

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.37-004-039-053.2-08

**ЧИСТЫЙ**  
**Антон Геннадьевич**

**МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ  
(КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ,  
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУКОВИСЦИДОЗА,  
ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ)**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2014

Работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

**Научный руководитель:** **Войтович Татьяна Николаевна,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий 2-й кафедрой детских болезней  
учреждения образования «Белорусский  
государственный медицинский университет».

**Официальные оппоненты:** **Василевский Игорь Вениаминович,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры клинической  
фармакологии учреждения образования  
«Белорусский государственный медицинский  
университет»;

**Парамонова Нэлла Сергеевна,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий 2-й кафедрой детских болезней  
учреждения образования «Гродненский  
государственный медицинский университет».

**Оппонирующая организация:** государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»

Защита состоится 21 января 2015 года в 12<sup>00</sup> на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; телефон 272-55-98, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » декабря 2014 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук



О. Н. Волкова

## ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний лиц белой расы с аутосомно-рецессивным типом наследования, полиорганной манифестацией, тяжелым течением и высокой летальностью [Моссэ Н. И. и соавт., 2003]. Распространенность муковисцидоза в Республике Беларусь составляет 1:8000 новорожденных, в России – 1:4900, в большинстве стран Европы эти цифры колеблются от 1:2000 до 1:5000 [Капранов Н. И. и соавт., 2004].

Еще 15–20 лет назад МВ относился к «летальным» заболеваниям, так как большинство детей умирало в первые годы жизни, редко доживая до 7-летнего возраста. В настоящее время эффективные методы терапии и своевременная диагностика заболевания значительно увеличили сроки жизни этих детей. Так, в США в 1969 году продолжительность жизни больных МВ не превышала 14 лет, в 1990 – 28 лет, 1996 – 31 год, 2001 – 32 года. В России средняя продолжительность жизни больных МВ составляет 16 лет, в Республике Беларусь – 22 года [Амелина Е. Л. и соавт., 2001; Черняев А. Л. и соавт., 2004].

Эти успехи в лечении детей с МВ стали возможны в связи с проводимой в последние два десятилетия широкомасштабной работой пульмонологов и педиатров, направленной на раннее выявление заболевания, проводимой адекватной терапией, появлением ферментативных препаратов в форме микросфер [Merelle M. E. et al., 2001; Assael V. M. et al., 2002]. В последние годы данная патология приобретает важную медико-социальную значимость, что определяется ранней инвалидизацией, необходимостью постоянного проведения терапии и активной диспансеризации в этой группе детей, ростом полирезистентности бактериальной флоры в дыхательных путях к современным антибиотикам, высокой стоимостью лечения [Каширская Н. Ю. и соавт., 2004; Rafael N. S. et al., 2003].

При этом, даже несмотря на своевременную диагностику и рано начатое лечение у большинства пациентов с МВ болезнь быстро прогрессирует, приводя к тяжелому поражению поджелудочной железы, дыхательной и гепатобилиарной систем, развитию портальной гипертензии и значительным отклонениям в физическом и половом развитии [Симонов М. В. и соавт., 2008; Naratos L. T. et al., 2006].

Значимость проблемы определяется также отсутствием серьезных исследований по изучению механизмов формирования устойчивости к ферментной терапии, прогрессирования хронического бронхолегочного процесса, развития цирроза и других осложнений при МВ.

Таким образом, несмотря на значительные успехи, достигнутые в Республике Беларусь в области лечения и реабилитации детей с МВ, многие

вопросы патогенеза требуют своего изучения, а разработка новых подходов к комплексному лечению и реабилитации на их основе позволит улучшить качество жизни пациентов с МВ на всех этапах их жизни.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами и темами**

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы 2-й кафедры детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» «Этиологические и патогенетические аспекты хронических и наследственных заболеваний кардио-респираторной системы и желудочно-кишечного тракта у детей и подростков» № государственной регистрации 20090667 от 12.05.2009.

Тема диссертационной работы соответствует приоритетному направлению прикладных научных исследований – охране здоровья ребенка.

