \pm 0,131$	$0,303 \pm 0,106$	$> 0,05$
IgA	$1,18 \pm 1,178$	$1,52 \pm 0,514$	$> 0,05$
IgM	$1,60 \pm 0,173$	$1,36 \pm 0,140$	$> 0,05$
IgG	$19,45 \pm 4,58$	$13,79 \pm 1,47$	$> 0,05$

Мы также провели исследование абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций (теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов – ТФрТ-лимфоцитов и теофиллинчувствительных – ТФчТ-лимфоцитов) поскольку в литературе вопрос о состоянии клеточного иммунитета при муковисцидозе освещен противоречиво. По полученным нами данным уровень клеточного иммунитета у больных мало отличался от такового у здоровых, при сохранении тенденции к понижению абсолютного количества Т-клеток и ТФрТ-лимфоцитов. Достоверное снижение отмечено

со стороны Т_H4Т-лимфоцитов, обладающих, как известно, супрессорной функцией ($0,372 \pm 0,076$, при норме $0,534 \pm 0,02$; $p < 0,05$). Сравнение показателей иммунной системы в зависимости от формы заболевания выявило лишь тенденцию к повышению при смешанной форме (Табл.5.3.).

Низкое содержание Т-супрессоров может быть следствием персистенции бронхопультмональной инфекции, что приводит к повышенной продукции Ig и увеличению образования ЦИК.

Что касается местного иммунитета, то как показали наши исследования содержание IgA в ротоглоточном секрете у больных муковисцидозом ($0,22 \pm 0,007$ г/л) превышало аналогичный показатель в группе 23 больных ХНЗЛ и 46 здоровых детей ($p < 0,02$). Аналогичные данные были получены при определении SIgA: $0,46 \pm 0,008$ г/л против $0,31 \pm 0,041$ и $0,32 \pm 0,052$ ($p < 0,001$). Содержание IgG при муковисцидозе ($0,046 \pm 0,008$ г/л) не отличалось от групп сравнения - $0,047 \pm 0,004$ и $0,043 \pm 0,004$ г/л). Во всех трех группах обнаружить IgM не удалось.

Следовательно, у больных муковисцидозом по крайней мере не происходит снижения состояния местного иммунитета и даже значимое повышение секреторных иммуноглобулинов.

Известно, что только в плазме крови находится не менее 10 естественных ингибиторов, в том числе протеаз. Среди них особого внимания заслуживает альфа-1-ингибитор протеаз (АИП) - гликопротеид с молекулярной массой 55000 (М.С.Поляк с соавт., 1989). Установлено, что АИП составляет 3% плазменных белков и на 90% определяет глобальную активность антитрипсина. Выявлено, что повышение АИП более значительно у больных с гнойным бронхитом в ассоциации со стафилококком и пневмококком (В.Н.Воробьев с соавт., 1991).

Исследование содержания АИП при муковисцидозе показало его повышение в сыворотке крови и мокроте, более значимое при тяжелом течении заболевания (Emmett et al., 1987; O'Connor et al., 1992).

При этом самая высокая концентрация АИП была обнаружена у больных,

инфицированных *Ps.aeruginosa* (Tomasova et al., 1992). Попутно отметим повышение ингибитора трипсина в образцах мекония больных новорожденных, что определило у них недостаточность протеолиза (Hsieh et al., 1988). А H.Scheele et al., (1989) обнаружили АИП в содержимом протоков поджелудочной железы больных муковисцидозом в отличие от больных хроническим панкреатитом.

С учетом того факта, что содержание АИП примерно одинаково в бронхиальном содержимом и сыворотке крови, нами проведено сравнительное изучение содержания АИП в сыворотке крови 180 детей раннего возраста с острой пневмонией, 61 с острым бронхитом и 21 с муковисцидозом. Для определения АИП использовался полуколичественный метод Janes et al. (1966).

Как показали результаты, средний уровень АИП имел тенденцию к повышению по мере увеличения тяжести процесса в легких. Так, у больных с острым бронхитом он составил $2,28 \pm 0,053$ г/л, с неосложненной пневмонией – $2,37 \pm 0,042$, с осложненной – $2,39 \pm 0,031$, с деструктивными формами пневмонии – $2,42 \pm 0,036$ г/л. При этом статистически значимое различие получено между больными с бронхитом и деструктивной пневмонией ($p < 0,05$). Наиболее высокий уровень АИП зарегистрирован у больных муковисцидозом: $2,43 \pm 0,038$ г/л. Данный уровень прямо коррелировал с тяжестью состояния больных ($r = 0,41$, $p < 0,05$).

Таким образом, это подтверждает патогенетическую роль АИП при бронхолегочных заболеваниях. В частности при муковисцидозе повышение АИП носит компенсаторный характер в ответ на практически непрерывающийся воспалительный процесс в респираторной системе.

5.3. Характер изменений эндокринной системы

У больных муковисцидозом было обнаружено снижение активности Т3 и тироксинсвязывающего преальбумина, а уровни Т4, ТТГ и ТСГ,

как правило, были нормальными (Trimarchi et al., 1980; Liappis et al., 1987). При этом после введения тиреотропин-рилизинг-гормона сохранялась та же закономерность и у детей и у взрослых (Segall-Blank et al., 1981; Klorfle, 1985).

Нами было проведено изучение функции щитовидной железы посредством определения уровней Т3, Т4, ТТГ и ТСГ в сыворотке крови методом РИА у 25 больных со смешанной формой муковисцидоза в возрасте от 5 до 15 лет. Считается, что в данном возрастном периоде концентрация Т3 и Т4 существенно не зависит от возраста, то есть регуляция системы "гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа" не изменяется. Клинических признаков поражения щитовидной железы у этих больных не отмечалось. Как показали результаты, у больных имелось существенное снижение уровней Т4 по сравнению с контрольной группой здоровых детей аналогичного возраста ($97,8 \pm 6,3$ и $161,63 \pm 12,98$ нмоль/л соответственно, $p < 0,01$) и Т3 ($1,3 \pm 0,04$ и $1,98 \pm 0,12$ нмоль/л, $p < 0,05$). Концентрация ТТГ, напротив, была повышена до $9,72$ МЕ/мл против нормы — $4,27 \pm 0,7$, $p < 0,001$). Содержание ТСГ оказалось в пределах нормативных колебаний — $18,8$ мкг/мл (18–21).

Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных муковисцидозом имеется изменение функциональной деятельности щитовидной железы, которое можно расценить как биохимический гипотиреоз. Возможно в данном случае имеет место механизм уменьшения конверсии Т4 в Т3, предназначенный для защиты организма от избыточной метаболической стимуляции, а отмеченные изменения можно расценить как биологически целесообразную реакцию для сохранения гормонального равновесия у этих больных. Это становится понятным в свете полученных данных по ограничению расхода энергии в покое (Vaisman et al., 1987). Попытка установить корреляцию между содержанием гормонов и степенью артериализации крови (по данным пульсоксиметрии) показало отсутствие таковой; это говорит о том, что

влияние общего патологического процесса может быть более важным, чем прямое воздействие гипоксии на детерминацию гипоталамо-гипофизарной функции.

Следовательно, лишь некоторые больные муковисцидозом могут нуждаться в проведении заместительной терапии гормонами щитовидной железы, однако после проведения пробы с тиреотропин-рилизинг-гормоном.

Литературные данные указывают как повышение активности биосинтеза, так и гипофункцию надпочечников (Ф.Г. Духарский, 1974; М.А. Фадеева, 1984). Чтобы внести ясность в этот вопрос, мы определили средний уровень кортизола в сыворотке крови больных со смешанной формой муковисцидоза, который оказался в пределах нормальных колебаний (230-750 нмоль/л) - $325,5 \pm 24,7$ нмоль/л. Возможно, на этот результат оказало влияние то обстоятельство, что обследование проводилось в период ремиссии, когда воспалительный процесс в бронхолегочной системе не оказывает того прессинга, как при обострении бронхопульмональной инфекции. Тем не менее, результат показывает нецелесообразность применения у больных муковисцидозом глюкокортикоидной терапии без особых на то показаний.

Пролактин (ПЛ) синтезируется в гранулах клеток секреторного кольца, так называемой диффузной эпителиальной эндокринной системы (ДЕЕ), в том числе и в потовых железах. В этих клетках обнаружены гранулы ПЛ и ПЛ-индуцированного протеина. Данные пептиды в норме подчиняются циркадному ритму выделения и моделируют реабсорбцию соли в люминальной мембране клеток протока потовой железы. M. Robertson et al. (1992) считают повышение активности ПЛ у больных муковисцидозом следствием усиленной продукции его в ДЕЕ клетках, поскольку в клетках эпителия легких больных количество гранул ПЛ было увеличено. S. Wiersbitzky et al. (1989) допускают несколько

возможностей реализации ПЛ в патогенезе муковисцидоза, в том числе: повышение ПЛ в сыворотке крови; ненормальная структура ПЛ; изменение ПЛ-рецепторов; изменение внутриклеточного процессинга (метаболизма) ПЛ; косвенное влияние ПЛ на кальмодулин.

Проведенное нами исследование сывороточного уровня ПЛ у 26 пациентов с муковисцидозом (3-17 лет) установило его повышенную концентрацию - $402,1 \pm 10,3$ мU/мл по сравнению с нормативным уровнем. При этом корреляционный анализ показал, что имеется связь между уровнями ПЛ в крови и хлоридов в поте ($r=0,51$, $p<0,02$). Известно, что содержание ПЛ повышается либо при аменорее, либо при различных типах гипоталамо-гипофизарных нарушений, первичном гипотиреозе. Все это в той или иной мере имеет место при муковисцидозе. Но нам представляется возможным считать повышение ПЛ и как один из моментов патогенеза нарушений электролитов при муковисцидозе. Полученные результаты демонстрируют, что ПЛ играет роль не только как регулятор лактации, но и как регулятор транспорта хлоридов в клетках потовых желез - гидротоцитах.

5.4. Состояние рецепторного аппарата тромбоцитов при муковисцидозе

Как указывалось выше, ранее было установлено нарушение функциональной активности адренорецепторов клеток у больных муковисцидозом. Данные исследования позволили пролить свет не только на природу генерального дефекта, но и частично объяснить механизм бронхообструктивного эффекта при данном заболевании.

В работах И.С.Гушина (1985), В.А.Ткачук с соавт. (1985) и других авторов было показано подобие рецепторного аппарата тромбоцитов таковому аппарату аминэргических нейронов, гладкомышечных клеток сосудов, бронхов, тучных клеток. Функциональная активность тромбоцитов определяется состоянием аденилат-гуанилатциклазной

системы, при котором механизм активации сводится к ингибированию АЦ, в результате чего снижается уровень цАМФ с одновременным увеличением концентрации ионов Ca^{2+} (О.К.Гаврилов с соавт., 1985). Выделяемый альвеолярными макрофагами ФАТ, стимулирует агрегацию тромбоцитов и высвобождение биологически активных веществ: P_g, тромбоксана А₂, серотонина (Б.И.Манухин с соавт., 1979). Возможно с этим связано установление факта корреляции усиления агрегации тромбоцитов с развитием эмфиземы и легочного сердца (Ю.В.Горбунов, 1991).

Функциональная активность тромбоцитов по показаниям динамических параметров зависит не только от состояния аденилатциклазной системы, но может меняться при изменении Рн, содержания NaCl. В частности, гипотоническая среда способствует набуханию тромбоцитов, снижению их адгезивной способности, уменьшению количества и размеров агрегатов; в гипертонической среде происходит деполяризация мембраны, что активизирует процессы адгезии и агрегации (Ф.Г.Долидзе с соавт., 1981).

A.Reifenhauser et al. (1987) на модели тромбоцита установили ненормальную реакцию рецепторной системы, связанной с цАМФ в ответ на стимуляцию адренергической системы у больных муковисцидозом, которая, впрочем, не отличалась от больных контрольной группы с легочной патологией.

Проведенное нами исследование динамических функций тромбоцитов у 21 больного муковисцидозом, по сравнению с контрольными группами больных с обструктивным бронхитом (69 пациентов) и бронхиальной астмой (16 больных), дало аналогичные результаты. Так отличий в реакции по спонтанной ретенции тромбоцитов к стеклу, стимулированной адреналином и гистамином, а также блокированной тропофеном по сравнению с контрольными группами больных, получено не было. Участие адренорецепторного аппарата в патофизиологическом процессе

при муковисцидозе было подтверждено достоверным снижением ответа на стимулятор бета-рецепторов алулент: $9,2 \pm 2,6\%$ по сравнению с контролем - $15 \pm 3,3\%$, $p < 0,05$. При этом в процессе работы нам удалось выявить интересную закономерность: у больных муковисцидозом в 87% случаев отмечалось увеличение спонтанной ретенции клеток при дилуции физиологическим раствором, чего в контрольных группах не удалось отметить ни у одного больного. Следовательно, у больных происходила нормализация генетически обусловленных изменений мембран клеток при добавлении изотонического раствора NaCl. И если Ф.Г. Долидзе с соавт. (1981) удалось смоделировать аналогичную ситуацию *in vitro* на модели тромбоцитов здоровых людей, нам представилась возможность выявить данный феномен у больных муковисцидозом. Таким образом, это не только расширяет наши представления о патофизиологии муковисцидоза, но также позволяет расширить диагностические возможности. Кроме того, данное исследование дает дополнительное обоснование для терапевтической коррекции электролитных нарушений в виде дотации больным поваренной соли.

Г Л А В А VI

ИЗМЕНЕНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ МУКОВИ-
ЦИДОЗЕ

Поражение слюнных желез при муковисцидозе рассматривается как реактивно-дистрофический процесс – сиалоз, протекающий с нарушением секреторной и выделительной функций этих органов (И.Ф.Ромачева с соавт., 1987).

Установлено, что повышение сопротивления оттоку секрета слюнных желез приводит к резкому снижению секреции слюны (Е.А.Шубникова с соавт., 1986). Количество выделяемой слюны у больных муковисцидозом и здоровых было одинаковым (Rohr et al., 1982). Однако скорость слюноотечения из всех желез у больных была низкая, что определяет высокую концентрацию белка (Ceder et al., 1985). У больных секретирующие слизь слюнные железы часто увеличены, в них отмечаются очаговая закупорка и расширение протоков (К.Доршук, 1988). Рентгенологически это выражается в 3 типах нарушений: 1) неравномерном расширении Стенонова протока и выводных протоков I–III порядков; 2) яркой тени паренхимы железы, которая визуализируется как нормальная, но переполненная контрастом без его компактных скоплений или появление скоплений контраста в виде округлых кист диаметром 1–4 мм; 3) замедлением выделения жирорастворимого рентгеноконтрастного вещества из протоковой системы (Krepler, 1971).

Обструкция протоков слюнных желез сопровождается повышением уровней Mg, Ca, K и снижением Na в ацинарных клетках (Sagastroem et al., 1983). Нарушение кальциевого гомеостаза при муковисцидозе определяет значительную частоту кариеса зубов, сопровождающуюся частым некариозным поражением твердых тканей полости рта и пародонта (Ю.Э.Лаврентьева, 1990; А.В.Богданова с соавт., 1992). Дефицит гормона роста и (или) нарушения общего порядка при муковисци-

дозе приводят к удлинению периода созревания зубов до их прорезывания (Nikiforuk et al., 1971).

Проведенные нами исследования совместно с аспирантом Ю.Э. Лаврентьевой показали, что относительно небольшое количество больных предъявляли какие-либо жалобы со стороны полости рта. Так, у 15,09% были ощущения сухости во рту и выделения вязкой слюны. На самом раннем этапе изучения муковисцидоза исследователи обратили внимание на изменение цвета зубной эмали. То же отмечено в нашей серии наблюдений: у 24,4% больных была измененная окраска эмали. Чаще это был серый цвет, реже – желтоватый, светло-коричневый. Иногда дисокраска эмали зубов выглядела в виде цветных полос, чередующихся с полосами нормальной окраски. Гипоплазия твердых тканей зубов (линейный дефект, либо полное отсутствие эмали) отмечено у 20,8% больных, тогда как в среднем в популяции этот признак выявляется у 7,4–13% (Primosch, 1980). Частота зубо-челюстных аномалий составила 47,1%.

При относительной скудости клинической симптоматики нам удалось отметить гораздо более существенные изменения функционального состояния слюнных желез. В первую очередь это касается нарушения физических параметров секреции, таких как вязкость слюны и скорость слюноотделения (Табл. 6.1.).

Таблица 6.1.

Средние значения физических параметров секреции слюнных желез

Группы обследованных	Параметры		
	Скорость секреции (мл/мин)	Вязкость (усл.ед)	pH
Здоровые	0,45±0,02	1,44±0,06	6,95±0,05
Больные муковисцидозом	0,27±0,14 p<0,01	2,69±0,3 p<0,001	6,45±0,25 p<0,05

Как видно из таблицы 6.1. у больных муковисцидозом наибольшие

изменения касаются вязкости слюны. Это приводит к диспории, отражением которой является снижение скорости слюноотделения. Кроме того, уменьшение выделения слюны видимо происходит за счет частичной деструкции glanduloцитов ацинусов.

Как показано выше у больных муковисцидозом происходит сдвиг pH слюны в кислую сторону. Наряду с этим нам показалось интересным проследить за возможными изменениями химического состава смешанной слюны, в частности электролитного. Результаты этого исследования представлены в табл. 6.2.

Таблица 6.2.

Концентрация электролитов в смешанной слюне больных муковисцидозом и здоровых детей (ммоль/л)

Группы обследованных	Концентрация электролитов					
	Cl	Na	K	Ca	Mg	
Больные муковисцидозом (n=38)	I	21,2+ 1,83	13,47+ 2,12	16,42+ 1,49	1,22+ 0,12	0,26+ 0,003
	II	30,47+ 1,89	16,5+ 1,18	13,56+ 1,24	1,1+ 0,02	0,23+ 0,01
Здоровые дети (n=32)	I	10,49+ 1,12	9,16+ 0,92	17,0+ 1,23	0,75+ 0,06	0,28+ 0,004
	II	11,67+ 1,16	16,19+ 1,11	21,4+ 0,96	0,84+ 0,06	0,17+ 0,001

I – показатели до и II – после стимуляции слюноотделения.

Как видно из таблицы наибольшие сдвиги касаются содержания хлоридов, натрия и кальция: концентрация данных электролитов у больных статистически значимо изменялась в сторону повышения от нормы. Причем эти данные полностью не отличаются от данных литературы (Tauszig, 1984). Следовательно, определение уровней натрия, кальция и особенно хлора может служить подспорьем в диагностике муковисцидоза. Стимуляция слюноотделения привела к существенному повышению концентрации хлора (в отличие от нормы) и к тенденции повышения концентрации натрия. Последнее является подтверждением генетичес-

кого дефекта мембран экзокринных клеток.

Отмеченные нами изменения физико-химических параметров в совокупности, приводят к нарушению процесса кристаллообразования слюны. В течение последних 10 лет в медицину успешно внедряется принципиально новый метод кристалло-оптической морфометрии, основанный на определении жидкокристаллических структур в различных биологических жидкостях (Г.Браун с соавт., 1982; Р.И.Минц с соавт., 1982). В первую очередь данный метод был использован при исследовании состояния желчи для диагностики холецистита и холелитиаза у взрослых и детей (А.А.Шварцбейн, 1988; В.М.Лисиенко с соавт., 1989). В дальнейшем кристаллооптическая морфометрия начала использоваться в пульмонологии с исследованием характеристик крови, бронхиального секрета, плеврального экссудата (Г.Л.Некрич с соавт., 1991). Весьма доступным и удобным для исследования жидкокристаллических структур субстратом является слюна. У детей с обструктивным бронхитом изменения микрокристаллизации коррелировали со степенью дыхательной недостаточности: по мере нарастания дыхательных расстройств происходило увеличение вязкости слюны и удлинение времени выпадения последних кристаллов (Е.В.Короткая с соавт., 1991). Аналогичные изменения были обнаружены и у детей с бронхопневмонией (Ж.П.Гудзенко с соавт., 1991). У детей со смешанной формой бронхиальной астмы зарегистрировано значительное увеличение анизотропных структур в слюне при одновременном наиболее широком спектре морфотипов и наличием характерных "лепестковых" кристаллов (Г.В.Плаксина с соавт., 1991).

Учитывая изменения химического состава и реологии слюны у больных муковисцидозом, можно было ожидать *a priori* изменение ее фазового состава. Однако, таких данных в литературе нам встретить не удалось. В связи с этим мы провели соответствующий анализ смешанной слюны по разработанной нами методике, полученной у 34 больных

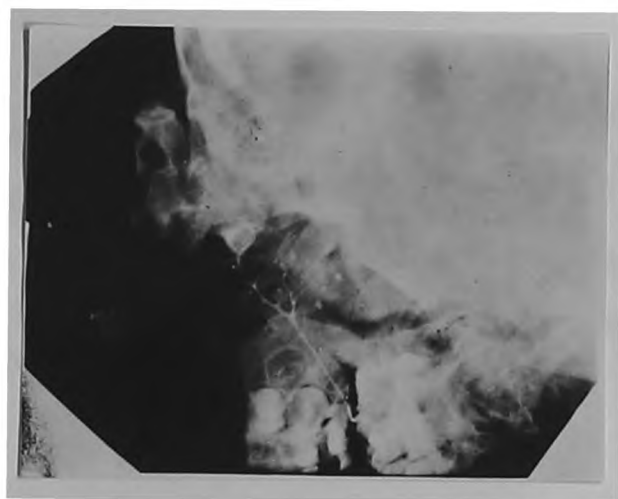


РИС.6.1. СИАЛОГРАММА БОЛЬНОГО А.З.

II ТИП ИЗМЕНЕНИЯ (КИСТОЗ)

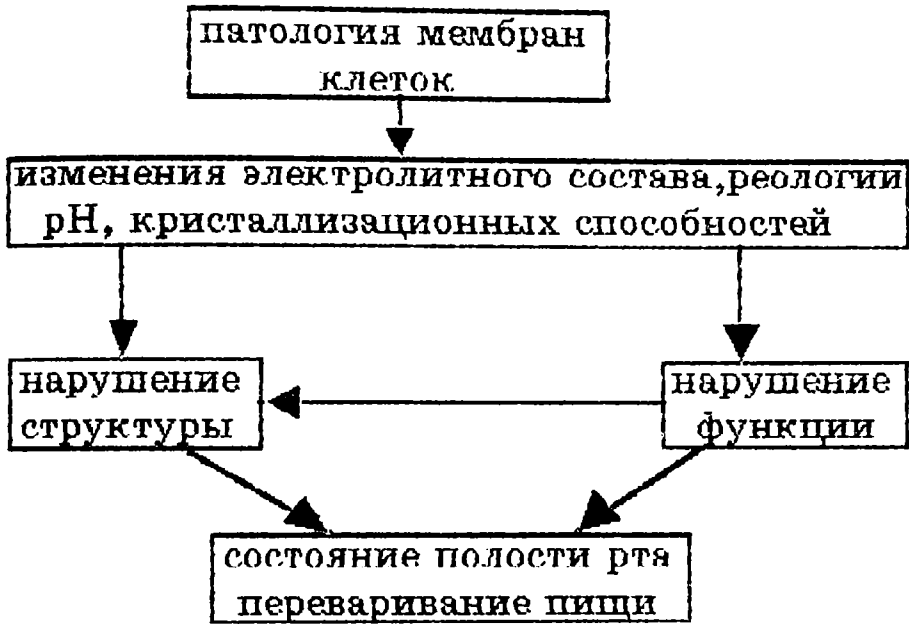


Рис.6.2. Патогенетические механизмы нарушений слюнных желез и полости рта при муковисцидозе

муковисцидозом и 23 лиц контрольной группы. Результаты показали, что у 30 больных муковисцидозом имело место исчезновение характерных для нормальной слюны волокнообразных агрегатов кристаллизационных структур и появление двулучепреломляющих структур типа сферолитов и дендритов, у 2-х больных таковые изменения отсутствовали и у 2-х была отмечена странная морфологическая реакция: появление кристаллов типа Na SO . В контрольной группе лиц изменения, сходные с муковисцидозом, зарегистрированы у 5-ти из 23-х (разница статистически достоверна).

Следующим уровнем изучения состояния слюнных желез явился органический: рентгенологическое контрастное исследование структуры околоушных слюнных желез у 17 больных. Данный метод показал два типа изменений: переполнение железы контрастом без его скопления по типу "паренхиматозного" наполнения - у 15 больных и наличие расширения протоков железы или кистоподобных полостей - у двух (Рис. 6.1.).

Обнаруженные нами такие изменения в деятельности слюнных желез, как затруднение оттока секрета, на первый взгляд, могли бы способствовать развитию воспалительных изменений в этих железах. Однако таковых мы не отметили, что по нашему мнению является следствием достаточного уровня местного иммунитета.

Таким образом, мы можем проследить причинно-следственную связь, приводящую к нарушению состояния полости рта у больных муковисцидозом (Рис. 6.2.). Данные изменения свидетельствуют не только об универсальности экзокринных дисфункций при муковисцидозе, но и о начальном этапе нарушений переваривания и утилизации пищи. Это дает основание для поиска путей нормализации нарушенного равновесия.

Г Л А В А VII

П О Р А Ж Е Н И Е П Е Ч Е Н И У Б О Л Ь Н Ы Х
М У К О В И С Ц И Д О З О М

7.1. Клинико-морфологические, биохимические, иммунологические и ультразвуковые изменения в гепатобилиарной системе

До настоящего времени еще не разработано надежного метода диагностики гепатопатии при муковисцидозе. В частности не оправдывают себя в полной мере биохимические тесты: трансаминазы, щелочная фосфатаза, протеинограмма, протромбин и др. (Nousia-Arvanitakis et al., 1992). Изучение факторов свертывания крови у больных муковисцидозом показало, что только при значительном повреждении печени нарушается их функция (Hein et al., 1984). Нарушение состояния системы свертывания крови может быть связано и с дефицитом витамина К (Appendini et al., 1989).

Уровень желчных кислот может быть маркером тяжести повреждения общего желчного протока, поскольку по литературным данным отмечается его повышение у половины больных, независимо от тяжести заболевания печени (Gaskin et al., 1988). Стриктура или стеноз общего желчного протока являются частыми у больных муковисцидозом и могут вызывать стаз или повышать риск закупорки желчных протоков. Это, в свою очередь, может сопровождаться фокальными повреждениями и вызывать прогрессирование мультилобулярного цирроза, а также возможно развитие желчнокаменной болезни (Serrano Gomez et al., 1988; Nousia-Arvanitakis et al., 1993) (Рис.7.1).

Холестатический механизм играет наиболее важную роль, но не является единственным в поражении печени, так как не всегда в состоянии объяснить возникновение тех или иных морфофункциональных изменений в органе. С помощью метода подавления миграции лейкоцитов и лимфоцитотоксического теста установлена связь между возник-

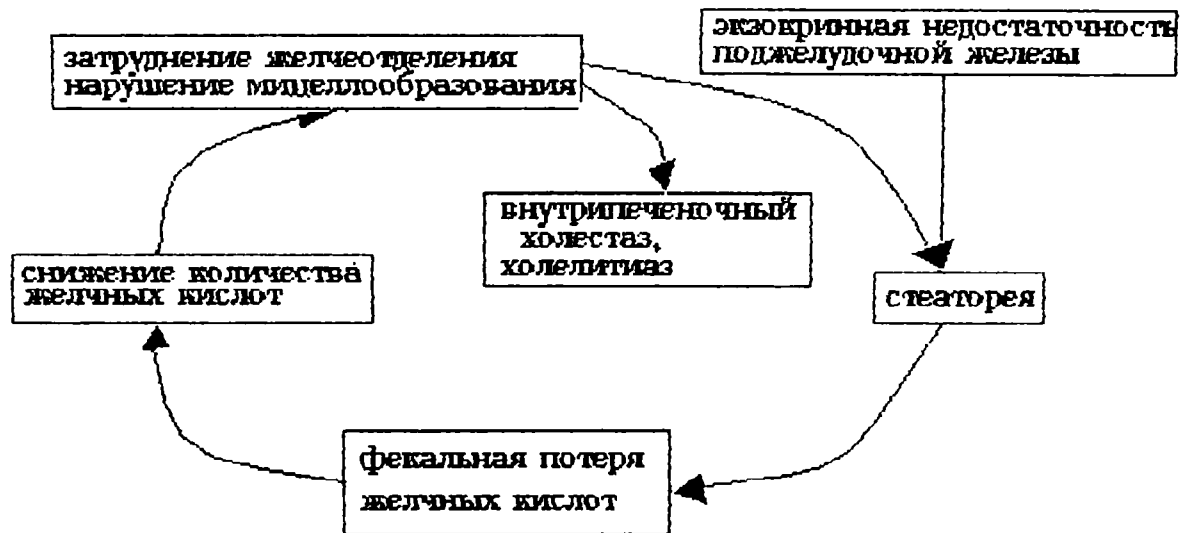


РИС. 7.1. ГИПОТЕЗА ПОРОЧНОГО КРУГА ГЕПАТОПАТИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ (P.Bittner, 1988)

новением изменений в печени при муковисцидозе и иммунными реакциями в ответ на действие антигена - специфического печеночного липопротеина (Mieli-Vergani et al., 1980). Таким образом, сенсibilизация к данному антигену и другим антигенам клеточной мембраны печеночной ткани, возникающая первично или, что наиболее вероятно, на фоне генетической предрасположенности, может способствовать прогрессированию изменений в печени при муковисцидозе.

Длительное течение муковисцидоза с нарушением функции печени может сопровождаться нарастанием азотемии, что является неблагоприятным прогностическим признаком (Puls et al., 1983).