**Цель исследования:** на основании изучения клинико-функциональных, биохимических и психологических особенностей научно обосновать подходы к терапии выявленных нарушений при МВ у детей.

### **Задачи исследования:**

1. Установить особенности характера и течения МВ у детей в Республике Беларусь.
2. Определить состояние протеиназно-ингибиторной системы (ПИС) и уровень средних молекул в плазме крови при МВ в зависимости от тяжести заболевания.
3. Оценить состояние мозговой и периферической гемодинамики у детей с МВ.
4. Определить характер личностных особенностей детей с МВ в зависимости от тяжести болезни.
5. Оценить качество жизни детей и подростков с МВ в зависимости от тяжести болезни.
6. Научно обосновать подходы к медикаментозной и психотерапевтической коррекции у детей и подростков с МВ.

**Объект исследования:** 49 детей с МВ и 20 здоровых детей, 220 интактных доноров, 211 историй болезни пациентов с МВ, получавших лечение в условиях Республиканского центра муковисцидоза в период с 2007 по 2013 гг.

**Предмет исследования:** закономерности изменений функционального состояния дыхательной, сердечно-сосудистой систем, активности протеиназно-ингибиторной системы, уровень эндогенной интоксикации, особенности мозговой и периферической гемодинамики, психологические особенности формирования личности, качество жизни детей и подростков с МВ.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. В Республике Беларусь достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении муковисцидоза, что нашло своё отражение как в увеличении средней продолжительности жизни детей, так и количестве пациентов с муковисцидозом, переживших восемнадцатилетний возраст. Медицинские, социальные и психологические проблемы, проявившиеся на фоне увеличения продолжительности жизни детей с муковисцидозом, требуют мультидисциплинарного подхода к организации наблюдения за ними.

2. Дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы плазмы крови на фоне высокого уровня эндогенной интоксикации при МВ является одним из звеньев патогенеза развития и прогрессирования заболевания и зависит от тяжести, глубины и распространённости воспалительного процесса, а также длительности носительства инфекционных патогенов. Проводимая базовая терапия приводит к клиническому улучшению, но не восстанавливает нарушения в протеиназно-ингибиторной системе и не оказывает существенного влияния на степень эндогенной интоксикации.

3. Состояние мозговой и периферической гемодинамики у детей с МВ зависит от глубины и распространённости процесса в легких. При хроническом носительстве *St. aureus*, *Ps. aeruginosa* и других агрессивных патогенов, определяющих степень и глубину поражения органов дыхания на фоне развития полиорганной недостаточности, отмечается достоверное снижение показателей мозговой и тенденция к снижению показателей периферической гемодинамики, что необходимо учитывать при проведении базовой терапии МВ.

4. В психологическом портрете детей с МВ отмечаются значительные отклонения в развитии личности и формирующиеся в зависимости от возраста, длительности и тяжести болезни различные типы отношения к болезни, оказывающие негативное влияние на процесс лечения и адаптацию в обществе, что отражается, наряду с другими факторами, на качестве жизни ребенка с МВ, которое ухудшается с возрастом ребенка и не зависит от проводимой базовой терапии.

5. Сохранение дисбаланса протеиназно-ингибиторной системы, гемодинамические и психоэмоциональные отклонения на фоне проводимой базовой терапии у детей с МВ требуют включения в комплексное лечение более эффективных методов дезинтоксикации, назначения ингибиторов протеаз, гепатопротекторов, препаратов, нормализующих мозговую гемодинамику и проведения психотерапевтической коррекции у детей с МВ.

### **Личный вклад соискателя**

Соискателем самостоятельно выполнены: подбор групп пациентов для исследования, клиническое и инструментальное обследование, анкетирование

детей и их родителей, интерпретация полученных данных, статистическая обработка и анализ архивного материала. Исследование показателей протеиназно-ингибиторной системы и уровня средних молекул в плазме крови осуществлены в НИЧ УО «Белорусский государственный медицинский университет». Под руководством научного руководителя определены тема, цель, задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, выводы работы. Оформление первичной медицинской документации, формирование компьютерной базы данных, написание и оформление диссертации с применением компьютерных технологий, а также публикации выполнены лично автором.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены лично автором и отражены в научных публикациях. Анализ состояния протеиназно-ингибиторной системы и уровня средних молекул плазмы крови у детей с МВ представлены в статье [1] – вклад диссертанта 80%. Особенности состояния мозговой и периферической гемодинамики отражены в статьях [2] – вклад диссертанта 92%. Особенности психологического портрета и показатели уровня качества жизни детей с МВ отражены в статьях [3, 4], сборниках научных трудов [15] и материалах конференций [5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15] – вклад диссертанта 94%. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс пульмонологического отделения УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска.