Анализ аутопсийного материала, полученного нами от 57 больных и проведенного нами совместно с заведующей детской прозектурой г. Екатеринбурга А.Б.Вибе показал, что у 48 (84,2 относительных процентов) имелись морфологические признаки поражения печени. В частности макроскопически увеличение печени отмечено у 15 и уменьшение у 26 больных. Наиболее частой гистологической находкой была жировая дистрофия гепатоцитов (у 41 больного), реже (у 13) зернистая дистрофия. У 3 детей имело место сочетание диффузной жировой дистрофии с проявлениями холестаза. Примечательно, что у всех этих детей клинически отмечалась желтуха, у 2 детей геморрагический синдром. Фиброз печени обнаружен у 4-х больных от 3-х мес до 13 лет. Гистологически изменения у этих больных характеризовались холестазом, кистозным расширением желчных путей, разрастанием соединительной ткани по ходу портальных трактов, жировой дистрофией гепатоцитов.

Поражение печени, наблюдаемое прижизненно, расценивалось нами как жировой гепатоз, реактивный гепатит или цирроз. Анализ полученных нами клинических данных показал, что поражение печени было у 53,6% больных. Увеличение печени было зарегистрировано у 76,1% больных. Из внепеченочных проявлений существенное значение имели симптом пальмарной эритемы (58,8% больных) и геморрагический синд-

ром (13,2%).

Активность ферментов – маркеров цитолиза гепатоцитов (аланин-аминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, фруктозомонофосфатальдолаза) у обследованных нами больных муковисцидозом не превышал нормальных величин, отмечена лишь тенденция к повышению. Аналогичным образом изменений активности маркеров холестаза (щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы) нам отметить не удалось. Анализ протеинограммы не обнаружил глубоких нарушений белковосинтетической функции печени, а те умеренные явления диспротеинемии, что выражались в тенденции к снижению альбуминов и повышению глобулинов за счет гамма фракции, мы склонны считать следствием не столько поражения печени, сколько результатом хронического воспалительного процесса в респираторной системе. Не удалось также отметить увеличения среднего уровня билирубина и его фракций в крови больных (Табл.7.1.). И лишь у 5 больных имелись эпизоды гипербилирубинемии за счет неконъюгированной фракции.

Все сказанное свидетельствует о достаточных компенсаторных возможностях гепатоцитов у больных муковисцидозом, по-видимому связанных с особенностями патологического процесса, происходящего в печени при муковисцидозе.

Эхографическое исследование верхнего этажа брюшной полости у детей и юношей с муковисцидозом (Metz et al., 1987; Serrano Gomez, 1988; Dountounakis et al., 1993) дало следующие результаты: 56-67,4% больных имели нормальные показатели печени, у остальных выявлены неомогенные участки в паренхиме или участки повышенной эхогенности, гепатомегалия обнаружена у 20,9%. J.Winkielman et al. (1987) разделили эхографические изменения в печени на 3 типа: 1-й тип с изменениями по типу жировой дистрофии и с наличием до 5 камней; 2-й – с циррозом печени и 3-й – с наличием изменений без четкой локализации и точного определения характера изменений и без

Таблица 7.1.

Средние значения параметров, характеризующих функцию печени, у здоровых и больных муковисцидозом

Группы обследованных	n	Параметры					
		Билирубин мкмоль/л	АСТ ммоль/л	АЛТ ммоль/л	ГГТ ед.	ФМФА ед.	ЩФ ед.
Здоровые	10	8,42±0,4	0,39±0,03	0,31±0,02	16,5±3,34	2,0±0,47	135,7±15,2
Больные муковисцидозом дети	36	10,3±0,4	0,43±0,03	0,36±0,03	23,8±3,11	2,42±0,31	169,4±16,1
взрослые	16	11,7±0,3	0,45±0,06	0,45±0,04	22,57±2,8	2,33±0,25	153,8±18,7

амней. Частота обнаружения камней желчного пузыря варьировала от 0,3 до 21%. В. Salch et al. (1988) обращают внимание на то, что только метод сонографии позволяет выявить холелитиаз, поскольку на обычных рентгенограммах камни не давали теней. В.И. Демидов с соавт. (1990) обнаружили деформации желчного пузыря (перетяжки, S-образный) у 33,3% и уплотнение стенок пузыря у 19% больных.

Мы имели возможность проанализировать эхографические данные со стороны печени, полученные у 51 больных. Явления, соответствующие картине хронического гепатита (повышенный и/или неоднородный эхосигнал), были отмечены у 23 больного. Картина цирроза печени отмечена у 3-х больных. Явления холецистита обнаружены у 10 больных, деформации (перегибы, перетяжки) у 7-ми и камни желчного пузыря у 3-х пациентов (Рис.7.2.)

При сопоставлении показателей иммунной системы у больных муковисцидозом с признаками поражения печени и у больных хроническим персистирующим антигенотриггерным гепатитом, проведенного в фазе ремиссии, нами было выявлено, что у больных муковисцидозом отмечается более, чем 3-х кратное понижение абсолютного количества ТфчТ-лимфоцитов по сравнению с контролем (Табл.7.2.).

Таблица 7.2.

9
Характеристика клеточного ($\times 10^9 / л$) и гуморального иммунитета (г/л) при муковисцидозе и хроническом гепатите В

Иммунологические показатели, абс.	Группы больных		Р
	Муковисцидоз	ХПГ НВ Ag+	
Т-лимфоциты	1,611±0,818	1,369±0,222	>0,05
В-лимфоциты	0,313±0,105	0,361±0,077	>0,05
ТфчТ-лимфоциты	1,457±0,761	0,781±0,164	>0,05
ТфчТ-лимфоциты	0,154±0,059	0,583±0,136	<0,05
IgA	1,30±0,214	1,17±0,135	<0,05
IgM	1,64±0,234	1,08±0,138	<0,05
IgG	17,7±3,84	16,5±2,78	<0,05

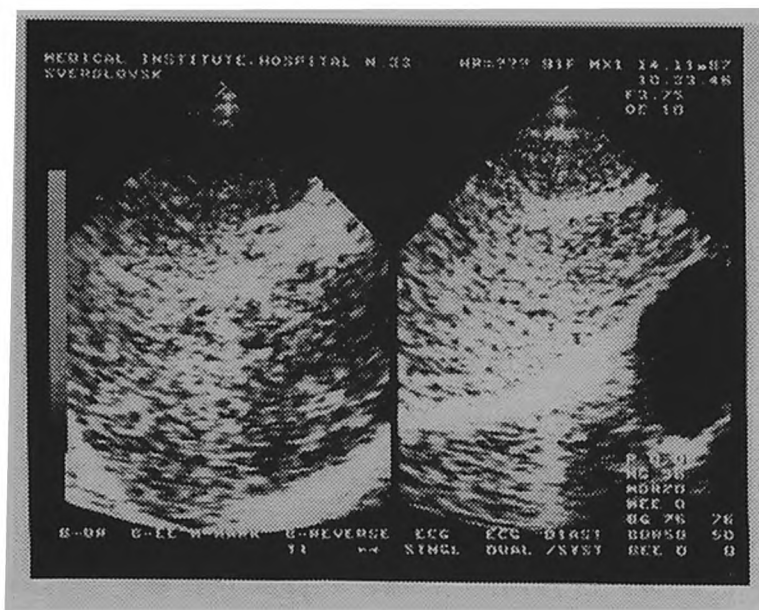


Рис.7.2. Ультразвуковая картина печени больного А.Т.

Регистрируется большое количество разноамплитудных эхосигналов с преобладанием импульсов средней и крупной величины, повышение эхогенности органа

Пониженная супрессорная функция Т-лимфоцитов больных муковисцидозом находит объяснение в длительном антигенном раздражении при персистенции бронхопульмональной инфекции, что приводит (как мы показали выше) к увеличению циркуляции ЦИК в сыворотке крови.

7.2. Роль АФП в поражении печени больных муковисцидозом

Как указывалось выше, такой онкоэмбриональный белок, как АФП участвует в общебиологических реакциях организма. В частности установлено, что данный белок обладает иммунорегуляторными свойствами и способен ускорять процессы репаративной регенерации за счет стимуляции пролиферативных реакций в тканях, в частности в печени (Х.Г.Тишнер, 1978). С данным обстоятельством связано повышение концентрации АФП у больных острыми и хроническими гепатитами (Ruoslahti et al., 1972). Кроме того, отмечены изменения содержания АФП при некоторых наследственных заболеваниях: атаксии-телеангиэктазии, тирозинозе, болезни Дауна, а также при муковисцидозе. Причем данные, полученные у больных с муковисцидозом, противоречивы: сообщалось о повышении уровня АФП (Chandra et al., 1975), но в последующих публикациях указывалось на нормальные и даже низкие концентрации АФП (Wallwork et al., 1975; Knopfle et al., 1976; Brock et al., 1978).

Изучение уровня АФП при муковисцидозе представляет интерес не только как поиск возможного маркера наследственного заболевания, но и в связи с частым вовлечением в патологический процесс печени. С этой целью мы провели изучение концентрации АФП методом РИА в сыворотке крови 21 больного муковисцидозом и у 9 больных контрольной группы с хроническим персистирующим гепатитом. Возраст больных колебался от 4 до 20 лет. Как показали результаты, средняя концентрация АФП в сыворотке крови больных муковисцидозом составила $3,96 \pm 1,5$ нг/мл, что существенно отличалось от контроля - $2,97 \pm 0,95$

нг/мл ($p < 0,05$).

Клинико-биохимические признаки вовлечения в процесс печени из обследованных 21 больных отмечено у 13 пациентов с муковисцидозом, у которых уровень АФП составил $4,19 \pm 1,5$ нг/мл, при этом фиброз печени был у 3 детей (5,3 нг/мл), гепатопатия и явления, аналогичные хроническому гепатиту у 10 больных ($4,28$ нг/мл) (Рис. 7.3.).

Таким образом, характер патологического процесса при муковисцидозе обуславливает более высокий, чем при хроническом гепатите, уровень АФП, который, по-видимому, выполняет иммунорегуляторную функцию. Однако, данный онкофетальный антиген не может быть использован как маркер муковисцидоза или для дифференциальной диагностики неопластических гепатопатий наследственного и приобретенного генеза. Отмеченная нами тенденция к нарастанию уровня АФП в зависимости от тяжести поражения печени, позволяет рекомендовать данный тест в качестве вспомогательного при решении вопроса о форме и степени тяжести заболевания и назначении гепатотропной терапии.

Таким образом, изменения в печени при муковисцидозе встречаются достаточно часто (у 53,6–84,2% больных). Это можно объяснить многообразием патофизиологических механизмов поражения данного экзокринного органа, хотя основным из них является холестааз, обнаружить который с наибольшей степенью надежности позволяет эхолакация. Учитывая разницу в частоте обнаружения гепатопатии посмертно и прижизненно, у лечащего врача должна быть настороженность в плане ранней диагностики гепатопатии, и при самых минимальных признаках этого состояния терапевтический комплекс должен включать гепатотропные средства.

Г Л А В А VIII

К Л И Н И К О - Л А Б О Р А Т О Р Н Ы Е С О П О С Т А В Л Е -
Н И Я У Б О Л Ь Н Ы Х М У К О В И С Ц И Д О З О И

8.1. Результаты изучения степени тяжести муковисцидоза

В историческом плане вскоре после изучения клинической картины тяжелого муковисцидоза у детей раннего возраста внимание исследователей стали привлекать более легкие случаи заболевания как на уровне целостного организма, так и на органном и функциональном уровнях.

Как указывалось выше, в хромосомах больных муковисцидозом обнаружено большое количество мутаций в разных экзонах, что определяет различные изменения в CFTR. При этом установлено, что данные мутации могут проявляться у больных в клиническом плане по-разному и потому было принято делить их на мажорные и минорные. К первым относится в первую очередь наиболее частая F508, а также редкие, например 621+1G>T, 1078delT, G542X и др., а ко вторым R117H, R334W и др. на долю которых в Северо-Западном регионе России приходится около 5% (Baranov et al., 1991). Примечательно и то, что с каждой мутацией была связана сама органная патология, а отсутствие del F508 не обязательно дает легкий фенотип (Tummler et al., 1992). Это находит объяснение в изучении нарушений трансмембранного транспорта. К примеру, при минорных мутациях установлено не полное отсутствие карбохолин-индуцированной интестинальной секреции хлоридов (Veeze et al., 1992). Наличие del F508 сильно коррелирует с недостаточностью поджелудочной железы: до 99% больных с генотипом delF508/delF508 имело недостаточность поджелудочной железы (Durie, 1991; Gaskin et al., 1992). У большинства (87%) больных с тяжелым течением бронхолегочного процесса с бронхоэктазами, хронической инфекцией *Ps.aerug.*, легочным сердцем определялась del

F508 в гомозиготном состоянии (А.В.Богданова с соавт., 1991). Среди взрослых больных только с легочными проявлениями 20% несли мутацию F508, а среди больных со смешанной формой – 50%, из которых 25% были гомозиготами (Т.Е.Гембицкая с соавт., 1991). Генотип больных (наличие или отсутствие *del F508*) влияет и на такие показатели как уровень хлоридов пота, массу тела и рост (Dork et al., 1991; DeSchepper et al., 1992). В качестве иллюстрации данного эффекта мы можем привести сравнительную оценку средней массы тела новорожденных детей, погибших в основном в раннем возрасте – $2989 \pm 100,4$ и живущих в настоящее время – $3422 \pm 59,9$ г. (разница статистически достоверна; $p < 0,001$). По-видимому, в данном случае сказалась различная экспрессия гена муковисцидоза, проявившая себя еще внутриутробно. У больных с наличием *del F508* мы обнаружили более значительное снижение массы тела – на $86 \pm 4,3\%$ по сравнению с больными без мутации – на $91 \pm 8,9\%$ ($p < 0,05$).

У гомозиготных по мутации *del F508* больных негенетические факторы не могут полностью обеспечить воздействие на тяжесть течения заболевания (Santis et al., 1990). И поэтому при ответе на вопрос что больше влияет на площадь прямоугольника – длина или ширина (генетические или иные факторы)?, необходимо вспомнить математический парадокс Фибоначчи.

Согласно комплексной оценке клинико-лабораторных данных, в том числе с учетом шкалы Швахмана-Брасфильда, мы разделили всех 173 больных по степени тяжести. Из них 77 больных (44,5%) оказалось с тяжелым течением болезни, при этом взрослых было 5 пациентов. В этой группе со смешанной формой заболевания был 51 больной, с легочной – 8, с кишечной – 7, с отечно-анемической – 3 и с мекониальным илеусом – 8. Средне тяжелое течение муковисцидоза отмечено у 35-ти (20,2%), из которых было 5 взрослых. По формам муковисцидоза больные распределились следующим образом: со смешанной фор-

мой - 25, с легочной - 6, с кишечной - 4. Легкое течение зарегистрировано у 61-го (35,3%); 12 взрослых пациентов. Распределение по формам в данной группе было иным: со смешанной формой - 25, с легочной - 10, с кишечной - 4 и с абортивной - 22.

Интересно проследить распределение мажорной мутации del F508 в указанных группах больных. Как видно на рис.8.1. частота обнаружения del F508 понижается в зависимости от тяжести клинической картины: среди обследованных данным методом 18-ти тяжелых больных del F508 была обнаружена у 13-ти со смешанной формой; при средней тяжести заболевания было обследовано 23 пациента, среди которых делеция была установлена у 10-ти со смешанной формой; у 36 тестируемых больных с легким течением del F508 выявлена у 8-ми, один из которых был с легочной формой, два с кишечной и 6 со смешанной.

Уже давно было замечено, что потовая проба является не только универсальным диагностическим критерием, а скорее отражает тяжесть процесса (Ф.Г.Дукарский с соавт., 1977). Из 72 детей с легочной и смешанной формами муковисцидоза удовлетворительное состояние было у 22 больных, средне-тяжелое у 33 и у 17 - тяжелое (А.Ф.Неретина с соавт., 1990). У больных с удовлетворительным состоянием хлориды пота равнялись $77,5 \pm 3,2$ ммоль/л, со средне-тяжелым - $119,3 \pm 10,6$ и с тяжелым - $159,2 \pm 5,6$ ммоль/л (В.А.Платонова с соавт., 1988). У больных с выраженной недостаточностью поджелудочной железы уровень хлоридов пота равнялся 103 ± 20 ммоль/л; у больных с сохранной функцией железы - 92 ± 23 ммоль/л (Corkey et al., 1983).

Нам показалось интересным проследить за такой динамикой, не ограничившись только параметрами потовой жидкости, но и расширив поиск с привлечением некоторых тестов, отражающих различные звенья патогенеза муковисцидоза или сопряженных с ними.

Сопоставление концентрации хлоридов пота у больных с летальным

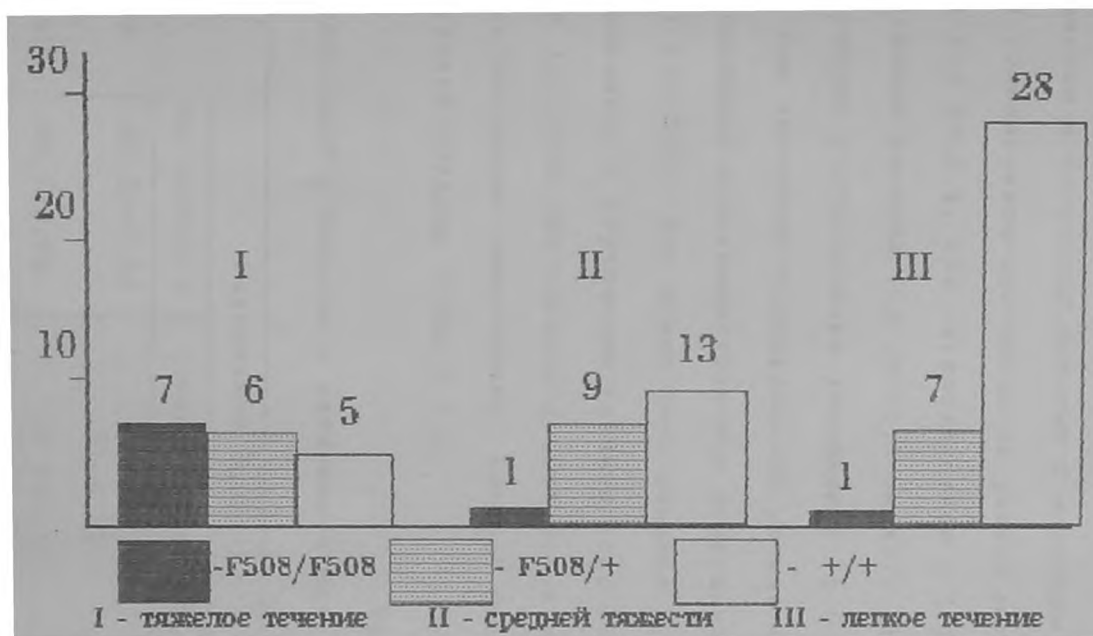


Рис. 8.1. Распределение del F508 в зависимости от выраженности клиники муковисцидоза

исходом ($135,8 \pm 8,6$ ммоль/л) со средним содержанием электролита у больных муковисцидозом ($114,8 \pm 4,4$) показало статистически значимое различие ($p < 0,02$). Средние уровни хлоридов пота имели тенденцию к понижению в зависимости от тяжести состояния: у больных с тяжелым течением болезни – $122 \pm 8,6$, со средне-тяжелым – $86,4 \pm 4,8$ ($p < 0,001$) и с легким – $75,96 \pm 6,7$ ммоль/л. Аналогичная тенденция прослеживается и в группах больных с наличием или отсутствием del F508: при гомозиготном состоянии по данной мутации хлориды пота составили $124,3 \pm 12,4$, при гетерозиготном – $108,1 \pm 8,1$, при отсутствии настоящей делеции – $81,95 \pm 5,3$ ммоль/л (разница с первой и второй группами статистически достоверна: $p < 0,01$ и $< 0,02$ соответственно). При повторных исследованиях уровня хлоридов пота мы отметили уменьшение его концентрации в отдаленных сроках наблюдения ($76,5 \pm 2,8$; $p < 0,001$). Это может быть связано и с элиминацией очень тяжелых больных и с улучшением клинического состояния.

Влияние del F508 нам удалось проследить и на такой показатель, как уровень сатурации гемоглобина, который был хуже у больных с наличием данной мутации (Табл. 8.1.).

Таблица 8.1.

Показатели SaO₂ у больных с наличием и без делеции F508

Группы больных	Содержание SaO ₂ (%)		
	До нагрузки	Пороговая нагрузка	После нагрузки
С del F508 n=16	$95,25 \pm 0,52$	$89,88 \pm 0,75$ P1 < 0,001	$96,06 \pm 0,36$ P1 < 0,001
Без del F508 n=35	$96,2 \pm 0,36$	$92,7 \pm 0,46$ P1 < 0,001 P2 < 0,01	$97,2 \pm 0,44$ P1 < 0,001

P1 – сравнение в пределах одной группы до, во время и после нагрузки.

P2 – сравнение между группами.

Как видно из таблицы 8.1. в сравниваемых группах больных отмечается аналогичная тенденция изменений, однако при наличии del F508 имеет место более глубокое нарушение степени насыщения крови больных кислородом, особенно на уровне субпороговой нагрузки. Следовательно, у этих больных компенсаторные возможности дыхательной системы снижены более значительно.

Наличие del F508 также оказывает влияние на состояние вязкости мокроты: у гомозигот по данной мутации средний показатель вязкости был равен $3,4 \pm 0,45$ мм., у гетерозигот – $5,7 \pm 0,49$ ($p < 0,01$) и у больных без делеции – $8,8 \pm 0,61$ мм. ($p < 0,001$).

Концентрация хлоридов слюны также менялась в сторону понижения в зависимости от степени тяжести: при тяжелом течении – $23,7 \pm 4,2$ ммоль/л, при средне-тяжелом – $16,5 \pm 2,9$ ($p > 0,05$) и при легком – $14,7 \pm 1,6$ ($p = 0,05$). Корреляционный анализ показал прямую связь показателей хлоридов пота и слюны ($r = 0,51$; $p < 0,01$). Аналогично менялись и другие показатели, характеризующие функционирование слюнных желез (Табл. 8.2.).

Таблица 8.2.

Параметры деятельности слюнных желез у больных муковисцидозом в зависимости от степени тяжести

Группы больных	Параметры	
	Скорость саливации (мл/мин)	Вязкость (ед)
Тяжелое течение	$0,17 \pm 0,05$	$4,2 \pm 0,6$ $P2 < 0,01$
Средне-тяжелое	$0,24 \pm 0,08$	$2,5 \pm 0,55$ $P1 < 0,05$
Легкое течение	$0,38 \pm 0,12$	$1,8 \pm 0,35$

P1 – показатель разницы у больных с легким и средне-тяжелым течением

P2 – показатель разницы у больных с легким и тяжелым течением

Результат корреляционного анализа показал сильную связь между скоростью секреции слюны, ее вязкостью и степенью тяжести заболевания ($r=1,0$).

Состояние функции поджелудочной железы можно определить секретин-холецистокининовой пробой, которая позволяет разделить больных с сохранением более 10% экзокринной функции, с сохранением 1-10% и менее 1%. У 79% больных муковисцидозом полностью отсутствовала секреция трипсина; наиболее сохранной была функция у мальчиков младшего возраста (Santini et al., 1985; Davidson et al., 1986; Henker et al., 1987). Аналогичным образом тяжесть состояния больных муковисцидозом, связанная с нарушением функции печени, может отражать исследование дислипидемии (Н.Ю.Каширская, 1991).

Среди 51 больного, обследованного с помощью ультразвукового сканирования, у 21 пациента с легким течением муковисцидоза у 4 выявлены признаки холецистита, у 2-х повышенный эхосигнал поджелудочной железы и у 5-ти признаки хронического гепатита; у 19-ти больных со средне-тяжелым течением холецистит определен у 5-ти, камни желчного пузыря у 2-х, повышение эхогенности поджелудочной железы у 8-ми, хронический гепатит у 11-ти и кисты поджелудочной железы у 3-х; и у 11-ти больных с тяжелым течением холецистит выявлен у 4-х, холелитиаз у одного, повышение плотности поджелудочной железы у 8-ми, хронический гепатит у 7-ми и кисты поджелудочной железы у 2-х больных. Таким образом, при данном обследовании прослеживается тенденция к повышению частоты обнаружения по мере утяжеления процесса таких признаков, как хронический гепатит, холелитиаз, уплотнение поджелудочной железы и наличие в ней кист.

Анализ эхосимптомов в зависимости от возраста больных значительных тенденций не выявил, за исключением частоты обнаружения кист поджелудочной железы, что может быть связано с нарастанием процессов липоматоза у больных старшего возраста (Табл 8.3.).

Таблица 8.3.

Частота эхопризнаков у больных муковисцидозом различного
возраста

Признаки	Возраст					
	1-3 г. n=9	3-5 л. n=11	5-7 л. n=12	7-13 л. n=11	13-15 л. n=4	Взрослые n=4
Холецистит	1	2	1	5	1	1
Холелитиаз	-	-	1	1	1	-
Уплотнение pancreas	7	3	3	4	-	1
Кисты pancreas	3	1	1	-	-	-
Уплотнение печени	4	3	7	5	2	2

И.В.Слободжанкин с соавт. (1987) установили неоднозначность изменений Ig в зависимости от течения муковисцидоза. Так, с утяжелением течения болезни число больных с более высоким содержанием IgA и G увеличивалось и наиболее отчетливо проявлялось при тяжелом течении болезни. У большинства больных отмечалось высокое содержание IgM. С другой стороны какой-либо взаимосвязи таких иммунологических параметров как абсолютное содержание субпопуляций лимфоцитов с продолжительностью болезни и другими клиническими данными установлено не было (Smith et al., 1987).

Анализ таких показателей, как уровни ЦИК и НСТ-теста, показал их градацию в зависимости от степени тяжести. Так, средний уровень ЦИК при тяжелом течении муковисцидоза был равен $140,82 \pm 23,6$ ед., при средне-тяжелом - $63,78 \pm 11,0$ ($p < 0,01$) и при легком - $51,27 \pm 5,1$ ед. ($p < 0,001$). Средние показатели НСТ-теста вели себя соответственно: $26,83 \pm 2,2\%$; $14,18 \pm 1,6$ ($p < 0,001$) и $9,29 \pm 1,07$ ($p < 0,001$ и $p < 0,02$). Сопоставление указанных показателей у больных с и без наличия del F508 показало увеличение ЦИК у обладателей данной мутации $88,3 \pm 9,9$ ед., в группе сравнения - $64,5 \pm 12,1$ ед. ($p < 0,05$); уровень НСТ-теста также был увеличен до 12,8% по сравнению с больными без мута-

ции - 11,9%, однако разница статистически недостоверна. Такая закономерность является отражением происходящих в организме больных муковисцидозом более или менее продолжительных и сильных аддитивных воздействий на иммунокомпетентную систему. Увеличение концентрации ЦИК в крови больных прямо коррелировало с повышением IgM и IgG ($r=0,648$, $p<0,001$ и $r=0,523$, $p<0,02$ соответственно), и также была обнаружена обратная взаимосвязь с пониженным уровнем ТфГТ-лимфоцитов. В то же время влияния степени тяжести заболевания на средние уровни комплемента по уровню СН⁵⁰ отметить не удалось: $42,28\pm 3,1$; $45,65\pm 2,0$ и $42,59\pm 1,4$ ед. По-видимому, комплемент не играет заметной роли в патогенезе муковисцидоза, а скорее выполняет сиюминутные задачи в процессах саногенеза.

Как указывалось выше, одним из результирующих тестов, указывающих на изменения в бронхолегочном аппарате, в частности на нарушение мукоцилиарного клиренса, является сахаринный тест, который существенно замедлялся у больных муковисцидозом по сравнению со здоровыми и больными бронхитом. Попытка проследить состояние диспории секрета с помощью данного метода у больных муковисцидозом в зависимости от тяжести заболевания показала четкие различия. Так, у тяжелых больных среднее время теста составило $36,64\pm 2,1$ мин, что приближается к цифрам, полученным у больных с первичной цилиарной дискинезией (Canciani et al., 1988). При средней тяжести заболевания сахаринный тест оказался равным $21,4\pm 0,65$ ($p<0,001$). Еще более коротким оказалось время у больных с легким течением - $15,8\pm 0,52$ мин, что существенно отличалось не только от группы тяжелых, но и средне-тяжелых больных ($p<0,001$).

Аналогичные результаты получены при анализе исследования вязкости мокроты больных: при тяжелом течении - $3,88\pm 0,33$ мм., при средне-тяжелом - $6,88\pm 0,24$ мм. ($p<0,001$) и при легком - $10,79\pm 0,51$ ($p<0,001$).

Получив такие результаты, мы могли а priori представить себе различия и параметров, характеризующих функциональное состояние кардиореспираторной системы. Анализ показателей пульсоксиметрии подтвердил наши ожидания (Табл. 8.4.).

Таблица 8.4.