#### **Апробация результатов диссертации**

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Республиканской конференции с международным участием «Муковисцидоз: современные подходы к диагностике, лечению, реабилитации», доклад «Основные итоги и перспективы развития специализированной помощи больным муковисцидозом» (Минск, 2010); научной сессии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», секция «Детские болезни», доклад «Особенности психологического статуса детей, больных муковисцидозом» (Минск, 2011); юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию БГМУ, секция «Детские болезни и детская хирургия», доклад «Психологический портрет больных муковисцидозом детей и их родителей (Минск, 2011); II Республиканской конференции с международным участием «Муковисцидоз: современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации», доклад «Современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации пациентов с муковисцидозом» (Минск, 2012).

#### **Опубликованность результатов диссертации**

По теме диссертации опубликованы: 4 статьи в рецензируемых журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней

и присвоения ученых званий в Республике Беларусь (общим объемом 2,27 авторских листа), 8 статей в сборниках материалов конференций, 2 тезиса докладов и 1 статья в сборнике научных трудов. Без соавторов опубликована 1 научная работа в рецензируемом научном журнале (0,46 авторского листа).

Подготовлена и внедрена в лечебно-диагностический процесс пульмонологического отделения УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска инструкция по применению «Метод оценки психосоциального статуса детей с муковисцидозом» (регистрационный № 063-1-0613 от 12.06.2013).

Получен положительный результат предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение «Способ оценки качества жизни у детей и подростков, страдающих муковисцидозом» (№ а 20121356 от 05.11.2012).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 127 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, содержащего список использованных источников и список публикаций соискателя, приложений. Работа включает 1 рисунок, 39 таблиц, которые занимают 38 страниц. Библиографический список включает 247 источников (109 отечественных, 138 зарубежных) и занимает 24 страницы, список публикаций автора включает 16 работ. Приложения представлены на 21 странице.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнялась на базе 2-й кафедры детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», НИЧ УО «Белорусский государственный медицинский университет», в пульмонологическом отделении УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска, Республиканском центре муковисцидоза.

Обследовано 49 детей с МВ в динамике (в возрасте от 0 до 18 лет), 20 здоровых детей (контрольная группа) аналогичного возраста; проанализировано 211 историй болезни детей с МВ, находившихся на стационарном лечении в УЗ «3-я городская детская клиническая больница» в период с 2007 по 2013 гг.; забор крови произведен у 220 интактных доноров для изучения протеиназно-ингибиторной системы плазмы крови.

В работе использовались анамнестические, клинические, гематологические, биохимические, инструментальные и статистические методы. Антропометрические измерения проводились по стандартной

технологии. Исследование функции внешнего дыхания проводилось по стандартной методике на настольном компьютерном спирографе.

Медико-генетическое обследование проводилось в условиях генетической лаборатории ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

В качестве показателей, характеризующих состояние протеиназно-ингибиторной системы в плазме крови детей с МВ, определялись трипсиноподобная (ТпА) активность и уровень наиболее значимых плазменных ингибиторов  $\alpha$ 1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-АТ) и  $\alpha$ 2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ) с использованием для этих целей синтетического хромогенного субстрата ВАРНА (N-бензоил-DL-аргинин-n-нитронилид). Концентрацию пептидов группы средних молекул (СМ) оценивали кислотно-этанольным осаждением. Забор крови обследованных пациентов осуществлялся из локтевой вены в пробирки с консервантом EDTA.