Показатели SaO_2 у больных муковисцидозом в зависимости от степени тяжести (%)

Группы больных	Уровень SaO_2		
	До нагрузки	Пороговая нагрузка	После нагрузки
Тяжелое течение	94,2±1,0 P1<0,01	89,9±1,07	95,3±0,7
Средней тяжести	95,9±0,48 P1<0,001	90,88±0,65	96,8±0,36
Легкое течение	94,9±0,39	93,6±0,87 P2<0,001 P3<0,001	97,6±0,17 P3<0,01 P4<0,001

P1 – показатель разницы у больных до и при пороговой нагрузке
P2 – показатель разницы у тяжелых и средне-тяжелых больных
P3 – показатель разницы у тяжелых и легких больных
P4 – показатель разницы у больных при пороговой нагрузке и после

Из таблицы видно, что во всех группах больных сохраняется выявленная нами ранее тенденция к экономизации кислорода при физической нагрузке. Однако это было наиболее выражено при тяжелом и средне-тяжелом течении заболевания. При этом в указанных группах больных на высоте нагрузки сатурация гемоглобина опускалась ниже нормы. На то, что у больных с легким течением механизмы компенсации обеспечивают достаточный баланс кислорода в организме, свидетельствует и более высокий уровень прироста SaO_2 после физической нагрузки. Показатель градиента изменения оксигенации при сравнении исходного уровня и на высоте нагрузки у больных с тяжелым течением заболевания равнялся $-4,3 \pm 0,9$ усл.ед. и существенно не отличался от группы средне-тяжелых больных – $-5,06 \pm 0,63$. Но досто-

верное отличие было получено с группой больных с легким течением ($-3,5 \pm 0,39$ усл. ед.; $p < 0,05$).

Неоспорим тот факт, что нарушения в дыхательной и пищеварительной системах у больных муковисцидозом сказываются на изменениях баланса энергии в организме. Сопряженными с этими нарушениями являются дисфункции деятельности некоторых гормональных систем. Попытка проследить за таковыми показала, что дисбаланс в деятельности щитовидной железы зависит от степени тяжести муковисцидоза: если средний уровень Т3 у больных с тяжелым течением болезни был равен $1,22 \pm 0,04$ нмоль/л, то у больных со средне-тяжелым течением он был равен $1,39 \pm 0,069$ ($p < 0,05$), а у пациентов с легким течением — $1,54 \pm 0,07$ ($p < 0,001$). В зависимости от степени тяжести менялся и уровень Т4: при тяжелом течении — $62,5 \pm 4,0$ нмоль/л, при средне-тяжелом — $82,55 \pm 18,7$ и при легком — $131,75 \pm 7,88$ ($p < 0,001$ и $< 0,05$). Менее значимо менялся средний уровень ТТГ: $12,11 \pm 3,1$, $6,6 \pm 2,14$ и $7,15 \pm 0,64$ мУ/л.

Таким образом, полученный нами ранее вывод о развитии у больных муковисцидозом биохимического гипотиреоза с целью сохранить соответствующий заболеванию энергетический баланс организма, нашел подкрепление при изучении зависимости функционального состояния щитовидной железы от степени тяжести муковисцидоза.

Более того, аналогичным образом ведут себя и другие гормональные регуляторы. Так например, соответственно тяжести состояния муковисцидоза изменялся уровень гормона роста от $2,9 \pm 1,1$ нг/мл при тяжелом течении до $5,6 \pm 1,3$ при средне-тяжелом и до $6,97 \pm 0,5$ нг/мл при легком ($p < 0,01$). Эти уровни хорошо коррелировали с антропометрическими показателями в указанных группах больных.

В соответствующей главе мы указывали на задержку полового развития больных муковисцидозом. И это положение нашло отражение в параметрических показателях: если у больных девочек с тяжелым и

средне-тяжелым течением муковисцидоза средняя концентрация эстрадиола составила $1272,15 \pm 202,8$ нмоль/л, то при легком течении этот уровень был равен $639,17 \pm 74,8$ ($p < 0,05$). Хотя, как указывалось выше, в общей группе больных содержание эстрадиола укладывалась в пределы нормы.

Одним из последних достижений в области эндокринологии явилось установление новой грани функции пролактина как регулятора секреции потовых желез. И если, как нам удалось установить, уровень хлоридов пота меняется в зависимости от тяжести муковисцидоза, то представлялось весьма интересным проследить за таковой же тенденцией со стороны данного гормона. Как показали результаты, наиболее высокий уровень ПЛ оказался у тяжелых больных - $419,9 \pm 14,1$ мУ/мл, чуть меньший - в группе больных со средней тяжестью - $408,5 \pm 18,5$, и существенно более низкий при легком течении - $351,3 \pm 19,7$ (показатель различия p с первой и второй группами больных - $< 0,02$ и $< 0,05$ соответственно).

Таким образом, нам удалось получить доказательство того факта, почему концентрация хлоридов пота меняется в зависимости от степени тяжести муковисцидоза. А все остальные исследования в совокупности позволяют говорить, что при муковисцидозе происходят вторичные универсальные изменения регуляторных систем организма, которые носят приспособительный характер, позволяющий больному в зависимости от гено- и фенотипа обеспечивать определенный уровень адаптации и жизнедеятельности.

8.2. Эволюция муковисцидоза

В главе II мы привели распределение больных по формам заболевания, оговорившись, однако, что так было на момент написания данной работы. И это не случайно, поскольку многолетний опыт наблюдения за больными муковисцидозом убедил нас в относительности

такого деления. Например, у 18 больных в момент постановки им диагноза была клиническая картина респираторной формы, однако через некоторое время (всякий раз это было строго индивидуально) у 9-ти появились признаки поражения пищеварительной системы и значит болезнь трансформировалась в смешанную форму; у других 9-ти в атипичную. Из 11 больных с кишечной формой у 6-ти произошла трансформация в смешанную и у 5-ти в атипичную. И, наконец, у 6-ти больных со смешанной формой при постановке диагноза клиническая картина изменилась в сторону атипичной формы у 5-ти и в кишечную у одного. Таким образом, если из всего количества наблюдаемых 173 больных исключить детей первого года жизни, у которых мы еще не можем ожидать существенного изменения клиники, то трансформация клинических форм муковисцидоза происходит у 28,9% (35 больных).

Следовательно, это привело нас к убеждению об условности деления муковисцидоза на формы. Безусловно, такое деление необходимо для врача для построения терапевтической тактики на ближайшее время, но для определения стратегии лечения на более отдаленный период, зачастую не имеет смысла. К этому напрашивается и другой вывод относительно бесполезности выделения большого количества форм, как например "септикоподобная", "коллаптоидная", "дистрофическая" и т.п. В данном случае практический смысл имеет вычленение синдромов, к тому же часто протекающих непродолжительное время: трудно себе представить, к примеру, постоянное или длительное течение "септикоподобной" формы.

Как указывалось выше, с возрастом клиническая картина муковисцидоза меняется больше в сторону улучшения состояния, сглаживания ряда симптомов. Однако, не следует говорить о кардинальных изменениях клиники, скорее речь идет о смене акцентов. И подтверждением тому явился сравнительный анализ некоторых исследуемых параметров.

Однако прежде всего, мы проследили частоту встречаемости ряда

основных симптомов муковисцидоза в различных возрастных группах больных, которая представлена в табл.8.5.

Таблица 8.5.

Частота клинических симптомов в различных возрастных группах больных муковисцидозом

Симптомы	Возрастные группы					
	До года n=5	1-3 г. n=10	3-7 л. n=29	7-12 л. n=48	12-14 л. n=11	Взрослые n=22
Кашель:						
влажный	3	10	18	17	4	9
сухой	-	-	3	9	3	3
покашливание	1	1	3	3	2	7
Кровохарканье	-	-	-	1	-	4
Деформация грудной клетки	-	5	5	5	2	7
Деформация пальцев	-	3	3	5	3	7
Аппетит:						
хороший	1	8	7	10	1	1
сниженный	-	1	3	2	-	2
Стул:						
жирный	3	10	16	11	4	7
жидкий	3	1	-	1	-	1
запоры	-	-	6	14	2	6
Prolaps recti	1	5	2	3	2	-
Увеличение живота, метеоризм	4	8	8	7	-	2
Боли в животе	-	-	3	13	3	7
Синдром соленого больного	3	9	20	14	1	14
Коллапс	2	-	2	-	-	-

Как следует из табл.8.5.с возрастом происходит уменьшение удельной доли влажного кашля и увеличение кашля сухого и покашливания. Объяснить это можно тем, что с возрастом улучшаются возможности проведения ингаляционной терапии и постурального дренажа, а также волевого управления механикой дыхания. Появление такого осложнения, как гемофтиз является печальной привилегией старшего возраста, что, по-видимому, связано с нарастанием деструктивных изменений в бронхолегочном аппарате. Уменьшение с возрастом частоты жирного стула, метеоризма и выпадения прямой кишки скорее всего свя-

зано с длительным проведением заместительной терапии ферментами. С возрастом у больных муковисцидозом улучшается возможность саморегуляции потребления поваренной соли с пищей. Это, а также повышение компенсаторных возможностей регуляции электролитного обмена приводит к исчезновению с возрастом такого синдрома, как склонность к коллапсу.

Давно установленным является некоторое повышение уровня хлоридов пота с возрастом у здоровых людей. Тем более нам было интересно отметить такой факт, что у наблюдаемых нами больных данной закономерности отметить не удалось, напротив у взрослых больных уровень хлоридов пота оказался существенно ниже средней концентрации во всей группе больных: $84,6 \pm 6,7$ против $114,8 \pm 4,4$ ммоль/л ($p < 0,01$)

При изучении характеристик состава слюны мы получили результаты, свидетельствующие о изменении параметров в зависимости от возраста (Табл. 8.6.). При этом необходимо упомянуть, что все параметры существенно превосходили нормативные значения для каждой возрастной группы.

Таблица 8.6.

Изменение характеристик слюны в зависимости от возраста

Возрастные группы	Характеристики		
	Скорость саливации (мл/мин)	Вязкость (ед.)	Хлориды (ммоль/л)
от 1 до 3 лет	$0,10 \pm 0,04$	$2,00 \pm 0,26$	$14,5 \pm 1,3$
4 - 7 лет	$0,20 \pm 0,03$	$2,65 \pm 0,28$	$15,7 \pm 1,8$
8 - 15 лет	$0,33 \pm 0,02$	$2,87 \pm 0,44$	$17,9 \pm 2,2$

Выше было показано, что некоторые параметры иммунного статуса организма больных муковисцидозом ведут себя неоднозначно. Поэтому мы провели анализ более значимых характеристик в возрастном аспекте. Анализ возрастных изменений местного иммунитета показал одно-

значную тенденцию повышения концентрации иммуноглобулинов А (Табл. 8.7.).

Таблица 8.7.

Концентрация иммуноглобулинов в ротоглоточном секрете у больных муковисцидозом различных возрастных групп (г/л)

Группы обследованных	Концентрация Ig					
	SIgA		IgA		IgG	
	1-3 г.	4-15 л.	1-3 г.	4-15 л.	1-3 г.	4-15 л.
Здоровые	0,241+ 0,025	0,569+ 0,058	0,132+ 0,007	0,164+ 0,018	0,043+ 0,04	0,39+ 0,004
Больные муковисцидозом	0,37+ 0,035*	0,681+ 0,0059*	0,259+ 0,0218*	0,477+ 0,049 *	0,04+ 0,037	0,034+ 0,06

* $p < 0,001$

Таблица 8.8.

Содержание SaO₂ в различных возрастных группах больных муковисцидозом (%)

Показатели SaO ₂	Возрастные группы				
	до 3 лет n=7	3-7 лет n=18	7-13 лет n=23	13-15 лет n=8	Взрослые n=11
До нагрузки	94,1+ 1,07	96,9+ 0,28	95,9+ 0,98	95,6+ 0,71	97,5+ 0,23
Пороговая нагрузка	89,3+ 0,88	92,0+ 1,61	91,8+ 0,76	93,0+ 0,52	94,2+ 0,92
После нагрузки	95,5+ 0,47	97,4+ 0,18	96,8+ 0,42	96,7+ 0,51	98,1+ 0,31
					$p < 0,05$

При этом концентрация IgG не отличалась от нормы. Однако, именно иммуноглобулины класса А играют основную роль местной защиты. Следовательно, возраст больных не оказывает влияния на состояние местной защиты у больных муковисцидозом.

Изучение факторов клеточного и гуморального иммунитета показало тенденцию к повышению во всех возрастных группах по сравнению

с нормой, но не позволило выявить каких-либо специфических сдвигов в группах больных различного возраста (Табл.5.1. и 5.2.).

Сравнение степени сатурации гемоглобина кислородом у больных различных возрастных групп показало однонаправленные сдвиги во всех группах, при этом статистически значимые различия были получены лишь в группах детей раннего возраста и взрослых (Табл.8.8.).

Все выше сказанное свидетельствует об однонаправленных сдвигах в иммунной и других системах больных муковисцидозом не зависимо от возраста. Все это связано с общностью патогенеза заболевания и отражает неспецифическую реакцию организма на бронхопульмональную инфекцию. Поэтому данные показатели необходимо рассматривать у каждого больного в отдельности и в конкретной ситуации, когда возникает потребность определиться в степени тяжести процесса и на основе этого произвести выбор тактики лечения.

Г Л А В А IX

И С Х О Д Ы М У К О В И С Ц И Д О З А И В О П Р О С Ы Д И С -
П А Н С Е Р И З А Ц И И В У С Л О В И Я Х П У Л Ь М О Н О Л О -
Г И Ч Е С К О Г О Ц Е Н Т Р А

9.1. Психосоциальные аспекты. Диспансеризация

При хронических заболеваниях и инвалидности в детстве большое значение имеет третичная профилактика. Примером таковой должна служить помощь детям с муковисцидозом. В этих случаях педиатр несет дополнительную ответственность за обеспечение постоянной поддержки больному ребенку и членам его семьи, подвергающимся воздействию отрицательных социальных, психологических и материальных факторов. В то же время он должен убедить родителей, что ребенок получает всю необходимую ему помощь. Поскольку дети с муковисцидозом часто требуют внимания специалистов и различных дополнительных методов лечения, таких как психо- и трудотерапия, консультации по питанию и другие, педиатр должен играть роль "координатора" и обеспечивать регулярное медицинское обслуживание и лечение интеркуррентных заболеваний. Педиатр должен гарантировать, что помощь, представляемая специалистами и немедицинским обслуживающим персоналом, оказывается с позиции, в соответствии с которой ребенок и семья - единое целое.

В той же мере терапевт несет ответственность перед взрослыми больными, как "вынесшими" свою болезнь с детства, так и "приобретшими" ее в зрелом возрасте.

При диспансерном наблюдении лечащий врач помимо информирования родителей и больных о характере заболевания, назначения терапевтического комплекса должен проводить проверку комплайнса. Комплайнс (compliance) это степень следования рекомендациям врача, выясняемая путем опроса, анкетирования. Проверка комплайнса при муковис-

цидозе имеет особое значение, поскольку показаниями для него являются отсутствие эффективности терапии и возникновение осложнений. В основе недостаточного комплайнса больных лежит неполная информация о сущности болезни и особенностях применяемых препаратов, исчезновение симптомов болезни, возникновение осложнений, частое назначение лекарственных средств и др. Самым важным мероприятием, способствующим комплайнсу, считается достаточная информированность больных и родителей о картине болезни и запланированной терапии, в том числе проводимой в домашних условиях (Parkin et al., 1992).

За более чем 20-летний период работы по выявлению и диспансеризации больных муковисцидозом мы не могли не встретиться с рядом деонтологических проблем, а также необходимостью контроля, обратной связи за правильностью назначенного лечения. Решению этой задачи в полной мере отвечает применение такого метода, как compliance. Для разрешения возникавших в процессе диспансеризации проблем нами была разработана анкета, с помощью которой были опрошены 54 семьи, где по поводу муковисцидоза наблюдался 61 ребенок. Вопросы, содержащиеся в анкете, предполагали выяснение информированности родителей о муковисцидозе, источники информации, реакции семьи на постановку диагноза, в том числе влияние этого факта на перспективу деторождения, отношение к диспансеризации в пульмонологическом центре, а также трудностей и предложений, могущих улучшить качество наблюдения и лечения.

Результаты обработки этих анкет показали, что большинству родителей (33 семьи) известен способ наследования, однако вряд ли это следует признать удовлетворительным, поскольку факт постановки диагноза муковисцидоза явился стрессовой ситуацией для 2/3 родителей; около 1/3 перенесли это спокойно и 1/5 не смогли сформулировать ответ на данный вопрос. Около половины семей (30) испытали удовлетворение от постановки правильного диагноза, но 1/4 вырази-

ли свою реакцию как отрицательную, что врач должен учитывать в плане деонтологических отношений в системе врач – родители больного.

Постановка диагноза и проведение комплекса терапевтических мероприятий осуществляется нами в рамках Екатеринбургского городского пульмонологического центра. Не случайно поэтому большинство родителей (49 семей) получили информацию о муковисцидозе в данном центре. Среди других источников информации названы врачи поликлинической сети (9 семей), медицинская литература (18), другие родители (6) и только родители в 4 семьях получили информацию от специалиста по медицинской генетике. А необходимость в получении такой информации испытывают практически все родители (45 семей). Это нужно еще и потому, что 1/3 пар родителей планирует рождение других детей, причем из этих 17 семей у 9 консультация в пульмонологическом центре повлияла на это решение положительно, а у 6 не оказала влияния. Из 31 семьи отказавшихся от дальнейшего рождения детей у 12 пар родителей консультация повлияла на выбор данного решения. Склоняясь к отказу от рождения, матери думают не только о себе, но и о многочисленных бедах детей, если они вновь родятся больными. На это указывают и другие авторы (Norman et al., 1985; Demay et al., 1986).

В последние годы ситуация с рождением детей начала существенно меняться, благодаря применению методов генной и пренатальной диагностики муковисцидоза у плода. Таковую получили в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института акушерства и гинекологии РАМН (Санкт Петербург) 4 женщины, из которых 2 с муковисцидозом (del F508/N и N/N) и 1 гетерозигот (del F508/-). Три женщины родили здоровых детей, а одна больная (del F508/N) родила больную девочку (del F508/N).

Все родители, имеющие детей больных муковисцидозом, выразили

желание повторно получать консультации в нашем центре, то есть находиться на диспансерном учете у специалиста, причем 44 по собственной инициативе, а 25 по инициативе центра. При этом все родители считают необходимым дополнительное лабораторное обследование.

На вопрос о необходимости издания популярной литературы 4/5 семей ответили положительно, при этом родителей интересуют вопросы этиологии, генетические аспекты, клиническая картина заболевания, поражение других, сопряженных органов и систем, проблемы ранней диагностики, в том числе пренатальной, методы лечения и профилактики осложнений процесса.

И, наконец, мы попытались выяснить трудности, с которыми столкнулись семьи, имеющие больного муковисцидозом и пожелания родителей. В первую очередь это трудности в получении необходимой, достоверной и доступной информации по данному заболеванию, которой пока владеют не все медицинские работники, в виде популярной литературы по указанным вопросам (27 семей). А информация некоторых медицинских изданий чересчур сгущает краски относительно муковисцидоза, что отнюдь не способствует уменьшению получаемого родителями психологического стресса. Затем это потребность в диспансеризации в условиях одного центра, где кроме консультации специалиста можно получить таковую от врачей других специальностей. Далее родители отметили трудности в получении некоторых лекарственных средств, несмотря на бесплатное снабжение медикаментами больных муковисцидозом, а также в получении пособия по инвалидности несмотря на соответствующий приказ МЗ РФ. Нельзя обойти вниманием и такой факт, как трудности в общении и непонимание между родителями и участковыми врачами, что еще раз ставит вопрос о важности деонтологии, особенно, если это касается наследственных заболеваний.

Все это заставило нас пойти на издание в областном диспансере

"Здоровье" популярной лекции-памятки для родителей, где мы попытались ответить на заданные вопросы. При этом необходимо отметить, что такие издания нужно периодически повторять, внося туда самые новые сведения. Тем более, что изучение муковисцидоза быстро прогрессирует, а ассортимент лекарственных средств и физиотерапевтических методов постоянно расширяется и совершенствуется.

Суммируя полученные в результате анкетирования сведения, мы пришли к выводу о том, что для повышения эффективности диспансеризации необходимо создать ассоциацию родителей детей, страдающих муковисцидозом, а также самих больных. Как указывает группа экспертов ВОЗ (1985) ассоциации родителей и больных имеют особо важное значение, поскольку они являются наиболее заинтересованной стороной и хорошо понимают, что это за болезнь и какие проблемы она влечет. Кстати сказать, A. Norman (1985) предлагает выяснить через такие ассоциации мнение самих больных и родителей о моральных проблемах пренатальной диагностики. Эти ассоциации призваны сыграть важнейшую роль в обеспечении взаимопомощи больным, могут помочь в решении проблем при переходе повзрослевших больных под наблюдение терапевтов (А.В. Орлов с соавт., 1992; Dietzsch, 1988). Кроме того, они могут воздействовать на различные организации, стимулируя их оказывать поддержку в помощи детям.

На собраниях ассоциации мы стремились представить исчерпывающую информацию. С этой целью привлекались специалисты других отраслей медицины: генетик, стоматолог, терапевт, гинеколог, знакомые с проблематикой муковисцидоза. Развитие кооперации этих специалистов позволяет в единой категориальной системе описать как особенности муковисцидоза эволюцию в онтогенезе, так и пути повышения эффективности диспансеризации.

В дальнейшем созданная нами ассоциация приобрела большую самостоятельность путем создания общественной некоммерческой органи-

зации "Фонд муковисцидоза" в качестве юридического лица. Это позволило нам решить ряд новых вопросов. В частности удалось установить тесные контакты с аналогичными организациями в Германии, что дало возможность обмениваться практическим опытом лечения больных, получить от наших коллег помощь в виде жизненно необходимых медикаментов и видеофильмов о лечении муковисцидоза. Кроме того, наша организация вступила в члены международной организации International Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association [I.C.F.(M).A.], что позволило нам получать информацию об акциях ICF(M)A и о самом заболевании.

Таким образом, нам удалось достичь достаточной степени комплеенса при проведении практической работы по лечению больных муковисцидозом.

До настоящего времени далеко не везде удается обеспечить непрерывное наблюдение и диспансеризацию больных от детского возраста до взрослого. Большинство исследователей считают, что такое ведение больных муковисцидозом должно осуществляться в специализированных центрах (Gerritsen et al., 1990). Весь опыт работы позволяет нам присоединиться к данному мнению. Мы считаем, что лечение больных муковисцидозом должно проводиться каким-либо одним специализированным центром. Так сложилось, и это не случайно, в силу важности поражения бронхолегочного аппарата, что лечение больных муковисцидозом взяли на себя пульмонологические центры. Однако, учитывая клинический полиморфизм муковисцидоза, данная работа должна проводиться в единой категориальной системе на коллегиальной основе. Кроме того, учитывая наследственный характер муковисцидоза проведение диспансеризации невозможно себе представить без привлечения медицинского генетика.

Наш многолетний опыт работы с больными муковисцидозом позволяет предложить дифференцированную схему диспансерного наблюдения.

Во-первых, в полной мере должен быть использован накопленный опыт этапного лечения больных многими заболеваниями. Причем лучшей организационной формой является пульмонологический центр. Данными этапами являются поликлиника, пульмонологический стационар, специализированный санаторий, в котором по мнению Б.Я.Резника (1989) необходимо создание специальных групп для больных муковисцидозом, а также медико-генетический центр. Во-вторых, кроме терапевтов круг специалистов, осуществляющих лечение больных муковисцидозом, должен быть расширен за счет гастроэнтеролога, стоматолога, гинеколога, эндокринолога.

При проведении дифференцированной диспансеризации необходим учет двух обстоятельств: форма заболевания и степень тяжести. Что касается форм, то по нашему мнению этот фактор влияет на дифференциацию лечения в меньшей мере. К примеру, мекониальный илеус или отечно-анемическая форма резко ограничены возрастом и потому, когда у этих больных встанет вопрос о стратегии диспансерного наблюдения, произойдет трансформация формы. Данное исследование подводит нас к выводу об условности деления муковисцидоза на формы. Следовательно, идеология диспансерного наблюдения должна зиждется на степени тяжести. Тем более, что как правило, abortивная форма муковисцидоза имеет легкое течение. Другое дело, что в лечении должны быть смещены акценты в зависимости от преобладания и степени тяжести респираторного или кишечного синдрома.

Учитывая прогрессивное течение муковисцидоза, необходимо постоянно решать практический вопрос о предпочтении домашнего или стационарного лечения. Для этого мы попытались сформулировать показания к домашнему, стационарному и санаторному лечению. При этом мы стремимся к оптимальной организации домашнего лечения, не только потому, что больные муковисцидозом в силу особенностей болезни довольно часто нуждаются в госпитализации и отрыве от привычных ус-

ловий жизни и обучения, но и в силу опасности перекрестной суперинфекции как для самих больных, так и остальных пациентов отделения. Кроме того, амбулаторное лечение имеет финансовые преимущества.

Лечению на дому подлежат больные со следующими состояниями:

- острые респираторные вирусные инфекции;
- легкое и средне-тяжелое течение заболевания;
- обострение по типу бронхита без выраженной дыхательной недостаточности;
- отсутствие выраженного токсикоза;
- при эффективности антибактериальной, муколитической и ферментной терапии.

При этом организация дневных стационаров является весьма хорошей и удобной формой медицинского обслуживания больных муковисцидозом.

Госпитализации подлежат больные с:

- тяжелым общим состоянием;
- выраженным токсикозом и лихорадкой;
- выраженной дыхательной недостаточностью;
- обострением по пневмоническому типу;
- с наличием осложнений (пневмоторакс, кровохарканье, эквивалент меконияльного илеуса и т.п.);
- выраженными нарушениями сердечной деятельности;
- неэффективностью антибактериальной, энзимной и муколитической терапии на дому.

Необходимо оговориться, что у детей раннего возраста показания для госпитализации могут быть расширены.

Повторяя тезис об опасности суперинфицирования при госпитальном лечении, мы придерживаемся установки на раннюю выписку из стационара не до полного выздоровления, если о таком можно говорить. А су-

ществование сети отделений реабилитации помогает проводить лечение в продолжение госпитального.

Показаниями для санаторного лечения являются отсутствие обострения у больных с легким и средне-тяжелым течением заболевания или минимальная активность патологического процесса при тяжелом.

Вся проделанная нами работа позволила разработать систему диспансерного наблюдения за больными с муковисцидозом (Табл.9.1). При этом необходимо добавить, что анализы пота и слюны после установления диагноза муковисцидоза мы рекомендуем проводить не чаще одного раза в год. По показаниям больным необходимы консультации гинеколога, эндокринолога. Организация такого наблюдения и лечения, использование всех доступных современных средств диагностики и терапии позволяет добиться стабилизации патологического процесса или даже улучшения состояния, о чем речь пойдет ниже. Критериями эффективности диспансерных мероприятий являются частота бронхолегочных обострений, состояние питания, легочных функций, тяжесть и характер поражения органов желудочно-кишечного тракта.

Больных муковисцидозом с учета не снимают даже при самом благоприятном течении болезни: наблюдение врачами детской поликлиники продолжают до 15-летнего возраста после чего мы передаем больных под наблюдение терапевтического пульмонологического центра, сохраняя, однако, свой контроль. При дальнейшей диспансеризации соблюдаются те же терапевтические принципы ведения больных муковисцидозом. Поэтому мы пришли к выводу о том, что больные муковисцидозом независимо от возраста должны получать консультативную помощь в рамках одного специализированного центра по лечению муковисцидоза.

9.2. Прогноз и исходы заболевания у больных муковисцидозом

Как уже отмечалось, параллельно с достижениями в понимании ме-

Таблица 9.1.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ВЕДУЩИЙ СИНДРОМ	ЧАСТОТА ОСМОТРА СПЕЦИАЛИСТОВ			ОБЪЕКТЫ ОСОБОГО ВНИМАНИЯ	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ		ОСНОВНЫЕ ПУТИ ОЗДОРОВЛЕНИЯ
	Пульмонолог	Гастроэнтеролог	Стоматолог		В центре	В поликлинике	
ТЯЖЕЛАЯ Легочный	1 раз в мес	По показаниям	2 раза в год	Антропометрия Система пищеварения ЛОР-органы Сердечно-сосудистая система Зубо-челюстная система Суставной аппарат Половое развитие	Рентгенография по показаниям Функциональные методы (ФВД, SaO ₂ , КИГ) 1 раз в 3 мес АИП 1 раз в 6 мес Бактериология мокроты 1 раз в 6 мес Иммунограмма (ЦИК) 2 раза в год	Анализ крови и мочи, сахаринный тест, СРП 2 раза в год Сахар крови 1 раз в год	Постоянная или интермиттирующая антибактериальная, муколитическая терапия Витамины Физиотерапия Антагонисты кальция Бронходилататоры
Кишечный	2 раза в год	1 раз в мес	2 раза в год	Антропометрия Респираторная система Зубо-челюстная система Суставной аппарат Половое развитие	USI брюшной полости 2 раза в год Гепатограмма 1 раз в год Проба с d-ксилозой 1 раз в год Кал на дисбактериоз 1 раз в год Иммунограмма 2 раза в год	Анализ крови и мочи 2 раза в год Копроцитограмма 1 раз в 3 мес Рентгенпленочный тест 1-2	Диета Постоянная или интермиттирующая ферментотерапия Препараты урзодегидрохолевой кислоты Витамины

Продолжение таблицы 9.1.

СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ							
Легочный	1 раз в 3 мес	По пока- заниям	2 раза в год	Антропометрия Система пище- варения Зубо-челюст- ная система Суставной ап- парат Половое раз- витие	Функциональные ме- тоды 1 раз в 6 мес Рентгенография 1 раз в 1-2 года Иммунограмма 1 раз в год	Те же, что при тяжелом течении	Интермиттирую- щая антибакте- риальная и му- колитическая терапия Физиотерапия Витамины Бронходилата- торы
Кишечный	1 раз в 6-12 мес	1 раз в 3 мес	2 раза в год	Те же, что при тяжелом течении	USI брюшной поло- сти 1 раз в год Кал на дисбактери- оз 1 раз в год Проба с d-ксилозой 1 раз в год Иммунограмма 1 раз в год	То же, что при тяжелом течении	диета Интермиттирую- щая ферменто- терапия Препараты ур- зодегидрохоле- вой кислоты Витамины
ЛЕГКОЕ							
Легочный	1 раз в 6 мес	По пока- заниям	2 раза в год	Те же, что при тяжелом течении	Функциональные ме- тоды 1 раз в 6-12 мес Рентгенография по показаниям Иммунограмма 1 раз в год	Те же, что при тяжелом течении	Антибактери- альная терапия при ОРВИ и обострениях 2-3 курса му- колитических средств в год Витамины
Кишечный	По пока- заниям	1 раз 6- 12 мес	2 раза в год	Те же, что при тяжелом течении	Те же, что при средне-тяжелом те- чении	Те же, что при тяжелом течении	Ферментотера- пия при обост- рении 1-2 курса геп- атотропных средств Витамины

ханизма развития муковисцидоза и разработкой на этой основе эффективной системы лечения и диспансеризации отмечаются успехи в исходах данного страдания. Мы привыкаем к мысли, что гипотеза о муковисцидозе как летальном и даже сублетальном заболевании не всегда, по-видимому, справедлива. К этому приходят все исследователи, посвятившие изучению муковисцидоза достаточно продолжительное время. Частичным механизмом компенсации, улучшающим состояние больных детей не только с муковисцидозом, но и другими хроническими легочными заболеваниями, является онтогенез легких: процессам деструкции противостоит увеличение доли эластических, более упругих волокон по сравнению с коллагеновыми, нарастанию бронхиальной деструкции противодействует возрастное увеличение диаметра бронхов, а нарастание пневмофиброза ограничивается увеличением массы паренхимы легкого до 7-8 лет главным образом вследствие дифференцировки, нарастания числа бронхиол, а в более старшем возрасте за счет увеличения их размеров (С.В.Рачинский с соавт.; 1989).

Худшими в прогностическом отношении являются по нашим наблюдениям следующие: раннее начало (в первое полугодие жизни), непрерывно рецидивирующее течение, наличие в легких распространенных фиброзных, пневмосклеротических изменений к началу лечения, раннее изменение пальцев по типу "часовых стекол" и "барабанных палочек", похудание несмотря на проведение активной ферментной заместительной терапии, хроническая колонизация синегнойной палочки. В таблице 9.2. представлено начало клинических симптомов муковисцидоза в сравниваемых группах больных: умерших и живущих в настоящее время.

Причинами смерти, как правило, являются прогрессирующая дыхательная и сердечная недостаточность, дистрофия, истощение, меконимальная непроходимость и перитонит.

И напротив, оптимистическими признаками мы считаем позднее на-

Таблица 9.2.

Возраст начала клинических проявлений у больных муковисцидозом.

Группы больных	Кол-во больных	Возраст к началу появления симптомов		
		До 6 мес	6-12 мес	Старше года
Живущие	107	31	27	49
Умершие	48	42	5	1

чало (старше 3 лет и более), отсутствие распространенного фиброза легких, изолированный кишечный синдром, возможность достижения ремиссии бронхолегочного процесса без интенсификации терапевтических мероприятий, снижение уровня хлоридов пота и слюны в динамике.

В таких случаях мы непременно столкнемся с неопределенностью в вопросе о том, правомерной ли была постановка диагноза муковисцидоза. Однако, если принять в расчет диагностические критерии *di Sant'Agnese* на момент постановки диагноза, никаких неясностей не возникало: клиническая картина и положительный потовый тест неизбежно приводит врача к такому диагнозу. Сомнения возникают тогда, когда достаточно быстро происходит нормализация клиники или наступает длительная ремиссия. Первоначальный оптимизм, связанный с внедрением генной диагностики муковисцидоза быстро рассеялся, поскольку количество обнаруживаемых новых мутаций неуклонно растет (О.В.Евграфов с соавт., 1991). Наличие *del F508* в гомозиготном состоянии и гетерозиготном при наличии клинических признаков у пробанда является абсолютным доказательством муковисцидоза; при отсутствии *del F508* вероятность муковисцидоза составляет менее 50% и вопрос о сохранении диагноза должен решаться врачом по совокупности многих данных (В.С.Баранов с соавт., 1991).

Пока трудно сделать вывод, в каких случаях может идти речь о клиническом выздоровлении и может ли вообще об этом идти речь. Однако, в своей практике мы столкнулись со случаями длительной

многолетней ремиссии (даже при наличии del F508 в гетерозиготном состоянии), что выражалось в отсутствии признаков обострения легочного или кишечного процессов при наличии 2-3 острых респираторных вирусных инфекций в год, что мы отнюдь не связывали с основным заболеванием. Здесь уместно еще раз повторить мысль о наличии различных генетических вариантов изменений в CFTR при муковисцидозе.

Суммируя клинические наблюдения с данными, полученными от медицинских учреждений и родителей, С.В.Рачинский с соавт. (1987) выделили три варианта течения заболевания: улучшение, стабилизация и прогрессирование. Эти варианты, естественно, в значительной степени условны. Критерием улучшения считалось смягчение клинических симптомов заболевания и урежение частоты обострений при хорошем физическом развитии и стабильной рентгенологической картине органов грудной клетки.

Под стабилизацией понималось отсутствие прогрессирования изменений в бронхолегочной системе при сохранении тех клинических проявлений, которые оставались у больного после проведения курса лечения в клинике.

Прогрессирование выражалось в нарастании клинико-рентгенологических симптомов в процессе наблюдения, учащении эпизодов активации воспаления и обострений, значительном отставании в физическом развитии.

М.А.Фадеева с соавт. (1988) отметили улучшение состояния у 41,4% больных, стабилизацию процесса у 38%. По данным В.А.Платоновой с соавт. (1988) хорошие (улучшение) и удовлетворительные (стабилизация) результаты получены у 37 из 54 больных. За 5 лет наблюдения J.Katz et al. (1986) у 2/3 больных наблюдали стабилизацию процесса или улучшение. В большей степени это касалось больных, имевших начальные проявления в виде кишечного синдрома. В последующем за

этим 5-летие произошло дальнейшее улучшение клинического состояния больных.

Эволюцию клинико-рентгенологических изменений в бронхолегочной системе при муковисцидозе схематично можно представить следующим образом. При латентной или нулевой стадии болезнь переходит в I стадию рецидивирующего бронхита, с непостоянными функциональными изменениями, которая может у ряда больных продолжаться до 10 лет. Хронический бронхит является при муковисцидозе основой последующих бронхолегочных поражений и представляет II стадию заболевания. Больной испытывает периодические приступы кашля с отделением слизисто-гнойной мокроты, умеренную одышку, усиливающуюся при нагрузке с влажными, нередко трескучими хрипами на фоне жесткого дыхания. Длительность этой стадии от 1 года до 15 лет.

Стадия диффузного пневмофиброза (III стадия) с зонами ограниченного пневмосклероза, бронхоэктазами, кистами и выраженной дыхательной недостаточностью нередко сочетается с сердечной недостаточностью по правожелудочковому типу. Длительность этой стадии обычно 3-5 лет. Наконец, IV стадия, терминальная, когда на фоне указанных бронхолегочных изменений развивается тяжелая кардиореспираторная недостаточность. Протекает в течение нескольких месяцев. Нетрудно подсчитать, что продолжительность жизни больных от начала клинических проявлений муковисцидоза может составлять 30 лет.

Оценку проводимой работы по лечению и диспансеризации можно провести по катанестическому анализу вариантов течения заболевания, который мы сделали у 97 больных (исключая случаи летальности на первом году жизни, когда клиническая манифестация протекала стремительно). Выявление не менее трех показателей (рентгенологическая картина, ФВД, дыхательная недостаточность, дефицит массы тела, стеаторея, prolaps recti и др.) с положительной дина-

микой расценивалось нами как хороший результат лечения. В тех случаях, когда перечисленные показатели не изменялись или изменялись в положительную сторону не более двух показателей, результаты лечения расценивались как удовлетворительные (стабилизация патологического процесса). Отрицательная динамика хотя бы одного из отмеченных показателей трактовалась как неудовлетворительный результат (прогрессирование).

Как видно из таблицы 9.3., у большинства длительное время наблюдавшихся больных (73,1%) удалось добиться благоприятного течения

Таблица 9.3.

Варианты течения муковисцидоза

Варианты	Количество больных	
	абс.	%
Улучшение	33	34
Стабилизация	38	39,1
Прогрессирование	26	26,9
Всего	97	100

заболевания. У больных со стабилизацией процесса при сохранении физикальных изменений в легких сохранялся кашель, преимущественно сухой, периодически, не чаще одного раза в год, наблюдалась активация воспалительных изменений в основном по бронхитическому типу или ухудшение характера стула. Однако с годами проявления гнойной интоксикации, дыхательной недостаточности не нарастали; мы не наблюдали присоединения осложнений, увеличения структурных изменений в легких. В этой группе у части больных отмечено уменьшение содержания хлоридов в поте, при этом у 6 из них концентрация хлора нормализовалась. У остальных уровень хлоридов остался без изменений.

У 33 больных нами отмечено улучшение, то есть мы наблюдали положительную динамику, что выражалось в ликвидации активности вос-

палительного процесса, стихании кашля, уменьшении или прекращении отделения мокроты. Обострений заболевания не регистрировалось на протяжении 2-3 лет. Характерно, что в этой группе больных лишь у 3-х содержание хлоридов пота оставалось на исходном уровне; у остальных оно понизилось (у 12 до нормальных или пограничных цифр). Однако следует иметь ввиду и индивидуальные колебания хлоридов пота у больных муковисцидозом, так у части пациентов с хроническим бронхолегочным процессом, выделением микрофлоры из респираторного тракта в течение года отмечалось колебание этого параметра от 40 до 60 ммоль/л (Helwich et al., 1986).

Полученные данные показали возможность использования потового теста не только в качестве критерия оценки степени тяжести муковисцидоза, но и для прогнозирования эволюции патологического процесса. Улучшение клинических проявлений и тенденция к нормализации уровней хлоридов пота можно расценивать и как констатацию перехода типичных форм муковисцидоза в стертую, abortивную.

Не случайно, поэтому, в последние годы мы все чаще передаем пациентов под наблюдение врачей терапевтов и тем самым способствуем разрушению одного из мифов и терапевтического нигилизма в отношении муковисцидоза. Таким образом, в результате накопления большого опыта первоначальный пессимизм начал спадать, однако необходимо прилагать все усилия, чтобы эта тенденция продолжалась.

О Б С У Ж Д Е Н И Е П О Л У Ч Е Н Н Ы Х Р Е З У Л Ь Т А Т О В

Прогресс медицины повлек за собой не только решение многих вопросов распознавания, лечения многочисленных заболеваний, но и привел к тому, что в середине XX века, когда клиническая медицина, и педиатрия в частности, казалось бы завершили список нозологических форм болезней, вдруг заявляется о появлении нового достаточно распространенного, генетически детерминированного заболевания. Более того, сразу после этого технический прогресс обеспечил новые условия изучения и проблема муковисцидоза оказалась сильно продвинутой в клиническом, патогенетическом, генетическом и других отношениях. С другой стороны, первоначальный пессимизм в отношении данного заболевания сохраняется и в настоящее время, несмотря на накопление все большего опыта диагностики и лечения муковисцидоза.

Муковисцидоз – полиморфное и гетерогенное по клинике (выраженности, степени тяжести и др.) генетическое заболевание, то есть дефект предопределен еще до рождения ребенка. Однако нам удалось установить, что далеко не у всех заболевание начиналось с рождения, у многих больных клиническая картина претерпела определенную эволюцию в виде трансформации клинических форм болезни, изменения степени тяжести. Следовательно, по-видимому генетические факторы не являются абсолютно довлеющими. На основании этих рассуждений можно построить гипотетическую формулу, иллюстрирующую соотношение генетических и экологических факторов:

$F_m = (N_m \dots + S_m \dots) - (N \dots + S \dots)$, где F_m – фенотип по признаку муковисцидоза; $N_m \dots$ – наследственные факторы муковисцидоза; $S_m \dots$ – средовые неблагоприятные факторы (диета, пневмония, инфекция и т.д.); $N \dots$ – наследственные благоприятные факторы; $S \dots$ – средовые благоприятные факторы (диета, лечение, диспансеризация и т.д.).

Из данной модели следует, что если $(N_m \dots + S_m \dots) > (N \dots + S \dots)$,

то проявление заболевания налицо, а если в данном уравнении поставить знак = или <, то больные будут фенотипически если и не здоровы, то по крайней мере иметь легкое течение заболевания. Этой формулой, кстати, можно объяснить и клинический полиморфизм муковисцидоза. С практической точки зрения для врача важно решать вопросы уменьшения факторов См и усиления факторов С. А в настоящее время появилась стратегическая возможность уменьшить давление фактора Nm за счет молекулярно-генетических методов и пренатальной диагностики. Пока трудно сделать вывод, в каких случаях может идти речь о клиническом выздоровлении и может ли вообще об этом идти речь.

В современных условиях параллельно с достижениями в понимании патогенетических механизмов муковисцидоза отмечаются успехи в области распознавания болезни и ее лечения. Прежде всего в новом свете предстает клиника поражения казалось бы хорошо изученных органов и систем, но также открываются все новые клинические грани муковисцидоза. Такой патоморфоз клиники можно объяснить изменением возрастной структуры. С одной стороны наиболее тяжелые больные с классической картиной болезни, скорее всего имеющие в генотипе мажорные мутации, погибают в раннем возрасте (преимущественно на первом году жизни). С другой – увеличение продолжительности жизни больных обусловило полиморфизм клиники.

Как нам удалось установить, с возрастом обострение бронхолегочного процесса при муковисцидозе все чаще протекает по бронхитическому типу, что связано не столько с иммунологическими или иными сдвигами, которые не отличаются во всех возрастных группах, сколько, по-видимому, со степенью зрелости интерстициальной ткани легкого. Отличием респираторного синдрома при легочной форме от такового при смешанной является только повышенная частота повторных пневмонических вспышек. Характер бронхопульмональной инфек-

ции у больных муковисцидозом заключается в преобладании *Ps.aeruginosa* и *Staph.aureus*, что не отличается от данных других авторов. Постоянное или длительное персистирование бактериальной инфекции не может не вызвать ответ со стороны иммунной системы. Так регистрируются сдвиги гуморального и клеточного иммунитета, однако эти изменения носят неспецифический характер и являются отражением общебиологической реакции организма на проникновение чужеродной генетической информации. Параллельно этим сдвигам происходят изменения многих регуляторных систем. В частности, нам удалось отметить происходящую в организме экономизацию кислорода. Сопоставляя эти данные с результатами, полученными при исследовании эндокринной системы, мы приходим к выводу о том, что организм больных муковисцидозом переходит на более низкий энергетический уровень. Несомненно, что эти изменения носят вторичный адаптивный характер, страхуя ткани и клетки организма от чрезмерного для него уровня метаболизма. В результате становятся понятными многие клинические проявления муковисцидоза.

Важно подчеркнуть, что большинство исследованных нами параметров коррелировало со степенью тяжести заболевания. В первую очередь четко прослеживается зависимость тяжести муковисцидоза с наличием или отсутствием *del F508* в генотипе больных. Соответственно степени тяжести изменялись показатели мукоцилиарного клиренса, функция внешнего дыхания и другие тесты. В связи с этим можно утверждать, что такие показатели как PFM, SaO_2 , КИГ, сахариновый тест являются надежными, простыми, но эффективными тестами контроля за состоянием больных муковисцидозом.

Рентгенобронхологические признаки, полученные нами у больных муковисцидозом, не имеют специфических черт, часто не совпадают с физикальными данными и потому должны рассматриваться в диагностическом контексте лишь в совокупности с другими клиническими и па-

раклиническими параметрами. При этом следует заметить, что со временем происходит эволюция рентгенологических изменений в легких как в положительную, так и в отрицательную сторону.

Отражением кардинального изменения функционирования апикальной мембраны респираторного эпителия является частота поражения ЛОР-органов (67,3%), причем с возрастом происходит нарастание частоты хронического синюита и полипоза носа.

Вся система пищеварительных желез представляет собой целостное анатомическое и функциональное единство и потому нарушения в любом ее звене прямо или косвенно влияют друг на друга. Обнаруженные нарушения в функциональной деятельности слюнных желез при муковисцидозе, зависящие от степени тяжести болезни показали начальный этап нарушений на пути переваривания и утилизации пищевых веществ. Изменения электролитного состава смешанной слюны является причиной значительного нарушения твердых тканей полости рта. В ходе исследования функции слюнных желез нам удалось выявить изменения морфо-оптических свойств слюны, что можно считать суммарным выражением нарушения секреции различных веществ glandулоцитами. Как оказалось данный метод может выполнять задачи диагностического теста муковисцидоза. Аналогичную задачу может решать определение агрегационных свойств тромбоцитов в ответ на дилуцию физиологическим раствором.

Поражение печени – частое проявление муковисцидоза (у 53,6–84,2% больных), однако оно не оказывает существенного влияния на прогноз жизни или заболевания. Общепринятые маркеры поражения печени, такие как стандартная гепатограмма, уровень ферментов в крови, не могут считаться диагностически значимыми при муковисцидозе. Значительно большие возможности в этом плане предоставляют определение сывороточного АФП и ультразвуковое сканирование. При этом предоставляется возможность диагностики холепатий и холелитиаза.

Как нам удалось установить, причиной такого довольно частого синдрома, как артропатия, (у 11,82% больных) является сгущение периневральной жидкости, что ставит данный синдром в ряд с основными проявлениями муковисцидоза и позволяет более широко трактовать как клинику, так и патофизиологию этого заболевания.

Изучение клинической картины муковисцидоза у взрослых и подростков показало, что с возрастом происходит сглаживание манифестации болезни, при этом возрастает количество редких проявлений заболевания и осложнений. Нам удалось зарегистрировать симптомы, свойственные только подросткам и взрослым. В основном это касается репродуктивной системы: задержка полового развития, бесплодие, хронический простатит. Весьма важным, на наш взгляд, является постулирование того положения, что симптомы муковисцидоза взрослых складываются не только из случаев происходящих из раннего детского возраста, но также возможно начало клинических проявлений в гораздо более позднем возрасте. Скорее всего это зависит от наличия в генотипе недифференцированных минорных мутаций. Так или иначе, для интерниста необходимо знание этого факта. По крайней мере это должно значительно расширить круг диагностического поиска муковисцидоза.

До настоящего времени предлагалось несколько вариантов классификации муковисцидоза, что, по-видимому, было связано с недостатком наших знаний, и потому данные классификации при всех своих достоинствах не были лишены недостатков. К примеру, классификация предложенная Н.И.Капрановым (1986) отражает в основном пульмонологические аспекты. Учитывая данные литературы и собственный опыт мы разработали вариант классификации, который не претендуя на особую оригинальность, служит опорой в нашей практической деятельности (Табл.10.1.).

Таблица 10.1.

РАБОЧАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ МУКОВИСЦИДОЗА

ТИП ФОРМА	ФАЗА И АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССА	ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЯ			СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ	ВАРИАНТ ТЕЧЕНИЯ	ОСЛОЖНЕНИЯ
		Бронхолегоч- ных	Гастроинтести- нальных	Прочих			
Типичный: Мекониальный илеус Легочная Кишечная Диссоциирован- ный: Смешанная Отечно- анемическая Атипичный: Abortивная	Обострение Ремиссия Активность: малая средняя	Бронхит Пневмония Пневмосклероз Эмфизема Ателектаз Кистоз легкого	Поражение пе- чени (хрони- ческий гепа- тит, цирроз, холецистит) Энтероколит Экзокринная недостаточ- ность поджелу- дочной железы Сиалоз	Синусит Полипоз носа Дистрофия Артропатия Простатит	Легкая Средней тяжести Тяжелая	Прогрес- сирование Стабили- зация Улучше- ние	Легочные: Абсцессы Пневно- и пио- пневмоторакс Кровохарканье Внелегочные: Легочное сердце Эквиваленты мекониального илеуса Нефропатия Гипотиреоз Сахарный диабет Язвенная болезнь Эзофагит Холелитиаз Портальная гипертензия Амилоидоз Задержка поло- вого развития Бесплодие Мастит Кератит

данная работа целиком посвящена медицинской проблеме, однако чтобы внести терминологическую ясность необходимо провести небольшой лингвистический анализ, памятуя известное правило Витгенштейна: "То, что вообще может быть сказано, должно быть сказано ясно. Об остальном следует молчать". Дело касается того, что в некоторых литературных источниках используются такие термины как abortивная, стертая или латентная форма муковисцидоза. Итак, словари (С.И.Ожегов, 1972; Энциклопедический словарь клинических терминов, 1982; Латинско-русский словарь, 1976) практически однозначно трактуют эти определения: латентный (*latens, latentis*) – скрытый; abortивный (*abortivus*) – не достигший полного развития (например, abortивная форма болезни); стертый – исчезнувший от каких-либо внешних причин.

Таким образом, филологический анализ показывает, что если эти термины и не полностью тождественны, то по крайней мере весьма близки. Это дает нам основание остановиться на одном определении – abortивный и тем самым устранить терминологическую путаницу, а также дать однозначную клиническую трактовку этой формы муковисцидоза.

Следует еще раз оговориться, что типы муковисцидоза не есть что-то застывшее (это полностью относится и к клиническим формам), а с течением времени могут трансформироваться друг в друга. Параллельно клинической трансформации у части больных происходит изменение концентрации электролитов пота. Нам удалось подтвердить феномен влияния гормона пролактина на функцию потовых желез и продолжить данное исследование, установив корреляцию между концентрацией хлоридов пота ПЛ и степенью тяжести муковисцидоза. Это открывает новую грань в регуляции деятельности экзокринных желез. Таким образом, наряду с решением задач диагностики потовая проба дает возможность судить о степени тяжести патологического процесса и его

направленности.

Определенное диагностическое и прогностическое значение может иметь и исследование такого легкоконтролируемого генетического маркера, как антигены гистосовместимости системы HLA.

Критериями abortивной формы муковисцидоза мы считаем: 1) позднее начало и легкое течение болезни; 2) замаскированное течение (холецистит, простатит, бронхиальная астма и др.); 3) изолированное поражение отдельных органов (например, выпадение прямой кишки, сиалоз и др.); 4) отсутствие прогрессирования болезни; 5) рецидивирующие поносы и т.п. Практическим выводом из этого является расширение контингента лиц для обследования на наличие муковисцидоза как среди детей, так и взрослых с моносимптоматикой.

В связи с вышесказанным мы определили группы диагностического поиска на предмет выявления больных муковисцидозом (разумеется за исключением больных с хронической легочной патологией и/или экзокринной недостаточностью поджелудочной железы):

- рецидивирующий спонтанный пневмоторакс;
- хронический синусит, длительно текущий, трудно поддающийся терапии, с выделением *Ps.aeruginosa* и *Staph.aureus*;
- полипоз носа;
- хронический паренхиматозный паротит, сиалоз, кистоз слюнных желез;
- хронический гепатит, цирроз печени, холелитиаз;
- хронический эзофагит;
- сахарный диабет;
- выпадение прямой кишки;
- рецидивирующий кератит;
- хронический простатит.

До настоящего времени лечение муковисцидоза в основном патогенетическое и направлено на вторичные и третичные осложнения; в

настоящее время мы только стоим на пороге разработки радикальной терапии, после внедрения которой, впрочем, останется потребность в умении распознавать и лечить муковисцидоз в любом возрасте. Знание проблемы муковисцидоза отличает и будет отличать каждого эрудированного врача.

Анализ литературы и полученные нами данные по патогенезу муковисцидоза и фармакодинамике и фармакокинетики ряда средств, а также собственный опыт лечения, дает нам основание определить показания и противопоказания для применения некоторых препаратов в терапии муковисцидозом. Больным муковисцидозом абсолютно противопоказаны противокашлевые средства центрального действия, поскольку кашель компенсирует недостаточно эффективный МЦК. Неблагоприятное влияние на деятельность МЦК через повышение вязкости мокроты могут оказать препараты, содержащие атропин (солутан) или обладающие атропиноподобным эффектом (пипольфен и т.п.). Что касается ацетилцистеина, то как показали наши данные этот мощный муколитик при применении его в аэрозоле не оказывал существенного влияния. Поэтому мы перешли только на оральное его применение. Положительное влияние на функцию цилиарного эпителия могут оказать бронхолитики из групп бетасимпатомиметиков и метилксантинов (Kattan et al., 1980). По нашим данным использование бронходилататоров, как и кислородотерапия, оправданы патогенетически. В последнее время появились сообщения о положительном влиянии АТФ на цилиарную активность вводимого аэрозольным путем (Stafanger, 1989).

Учитывая особенность микрофлоры дыхательных путей при муковисцидозе, можно предположить, что современное поколение препаратов, обеспечивающих на принципиально новом уровне иммунизацию (Bronchomunal, Ribomunil), окажут положительное воздействие, тем более, что они способны обеспечивать защиту от *Haemophilus influenzae*.

Исходя из патогенеза клеточных нарушений при муковисцидозе и

причин развития легочного сердца, мы провели апробацию блокатора кальциевых каналов нифедипина, которая показала его положительное влияние на кардиореспираторную функцию, что выразилось в улучшении параметров КИГ.

В связи с появлением нового поколения панкреатических энзимов типа Creon и т.п. отпадает необходимость использования блокатора H₂-рецепторов циметидина, у которого были выявлены нежелательные для больных муковисцидозом эффекты: стимуляция выработки IgG и M, влияние на уровень гонадотропинов или связывание рецепторов андрогенов (Brockmeyer et al., 1988; Vosman et al., 1990).

Установленная нами причина артропатии при муковисцидозе привела к разработке метода лечения этого синдрома, заключающегося в аппликации на область пораженного сустава секретолитической мази. Апробация данного препарата показала ее высокую эффективность: у всех больных болевой синдром исчезал максимум через 48 часов.

Вопрос о коррекции обнаруженных нами вторичных, сопряженных изменений иммунной системы, функции эндокринных желез необходимо решать строго индивидуально сообразно степени тяжести болезни, возраста больных и только после определения тактики базисной терапии.

Сравнительное изучение эффективности амбулаторного и стационарного лечения заболеваний легких у больных муковисцидозом показало, что амбулаторное лечение является не менее эффективным, а его стоимость меньше. Кроме того, в период лечения на дому больные могут выполнять школьные задания или работать. Как показал накопленный нами опыт, созданная ассоциация родителей может оказать существенный вклад в амбулаторное лечение (бесплатное обеспечение ультразвуковыми ингаляторами, медикаментами, флаттерами, справочной литературой). Однако, мы считали, что это положение требует конкретизации, и разработали подходы к выявлению контингентов больных, подлежащих амбулаторному лечению и показаний для госпитального лече-

ния.

Проведенное нами исследование показало ненадежность ряда косвенных тестов для диагностики муковисцидоза. Гораздо важнее практикующему врачу, приглашающему больного сдать определенное количество крови для анализа на титрование НГА антигенов, определение АИП, АФП, Ig и т.п., дать практический совет по лечению, или, что еще весомее, создать атмосферу оптимизма для больного с риском инвалидизации. Убедительным доказательством этому послужила для нас проверка комплейнса посредством анкетирования родителей больных детей.

Следовательно, своевременная диагностика, профилактика осложнений и адекватное лечение может существенно сократить материальные затраты, связанные с необходимостью обеспечения социальной и медицинской помощи больным муковисцидозом. С этой целью необходимо создание региональных центров по диагностике и лечению муковисцидоза, а рамках которого можно координировать работу педиатрической и терапевтических служб, а также медико-генетического центра и на этой базе основать полный регистр больных и мониторинг проводимой терапии.

Анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных показал, что у 26,9% происходит прогрессирующее патологическое процесса, а у остальных удавалось добиваться более оптимистического исхода: у 34% было улучшение и у 39,1% стабилизация.

Результаты проведенных исследований и накопленный с этим направлением опыт позволили дать ряд практических рекомендаций по диагностике, терапии и диспансерному обслуживанию больных детей и взрослых согласно поставленной цели и задачам нашей работы.

В ы в о д ы

1. Современное течение муковисцидоза характеризуется улучшением прогноза болезни, более широким, чем ранее, спектром синдромов. С возрастом у 28,9% больных происходит трансформация клинической картины, что сопровождается улучшением или стабилизацией процесса у 66% пациентов. Большая часть больных передается под наблюдение во взрослую сеть.

2. Изменение клинической картины определяет расширение диагностического поиска муковисцидоза за счет ряда контингентов больных с abortивной формой заболевания как среди детей, так и среди подростков и взрослых пациентов.

3. Степень тяжести и прогноз муковисцидоза в определенной степени определяется типом мутации, в частности наличием или отсутствием мутации del F 508.

4. Частота мутации del F 508 в хромосомах больных муковисцидозом, проживающих в Свердловской области составляет 40,26%. Молекулярно-генетическое обследование позволяет расширить диагностические возможности и решать вопросы пренатальной диагностики, что может снять груз ответственности с родителей за рождение больного ребенка.

5. Функциональное и анатомическое состояние слюнных желез определяет высокую частоту поражения зубов и пародонта. Характер изменений свидетельствует об универсальности поражений экзокринных желез при муковисцидозе.

6. Основной метод диагностики муковисцидоза – потовый тест – может быть дополнен биохимическим и небιοхимическим исследованием слюны, определением агрегационных свойств тромбоцитов. Потовый тест в определенной мере обладает прогностическими возможностями. Одним из регуляторов секреции хлоридов потовыми железами является гормон пролактин, концентрация которого меняется в зависимости от степени тя-

жести.

7. Поражение печени наблюдается у 84,2% больных муковисцидозом по морфологическим и у 53,6% по клинико-лабораторным данным и выражается в дистрофии гепатоцитов и(или) фиброзе. Однако данные изменения не играют существенной роли в прогнозе жизни больных. Существующие маркеры поражения печени не являются таковыми в диагностике гепатопатии при муковисцидозе.

8. Артропатия при муковисцидозе встречается у 11,82% больных, одной из причин которой является сгущение перинеуральной жидкости. Это ставит данный синдром в ряд основных проявлений болезни. Эффективным методом лечения артропатии является разработанная нами рецептура секретолитической мази.

9. Задержка развития репродуктивной функции больных муковисцидозом не зависит от состояния эндокринной системы и носит адаптивный характер, что не требует фармакологической коррекции.

10. Наиболее приемлемым критерием для построения дифференцированной диспансеризации больных муковисцидозом является степень тяжести заболевания.

11. Повышению эффективности диспансерного наблюдения и лечения способствует создание ассоциации родителей и больных муковисцидозом и проведение на этой основе оценки степени комплейнса, создание регистра больных и кооперация с медико-генетическим центром.

П Р А К Т И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

1. Тестирование генотипа больных муковисцидозом, их родителей и сибсов позволяет решить несколько практических задач: повысить диагностический уровень, определить характер и направленность патологического процесса, повлиять на психологический климат в семье.
2. В целях повышения эффективности диспансерного наблюдения и лечения разработаны клиничко-лабораторные критерии степени тяжести и abortивной формы муковисцидоза.
3. Полученные данные позволяют рекомендовать для мониторинга состояния больных комплекс простых, но эффективных методов, включающий в себя пульсоксиметрию, регистрацию пика максимального выдоха, сахаринный тест, кардиинтервалографию.
4. Расширение полиморфизма клиники муковисцидоза позволило определить группы диагностического поиска среди детей, подростков и взрослых больных. К числу последних можно отнести такое не описанное ранее проявление как простатит.
5. Для уточнения диагноза муковисцидоза следует использовать определение электролитов смешанной слюны и ее морфооптических свойств. В сомнительных случаях применять молекулярно-генетические методы для выявления не только del F 508, но и других мутаций.
6. Установление причины поражения суставов у больных муковисцидозом позволяет рекомендовать оригинальную мазь для лечения данного синдрома.
7. При поражении кардиореспираторной системы у больных муковисцидозом назначение блокаторов кальциевых каналов оказывает выраженный терапевтический эффект.
8. Полученные данные позволяют расширить показания для применения бронходилататоров и оксигенотерапии.
9. Несмотря на возрастную эволюцию муковисцидоза, лечение и диспансеризация подростков и взрослых больных должна проводиться по

тем же принципам, что и у детей. Предпочтение следует отдавать амбулаторному лечению или в условиях дневного стационара.

10. Диспансерное наблюдение должно проводиться этапно, соответственно степени тяжести и ведущего синдрома. При этом следует учитывать возможную трансформацию муковисцидоза с возрастом.

11. Создание ассоциации родителей детей, больных муковисцидозом, позволяет улучшить медицинскую и социальную реабилитацию больных муковисцидозом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алпатов Е. Я., Марков Б. А. Рентгенологическое исследование вентиляционной функции легких у детей с бронхолегочными заболеваниями//Педиатрия.-1982.-N1.-С.12-14.
2. Арефьева Н. А., Стригина О. И. Случай муковисцидоза и рецидивирующего полипоза носа//Вестн. оториноларингол.-1978.-N6.-С. 73-74.
3. Бабаева А. Г., Зотиков Е. А. Иммунология процессов адаптивного роста, пролиферации и их нарушений. М.: Наука.-1987.-207 С.
4. Бабий И. Л. Этапное лечение и некоторые вопросы патогенетической терапии муковисцидоза у детей.-Автореф. дисс.... докт. мед. наук.-М., 1989.-28 С.
5. Бадриашвили Н. Р., Квачадзе И. М., Капранов Н. И. с соавт. Система интерферона у детей, больных муковисцидозом//Вопр. охр. мат.-1987.-N2.-С.25-26.
6. Бадриашвили Н. Р., Квачадзе И. М., Коробко Ю. А. с соавт. Клиническое значение изменений ультраструктуры и энергетической системы эритроцитов при муковисцидозе у детей//Педиатрия.-1987.-N10.-С.43-47.
7. Баевский Р. М., Мотылянская Р. Е. Ритм сердца у спортсменов. М.: Физкультура и спорт, 1986.-142 С.
8. Баканов М. И., Волков И. К., Абилов Б. А. Изучение активности в-галактозидазы в бронхоальвеолярных смывах и плазме крови при хронической пневмонии и муковисцидозе у детей/Актуальные вопросы эндоскопии в педиатрии.-Горький, 1990.-С.45.
9. Баранов А. А., Аболенская А. В. Хронические неспецифические заболевания кишечника у детей. М.: Медицина, 1986.- 192 С.
10. Баранов В. С., Горбунова В. Н. Молекулярный анализ аллельного полиморфизма генома человека и профилактика наследственных

- болезней/ I Всесоюзная конференция "Геном человека". - Переславль-Залесский, 1990. - С. 16.
11. Баранов В.С., Горбунова В.Н., Иващенко Т.Э. Пренатальная диагностика, медико-генетическое консультирование и профилактика муковисцидоза (кистозного фиброза). (Методические рекомендации)/ Москва, 1991. - 32 С.
12. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей: В 2 томах. М.: Медицина, 1987.
13. Блинова Т.В. Взаимосвязь мутации дельта F-508 и иммунореактивности у детей с муковисцидозом// Пульмонология. - 1992. - N4, Приложение. - 655.
14. Блинова Т.В., Гембицкая Т.Е., Желенина Л.А. с соавт. Специфические и неспецифические факторы резистентности у больных муковисцидозом разных возрастных групп/ 2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. - Челябинск, 1991. - С. 216.
15. Богданова А.В., Желенина Л.А., Бойцова Е.В. с соавт. Роль бронхоскопии в диагностике и лечении рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваний у детей/ Актуальные вопросы эндоскопии в педиатрии. - Горький, 1990. - С. 43.
16. Богданова А.В., Воинов В.А., Мустафаев И.А. с соавт. Современные аспекты муковисцидоза у детей/ 2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. - Челябинск, 1991. - С. 216.
17. Богданова А.В., Богатырева С.П., Кочина Т.А. Особенности кальциевого гомеостаза при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях// Пульмонология. - 1992. - N4. - Приложение. - С. 843.
18. Богданова Л.В. Клинико-иммунологическая характеристика детей, больных муковисцидозом в сочетании с поражением печени. Автореф. дисс. . . . канд. мед. наук. Свердловск, 1988. - 18 С.
19. Браун Г., Уолкен Дж. Жидкие кристаллы и биологические струк-

туры/М.: Мир, 1982. - 200 с.

20. Ботвиньев О.К., Таболин В.А., Сусков И.И. с соавт. Генетический диморфизм ушной серы у здоровых детей и больных пневмонией//Педиатрия.-1980.-№9.-С.38-40.
21. Вельтищев Ю.Е., Капустян А.М. Проблемы патологии детского возраста в аспекте нарушений структуры и функций биологических мембран. Научный обзор.-М., 1982.-С.69.
22. Вельтищев Ю.Е., Каганов С.Ю., Таль В. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. М.: Медицина, 1986.-304 с.
23. Вишнякова Л.А., Марзавина О.В., Желенина Л.А. Этиология инфекционного процесса при муковисцидозе у детей.-Пульмонология.-1992.-№4, Приложение.-846.
24. Волков В.Т., Титова Е.Н. Кальциевая модель формирования полипов при бронхиальной астме//Пульмонология.-1992.-№4.- Приложение.-С.-332.
25. Воробьев В.Н., Печиборщ А.З. Значение 1-антитрипсина в диагностике степени активности ХНЗЛ/2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.-Челябинск, 1991.-С.77.
26. Воронцов И.М., Кельмансон И.А. Структура синусового ритма в отношении некоторых интервалов ЭКГ у детей первого года жизни с высоким риском синдрома внезапной смерти//Вопр. охр. мат.-1988.-№1.-С.13-19.
27. Гавалов С.М., Бузуева И.И., Межевич Н.А. с соавт. Ультраструктура слизистой оболочки носа при муковисцидозе// Вестн. оториноларингол.-1976.-№1.-С.62-68.
28. Гаврилов О.К., Козинец Г.И., Черняк И.Б. Клетки мозга и периферической крови. М.: Медицина, 1985.-288 с.
29. Гембицкая Т.Е. Информация о работе 7-го конгресса Европейского общества пульмонологов//Тер. архив.-1990.-№1.-С.136-139.

30. Гембицкая Т.Е., Воронина О.В., Куприна Е.А. с соавт. Клинические проявления муковисцидоза и их молекулярно-генетическая характеристика/2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.- Челябинск, 1991.- С.217.
31. Гельцер Б.И. Роль некоторых медиаторов воспаления и бактериальных агентов в развитии цилиарной дисфункции дыхательных путей/2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.- Челябинск, 1991.- С.235.
32. Герасин В.А., Гембицкая Т.Е., Паламарчук Г.Ф. Бронхоскопическая диагностика муковисцидоза//Клин.мед.-1987.-Т.65, N3.- С.71-75.
33. Гойхенберг Б.А. Клинические варианты и критерии диагностики хронического бронхита у детей.- Автореф. дисс.... докт. мед. наук.- М., 1990.- 27 С.
34. Горбунов Ю.В. К вопросу об агрегации тромбоцитов при ХНЗЛ/2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.- Челябинск, 1991.- С.154.
35. Горбунова М.В., Крылов И.И., Шантарина А.В. с соавт. Оценка адаптационных возможностей организма новорожденных при острых пневмониях по данным кардиоинтервалографии//Вопр. охр. мат.-1986.- N6.- С.154-155.
36. Гоуштек И., Ваврова В. с соавт. Изменения в легких при муковисцидозе/Актуальные проблемы педиатрии.- М.: Медицина, 1978.- С.287-303.
37. Гудзенко Ж.П., Короткая Е.В., Усенко Ю.Д. с соавт. Кристаллография слюны-метод контроля динамики патофизиологических изменений при острой пневмонии детей/2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.- Челябинск, 1991.- С.82.
38. Гушин И.С. Стресс и аллергия//Вестн. АМН СССР.-1985.- N3.- С.63-69.

39. Демидов В.И., Романенко О.П. Ультразвуковая диагностика поражений печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, почек у больных муковисцидозом/2 Всесоюзный съезд медицинских генетиков. - Москва, 1990. - С. 125-126.
40. Демидов Ю.И., Попкова А.М., Игонина Н.П. с соавт. О механизмах нарушения бронхиальной проходимости у больных гипотиреозом/2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. - Челябинск, 1991. - С. 299.
41. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. - М.: Медицина, 1990. - 224 С.
42. Долидзе Ф.Г., Глonti Л.М., Мосидзе М.А. Сохранность мембранной структуры и адгезивной функции тромбоцитов в растворе NaCl в зависимости от величины pH и ионной силы//Известия АН ГССР, серия биология. - 1981. - №4, Том 7. - С. 333-339.
43. Доршук К.Ф. Муковисцидоз/Педиатрия. Руководство. Под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Вогана. Книга 4. М.: Медицина, 1988. - С. 232-263.
44. Дрыжаков А.И. Клинико-морфологическая характеристика муковисцидоза у детей раннего возраста/Вопросы детской пульмонологии. Вып. 3. - Воронеж, 1980. - С. 97-101.
45. Дукарский Ф.Г. Глюкокортикоидная и минералокортикоидная функция коры надпочечников у детей с хроническим бронхолегочным процессом. Автореф. дис. . . . канд. мед. наук. М., 1974. - 21 С.
46. Дукарский Ф.Г., Антонова М.В., Щеплецов В.Л. О ранней диагностике муковисцидоза у детей/Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии. - Горький, 1977. - С. 92.
47. Дюранд П. Генетические заболевания легких у детей//Педиатрия. - 1986. - №9. - С. 44-46.
48. Евграфов О.В., Макаров В.Б. ДНК-диагностика наследственных заболеваний/Итоги науки и техники. - Сер. Генетика человека. -

Т.9.-М.,1991.-С.53-126.

49. Желенина Л.А., Блинова Т.В., Шкирмантова И.В. с соавт. Иммунологическая характеристика инфекционного процесса при муковисцидозе у детей/2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.-Челябинск,1991.-С.218.
50. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика.-М.: Медицина,1983.-208 С.
51. Иващенко Т.Э. Идентификация мутаций и ПДРФ анализ ДНК локусов, сцепленных с геном муковисцидоза, в некоторых популяциях, семьях высокого риска и у больных. Автореф.дисс...канд. биол.наук.М.,1992.-26 С.
52. Ивлева А.Я., Кобалова Ж.д., Моисеев В.С. Влияние блокаторов кальциевых каналов на агрегацию тромбоцитов человека, индуцированную агонистами -адренорецепторов//Фармакол.и токсикол.-1989.-Т.52,№2.-С.77-80.
53. Иммунология в клинической лабораторной практике/Под ред. А.М.Уорда, Дж.Т.Уичера.М.: Медицина,1981.-238 С.
54. Казей Н.С., Хайкина М.Б. К вопросу о сахарном диабете, обусловленном муковисцидозом//Тер.арх.-1976.-№12.-С.87-90.
55. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных.-М.: Медицина, 1964.-252 С.
56. Капранов Н.И. Течение и исход муковисцидоза у детей при современных методах лечения и реабилитации. Автореф.дисс.... докт.мед.наук.М.,1986.-44 С.
57. Картавова В.А., Кевеш О.Л. О трудностях рентгенодиагностики муковисцидоза легких/Трудности и ошибки в рентгенодиагностике заболеваний легких.-Л.,1985.-С.85091.
58. Картавова В.А., Кевеш О.Л., Гембицкая Т.Е. с соавт. Рентгенодиагностика муковисцидоза легких у детей и взрослых// Вестн.рентгенол. и радиол.-1987.-№3.-С.27-32.

59. Касенов К.У., Сундетов Ж.С. Тип ушной серы как генетический маркер при клинических исследованиях//Клин.мед.-1984.-№6. -С.118-120.
60. Катосова Л.К. Клинико-биологическая оценка пневмотропной флоры при острых и хронических бронхолегочных болезнях у детей. Автореф.дисс....докт.биол.наук.М.,1990.-48 С.
61. Каширская Н.Ю. Диагностика дислипидемии у детей, больных муковисцидозом/Современные проблемы диагностики и лечения хронических неспецифических заболеваний легких у детей.-Москва-Нальчик,1991.-С.40-41.
62. Кидалов В.Н., Розинов Б.Г., Лысак В.Ф. Трансформация и ультраструктурные изменения эритроцитов в реакциях локального гемолиза//Лаб.дело.-1990.-№3.-С.25-28.
63. Клемпарская Н.Н. Исследование динамики аутоиммунных процессов путем выявления бляшкообразующих клеток//ЖМЭИ.-1969.-№8. -С.18-21.
64. Ключева Ж.И., Мельгунова И.А. Показатели общего и местного иммунитета при заболеваниях с синдромом мальабсорбции наследственного генеза/Новые проблемы патологии детского возраста. Вып.18.-М.,1982.-С.77-82.
65. Ковалева Л.Ф., Желенина Л.А., Бойцова Е.В. с соавт. Место бронхоскопии в лечении муковисцидоза у детей/2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.-Челябинск,1991.-С.236.
66. Колб В.Т., Камышников В.С. Справочник по клинической химии.- Минск:Беларусь,1982.-358 С.
67. Коломейская М.Б., Рейдерман М.И. О дыхательной недостаточности при муковисцидозе легких//Вр.дело.-1980.-№3.-С.86-89.
68. Короткая Е.В., Усенко Ю.Д., Гудзенко Ж.П. Микрокристаллизация смешанной слюны при обструктивном бронхите у детей ранне-

- го возраста/2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.-Челябинск,1991.-С.90.
- 69.Кочарян Р.Х. Особенности распределения антигенов системы HLA у больных с некоторыми формами наследственно обусловленных заболеваний легких. Автореф.дисс...канд.мед.наук.Санкт-Петербург.,1992.-16 С.
- 70.Кочарян Р.Х., Гембицкая Т.Е., Петрова М.А. Особенности распределения антигенов системы HLA при некоторых формах наследственнообусловленных заболеваний легких//Пульмонология.-1992.-№4, Приложение.-859.
- 71.Крутько В.С., Закашанская Р.И. Случай муковисцидоза в сочетании с туберкулезом легких у взрослого//Пробл.туб.-1986.-№3.-С.71-72.
- 72.Кручинина И.Л., Лихачев Л.Г. Синуситы в детском возрасте.-М.: Медицина,1989.-144 С.
- 73.Лаврентьева Ю.Э. Особенности поражения органов и тканей полости рта при муковисцидозе у детей. Автореф.дисс...канд.мед.наук. Свердловск.1990.-22 С.
- 74.Лайтинен А. Автономный контроль бронхиальной обструкции/Лечение различных видов астмы.-М.,1988.-С.55-69.
- 75.Лакин К.М., Маневич Е.М., Муляр А.Г. с соавт. действие антагонистов кальция на агрегацию тромбоцитов//Фармакол.и токсикол.-1987.-Т.Л,№5.-С.78-88.
- 76.Лиман А.Г., Поплавская Л.Л., Стамова Н.Г. с соавт. Ошибки в постнатальной диагностике муковисцидоза/2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.-Челябинск,1991.-С.218.
- 77.Лисиенко В.М., Запецкий Е.В., Кононенко Е.В. с соавт. Экстракорпоральная жидкокристаллическая диагностика холецистита.-Свердловск: Изд.Урал,ун-та,1989.-104 С.
- 78.Лянной К.В., Гойхенберг Б.А., Коваленко В.Л. с соавт. Диагнос-

- тическое и прогностическое значение клинко-морфологических тестов поражения легких при муковисцидозе у детей/2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.-Челябинск, 1991.-С.219.
79. Малахова М., Оболенский С., Коровин К. с соавт. Гормональная функция легких/2. Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.-Челябинск, 1991.-С.303.
80. Манухин Б.И., Бердышева Л.В., Волина Е.В. Роль адренорецепторов в адренергических процессах/Катехоламинергические нейроны.-М., 1979.-С.139-151.
81. Матвеева Л.А., Осин А.Я., Пашинский В.Г. Аэрозольтерапия при болезнях легких у детей.-Томск, 1990.-232 С.
82. Межевич Н.А. Роль аллергических механизмов в генезе обструктивного синдрома у больных муковисцидозом/Патогенетические основы, клиническая структура и реабилитация детей с респираторными аллергиями. Под ред. С.М. Гавалова.-Новосибирск, 1987. С781-84.
83. Минц Р.И., Кононенко Е.В. Жидкие кристаллы в биологических системах/ВНИИТИ.-Сер.Биофизика.-1982.-Т.13.-С.145.
84. Мирошников В.М., Вишневецкий Р.Ф. Оригинальный способ ускорения роста культуры клеток//Лаб. дело.-1988.-N2.-С.42-44.
85. Михеева Г.А., Турина И.Е. Клеточный иммунитет при хронических болезнях легких и муковисцидозе у детей//Педиатрия-1987.-N11.-С.101-102.
86. Муковисцидоз. Совещание ВОЗ [МАКФ(М)]//Бюлл. ВОЗ.-1985.-Т.63, N1.-С.1-9.
87. Некрич Г.Л., Минц Р.И. Информационный потенциал кристаллооптической морфометрии биологических жидкостей у пульмонологических больных/2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.-Челябинск, 1991.-С.66.

88. Неретина А.Ф., Платонова В.А., Куликова И.В. с соавт. Использование бронхоскопии в диагностике и лечении муковисцидоза/Актуальные вопросы эндоскопии в педиатрии. - Горький, 1990. - С. 89-90.
89. Несветов А.М., Курилович В.К. Случай муковисцидоза у взрослого//Клин.мед. - 1988. - N4. - С. 125-127.
90. Николаева Г.Н. К вопросу о физическом и половом развитии девочек г.Свердловска в пубертатный период. Автореф.дисс... канд.мед.наук. Челябинск, 1973. - 18 С.
91. Нисевич Л.Л. Генетические факторы риска развития хронических бронхолегочных болезней и персистирующей вирусной инфекции//Педиатрия. - 1987. - N1. - С. 21-26.
92. Ниязова М.Х. Клиническое значение нарушений гемостаза у детей, больных хронической пневмонией и муковисцидозом. Автореф. дисс... канд.мед. наук. М., 1987. - 23 С.
93. Оски Ф., Стокман Дж. Ежегодник по педиатрии. - М.: Медицина, 1982. - 472 С.
94. Орлов А.В., Желенина Л.А., Ковалева Л.Ф. с соавт. Организация лечения детей с муковисцидозом//Пульмонология. - 1992. - N4. Приложение. - 865.
95. Осколкова М.К. Функциональные методы исследования системы кровообращения у детей. М.: Медицина, 1988. - 272 С.
96. Петросян А.А. Функциональное состояние фагоцитирующих клеток при муковисцидозе у детей//Педиатрия. - 1987. - N6. - С. 110.
97. Петрухин И.С. Распространенность и факторф риска хронического бронхита/1 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. - Киев, 1990. - С. 74.
98. Плаксина Г.В., Масликова Г.В., Борисова О.И. Кристаллографический метод в пульмонологии/2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. - Челябинск, 1991. - С. 100.

99. Платонова В.А. Изменения в легких при муковисцидозе у детей/ Вопросы детской пульмонологии. Вып. 3. - Воронеж, 1980. - С. 88-94.
100. Платонова В.А., Неретина А.Ф., Ульянова Л.В. с соавт. Диспансеризация детей, больных муковисцидозом в городском пульмонологическом центре// Пробл. туб. - 1988. - №5. - С. 68-70.
101. Полак Дж.М., Блум С.Р., Райт Н.А. с соавт. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. - М.: Медицина, 1989. - 496 С.
102. Поляк М.С., Рожанская Т.И., Яковлева Е.П. Регуляторы активности ферментов и их применение в медицине. М.: Медицина, 1989. - 128 С.
103. Понякина И.Д., Лебедев К.А., Стефани Д.В. с соавт. Ускоренный метод постановки реакции розеткообразования// Лаб. дело. - 1983. - №9. - С. 48-50.
104. Постникова Л.Б., Гельцер Б.И., Панфилов Д.Н. Мукоцилиарный клиренс у больных острой пневмонией// Пульмонология. - 1992. - № 4. Приложение. - С. 586.
105. Походзей И.В., Гембицкая Т.Е., Стрельцова Э.В. с соавт. Иммунологические аспекты муковисцидоза у взрослых/ Генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких. Л., 1987. - С. 41-43.
106. Прохорова Л.И. Реакции стресса при атопической бронхиальной астме у детей и их коррекция/ 2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. - Челябинск, 1991. - С. 101.
107. Процук Г.В., Кузина Л.Н., Плетнев Г.В. Диагностика муковисцидоза легких у больной с бронхолегочным синдромом// Пробл. туб. - 1986. - №1. - С. 65-67.
108. Путов Н.В., Гембицкая Т.Е. Поражения легких при наследственных заболеваниях/ Болезни органов дыхания: Руководство для

- врачей: В 4 т. Под ред. Н.Р. Палеева. Т. 4. /М.: Медицина, 1990. - С.188-212.
109. Рапопорт Ж.Ж., Кузнецова Т.Г. Оценка состояния клеточных мембран в диагностике муковисцидоза/Актуальные проблемы пульмонологии детского возраста.-М., 1985.-С.177-178.
110. Рачинский С.В. Антибактериальная терапия острых и хронических воспалительных заболеваний органов дыхания у детей//Педиатрия.-1987.-№5.-С.66-72.
111. Рачинский С.В., Таточенко В.К., Капранов Н.И. Муковисцидоз у детей.-М.: Медицина, 1974.-167 С.
112. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей.-М.: Медицина, 1987.-496 С.
113. Рачинский С.В., Капранов Н.И., Торчинский М.Ю. Новое в изучении муковисцидоза//Вопр. охр. мат.-1989.-Т.34, №11.-С.3-9.
114. Рачинский С.В., Сербин В.И., Капранов Н.И. с соавт. Хроническое легочное сердце у детей, больных муковисцидозом/Актуальные проблемы пульмонологии детского возраста.-Томск, 1990.-С.180-186.
115. Резник Б.Я., Бабий И.Л. Некоторые психологические аспекты муковисцидоза.-М., 1987.-10 С. (Рукопись деп. во ВНИИМИ МЗ СССР №14597-87).
116. Резник Б.Я., Бабий И.Л. Клинический полиморфизм муковисцидоза у детей//Педиатрия.-1988.-№10.-С.61-65.
117. Резникова Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях.-М.: Медицина, 1967.- 272 С.
118. Розинова Н.Н., Каганов С.Ю. Хронические воспалительные заболевания легких у детей. Методические рекомендации.-М., 1991.-29 С.
119. Романенко О.А., Виноградова С.В. К итогам массового обследования детей на муковисцидоз в Ленинграде/Первый Всесоюзный

- съезд медицинских генетиков. - М., 1983. - С. 286-287.
120. Ромачева И.Ф., Юдин Л.А., Богин Ю.Н. с соавт. Заболевания и повреждения слюнных желез. - М.: Медицина, 1987. - 239 С.
121. Сазанова Н.Е., Виноградова М.А. Всасывательная и моторно-эвакуаторная функции тонкой кишки у детей при дистрофиях различной этиологии/Новые проблемы патологии детского возраста. Вып. 18. - М., 1982. - С. 66-75.
122. Середа Е.В., Баканов М.И., Мусаев А.Т. с соавт. Состояние системы циклических нуклеотидов и содержание некоторых гормонов при муковисцидозе у детей//Вопр. охр. мат. - 1984. - №9. - С. 26-30.
123. Середа Е.В., Барашнева С.М., Хусейханова О. с соавт. Активность некоторых ферментов поджелудочной железы при муковисцидозе у детей//Педиатрия. - 1987. - №10. - С. 40-43.
124. Слобожанкин И.В., Зыбина Н.Н. Липиды сыворотки крови и бронхиального смыва при муковисцидозе у детей/Генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких. - Л., 1987. - С. 45-48.
125. Слобожанкин И.В., Кривченко И.Э., Мавуришина Н.К. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови при муковисцидозе у детей/Генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких. - Л., 1987. - С. 43-45.
126. Студеникин М.Я., Чупич В. Актуальные проблемы муковисцидоза. - М.: Медицина, 1977. - 196 С.
127. Студеникин М.Я., Яковлева А.А. Руководство по детской артрологии. 2 изд. - Л.: Медицина, 1987. - 333 С.

128. Сыромятникова Н.В., Гочарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. - М.: Медицина, 1987. - 165 С.
129. Таболин В.А., Фадеева М.А. Легочная форма муковисцидоза у детей // Вопр. охр. мат. - 1974. - №4. - С. 44-49.
130. Таболин В.А., Фадеева М.А., Клэр У. с соавт. Муковисцидоз / Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. Под ред. Ю.Е. Вельтишева, С.Ю. Каганова, В.Талья. М.: Медицина. - 1986. - С. 170-189.
131. Таточенко В.К., Рачинский С.В., Споров О.А. Острые заболевания органов дыхания у детей. - М.: Медицина, 1981. - 208 С.
132. Титова Л.С. Функциональное состояние желудка и 12-перстной кишки при наследственных заболеваниях с синдромом мальабсорбции у детей / Новые проблемы патологии детского возраста. Вып. 18. - М., 1982. - С. 89-94.
133. Тишнер Х.Г. Иммунорегуляторное действие альфафетопротеина. Автореф. дисс. . . . канд. мед. наук. М., 1978. - 22 С.
134. Ткачук В.А., Авдонин П.В., Балденков И.Б. с соавт. Роль рецептор- и кальмодулинзависимых процессов в регуляции клеточной активации и в развитии сердечно-сосудистой патологии / Бюлл. Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. - 1985. - №1. - С. 108-113.
135. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит. - Л.: Медицина, 1989. - 208 С.
136. Турина И.Е., Михеева Г.А. Клеточные факторы иммунитета у детей, больных муковисцидозом // Вопр. охр. мат. - 1986. - №9. - С. 31-33.
137. Туркина Т.И., Капранов Н.И., Агейкин В.А. с соавт. Характеристика эндо- и экзогенной функций поджелудочной железы и спектра липидов сыворотки крови у детей, больных муковисцидозом // Педиатрия. - 1989. - №12. - С. 85-86.

138. Фадеева М.А. Дифференциальная диагностика и принципы лечения муковисцидоза у детей//Вопр.охран. мат.-1984.-№11.-С.3-11.
139. Фадеева М.А., Васина Г.В. Опыт диспансерного наблюдения детей, больных муковисцидозом, в московском городском пульмонологическом центре//Вопр.охран. мат.-1988.-№8.-С.63-67.
140. Фаустова М.Е., Шкирмантова И.В. Роль *H. influenzae* в этиологии острых и хронических НЗЛ у детей и взрослых/1 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.-Киев, 1990.-С.683.
141. Федерман Д. (Ред.) Эндокринные проявления системных заболеваний. М., 1982.-256 С.
142. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность.-Л.:Наука, 1989.-207 С.
143. Чучалин А.Г. Механизмы защиты органов дыхания//Пульмонология.-1992.-№1, Приложение.-С.8-15.
144. Шабалова Л.А., Румянцев В.Г., Михеева Г.А. с соавт. Синегнойная инфекция при муковисцидозе//Педиатрия.-1982.-№1.-С.28-31.
145. Шастина Г.В., Чухловина М.Г. Роль сочетанных инфекций в развитии поражений легких при муковисцидозе/Смешанные инфекции у детей. Л., 1980.-С.101-106.
146. Шварцбейн А.А. Диагностическое значение анализа фазового состава желчи в комплексной оценке состояния желчевыделительной системы у детей.-Автореф. дисс... канд. мед. наук.-Свердловск, 1988.-24 С.
147. Шепелев А.В., Гембицкая Т.Е., Сологуб Т.С. с соавт. Клинические особенности инфекционного процесса в легких у больных муковисцидозом подростков и молодых взрослых//Пульмонология.-1992.-№4, Приложение.-374.
148. Шилко В.И. Клинические особенности и этиологическая характеристика острых пневмоний у детей раннего возраста.-Автореф. дисс... докт. мед. наук. М., 1985.-45 С.

149. Шилко В.И., Павлов Г.В., Вибе А.Б. О частоте муковисцидоза среди детей // Вопр. охр. мат. - 1978. - №11. - С. 82.
150. Шубникова Е.А., Коротько Г.Ф. Секреция желез. - М.: Изд. МГУ, 1986 - 130 с.
151. Янкина Г.Н. Местные клеточные факторы защиты у детей с муковисцидозом / 2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. - Челябинск, 1991. - С. 219.

152. Amedee-Manesme Q., Thrassa J., Hadchonel M. et al. Reserves vitaminiques A dans les hepathies de l'enfant. Etude portant sur 79 biopsies hepaticues//Arch.franc.Pediatr.-1985.-Vol.42,N Suppl.1.-P.591-595.
153. Anderberg S., Mattson E. Bronchial obstruction and oxygen saturation in patients with cystic fibrosis running on a tread mill/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.- WP 88.
154. Appendini M., Gastaldo E., Moresco W. et al. L'emorragia da defect di vitamina K in epoca post-neonatale//Min.pediatr.-1989.-Vol.41,N2.-P.77-83.
155. Athreya B.H., Borns P., Rosenlund M.L. Cystic fibrosis and hypertrophic osteoarthropathy in children. Report of three cases//Am.J.Dis.Child.-1975.-Vol.129.-P.634-637.
156. Ballman M., Karsch V., Kohlschutter A. Survey results on indication and follow-up of long-term oxygen therapy (LTOT) in cystic fibrosis-Center (CF-Cs) in West Germany/18th European Cystic Fibrosis Confetence.-Madrid,1993.-W 1.3.
157. Baranov V.S., Ivaschenko T.E., Gorbunova V.N. et al. Frequency of the F508 deletion in cystic fibrosis patients from the European part of the USSR//Hum.Genet.-1991.-Vol.87.-P.61-64.
158. Barrio M.I., Martinez M.J., Carrasco S. et al. Amyloidosis in a girl with cystic fibrosis/18th European Cystic Fibrosis Conference.-Madrid.,1993.-PD 64.
159. Barschneider H.M., Knowles M.R., Azizkhan R.G. et al. Altered intestinal chloride-transport in cystic fibrosis//Faseb. J.-1988.-Vol.2,N10.-P.2625-2629.
160. Bastigkeit M. Mukoviszidise - Hoffnung durch neue Erkenntnis-
se//Pharm.Zeit.-1991.-N8.-S.9-15.

161. Bedford C.D., Skinner A., Seo A. et al. Overnight urinary growth hormone excretion in patients with cystic fibrosis/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland, 1992.-MP 53
162. Bender S.W., Stephan U. Mukoviszidose-Cystische Fibrose. 2. Auflage.-1977.-144 S.
163. Berger M. The vicious cycle of infection and inflammation in the lung in cystic fibrosis and the pernicious role of neutrophil elastase/Mukoviszidose 1991;Ergebnisse aus Forschung und Klinik. CF-Symposium.-Berlin,1991.-S.105-117.
164. Berger M. Immunologic and host defence aspects of CF/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-80.
165. Bitman J., Hamosh M., Wood D.L. et al. Lipid composition of milk from mothers with cystic fibrosis//Pediatrics.-1987.-Vol.80,N6.-P.927-932.
166. Bittner P. Pathologie des hepatobiliaren Systems bei Mukoviszidose und therapeutische Ansätze/Fortschritte in Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose.CF-Symposium Giessen 1988.-S.105-113.
167. Bohm N. Pathologisch-anatomische Organveränderungen bei der Mukoviszidose/Aktuelle Probleme der Mukoviszidose.CF-Symposium Giessen.-1985.-S.21-28.
168. Bosman J.M., Bax N.M.A., Wit J.M. Premature thelarche: A possible adverse effects of cimetidine treatment//Europ.J. Pediatr.-1990.-Vol.149,N8.-P.531-535.
169. Boue A., Muller F, Nezelof C. Prenatal diagnosis in 200 pregnancies with 1-in-4 risk of cystic fibrosis//Hum.Genet.-1986.-Vol.74.-P.288-297.
170. Bozon D., Tsui L.-C. Mutations in the CFTR gene/Mukoviszidose. Cystic fibrosis.-Tubingen,1991.-S.16.
171. Brand M., Kiosz D. Ergometrische Untersuchung mit Pulsoximet-

- rie bei Mukoviszidose-Patienten vor und nach einem standardisierten körperlichen Trainingsprogramm/Mukoviszidose 1989; Ergebnisse aus Grundlagenforschung und Klinik. CF-Symposium Wildbad.-1989.-S.35.
172. Bremer S., Hoof T., Wilke M. et al. Quantitative expression patterns of multidrug-resistance P-glycoprotein (MDR1) and differentially spliced cystic-fibrosis transmembrane-conductance regulator mRNA transcripts in human epithelia //Eur.J.Biochem.-1992.-Vol.206.-P.137-149.
173. Bresnihan B. Rheumatic and musculoskeletal manifestation of cystic fibrosis/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-P.82.
174. Brihaye P., Clément P.A.P., Dab I. et al. Rhinological pathology in cystic fibrosis/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1991.-WP 117.
175. Britton J.R. Effects of social class, sex, and region on age at death from cystic fibrosis//Brit.med.J.-1989.-Vol.299, N6672.-P.483-487.
176. Brock D.J., Harron L., Manson J. et al. Serum alpha-fetoprotein in cystic fibrosis of the pancreas//Clin.Chim.Acta.-1978.-Vol.82.-P.101.
177. Brockmeyer N.H., Kreuzfelder E., Mertins L. et al. Immunomodulatory properties of cimetidine in ARC patients//Clin.Immunopathol.-1988.-Vol.48,N1.-P.50-60.
178. Brottman G.M., Wielinski C., Regelman W.E. The relationship between genotype and immunoglobulin G and IgG subclasses in cystic fibrosis/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-WP 19.
179. Bulletin of the WHO.-1990.-Vol.68,N6.-P.709-715.
180. Burdon M.G. Normal subunit cleavage of alpha-2-macroglobulin

- in cystic fibrosis//Clin.Chim.Acta.-1980.-Vol.100,N3.-P. 225-229.
- 181.Canciani M., Barlocco E.G., Mastella G. et al. The saccharin method for testing mucociliary function in patients suspected of having primary ciliary dyskinesia//Pediatr.Pulmonol.-1988.-Vol.5,N4.-P.210-214.
- 182.Canny G.J., Marcotte J.E., Levison H. Lung abscess in cystic fibrosis//Thorax.-1986.-Vol.41,N3.-P.221-222.
- 183.Carlstedt-Duke J., Bromegard M., Stradvik B. Pathological regulation of arachidonic acid release in cystic fibrosis: The putative basic defect//Proc.Nat.Acad.Sci.USA.-1986.-Vol.83,N23.-P.9202-9202.
- 184.Castile R., Shwachman H., Travis W. et al. Amyloidosis as a complication of cystic fibrosis//Amer.J.Dis.Child.-1985.-Vol.193,N7.-P.728-732.
- 185.Ceder O., van Dijken J., Ericsson T. et al. Ribonuclease in different types of saliva from cystic fibrosis patients//Acta paediatr.Scand.-1985.-Vol.74,N1.-P.102-106.
- 186.Cepero R., Smith R.J.H., Catlin F.I. et al. Cystic fibrosis- An otolaryngologic perspective//Otolaryngol.Head.Neck. Surg.-1987.-Vol.97,N4.-P.356-360.
- 187.Chambers J., Harris A. Mucus secretion and CFTR in pancreatic duct/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-WS 16.
- 188.Chandra R.K., Madhavankutyy K., Way R.C. Serum alfafetoprotein in patients with cystic fibrosis and their parents and siblings//Brit.Med.J.-1975.-Vol.1.-P.714.
- 189.Chace K.V., Fluz M., Sacgdev G.P. Comparison of physicochemical properties mucus glycoproteins isolated from respiratory secretions of cystic fibrosis and asthmatic patients

//Biochemistry.-1985.-Vol.24,N25.-P.7334-7341.

190. Chaun H., Nakielna E.M., Burdge D.R. et al. Gastroenterological disorders in adult with cystic fibrosis/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-MP 78>
191. Chomarat M., Bellon G., Breysse F et al. Bacterial ecology in CF airways using fiberoptic bronchoscopy/Mukoviszidose. Cystic Fibrosis.Theird Symposium.-Tubingen,1991.-P.23-24
192. Chrispin A.R., Norman A.P. The systemic evaluation of the chest radiograf in cystic fibrosis//Pediat.Radiol.-1974.-Vol.2,N2.-P.101-106.
193. Chun-I Wang, Ward S.L.D., Stabile M.W. et al. A study of successful pregnancies in cystic fibrosis (CF) young adults and thier offspring/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-TP 107.
194. Ciofu C., Popescu-Miclosanu S., Petraru D. et al. Polimorfism clinic si histopatologic in fibrosa chistica//Pediatrie.-1989.-T.38,N1.-C.61-74.
195. Cohen L.F., di Sant Agnese P.A., Fridlander I. Cystic fibrosis and pregnancy. A national survey//Lancet.-1980.-Vol.2.-P.842-844.
196. Colin A.A., Tur-Kaspa I., Cozal D. et al. Incidence of anti-sperm (ASA) in male patients with cystic fibrosis (CF)/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-WP 33.
197. Corboz R., Schenker R., Bachman P. Psychologie, Psychopathologie und soziale Probleme bei Kindern mit zystischer Fibrose//Helv.paediatr.Acta.-1980.-Bd.35,N5.-S.477-488.
198. Cordon S.M., Elborn J.S., Rayner R.J. et al. IgG antibodies is ealy Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis//Arch.Dis.Child.-1992.-Vol.67,N6.-P.737-740.

199. Corkey C.W.B., Newth C.J.L., Corey M. et al. Pregnancy in cystic fibrosis: a better prognosis in patients with pancreatic function?//*Amer. J. Obstet. Gynecol.*-1981.-Vol. 58.-P. 737-742.
200. Corkey C.W.B., Corey M., Gaskin K. et al. Prognostic value of sweat-chloride levels in cystic fibrosis. A negative report//*Europ. J. resp. Dis.*-1983.-Vol. 64, N6.-P. 434-436.
201. Couigli P., Venturolli A., Ravani A. et al. Frequency of cystic fibrosis (CF) mutations in Emilia-Romagna/18th European Cystic Fibrosis Conference.-Madrid, 1993.-PD 33.
202. Cuthberg A.W., Brayden D.J., Dunne A. et al. Altered sensitivity to amiloride in cystic fibrosis. Observations using cultured sweat glands//*Brit. J. Clin. Pharmacol.*-1990.-Vol. 29, N2.-P. 227-234.
203. Cynamon H.A., Milov D.E., Valenstein E. et al. Effect of vitamin E deficiency on neurologic function in patients with cystic fibrosis//*J. Pediatr.*-1988.-Vol. 113, N4.-P. 637-640.
204. D'Arcy M., Hayes J., Concannon D. et al. Comparing bronchodilator and oxygen therapy on exercise-induced oxygen desaturation in patients with cystic fibrosis/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland, 1992.-WP 121A.
205. Davidson G.P., Kirubakaran C.P., Ratliffe G. et al. Abnormal pancreatic electrolyte secretion in cystic fibrosis//*Acta paediatr. Scand.*-1986.-Vol. 75, N1.-P. 145-150.
206. Davis P.B., Vargo K. Pulmonary abnormalities in obligate heterozygotes for cystic fibrosis//*Thorax.*-Vol. 42, N2.-P. 120-125.
207. DeLumley L., Umdenstock R., Boulesteix J. et al. Polyarthrite chronique du cours d'une mucoviscidose//*Arch. franc. Pédiatr.*-1983.-Vol. 40, N9.-P. 723-725.

208. Demay G., Stubinger A.C., Boue A. et al. Recours au diagnostic prenatal chez les enfants atteints de mucoviscidose//J.Genet.Hum.-1986.-Vol.34,N3-4.-P.235-243.
209. Denning C.R., Sommers S.C., Quigley H.J. Infertility in male patients with cystic fibrosis//Pediatrics.-1968.-Vol.41,N1(1).-P.7-17.
210. De Schepper J., Yoshimi S., Hachimi-Idrissi S. et al. Low body weight in adolescent with cystic fibrosis: influence of liver disease and gene deletion?//XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-TP 81A.
211. De Schepper J., Hachimi Idrissi S., Dab I. et al. Vertebral osteopenia in cystic fibrosis/18th European Cystic Fibrosis Conference.-Madrid,1993.- W 10.4.
212. De Wolff D., Franken P.R., Piepsz A. et al. LV dysfunction in cystic fibrosis/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-WP 93.
213. Dietzsch H.J Die Entwicklung der Mukoviczidose-Betreuung in der DDR//Z.Erkr.Atm.-1988.-Bd.170,N1.-S.8-16.
214. Dietzsch H.J., Kossatz A., Lerche M. Hauffigkeit der Lungeninfektion bei Patienten mit Mukoviszidose und zum Krankheitsverlauf bei unterschiedlichem Errigerspektrum//Kinderarzt.Prax.-1989.-Bd.57,N2.-S.81-87.
215. Digeon M., Laver M., Riza J. et al. Detection of circulating immune complex in human sera by simplified assays with polyethylen glycol//J.Immunol.Methods.-1977.-Vol.16.-P.165-183.
216. Di Sant'Agnese P.A., Darling R.C., Perera G.A. et al. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas: clinical significance and relationship to the disease//Pediatrics.-1953.-Vol.12.-P.549-551.

217. Dockter G. Dietary management in CF. New aspects in nutritional management and enzyme replacement/Cystic Fibrosis: Gastrointestinal Aspects. Progress in Therapeutic Treatment. Series in Gastroenterology.-Hanover.-1989.-P.47-53.
218. Dolan T.F., Gibson L.E. Complication of iodide therapy in patients with cystic fibrosis//J.Pediatr.-1971.-Vol.79,N4.-P.684-687.
219. Donati M.A., Guenette G., Auerbach H. Prospective controlled study of home and hospital therapy of cystic fibrosis pulmonary disease//J.Pediatr-1987.-Vol.111,N1.-P.28-33.
220. Dork T., Stuhrmann M., Wulbrand U. et al. Populationgenetik für CFTR-Mutationen bei deutschen Patienten mit Cystischer Fibrose/Mukoviszidose 1991: Ergebnisse aus Forschung und Klinik. CF-Symposium.Berlin,1991.S.94.
221. Dork T., Wulbrand U., Richter T. et al. Cystic fibrosis with three mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene//Hum.Genet.-1991.-Vol.87.-P.441-446.
222. Dountounakis E., Lafoyianni S., Theodoropoulos V. et al. Ultrasound findings on biliary tract in patients with cystic fibrosis/18th European Cystic Fibrosis Conference.-Madrid,1993.- PD 100.
223. Durie P.R. Pathophysiology of the pancreatic defect in cystic fibrosis/Mukoviszidose.Cystic Fibrosis.Third Symposium.-Tubingen,1991.-P.42.
224. Efthimion J., Hodson M.E., Taylor P. et al. Importance of viruses and Legionella pneumophila in respiratory exacerbation of young adults with cystic fibrosis//Thorax.-1984 -Vol.39,N2.-P.150-154.
225. Emmett M., Miller J.L., Crowle A.J. Protein abnormalities in

- adult respiratory distress syndrome, tuberculosis and cystic fibrosis sera//Proc.Sos.Exp.Biol.and Med.-1987.-Vol. 184,N1.-P.74-82.
- 226.Ericsson A., Granstrom M., Mollby R. et al. Antibodies to staphylococcal teichoic acid and alpha toxin in patients with cystic fibrosis//Acta paediatr.Scand.-1986.-Vol.75,N1.-P.139-144.
- 227.Estivill X. Cystic fibrosis mutations in the Spanish population: correlation between clinical manifestation and DNA mutations/Mukoviszidose. Cystic Fibrosis. Theird Symposium.-Tubingen,1991.-S.17.
- 228.Estivill X. Spectrum of mutations in the cystic fibrosis gene/ 18th European Cystic Fibrosis Conference.-Madrid,1993.-PS 1.
- 229.Farrel P.M., Mishler E.H., Eugle M.J. et al. Fatty acid abnormalities in cystic fibrosis//Pediat.Res.-1985.-Vol.19, N1.-P.104-109.
- 230.Feanny S., Forsyth S., Corey M. et al. allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: A secretory immune response to colonizing organism//Ann.Allergy.-1988.- Vol. 60,N1.-P.64-68.
- 231.Feigelson J., Pecau Y. Forme severe de mucoviscidose du nourrisson malgre un depistage neonatal et traitement prophylactique//Ann.Pediat.-1972.-Vol.19,N11.-P.809-814.
- 232.Feigelson J., Pecau Y., Navarro J. Surviellance hepatiche au long cours dans la mucoviscidose//Ann.Pediat.-1985.-Vol. 32,N3-P.218-222.
- 233.Feigelson J., Girault F., Pecau Y. Gastro-oesophageal reflux and esophagitis in cystic fibrosis//Acta paediatr.Scand.-1987.-Vol.76,N6.-P.989-990.

- tica: un ulteriore contributo//Min.pediatr.-1987.-Vol.39.
N5-6.-P.191-194.
- 240.Francis P.W.J., Muller N.L., Gurwitz D et al. Hemoglobin de-
saturation. Its occurrence during sleep in patients with
cystic fibrosis//Amer.J.Dis.Child.-1980.-Vol.134,N8.-P.
734-740.
- 241.Frederiksen B., Koch C., Hoiby N. Epidemiology of bacterial
infection in the danish CF center/18th European Cystic
Fibrosis Conference.-Madrid,1993.- S 3.5.
- 242.Fritze W., Gotz M., Stur O. et al. Hearing defects in cystic
fibrosis//Z.Kinderheilk.-1973.-Bd.114,N2.-S.111-118.
- 243.Frizzell R.A., Rechkemmer G., Shoemaker R.L. Altered regula-
tion of airway epithelial cell chloride channel in cystic
fibrosis//Science.-1986.-Vol.233,N4763.-P.558-560.
- 244.Gaffney K., Gibbons D., Keogh B. et al. Amyloidosis complica-
ting cystic fibrosis/XI International Cystic fibrosis
Congress.-Ireland,1992.-WP 36.
- 245.Gaffney K., O'Connor C.M., Keane J. et al. Total plasma 1-an-
tiprotease and elastase levels in cystic fibrosis/XI In-
ternational Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-WP 23.
- 246.Galant S.P. Impaired beta adrenergic receptor binding and
cystic fibrosis neutrophils//J.Clin.Invest.-1981.-Vol.68,
N1.-P.253-258.
- 247.Galey W.R., Gillon M.J., Murphy S.A. A membrane defect in
cystic fibrosis: Decreased red cell permeability to wa-
ter//Pediatr.Res.-1980.-Vol.14,N11.-P.1269-1271.
- 248.Gardner P.V., Roberts S.D., Bell A.L. Cystic fibrosis and
rheumatoid arthritis//Brit.J.Rheum.-1989.-Vol.28,N2-P.179.
- 249.Geddes D.M. Cystic fibrosis: Future trends in care//Thorax.-
1988.-Vol.43,N11.-P.869-871.

250. Gerritsen J., van der Laag H., Sinnema G. et al. Guidance of children and adolescents with cystic fibrosis//Lung.-1990. -Vol.168,Suppl.-P.744-480.
251. Gibbens D.T., Gilsanz V., Boechat M.I. et al. Osteoporosis in cystic fibrosis//J.Pediatr.-1988.-Vol.113,N2.-P.295-300.
252. Gilljam H., Motakefi A.-F., Robertson B. et al. Ultrastructure of bronchial epithelium in adult patients with cystic fibrosis//Europ.J.resp.Dis.-1987.-Vol.71,N3.-P.187-194.
253. Girod S., Galabert C., Lemire A et al. Phospholipid composition and surface-active perties of tracheobronchial secretions from patients with cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary diseases//Pediatr.Pulmonol.-1992.-Vol.13,N1.-P.22-27.
254. Glass Sh., Hayward C. Govan J.R.W. Serum C-reactive in assessment of pulmonary exacerbations and antimicrobial therapy in cystic fibrosis//J.Pediatr._1988.-Vol.113,N1.-P.76-79
255. Gottschalk B., Stephan U., Wiesemann H.-G. Sonographische Pankreasveränderungen bei Mukoviszidose/Mukoviszidose 1989: Ergebnisse aus Grundlagenforschung und Klinik.-CF-Symposium,Wilddbad,1989.-S.36.
256. Gottschalk B., Wunerlich P. Die Mukoviszidose (CF).-Stuttgart. :Thieme.-1992.-100 S.
257. Gotz M. Die zystische Fibrose (Mukoviszidose): eine die Erwachsenenmedizin "neue" Erkrankung//Med.Klin.-1985.-Bd.80, N23.-S.657-663.
258. Gotz M., Ludwig H., Polymenidis Z. HLA antigenes in cystic fibrosis//Zeitschrift. fur Kinderheilk.-1974.-Bd.117,H3.-S.183-186.
259. Gotz M., Burghuber O.C., Salez-Muhar U. Cor Pulmonale bei

- cystischer Fibrose/Mukoviszidose 1989: Ergebnisse aus Grundlagenforschung und Klinik. CF-Symposium. Wildbad, 1989. -S.11-20.
260. Gow S.M., Seth J., Beckett G.J. et al. Thyroid function and endocrine abnormalities in elderly patients with severe chronic obstructive lung disease//Thorax.-1987.-Vol.42, N7.-P.520-525.
261. Grand R.J., Talamo R.C., di Sant Agnese P.A. et al. Pregnancy in cystic fibrosis//J.A.M.A.-1966.-Vol.195,N12.-P.117-127.
262. Grossman A., Clark A., Steat J. et al. Lack of pancreatic [3 H]estradiol-binding activity in cystic fibrosis//J. Steroid. Biochem.-1987.-Vol.28,N3.-P.349-351.
263. Guembitskaia T., Kocharjan R., Petrova M. Specificity in distribution of HLA antigens in CF-patients/18th European Cystic Fibrosis Conference.-Madrid,1993.-PD 68.
264. Guggenbicher P.J. Mukoviszidose-eine Übersicht.//Z. Allg. Med.-1986.-Bd.62.H29.-S.991-994.
265. Gunzel G., Lorenz K., Dietzsch H.-J. Untersuchungen zur körperlichen Leistungsfähigkeit von Kindern mit Mukoviszidose//Kinderarzt. Prax.-1987.-Bd.55,N12.-S.595-604.
266. Hagiwara G., Krouse M., Mueller U. et al. Is regulation of chloride channel in lymphocytes affected in cystic fibrosis?//Science.-1989.-Vol.246(4933).-P.1049.
267. Hamberger L., Sjoblom P., Fogdestam I. et al. Fertilisation of a donor oocyte by epididimal sperm aspirated from a man with cystic fibrosis/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-LBS 4.
268. Handwerger S. Glucose intolerance in cystic fibrosis//New Engl. J. Med.-1969.-Vol.281.-P.451.
269. Hassan J., Fitzgerald M.X., Bresnihan B. et al. Reversal of

- serum IgA subclasses in patients with cystic fibrosis during infection/XI International Cystic Fibrosis Congress. -Ireland,1992.-WP 18.
- 270.Hayward C., Glass Sh., Heyningen V. et al. Serum concentrations of a granulocyte-derived calcium-binding protein in cystic fibrosis patients and heterozygotes//Clin.Chim. Acta.-1987.-Vol.170,N1.-P.45-55.
- 271.Hein J., Seyfarth M., Jenssen H.-L. et al. Abnormal electrophoretic mobility of erythrocytes in cystic fibrosis: Evidence for a membrane defect//Padiatr.Grenzgeb.-1985.-Bd.24,N4.-S.331-340.
- 272.Hein J., Brink J. Das sekretorische Immunoglobulin A (SIgA) in Parotisspeichel und im Serum bei Mukoviszidose/Grundlagenforschung und klinische Aspekte der Mukoviszidose. CF-Symposium Wildbad,1987.-S.178.
- 273.Hein J., Sohofer S., Seyfarth M. et al. Secretory immunoglobulins (SIgA) in serum of cystic fibrosis patients//Wien. Klin.Wochenschr.-1988.-Bd.100,N2.-S.57-59.
- 274.Hein Z., Wulff E., Gulzow H.U. et al. Gerninnungsuntersuchungen bei Mukoviszidose//Padiatr.Grenzgeb.-1984.-Bd.23,N4.-S.177-184.
- 275.Heinz-Erian P., Day R., Flux M. et al. Deficient vasoactive intestinal peptide innervation in the sweat glands of cystic fibrosis patients//Science.-1985.-Vol.229,N4720.-P.1407-1408.
- 276.Helwich E. Czestosc zwlokuiema torbielowatego u dzieci z przewleklymi schorzeniami ukladu oddechowego//Pediat.pol.-1986.-Vol.61,N1.-P.1-5.
- 277.Henker J., Schimke E., Paul K.-D. et al. Fettsauremuster bei Kindern mit Mukoviszidose in Beziehung zum Grad der exo-

- krinen Pankreasinsuffizienz//*Helv. paediatr. Acta.*-1937.-
Bd.42,N1.-S.13-20.
- 278.Hennequet A., Jehanne M., Delamarche P. Les aspects radiologiques du pulmon au cours de la mucoviscidose//*Ann. Pediatr.*-1973.-Vol.20,N1.-P.13-20.
- 279.Hill I.D., MacDonald W.B.G., Bowie M.D. et al. Cystic fibrosis in Cape Town//*S.Afr.med.J.*-1988.-Vol.73,N3.-P.147-149.
- 280.Hodson M.E. Cystic fibrosis//*Postgrad.med.J.*-1984.-Vol.60,N 706.-P.225-233.
- 281.Hodson M. Managing adults with cystic fibrosis. Chest medicine's success story//*Brit.med.J.*-1989.-Vol.98,N6672.-P. 471-472.
- 282.Hodson M.E., Morris L., Batten J.C. Serum immunoglobulins and immunoglobulin G subclasses in cystic fibrosis to the clinical state of the patients//*Europ.resp.J.*-1988.-Vol.1, N8.-P.701-705.
- 283.Hoiby N. Mechanisms of inflammations in cystic fibrosis/*Grundlagenforschung klinische Aspekte der Mukoviszidose.CF-Symposium.*-Wildbad.-1987.-S.147-153.
- 284.Holberg C. Oxygen saturation of hemoglobin//*Blood Gas News.*-1992.-Vol.1,N1.-P.10.
- 285.Hollsing A.E., Lahtz B., Bergstrom K. et al. Granulocyte elastase-1-antiproteinase complex in cystic fibrosis: sensitive plasma assay for monitoring pulmonary infections//*J. Pediatr.*-1987.-Vol.111,N2.-P.206-211.
- 286.Holsclow D.S. Genital function in cystic fibrosis/*Proceedings of the 5th International Cystic Fibrosis Conference.*-Cambridge.-1969.-P.308.
- 287.Houstek J., Vavrova V. Cysticka fibroza u minulnosti, pritomnosti a budoucnosti//*Cs.pediatr.*-1987.-Vol.42,N11.-P.645-

649.

288. Hsieh M.C., Berry H.K. Protease inhibitor and defective proteolysis in cystic fibrosis//Dig.Dis.Sci.-1988.-Vol.33, N3.-P.282-288.
289. Hussein A. Koch I., Schmidt-Redemann B. Nichtinvasive Methoden zur Beurteilung des Effektes von Nifedipin auf die Kardiorespiratorische Funktion bei einem Patienten mit cystischer Fibrose//Prax.Klin.Pneumol.-1988.-Bd.42,N8.-S.672-674.
290. Infortuna M., Barberio G., Magazzu G. et al. Valutazioni preliminari sul comportamento del complemento totale (CH'50) su siero e succo duodenale di soggetti di eta pediatrica affetti da sindrome da malassorbimento//Min.pediatr.-1985.-Vol.37,N11/12.-P.439-441.
291. Janes K., Collins M.L., Fudenberg H. A semiquantitative procedure for estimating serum antitrypsin levels//J.Lab.Clin.Med.-1966.-Vol.67.-P.528.
292. Jawad A.S.M. Cystic fibrosis and drug-induced arthropathy//Brit.J.Rheum.-1989.-Vol.28,N2.-P.179-180.
293. Kattan M., Mansell A., Levison H. et al. Response to aerosol salbutamol, SCH 1000, and placebo in cystic fibrosis//Thorax.-1980.Vol.35,N7.-P.531-535.
294. Katz J.N., Horwitz R.I., Dolan T.F. et al. Clinical features as predictors of functional status in children with cystic fibrosis//J.Pediatr.-1986.-Vol.108,N3.-P.352-358.
295. Katz Sh.M., Krueger L.J., Falkner B. Microscopic nephrocalcinosis in cystic fibrosis//N.Engl.J.Med.-1988.-Vol.319, N5.-P.263-266.
296. Keitel W. Reaktive Arthritiden. Teil 1: Pathogenetische Konzepte//Z.arztl.Fortlild.-1987.-Bd.81,N8.-S.377-380.

297. Kerem B., Rommens J.M., Buchanan J.A. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis//Science.-1989.-Vol.245,N8.-P.1073-1079.
298. Kittang E., Odegard O.R., Michalsen H. Cystic fibrosis: protease activity in saliva evaluated with chromogenic substrates//Europ.J.resp.Dis.-1986.-Vol.68,N4.-P.263-266.
299. Klinghammer A., Frey G. Diabetes mellitus bei Mukoviszidose im Kindersalter//Kinder.Prax.-1983.-H.6.-S.282-286.
300. Knopfle G. Schilddrüsenhormonsystem bei Mukoviszidose//Klin.Padiatr.-1985.-Bd.197,N6.-S.481-488.
301. Knopfle G., Rotthauve H.W., Lehmann F.-G. Alfa-Fetoprotein in cystic fibrosis//Europ.J.Pediatr.-1976.-Vol.122.-P.241-248.
302. Knutsen A.P., Slavin R.G., Roodman S.T. et al. Decreased T helper cell function in patients with cystic fibrosis//Int.Arch.Allergy.Appl.Immunol.-1988.-Vol.85,N2.-P.208-212.
303. Kollberg H., Bardon A., Ceder O. Cystic fibrosis - a search for the basic defect//Clin.Genet.-1986.-Vol.29,N5.-P.463-464.
304. Krepler P. Sialographisch nachweisbare Veränderungen der Parotis bei Mukoviszidose und Zytomegalie//Arch. Kinderheilk.-1971.-Bd.182,N3.-S.247-258.
305. Krueger K.S., Robertson M.T., Hulman B.C. Prolactin regulation of the arachidonic acid pathway in peripheral blood lymphocytes of cystic fibrosis patients/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-WP 26.
306. Kufardjieva A., Galeva Iv., Gisova M. et al. Longitudinal study of growth and sexual maturation of CF patients - main risk factors/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-MP 51.
307. Kurlandsky L.E., Berninger R.W., Talamo R.C. Mucus-stimula

- ting activity in the sera of patients with cystic fibrosis. Demonstration and preliminary fraction//Pediatr.Res.-1980.-Vol.14,N11.-P.1263-1268.
- 308.Kusenbach A., Skopnik H., Haase G. et al., Exophiala dermatitidis pneumonia in cystic fibrosis//Europ.J.Pediatr.-1992.-Vol.151.-P.344-346.
- 309.Laroche D., Peres O., Briard M.L. et al. Vers une nouvelle strategie de depistage neonatal de la mucoviscidose association du dosage, de la trypsine immunoreactive et de la biologie moleculaire dans le sang seche//Arch.franc.Pediatr.-1990.-Vol.47,N4.-P.251-253.
- 310.Larsen J.W. Cystic fibrosis and pregnancy//Amer.J.Obstet. Gynecol.-1973.-Vol.39.-P.880-883.
- 311.Lesbros D. Actualites sur la mucoviscidose//Ann.pediatr:-1983.-Vol.30,N10.-P.739-745.
- 312.Lewis M.I., Zaltzman M., Reef I. et al., Experience at an adolescent and adult cystic fibrosis clinic. An analysis and overview//S.Afr.med.J.-1984.-Vol.68,N16.-P.641-648.
- 313.Liappis N., Rao G.S., Schumacher R. Evaluation of thyroid hormones in serum of cystic fibrosis//Med.Sci.Res.-1987.-Vol.15,N5.-P.243-244.
- 314.Limacher F., Gugler E., Stoll W. Schwangerschaft und Geburt bei einer Frau mit Mukoviszidose//Schweiz.med.Wochenschr.-1982.-Bd.112.-S.262-268.
- 315.Littlewood J.M. Pancreatic enzymes in cystic fibrosis/Pancreatic enzymes in health and disease. Ed.P.G.Lanlisch.-Springer-Verlag.-Berlin.Heidelberg,1991.-P.177-189.
- 316.Llanes S., Ribes C., Pereda J. et al. Amyloidosis as a complication of cystic fibrosis/18th European Cystic Fibrosis Conference.-Madrid,1993.-PD 73.

317. Loenille G.A., Cournol R., Delnatte J. et al. Taux plasmatiques de d'ubekacine chez l'enfant atteint de mucoviscidose. Comparaison avec une population témoin//Ann.Pediatr.1987.-Vol.34,N9.-P.713-717.
318. Lucidi V., Bottero S., Papadaton B. et al. Otorhinolaryngological complications in children affected by cystic fibrosis/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland, 1992.-WP 118.
319. Macek M., Vavrova V., Ritter O. et al., CFTR gene mutations in Czech cystic fibrosis patients: clinical correlation studies and possible ethnic origins/Mukoviszidose 1991: Ergebnisse aus Forschung und Klinik.CF-Symposium.Berlin, 1991.-S.93.
320. Madoff L. Elevated sweat chlorides and hypothyroidism//J. Pediat.-1968.-Vol.73,N2.-P.244-246.
321. Mahaney M.C. Delayed dental development and pulmonary disease severity in children with cystic fibrosis//Arch.Oral Biol.-1986-Vol.31,N6.-P.363-367.
322. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion//Immunochemistry.-1965.-Vol.2.-P.235-249.
323. Marianelli L., Galluzzi, Salti R. Anemia, ipoproteinemia, edema: esordio atipico della fibrosi cistica//Min.ped.-1979.-Vol.3,N12.-P.1787-1790.
324. Mathieu J.P., Stack B.H.R., Dick W.C. et al. Pulmonary infection and rheumatoid arthritis//Brit.J.Dis.Chest.-1978.-Vol.72.-P.57-61.
325. Matthay M.A., Matthay R.Y., Mills D.M. et al. Hypertrophic osteoarthropathy in adults with cystic fibrosis//Thorax.-1976.-Vol.31.-P.572-575.

326. Marsella P., Lucidi V., Bottero S. et al. Ethmoidal mucocele in a infant with cystic fibrosis//XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland, 1992.-WP 119.
327. McCarthy M.M., Rourk M.H., Spock A. Bacteriemia in patients with cystic fibrosis//Clin.Pediatr.-1980.-Vol.19,N11.-P. 746-748.
328. McPherson M.A., Dormer R.L., Dodge J.A. et al. Adrenergetic serretiry responses of submandibula acinar cells from control subjerts and cystic fibrosis patients//Biochem. Soc.Trans.-1985.-Vol.13,N5.-P.967-968.
329. McPherson M.A., Dormer R.L. The molecular and biochemical basis of cystic fibrosis//Bosci.Repts.-1987.-Vol.7,N3.-P.167-185.
330. Metz O., Metz S. Schwangerschaft und Geburt bei zystischer fibrose//Zentralbl.Gynakol.-1984.-Bd.106,N4.-S.238-245.
331. Metz O., Romer R., Vogt S. et al. Sonographische Untersuchungen der Oberbauchorgane bei Kindern und Jngenlichen mit zistischer Fibrose//Paditr.Grenzgeb.-1987.-Bd.26,N4.-S. 295-301.
332. Mieli-Vergani G., Psacharopoulos H.T., Nicholson A.M. et al. Immun responces to liver membrane antigens in patients with cystic fibrosis and liver disease//Arch.Dis.Child.-1980.-Vol.55,N9.-P.696-701.
333. Mitchell E.A., Elliott R.B. Spontaneous fracture of the sternum in a youth with cystic fibrosis//J.Pediatr.-1980.-Vol.97,N5.-P.789-790.
334. Morris M.J., Taylor A.J. Peak flow measurement as screening test for restructive pulmonary disorders//Resp.Med.-1990.-Vol.84,N1.-P.27-30.
335. Moshang T., Holsclow D.S. Menarchal determinants in cystic

- fibrosis//*Amer. J. Dis. Child.*-1980.-Vol.134,N12.-P.1139-1142.
- 336.Moss R.B., Blessing-Moore J., Bender S.W. et al. Cystic fibrosis and neuroblastoma//*Pediatrics.*-1985.-Vol.76,N5.-P.814-817.
- 337.Moss R.B., Yao-Pi Hsi, Lewiston N.J. et al. Association of systemic immune complex, complement activation, and antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharides and exotoxin A with mortality in cystic fibrosis//*Amer.Rev. resp.Dis.*-1986.-Vol.133;N4.P.1.-P.648-652.
- 338.Mossner J., Spiekermann G., Sommer C. Are pancreatic acini regulated by prostaglandins?//*Digestion.*-1989.-Vol.43,N3.-163.
- 339.Mouterde O., Massot J., Vassal S. Pyocyanique et mucoviscidose. Les risques de contamination//*Arch.franc.Pediatr.*-1992.-Vol.43,N5.-P.476-477.
- 340.Muller U., Rohr A., Lachhein M. Inter-alfa-Trypsin-Inhibitor im Serum bei Mekoviszidose//*Padiatr.Grenzgeb.*-1987.-Bd. 26,N6.-S.423-426.
- 341.Munoz C., Polanco I., Hernanz A. et al. Deficiencia de vitamina E en la fibrosis quistica//*An.esp.Pediatr.*-1987.-Vol.27,N6.-P.445-448.
- 342.Nakielna B. Diagnosis of cystic fibrosis in the adult patient/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland, 1992.-TS 22.
- 343.Newman A.J., Ansell B.M. Episodic arthritis in children with CF//*J.Pediatr.*-1979.-Vol.94.-P.594-596.
- 344.Nikiforuk J., Frasier S.D., Thompson G.W. Increased caries resistance in primary dentitions in children with growth hormone deficiency//*J.Dent.Res.*-1971.-Vol.50.-P.518-522.

345. Nir M., Lanng S., Koch C. Survival rates of cystic fibrosis patients at Copenhagen CF-centre in the period 1949-1989 //XI International Cystic fibrosis Congress.-Ireland,1992. -MP 16.
346. Nojama T., Kojima T., Kato H. et al. Alfa-fetoprotein-producing acinar cell carcinoma of the pancreas//Hum.Pathol.-1992.-Vol.23.-P.828-830.
347. Nolan T., Desmond K., Herlich R. et al. Knowledge of cystic fibrosis in patients and their parents//Pediatrics.-1986. -Vol.77,N2.-P.229-235.
348. Norman A.P. Prenatal screening for cystic fibrosis//Lancet.-1985.-N.8451.-P.391.
349. Nousia-Arvanitakis S., Fotoulaki M., Andereon A. et al. Cystic fibrosis and biliary cirrhosis/XI International Cystic Fibrosis Congress-Ireland,1992.-TP 67.
350. Nousia-Arvanitakis S., Fotoulaki M., Pafailides D. et al. Early detection and therapy of biliary cirrhosis in cystic fibrosis/18th European Cystic Fibrosis Conference.-Madrid, 1993.-W 6.2.
351. Novy N.J., Tyler J.M., Shwachman H. Cystic fibrosis and pregnancy. Report og case, with a study of pulmonary function and arterial blood gases//Amer.J.Obstet.Gynecol.-1967.-Vol.30.-P.530-536.
352. Ober C., Bombard A., Dhaliwal R. et al. Studies of cystic fibrosis in hutterite families by using linked DNA probes//Amer.J.hum.Genet.-1987.-Vol.41,N6.-P.1145-1151.
353. O'Connor C.M., Gaffney K., Southey A. et al. Sputum elastase 1-antiprotease levels and disease severity in cystic fibrosis/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland, 1992.-TS 9.

354. O'Donnel M., Talbot J.F. Vitamin A deficiency in treated cystic fibrosis: case report//Brit.J.Ophthalmol.-1987.-Vol. 71,N10.-P.787-790.
355. Palazzo R.H., Reilly J.J., Jones D.T. et al. Sinus disease affects the outcome of cystic fibrosis patients following pulmonary transplantation/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-WP 116.
356. Pardo F., Gramaglia G., Napolitano S. et al. ORL aspects in cystic fibrosis/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-WP 120.
357. Park B.H., Eikrig S.M. Smithwick E.M. Infection and nitroblum-tetrazolium reduction by neutrophils//Lancet.-1968.-Vol. 2.-P.532-537.
358. Parkin J.M., Russell G., Friend J. Compliance with home chest physiotherapy/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-WP 106.
359. Parsons M., Giovanni R. Cystic fibrosis 2-macroglobulins protease interaction in vitro//Clin.Chim.Acta.-1980.-Vol.100, N3.-P.215-224.
360. Pascali V.L., Bravo E., Auconi P. et al. Transferrin subtypes in cystic fibrosis//Europ.J.Pediatr.-Vol.143,N2.-P.133-134.
361. Passarge E., Eckerland B., Stephan U. Genetic counselling in cystic fibrosis//Europ.J.Pediatr.-1984.-Vol.143,N1.-P.54-57.
362. Pedersen P.S. The calcium paradox in chloride permeability activation/Grundlagenforschung und klinische Aspekte der Mukoviszidose. CF-Symposium.-Wildbad,1987.-S.123-131.
363. Pedersen P.S., Jenson T., Hoiby N. et al. Management of Pseudomonas aeruginosa lung infection of Danish cystic fibrosis//Acta pediatr.Scand.-1987.-Vol.76,N6.-P.955-961.
364. Penketh A.R.L., Wise A., Mearns M.B. et al. Cystic fibrosis

- in adolescents and adults//Thorax.-1987.-Vol.42,N7.-P. 526-532.
- 365.Perino B., Brossa W., Gamma F. et al. Interrelationship between O₂-saturation and pancreatic function in adults with cystic fibrosis//XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-TP 72.
- 366.Perkins W.G.,Klein G.L., Beckerman R.C. Cystic fibrosis mistaken for idiopathic biliary atresia//Clin.Pediatr.-1985.-Vol.24,N2.-P.107-109.
- 367.Pond M., Conway S., Allen M. The clinical value of overnight pulse oxymetry in adult patients/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-WP 91.
- 368.Pond M.N., Allen M., Conway S.P. Pulse oxymetry with administered oxygen in acute pulmonary exacerbation of cystic fibrosis/18th European Cystic Fibrosis Conference.-Madrid, 1993.-PD 81.
- 369.Popa I., Potencz E., Moga D. et al. Sindromul de colestasa in mucoviscidoza//Pediatria(Buc.).-1985.-Vol.34,N1.-P. 45-51.
- 370.Popa I., Pop L., Popa Z. et al. Genetic mutations in Romanian children/18th European Cystic Fibrosis Conference.-Madrid, 1993.-PD 31.
- 371.Posselt H.-L., Bender S.W. Zur Situation der Mukoviszidose in der Bundesrepublik Deutschland//Atemwegs-Lungenkrankh.- 1984.-Bd.10,N7.-S.345-350.
- 372.Pressler T., Mansa B., Jensen T. et al. Increased IgG2 and IgG3 concentration in associated with advaced Pseudomonas aeruginosa infection and poor pulmonary function in cystic fibrosis//Acta paediatr.Scand.-1988.-Vol.77,N4.-P.576-582.
- 373.Prignot J. The role of secretions in broncho-obstructive syn-

dromes/Symposium MESNA.-Prague,1978.-P.31-42.

- 374.Primocsh R.E. Dental and skeletal maturation in patients with cystic fibrosis//J.Oral.Med.-1980-Vol.35.-P.7-13.
- 375.Pritchard D.J. Why cystic fibrosis increase?//Nature.-1987.-Vol.3,N6146.-P.319-319.
- 376.Puls I., Simon G., Szam I. Plasma-Ammoniakkonzentration bei Mukoviszidose//Z.inner.Med.-1983.-Bd.38,N15.-S.422-425.
- 377.Rayner R.J., Tyrrell J.C., Hiller E.J. et al. Night blindness and conjunctival xerosis caused by vitamin A deficiency in patients with cystic fibrosis//Arch.Dis.Child.-1989.-Vol.64,N8.-P.1151-1156.
- 378.Ramos Gracia M., Ros Mar L., Pellecena I. Comparacion de las determinaciones de azotorrea y esteatirrea en la fibrosis quistica de pancreas//An.esp.Pediatr.-1988.-Vol.28,N2.-P.105-107.
- 379.Ramsey B.W., Gore E.J., Smith A.L. et al. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis//Amer.J.Dis.Child.-1989.-Vol.143,N6.-P.662-668.
- 380.Redmond J.H.T., Hayes J., Fitzgerald M.X. Peripheral neuropathy in cystic fibrosis/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-MP 72.
- 381.Reddy M.S. Oligosacchride structures of the low-molecular wieght salivary mucin from a normal individual and one with cystic fibrosis//J.Dent.Res.-1985.-Vol.64,N1.-P.33-36.
- 382.Reifenhauser A., Griese M., Elsen A. et al. Untersuchungen zum anreneren System an Blutzellen von Kindern mit Mukoviszidose/Grundlagenforschung und klinische Aspekte der Mukoviszidose. CF-Symposium Wildbad.-1987.-S.134.
- 383.Reining J.W., Sanchez F.W., Thomason D.M. et al. The distinc-

- tly visible right upper lobe bronchus on the lateral chest: A clue to adolescent cystic fibrosis//*Pediatr.Radiol.*-1985.-Vol.15,N4.-P.222-224.
- 384.Report of a joint WHO/ICF(M)A meeting on the feasibility study on hereditary disease community control programmes (cystic fibrisis).-London. 12-14 June 1989.
- 385.Reznik V.M., Harwood I.R., Mendoza S.A. K dependence of the Na-K-pump is abnormal in erythrocytes from patients with cystic fibrosis and obligate heterozygotes//*Biochem.and Biophys.Res.commun.*-1986.-Vol.137,N3.-P.1021-1027.
- 386.Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA//*Science.*-1989.-Vol.245,N8.-P.1066-1072.
- 387.Riordan J.R. The CF gene product as an actively regulated chloride channel/*Mukoviszidose 1991: Ergebnisse aus Forschung und Klinik. CF-Symposium.*-Berlin,1991.-S.84-89.
- 388.Riordan J.R. CFTR function/*Mukoviszidose. Cystic Fibrosis. Theird Symposium.*-Tubingen,1991.-S.21.
- 389.Robertson M.T., Gurski M.R., Gonzales E.et al. Increased prolactin immunoreactivity and bioactivity in cystic fibrosis/*XI International Cystic Fibrosis Congress.*-Ireland, 1992.-WP 8.
- 390.Rochette-Egly C., Lacroix B., Pflieger H. et al. Calmodulin in normal and cystic fibrosis human intestine at different developmental stages//*Gut.*-1988.-Vol.29,N5.-P.571-579.
- 391.Rohr A., Steinbruck U. Immunochemische alfa1-Antitrypsinbestimmungen im Serum bei Patienten mit Mukoviszidose, heterozygoten Merkmalstragern und Referenzpersonen//*Padiatr. Grenzgeb.*-1982.-Bd.21,N1.-S.29-32.

392. Rohr A., Steinbruk U. Enzymund Eiweissanomalien im gemischten und Parotisspeichel bei cystischer Fibrose - eine Literaturübersicht//Padiatr.Grenzgeb.-1982.-Bd.21,N1.-S.21-28.
393. Romling U. Duchene M., Essar D.W. et al. Localisation of als, opf, phu, pho, 4, 5S RNA, 6S RNA, tox, trp and xep genes, rrn operons, and the chromosomal origin on the physical genom map of Pseudomonas aeruginosa PAO//J.Bacteriol.-1992.-Vol.174,N1.-P.327-330.
394. Rose J., Gamble J., Schultz A. et al. Back pain and spinal deformity in cystic fibrosis//Amer.J.Dis.Child.-1987.-Vol.141,N12.-P.1313-1316.
395. Rosenow E.C. Cystic fibrosis and pregnancy//J.A.M.A.-1968.-Vol.203.-P.161.
396. Rottger P., Bender S.W., Hauk K.H. Zur Klinik und Morphologie der Mukoviszidose unter besonderer Berücksichtigung fortgeschrittener Krankheitsverläufe//Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie.-1971.-H.55.-S.419.
397. Rubin B.K. A superficial view of mucus and the cystic fibrosis defect//Pediater.Pulmonol.-1992.-Vol.13,N1.-P.4-5.
398. Rudeberg A. Psychosocial and fertility problems in adults with cystic fibrosis/The adult cystic fibrosis patients: Problems and therapeutic progress.-Copenhagen.-1991.-P.27-32.
399. Rugolo M., Romeo G., Lenaz G. Linetic analysis of chloride efflux from normal and cystic fibrosis//Biochem.and Biophys.Commun.-1986.-Vol.134,N1.-P.233-235.
400. Ruoslahti E., Seppala M. Normal and increased alphetoprotein in neoplastic and nonneoplastic liver disease//Lancet.-1972.-Vol.2.-P.278.
401. Rutland J., Cole P.J. Nasal mucociliary beat frequency in cystic fibrosis compared with sinusitis and bronchiecta-

- sis//Thorax.-1981.-Vol36.-P.654-658.
- 402.Sack J., Blau H., Goldfarb D. et al. Hyperuricosuria in cystic fibrosis patients treated pancreatic enzyme supplements//Isr.J.Med.Sci.-1980.-Vol.16,N6.-P.417-419.
- 403.Sagransky D.M., Greenwald R.A., Gorvoy J.D. Seropositive rheumatoid arthritis in a patients with cystic fibrosis//Am.J.Dis.Child.-1980.-Vol.134.-P.319-320.
- 404.Sagstroem S., Sagulin G.B., Roomans G.M. Effect of duct obstruction on structure, elemental compositions, and function of rat submandibular glands//Scannig.Microsc.-1983.-Vol.3,N2.-P.511-516
- 405.Salch B., Howat J., Webb K. Ursodeoxydcholic acid dissolution of gallstones in cystic fibrosis//Thorax.-1988.-Vol.43, N6.-P.490-491.
- 406.Santini B., David O., Miniero R. Vitamina E; fisiologia e patologia//Pediatr.Med.Chir.-1988.-Vol.10,N1.-P.25-30.
- 407.Santis G., Osborne L., Knight R.A. et al. Linked marker haplotypes and the F508 mutation in adults with mild pulmonary diseases and cystic fibrosis//Lancet.-1990.-Vol. 8703.-P.1426-1429.
- 408.Sauder K.A., Chesrown S.E., Loughlin G.M. Clinical application of transepithelial potential difference measurements in cystic fibrosis//J.Pediatr.-1987.-Vol.111,N3.-P.357-358.
- 409.Saulnier J.M., Wallach J.M. P.aeruginosa elastolytic activities recent advances/Mukoviszidose.Cystic Fibrosis. Theird Symposium.-Tubingen.-1991.-P.25-26.
- 410.Scambler R.J., McPherson M.A., Bates G. et al. Biochemical and genetic exclusion of calmodulin as the site of the basic defect in cystic fibrosis//Hum.Genet.-1987.-Vol.76, N3.-P.278-282.

411. Scambler R.J., Oyen., Wainwright B. et al. Exclusion of catalytic and regulatory subunits of AMP-dependent protein kinase as candidate genes for defect causing cystic fibrosis//*Amer. J. Hum. Genet.*-1987.-Vol. 41, N5.-P. 925-932.
412. Scheele P.M., Bendon R.W., Ray M.B. et al. Carcinoembryonic antigen 1-antitrypsin and -fetoprotein in the pancreas of patients with cystic fibrosis//*Arch. Pathol. Lab. Med.*-Vol. 113, N10.-P. 1142-1146.
413. Schidlow D.V., Goldsmith D.P., Palmer J. et al. Arthritis in cystic fibrosis//*Arch. Dis. Child.*-1984.-Vol. 59.-P. 377-379.
414. Segall-Blank M., Vagenakis A.G., Shwachman H. et al. Thyroid gland function and pituitary TSH reserve in patients with cystic fibrosis//*J. Pediatr.*-1981.-Vol. 98, N2.-P. 218-222.
415. Serrano Gomez M.L., Gonzales-Ripoll Garson M., Sanchez Ruiz F et al. Litiacis biliar en el niño: A proposito de 10 casos//*An. esp. Pediatr.*-1988.-Vol. 28, N6.-P. 537-539.
416. Setoyama Ch., Miyata A.//*Protein. Nucl. Acid. and Enzyme.*-1988.-Vol. 33, N5.-P. 1026-1029.
417. Shale D.J. Inflammatory markers in cystic fibrosis/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland, 1992.-P 81.
418. Shapiro B.L., Lam L.F. Intracellular calcium in cystic fibrosis heterozygotes//*Life Sci.*-1987.-Vol. 40, N24.-P. 2361-2366.
419. Shepherd R.W., Vasques-Velasquez L., Prentice A. et al. Increased energy expenditure in young children with cystic fibrosis//*Lancet.*-1988.-Vol. 1, N8598.-P. 1300-1305.
420. Shulman H. Is regulation of chloride channel in lymphocytes affected in cystic fibrosis? Reply comments//*Science.*-1989.-Vol. 246(4933).-P. 1049-1050.
421. Shuster A., Elsen A., Griese M. et al. The adrenergic sys-

- tem in lymphocytes from children with cystic fibrosis//
Klin.Wschr.-1989.-Bd.67,N16.-S.799-803.
- 422.Siegel B., Siegel S. Pregnancy and delivery in a patients
with cystic fibrosis of the pancreas//Amer.J.Obstet.Gyne-
col.-1960.-Vol.16.-P.438-439.
- 423.Skoech C.H., Coutts N.A., Goel K.M. et al. Abnormal sweat
electrolytes in symptomatic human immunodeficiency virus
infection in a child//Brit.Med.J.-1987.-Vol.295,N6611.-P.
1445-1446.
- 424.Skuor J., Ondrej J. Prolaktin u deti//Cs.Pediatr.-1987.-Vol.
42,N12.-P.724-726.
- 425.Smith A.E., Cheng S.H. Marshall J. et al. CFTR expression lo-
calization and function/XI International Cystic Fibrosis
Congress.-Ireland,1992.-P.73.
- 426.Smith A.L., Redding G., Doershuk C. et al. Sputum changes as-
sociated with therapy for endobronchial exacerbation in
cystic fibrosis//J.Pediatr.-1988.-Vol.112,N4.-P.547-554.
- 427.Smith M.J., Morris L., Stead R.J. et al. Lymphocyte subpopula-
tion and function in cystic fibrosis//Europ.J.Res.Dis.-
1987.-Vol.70,N5.-P.300-308.
- 428.Soutter V.L., Stewart P.M., Gaskin K.J. Muscle protein in
cystic fibrosis//Austral.Paediatr.J.-1985.-Vol.21,N4.-
P.299.
- 429.Spector M.L., Stern R.C. Pneumothorax in cystic fibrosis. A
26-year experience//Ann.thorax.Med.-1989.-Vol.47,N2.-P.
204-207.
- 430.Squasson E., Cabrini G., Berton G. cAMP-depended chloride
conductance is not different in cystic fibrosis fibro-
blasts//Life Sci.-1990.-Vol.46,N18.-P.1265-1270.
- 431.Stack B.H.R. Rheumatoid disease in adolescent and adults

with cystic fibrosis//XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-WP 34.

- 432.Stafanger G. The effect of ATP on nasal ciliary activity in patients with cystic fibrosis/16 Annual Meeting of the Er.Working Group for Cystic Fibrosis.-Praque,1989.-P.60.
- 433.Stanghelle J.K., Skyberg D. The successful completion of the Oslo marathon by patient with cystic fibrosis//Acta paediatr.Scand.-1983.-Vol.72,N6.-P.935-938.
- 434.Stanghelle J.K., Hjeltnes N., Michalsen H. et al. Pulmonary function and oxygen uptake during exercise in 11-year-old patients with cystic fibrosis//Acta paediatr.Scand.-1986. Vol.75,N4.-P.657-661.
- 435.Stapleton F.B., Kennedy J., Noujia-Arvanitakis S. et al. Hyperuricemia due to high dose pancreatic extract therapy in cystic fibrosis//N.Engl.J.Med.-1976.-Vol.295.-P.246-248.
- 436.Steat R.J., Hodson M.E., Batten J.C. et al. Amenorrhoea in cystic fibrosis//Clin.Endocrinol.-1987.-Vol.26,N2.-P.187-195.
- 437.Steinbruck U., Rohr A. Anti-Plasmin (alfa2-Makroglobulin) Aktivitat im Plasma bei Patienten mit Cystischer Fibrose und Kontrollpersonen//Padiatr.Grenzgeb.-1982.-Bd.21,N1.-S.21-28.
- 438.Steinkamp G. Praktische Aspekte der Diagnostik und Therapie bei Mukoviszidose.Teil 3:Gastrointestinale und andere Sonderprobleme//Kinderarzt.-1992.-Bd.23,N4.-S.601-608.
- 439.Stern M., Plettner C., Gruttner R. Pankreasenzymsubstitution bei Mukoviszidose (CF): Klinische profung eines magensauresistenten Pankreatinpreparates in verkpaselter Mikrotabletten//Klin.Padiatr.-1988.-Bd.200,N1.-S.36-39.

440. Stern R.C., Boat T.F., Abramowsky C.R. et al. Intermediterranean sweat chloride concentration and *Pseudomonas bronchitis*. A cystic fibrosis variant with preservation of exocrine pancreatic function//*J.A.M.A.*-1978.-Vol.239,N25.-P.2676-2680.
441. Stern R.C., Borcat G., Hirschfeld S.S. et al. Heart failure in cystic fibrosis. Treatment and prognosis of cor pulmonale with failure of the right side of the heart//*Amer.J. Dis.Child.*-1980.-Vol.134,N3.-P.267-270.
442. Stern R.C., Horwitz S.J., Doershuk C.F. Neurologic symptoms during coughing paroxysms in cystic fibrosis//*J.Pediatr.*-1988.-Vol.112,N6.-P.909-912.
443. Stokley R., Oulsson K. Serum studies leukocyte elastase in acute and chronic lung disease//*Thorax.*-1983.-Vol.37,N2.-P.383-393.
444. Strandvik B. Aetiopathogenesis of CF liver disease/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-P.78.
445. Strandvik B., Berg U., Kallner A. et al. Effect on renal function of essential fatty acid supplementation in cystic fibrosis//*J.Pediatr.*-1989.-Vol.115,N2.-p.242-250.
446. Sturgess J.M., Czegledy-Nagy E., Corey M. et al. Cystic fibrosis in Ontario//*Amer.J.med.Genet.*-1985.-Vol.22,N2.-P.383-393.
447. Suter S., Schaad U.B., Roux-Lombard P. et al. Relation between tumor necrosis factor- α and granulocyte elastase-1-proteinase inhibitor complex in the plasma of patients with cystic fibrosis//*Amer.Rev.resp.Dis.*-1989.-Vol.140, N6.-P.1640-1644.
449. Tablan O.C., Chorba T.L., Schidlow D.V. et al. *Pseudomonas cepacia* colonisation in patients with cystic fibrosis: Risk

- factors and clinical outcome//J.Pediatr.-1985.-Vol.107,
N3.-P.382-387.
- 450.Taussig L.M. Fertility in males with cystic fibrosis//New.
Engl.J.Med.-1972.-Vol.278.-P.586
- 451.Taussig L.M. Cystic Fibrosis. Thieme-Stratton Inc.-N.Y.-
1984.-498 P.
- 452.Teufel M., Luik G., Neissen K.-H. Gastrin, Sekretin, VIP und
Motilin bei Kindern mit Mukoviszidose und M.Crohn//Mschr.
Kinderheilk.-1986.-Bd.134,N4.-S.132-137.
- 453.Thompson G.N. Determinants of serum vitamin D levels in pre-
adolescent cystic fibrosis children//Acta paediatr.Scand.-
1987.-Vol.76,N6.-P.962-965.
- 454.Tokuyama K., Morikawa A., Mitsuhashi M. et al. Beat-to-beat
variation of the heart rate in children with allergic
asthma//J.Asthma Res.-1985.-Vol.22,N6.-P.285-288.
- 455.Tomashefsky J.E., Konstan M.W., Bruce M.C. et al., The patho-
logic characteristics of interstitial pneumonia in cystic
fibrosis. A retrospective autopsy study//Amer.J.clin.Pa-
thol.-1989.-Vol.91,N5.-P.522-530.
- 456.Tomasova H., Vavrova V., Jedlickova Z. Antiprotease activity
in serum of children with cystic fibrosis/XI Internatio-
nal Cystic fibrosis Congress.-Ireland,1992.-WP 22.
- 457.Tosao Sanchez A., Lazaro Almarza A., Olivarez Lopez J.L.et al.
Gammagrafia pulmonar en ninos afectos de fibrosis quisti-
ca//An.esp.Pediatr.-1989.-Vol.31,N1.-P.15-18.
- 458.Trimarchi F., Melluso R., Sobbrío G. et al. Etude evolutive
de la Triiodthyronine (T3) et de la "reverse" T3 du serum
avant et apres corrections digestives chez l'enfant//Ann.
Endocr.-1980.-Vol.41,N5.-P.371-378.
- 459.Tsui L.-C. Cloning of the cystic fibrosis gene/Mukoviszidose

Symposium.-Tubingen,1989.-P.7-8.

- 460.Tsiu L.-C. Molecular genetics of cystic fibrosis and possible mechanisms of protein function/Report of Joint WHO.-1990.-P.21-30.
- 461.Tummler B., Koopmann U., Grothues D et al. Nosocomial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* by cystic fibrosis patients//*J.Clin.Microbiol.*-1991.-Vol.29,N6.-P.1265-1267.
- 462.Tummler B., Dork T., Kalin n. et al. Phenotype of cystic fibrosis disease in patients with rare CFTR mutation genotypes/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland, 1992.-TP 111.
- 463.Vaisman N., Pencharz P.B., Corey M. et al. Etude expenditure of patients with cystic fibrosis//*J.Pediatr.*-1987.-Vol.111,N4.-P.496-500.
- 464.Valman H.B. The vas deferens in cystic fibrosis//*Lancet.*-1969.-Vol.2.-P.566.
- 465.VanAsperen P.P., Manglick P., Allen H. Mechanisms of bronchial hyperactivity in cystic fibrosis//*Pediatr.Pulmonol.*-1988.-Vol.5,N3.-P.139-144.
- 466.Veeze H.J., Halley D.J.J., Bijman J. et al. The pathophysiological basis of the clinical heterogeneity in CF patients with compound mutations/XI International Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-TP 110.
- 467.Venuta A., Esposto L.M.A. Le artriti virali in eta pediatrica // *Pediatr.Med.Chir.*-1987.-Vol.9,N1.-P.21-24.
- 468.Visser G.H.A., Huisjes H.T., Tenkate L.P. et al. Pregnancy in cystic fibrosis: Report of case, complicated by acquired haemophilia A and review of literature//*Europ.J.Obstet. Gynecol.&Reproduct.Biol.*-1977.-Vol.7.-P.109-115.
- 469.Walker L.S., Ford M.B., Donald W.D. Cystic fibrosis and fami-

- ly stress: Effect of age severity of illness//Pediatrics.
-1987.-Vol.79,N2.-P.239-246.
- 470.Wallwork J.C., McForlane H., Hingley S. et al. Serum alfafeto-
protein in cystic fibrosis//Br.Med.J.-1975.-N2.-P.392.
- 471.Ward K.P., Arthur J.R., Russell G. et al. Blood selenium con-
tent and glutthione peroxidase activity in children with
cystic fibrosis, coeliac disease, asthma, and epilepsy//
Europ.J.Pediatr.-1984.-Vol.142,N1.-P.21-24.
- 472.Water D., Dorney S., Goldsmith R. et al. Biochemical evidence
for dysfunction in infants with cystic fibrosis/XI Inter-
national Cystic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-TP 64.
- 473.Welman E.A., Stern R.C., Doershuk C.F. et al. Weight and men-
strual function in patients with eating disorders and cys-
tic fibrosis//Pediatrics.-1990.-Vol.85.-P.282-287.
- 474.Welsh M.J. Ion transport - new insights/XI International Cys-
tic Fibrosis Congress.-Ireland,1992.-P.72.
- 475.Wiersbitzky S., Ballke E.-H., Weber A. et al. Serum-Prolactin-
Konzentration bei Mukoviszidose-Kindern/Mukoviszidose
1989: Ergebnisse aus Grundlagenforschung und Klinik.CF-
Symposium Wildbad.-1989.-S.136-138.
- 476.Will P.C., Taylor A., Lebowitz J.L. et al. Saliva from pati-
ents with cystic fibrosis inhibits amiloridesensitive
sodium transport//Pediatr.Res.-1980.-Vol.14,N11.-P.1245-
1249.
- 477.Wilmott R.W., Tyson S.L., Matthew D.J. Cystic fibrosis sur-
vival rates. The influence of allergy and Pseudomonas
aeruginosa//Amer.J.Dis.Child.-1985.-Vol.139,N7.-P.669-
671.
- 478.Winkielman J., Gottschalk B., Wiesemann H.-G. et al. Sonogra-
phie der Gallenblase bei 137 Mukoviszidosepatienten/Grün-

dlagenforschung und klinische Aspekte der Mukoviszidose.

CF-Symposium Wildbad, 1987.-S.200.

479. Wonne R., Hofmann D., Posselt H.-G. et al. Bronchial allergy in cystic fibrosis//Clin.Allergy.-1985.-Vol.15,N5.-P. 455-463.
480. Wunderlich P., Kemmer Ch., Fischer R. et al. Brinchialsekret und Bronchialschleimhaut bei Kindern mit Mukoviszidose: Ergebnisse vergleichender bronchoskopischer, bakteriologischer, licht- und elrktronmikroskopischer Untersuchungen//Z.Erkr.Atm.-1985.-Bd.164,N1.-S.25-38.
481. Zeaske R.L., Fink J.N. Cystic fibrosis and the allergist//Ann.Allergy.-1987.-Vol.59,N1.-P.5-12.
482. Zempsky W.T., Rosenstein B.J. The cause of rectal prolapse in children//Amer.J.Dis.Child.-1988.-Vol.142,N3.-P.338-339.
483. Zimman R., Corey M., Coates A.L. et al. Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients//J.Pediatr.-1989-Vol.114,N3.-P.368-377.

Детская больница №1
Томского горздраотдела

23 апреля 1990г.

Утверждаю:
главный врач Д.Б.МІ

Калташова
В. А.

Акт о внедрении.

На базе детской больницы № 1 соматического отделения г.Томска внедрены методические рекомендации доцента кафедры педиатрии и лечебного факультета Г.В.Павлова на тему "Клиника, диагностика и лечение муковисцидоза у детей и взрослых".

В работе врачей педиатров используется специальная схема сбора анамнеза для выявления больных муковисцидозом.

Выделена группа детей, которым необходимо исключить данное заболевание, сюда вошли:

- дети, у которых не восстанавливается масса тела с рождения к 14-ти дням или не удваивается к 7-ми месяцам;
- с явлениями стеатореи;
- со стойким кашлем, не имеющим других признаков легочного заболевания;
- страдающих бронхиальной астмой, бронхитом, ателектазом или пневмонией;
- Дети с сочетанием кишечного и легочного синдромов;
- дети с такими симптомами, как отеки, кишечная непроходимость, необъяснимая рвота, ректальный пролапс, кровотечения, цирроз печени.
- дети из семей, уже имевших больных муковисцидозом.

Зав.кафедры педиатрии ФУВ
профессор Матвеева Л.А.

Матвеева

"УТВЕРЖДАЮ"

Ректор Тюменского
медицинского института
профессор Жвавы Н.Ф.

М.П. _____
"_____" _____ 1991 г.

"УТВЕРЖДАЮ"

М.П. _____
"_____" _____ 1991 г.

А К Т

о внедрении результатов научно-исследовательской работы

Мы, нижеподписавшиеся Олехнович В.М., зав. кафедрой пропедевтической и факультетской педиатрии, к.м.н., главный внештатный детский аллерголог, Пятерякова Н.А., д.м.н., заведующая кафедрой, к.м.н., Жогин С.В., асс. кафедры, к.м.н., Родионова Е.И., асс. кафедры, Чайковская М.В., асс. кафедры
составили настоящий акт:

1. Учреждение, где проводится внедрение Тюменский медицинский институт.

2. Наименование предложения: учебно-методическое пособие для студентов "Клиника, диагностика и лечение муковисцидоза у детей и взрослых".

3. Авторы внедрения Г.В. Павлов, С.А. Шардин

4. Данное предложение было разработано в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме:

5. Форма внедрения учебно-методическое пособие для студентов

6. Ответственный за внедрение зав. кафедрой, д.м.н. Олехнович В.М.

7. Эффективность и целесообразность внедрения

Изложенные в пособии данные позволяют определяться в клинике, диагностике и лечении муковисцидоза у детей и у взрослых. Практические рекомендации и теоретические положения работы используются в обучении студентов, ординаторов и врачей-интернов.

8. Замечание учреждения, где проводится внедрение

9. Исполнитель асс. Родионова Е.И., Чайковская М.В., асс. Жогин С.В.

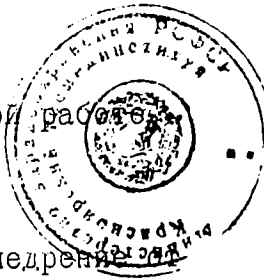
10. Срок внедрения 5.12.90г.

А К Т

об апробации внедрения, разработанного
в Свердловском государственном медицинском
институте. Г.В.Павловым и С.А.Шадриным.

1. Учебно-методическое пособие для студентов "Клиника, диагностика и лечение муковисцедоза у детей и взрослых" составленное Г.В.Павловым и С.А.Шадриным.
2. Кафедра педиатрии Свердловского мед.института.
3. Базовое учреждение внедрения – кафедра детских болезней Красноярского мед.института, зав.кафедрой – проф. Прахин В.И.
4. Время внедрения – III.90 – внедрение продолжается.
5. По материалам пособия студенты изучают особенности муковисцедоза и его генетическими аспектами.
6. Результаты применения предложения – данное пособие используется в лекционном курсе, на практических занятиях.
7. Документация – план занятий со студентами.
8. Замечания и пожелания – внедрить учебно-методическое пособие "Клиника, диагностика и лечение муковисцедоза у детей и взрослых" на кафедрах детских и внутренних болезней лечебного и педиатрического факультетов.

Проректор по учебной работе
профессор –



В.А.Руднев

Ответственный за внедрение
КрасМИ, ассистент –

В.И.Фурцев

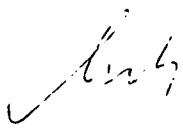
25.01.90₂

А К Т

об апробации внедрения, разработанного в Свердловском государственном медицинском институте Г.В. Мавлова и С.А. Шадрина.

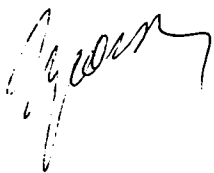
1. Учебно-методическое пособие для студентов "Клиника, диагностика и лечение муковисцедоза у детей и взрослых" составленное Г.В. Мавловым и С.А. Шадринным.
2. Кафедра педиатрии Свердловского мед.института.
3. Базовое учреждение внедрения - отделение профилактической педиатрии НИИ медицинских проблем Севера СГ АМН СССР.
4. Время внедрения - март 1970 год, внедрение продолжается.
5. По материалам пособия врачи, ординаторы, научные сотрудники изучают особенности муковисцедоза.
6. Результаты применения предложения - данное пособие используется для подготовки материалов к клиническим конференциям.
7. Документация - история болезни.
8. Замечания и пожелания - внедрить материалы пособия в работу отделения пульмонологического и гастроэнтерологического профилей.

Заместитель директора
по науке, д.м.н



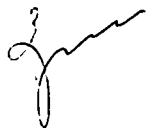
В.М. Манчук

Руководитель отделения
профилактич. педиатрии



В.И. Прахин

Ответственный за внед-
рение, ассистент



В.И. Гурцев



29/10/90
[Signature]

В КОТОРОМ ПРИВЕДЕНО ВЫВОДИ:

1. Цели, задачи, основные принципы, методы, организационные формы, сроки, место, территория, форма организационной работы и др.
Вспомогательные исследования и методы исследования у детей

2. Имя и коды исследователя Т. В. Ткачов С. И. Шаруца
Объекты 19071

3. Источники информации Лично-методическое пособие для студентов. Клиника, диагностика и лечение менингитов у детей и взрослых, Свердловск, 1987

4. Где и когда проводились исследования областная детская б-ца
Гродно исследовательские
учреждения

5. Результаты применения метода в период с сентябрь 1987
по июль 1990
положительное (количество наблюдений) —
отрицательное (количество наблюдений) —
сомнительное (количество наблюдений) —
общее количество наблюдений 34

6. Эффективность внедрения способов работы с детьми
на месте, эффективность метода и
профилактики менингитов у детей

7. Самостоятельность, оригинальность нет



Ткачов Т. В.
Зав. отд. менингитов и энцефалитов

29/10/90

90.0

"УТВЕРЖДАЮ"

руководитель учреждения
Тюменский государственный
 в котором введено внедрение
методической литературы

№ _____

1. наименование предложения для внедрения (метод профилактики, диагностики, лечения, устройство, форма организационной работы и др.)
Тематика: диагностика и лечение муковисцидоза у детей
2. кем и когда предложено Т. В. Павлов, С. А. Шарукин
Свердловск, 1987г.
3. источник информации Учебно-методическое пособие для терапевтов, детских, диагностов и легочных муковисцидоза у детей и взрослых, Свердловск, 1987г.
4. где и когда внедрено ТТ. В. И. И., кафедра педиатрии
г. Свердловск
 лечебного учреждения
5. результаты применения метода за период с сентябрь 1987г.
 по май 1990г. при подготовке студента
 неопределенное (количество наблюдений) по 4-6 курсов
 положительное (количество наблюдений) по теме
 отрицательное (количество наблюдений) у детей и взрослых
 общее количество наблюдений
6. эффективность внедрения спешивать работу в области уч. п.
детей
7. замечания, предложения нет

ответственный за внедрение Шейдан Михаил Генрихович
 и. о.
 зав. кафедрой педиатрии пед. фак.
 Свердловск

Дата 31 мая 1990г. Свердловск Р. Шейдан

"УТВЕРЖДАЮ"

Главврач Павлов А. Т. Мина
руководитель учреждения в
Областной госпит. Инстит. Б-Урал
котором проведено внедрение г. Одесса

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

1. Наименование предложения для внедрения (метод профилактики, диагностики, лечения, устройства, форма организационной работы и др.) Способ диагностики лейкоцидура
2. Кем и когда предложено доц. Т. В. Павлов
3. Источник информации Методические рекомендации
4. Где и когда внедрено 1991-1992 г.г.
Центр диагностики и лечения лейкоцидура
5. Результаты применения метода за период с _____
по _____
Неопределенное (кол-во наблюдений) _____
Положительное (кол-во наблюдений) _____
Отрицательное (кол-во наблюдений) _____
Общее количество наблюдений _____
6. Эффективность внедрения _____
7. Замечания, предложения _____

Ответственный за
внедрение

Крайнев П. В.
Ф. И. О.
асс. каф. педиатрии
Должность

Дата

"УТВЕРЖДАЮ"

Ткачев В. А. Т. Михайлов
 директор учреждения в
Областной дет. клин. больнице
 в котором проведено внедрение
 г. Одесса

М.П. _____

1. Наименование предложения для внедрения (метод, технология, диагностика, лечение, угроза, форма организационной работы и др.) способ диагностики и лечения слуховых нарушений у детей

2. кем и когда предложено Т.В. Ткачев, доц. СТМЦ

3. Источники информации методические рекомендации 1987 г.

4. Где и когда внедрено Областная детская клиника, Одесса, 1991 год

5. Результаты применения метода за период с 01.1991
 по 01.1992

Неопределенное (кол-во наблюдений)	4
Положительное (кол-во наблюдений)	22
Отрицательное (кол-во наблюдений)	нет
Общее количество наблюдений	26

6. Эффективность внедрения _____

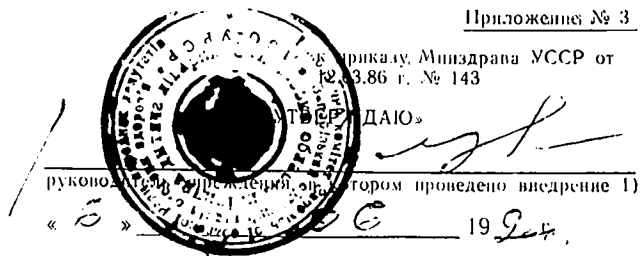
7. Замечания, предложения нет

ОТВЕТЕЛ _____

Крайняя И.В.
 и.о.

ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ

от 02.1992



руководитель учреждения, в котором проведено внедрение 1)
 « 5 » _____ 1986 г.

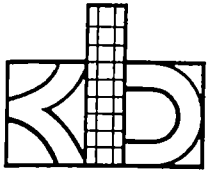
АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. Способ биометрической и легкой маркировки
наименование предложения для внедрения 2)
2. Свердловский медицинский ун-т имени З. Павлова
учреждение-разработчик, его почтовый адрес, ф., и., о. авторов 2)
3. Источник информации: Муровиенко у дітей і вживанні Аджогає
название, год издания методических рекомендаций, 1987 г.
4. Внедрено по ЦРВ 198 г., п. 3) Зануровская детская обш. б-ца
наименование лечебно-профилактического учреждения 4)
5. Сроки внедрения 4) с 6.6.86 по _____
6. Общее количество наблюдений 4) 18
7. Эффективность внедрения в соответствии с критериями, изложенными в источнике информации (п. 3) _____

Показатели 5)	По данным	
	разработчиков 2)	внедряющей организации 4)
Сокращение:		
— сроков лечения		
— временной нетрудоспособности		
Уменьшение:		
— летальности		
— инвалидности		
— заболеваемости		
— частоты расхождения диагнозов, экономические показатели и т. д.		

8. Замечания, приложения 4) _____
 « 6 » _____ 1986 г.
 Ответственный за внедрение доц. Мармеленко
должность, подпись, и., о., ф.

1) Обобщенные акты внедрения утверждает зам. заведующего отделом здравоохранения облспецкома;
 2) заполняется разработчиком;
 3) только по предложениям, включенным в республиканский план внедрения;
 4) заполняется организацией, внедрившей разработку;
 5) в акт вносятся только те показатели, на которые оказывает влияние внедряемая разработка.



Krankenhaus Düren

gem. GmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der RWTH Aachen

Krankenhaus Düren gem. GmbH Roonstraße 30 5160 Düren

Roonstraße 30
5160 Düren
Telefon (02421) 300
Durchwahl 30-
Telefax (02421) 30 1387

Prof. Dr. med. P. Röttger
Lehrbeauftragter

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht

Unser Zeichen

Düren den 28.08.1992 /Ma

B e s c h e i n i g u n g

=====

Herrn Prof. Dr. Jennadiy P a v l o v , geb. am 21.06.1948, tätig an der Universitäts-Kinderklinik in Jekaterinburg, Rußland, ist uns über eine CF-Selbsthilfegruppe in Kooperation mit der Kinderklinik der RWTH Aachen für zwei Monate (Juli und August 1992) zu einem

klinischen Studienaufenthalt und Erfahrungsaustausch mit besonderer Berücksichtigung der Diagnostik und Therapie der Mukoviscidose

avisiert worden. Wir haben die Organisation dieses Vorhabens gerne übernommen, da Herr Kollege Pavlov als einer der wichtigsten Kenner der Materie in Rußland bekannt ist.

Für die Organisation seines Vorhabens haben wir vorgeschlagen, daß Herr Kollege Pavlov die Universitätskliniken und die Krankenhäuser der Region zu klinischen Visiten und Konferenzen besucht, desgleichen die Praxis eines niedergelassenen Arztes und eine therapeutische Einrichtung. Außerdem hielten wir es für zweckmäßig, daß Herr Kollege Pavlov auch in die Organisation der hiesigen ärztlichen Selbstverwaltung eingeführt wird.

Wir haben dementsprechend für Herrn Kollegen Pavlov folgende Stationen seines Aufenthaltes vermittelt:

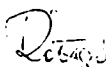
- 1.) Universitäts-Kinderklinik Aachen (Prof. Dr. Heimann):
Klinische Visiten und Konferenzen am 06.07.92 und 23.08.92
- 2.) Visite und Konsultationen in einer Arztpraxis
(Dr. Dülmen, Aachen) bei ambulanter Behandlung am 17.07.92
- 3.) Privatinstitut für Physiotherapie und Krankengymnastik
(A. Schuette, Aachen) 14.07.92 zum Studium und zur Bewertung der Durchführung von ärztlichen Langzeit-Verordnungen

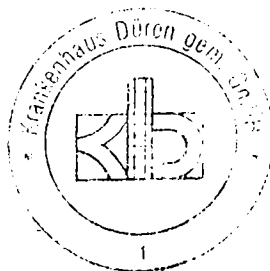
Blatt 2: Bescheinigung

- 4.) Kinderklinik Krankenhaus Düren (Dr. Johannsen): Klinische Visite, ambulante Diagnostik, klinische Konferenzen am 20. und 23.07.92
- 5.) Universitäts-Kinderklinik Bonn (Prof. Dr. Kowalewski): Klinische Visiten, Erfahrungsaustausch und klinische Konferenzen am 21.07.92 und am 22.07.92
- 6.) Krankenhaus Düren (Lehrbereich): Gastvorlesung: Pathogenese, Pathophysiologie und Klinik der Mukoviscidose am 28.07.92
- 7.) Kinderkrankenhaus Köln-Amsterdamer Straße (Schwerpunkt-krankenhaus (Prof. Dr. Bläker): Klinische Visite und Konferenz am 03.08.92
- 8.) Kinderklinik St. Marien-Hospital, Düren-Birkesdorf (Dr. Wegener, Dr. Eßer): Klinische Visite und Konferenzen mit besonderer Berücksichtigung pulmologischer Problemfälle am 04. und 05.08.92
- 9.) Landesärztekammer Nordrhein (Geschäftsf. Arzt Dr. Schäfer): Organisation des Gesundheitswesens mit besonderer Berücksichtigung von Langzeiterkrankungen und Koordination mit Selbsthilfe-Gruppen am 07.08.92
- 10.) Universitäts-Kinderklinik Essen (Prof. Dr. Stephan, langj. Präsident der Deutschen Gesellschaft für die Erforschung und Klinik der Mukoviscidose): Klinische Visiten und Erfahrungsaustausch, klinische Konferenzen am 10. und 11.08.92
- 11.) Klinikum der Medizinischen Hochschule Hannover (Prof. Dr. Tümmler, Prof. Dr. Van der Hardt): Biochemisches Labor und klinische Visite in der Universitäts-Kinderklinik am 17. und 18.08.92
- 12.) Kinderklinik am Kreis-Krankenhaus Mechernich (Dr. Striewer): Klinische Visite und Konferenz am 20.08.92

In seiner Gastvorlesung hat Herr Prof. Dr. Pavlov einen eindrucksvollen Überblick über die aktuelle Problematik der Mukoviscidose gegeben. Die Resonanz zu den von uns vermittelten und organisierten klinischen Kontaktaufnahmen war sehr positiv, es kam in allen Fällen zu einem interessanten Erfahrungsaustausch, bei dem Herr Kollege Pavlov, insbesondere im Bereich der cardialen Langzeittherapie und Mukoviscidose-Patienten, wichtige eigene Beiträge einbringen konnte.

Dieser klinische Studienaufenthalt ist damit für beide Seiten nutzbringend gewesen. Wir hoffen, daß wir mit Herrn Prof. Dr. Pavlov auch in Zukunft weiter zusammenarbeiten können.


(Prof. Dr. med. P. Röttger)
Lehrbeauftragter



Zentrum für Kinderheilkunde
der Universität Bonn

Allgemeine Kinderheilkunde und Poliklinik: Prof. Dr. M. J. Lentze

Hämatologie-Onkologie: Prof. Dr. U. Bode

Kardiologie: Prof. Dr. D. A. Redel

Neonatologie: Prof. Dr. S. Kowalewski

Telefax 0228-287 3314 · Telex 8869546 klbo d

Tel. 0228-2870

Universitätskinderklinik · Adonauerallee 119 · D-5300 Bonn 1

Bonn, 18. August 1992

B E S C H E I N I G U N G

Hiermit wird bestätigt, daß Herr Prof. Genadi V. PAVLOV, geb. 21.06.1948, vom 14.-17.07.1992 in unserer pneumologischen Abteilung hospitiert hat. Er hat sich dabei über unsere diagnostischen und therapeutischen Verfahren im Bereich der pädiatrischen Allergologie sowie die Mukoviszidose-Behandlung informiert. Darüberhinaus hat er im Kontakt mit den Labormitarbeitern Informationen über unsere diagnostischen Techniken und unsere Forschungsprojekte eingeholt.

Dr. Hirsch
Oberarzt

CF-Selbsthilfe

Aachen e.V.
gemeinnütziger Verein



CF-Selbsthilfe e.V. · Kaiserstraße 144 · 5102 Würselen

An das

Ural Medical Institute
Repin – Str. 3
Jekaterinburg

Kaiserstraße 144
5102 Würselen
Telefon: 02405/4583

Datum: 28.08.1992

B e s c h e i n i g u n g

Herr Prof. Gennadij Pawlow, Arzt für Pädiatrie in Jekaterinburg, war vom 2. Juli bis 30. August 1992 bei uns zum Zwecke des Erfahrungsaustauschs auf dem Gebiet Mukoviszidose / Cystische Fibrose.

In dieser Zeit hat Herr Prof. Pawlow die in Deutschland üblichen Behandlungsmethoden auf diesem Gebiet kennengelernt. Er hat intensiv gearbeitet in den Kliniken in Aachen, Düren, Köln, Bonn, Essen und Hannover. Speziell in Hannover konnte er sich an der Medizinischen Hochschule über den aktuellen Stand der Forschung informieren. Herr Prof. Pawlow hat nicht nur ausführliche Diskussionen mit deutschen Mukoviszidose – Spezialisten führen können, sondern darüber hinaus seinerseits einige Vorträge über seine Behandlungsmethoden und sehr interessante Forschungstätigkeit gehalten.

Neben den medizinischen Studien hat sich Herr Prof. Pawlow umfassend informiert über die Struktur der deutschen Selbsthilfeorganisationen sowie über die Zusammenarbeit dieser Organisationen mit Ärzten und Politikern.

Wir haben Herrn Prof. Pawlow als einen außerordentlich engagierten und motivierten Arzt kennen – und schätzengelernet und würden es sehr begrüßen, wenn er in den folgenden Jahren Gelegenheit bekäme, diese gute Zusammenarbeit hinsichtlich des gegenseitigen Erfahrungsaustauschs über Mukoviszidose fortzusetzen.

Hochachtungsvoll

Cornelia Knie
Vorsitzende