Оценка функционального состояния церебрального и периферического кровообращения проводилась с использованием аппаратно-программного комплекса «Корона» на основе репреобразователя с цифровым выходом РПЦ2 – 02 «ИМПЕКАРД-М». Оценка состояния сонных артерий, позвоночных артерий, подключичных артерий и брахиоцефального ствола пациентов с МВ проводилась на аппарате Aloka SSD – 4000SV.

Комплекс методик психологического обследования включал в себя опросники «Шкала реактивной и личной тревожности Спилберга–Ханина», «Методика диагностики показателей и форм агрессии А. Баса и А. Дарки» и личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ). Исследование самооценки осуществлялось по методу Дембо–Рубинштейн в модификации А. М. Прихожан. Качество жизни пациентов с МВ оценивалось с помощью опросника PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета StatSoft-Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Всего в Республике Беларусь зарегистрировано 108 детей с МВ и 44 пациента, преодолевших 18-летний рубеж. Диагноз МВ до 1 года жизни установлен у 75,5%, от 1 до 5 лет – у 16,3% и старше 5 лет – у 8,2% детей. Мажорной мутацией в Республике Беларусь является  $\Delta$ F508 del (71,43%), в 6,1% случаев выявлялась мутация CFTR del 2,3/21кв, у 22,5% детей тип мутации установлен не был. В г. Минске и Минской области проживает 27, Могилеве – 15, Гомеле – 19, Бресте – 19, Гродно – 11, Витебске – 17 детей с МВ. Тяжелое течение МВ отмечено у 75,5% детей, средней степени тяжести – у 24,5%. У всех детей с возрастом формируется смешанная форма МВ.

Наиболее распространенным диагностическим признаком поражения легких у обследованных детей были бронхоэктазы (63,3%) и пневмофиброз (79,6%), средние сроки формирования которых приходились на  $11,34 \pm 1,46$  лет и  $7,24 \pm 1,5$  лет соответственно. Сопутствующими заболеваниями и осложнениями МВ были: панкреатическая недостаточность (100%), хронический синусит (61,2%), назальный полипоз (48,9%), выпадение прямой кишки (22,5%), легочная (10,2%) и портальная (12,2%) гипертензия, сахарный диабет (4,1%), хроническое легочное сердце (4,1%). С возрастом нарастает частота поражений ЖКТ и гепатобилиарной системы (диффузные изменения печени – 89,8%, цирроз – 16,3%, хронический гастрит – 42,9%, ГЭРБ – 16,3%), которые ранее не были характерны для МВ вследствие малой продолжительности жизни детей с МВ.

В мокроте пациентов с МВ по-прежнему ведущие позиции по частоте встречаемости занимают *Ps. aeruginosa*, *St. aureus* и их ассоциации. Так, острое носительство *St. aureus* выявлено у 36,7%, *Ps. aeruginosa* – у 38,8% детей, хроническое носительство – у 32,6% и 34,7% соответственно. С высокой частотой стали регистрироваться мукоидные штаммы *Ps. aeruginosa* (у 40% — с острым и 35% — с хроническим носительством патогена), что наряду с другими патогенами, такими как *Achromobacter xylosoxidans* (34,7%), *Burkholderia cepacia* (8,2%), *Stenothophormas maltophilia* (4,1%) является крайне неблагоприятным прогностическим признаком в плане течения и развития МВ. Наибольшая чувствительность выделенных патогенов отмечена к амикацину, ванкомицину, левофлоксацину, полимиксину В, тобрамицину и ципрофлоксацину.

Несмотря на тенденцию в последние годы в целом к улучшению антропометрических показателей у детей с МВ на фоне увеличения продолжительности жизни, нами отмечено их отставание в физическом статусе, которое нарастало с возрастом. Так, нормальные показатели физического развития отмечены у 69,4% только по массе, по росту и окружности груди – у 83,7%. Ниже 10 центиля масса тела была отмечена у 30,6% (в России – 70,3%), ниже 3 – у 10,2% по массе и у 4,1% по окружности груди. Дисгармоничное физическое развитие выявлялось у 40,8% детей (с отставанием по массе тела у 30,6% и по ускоренному росту у 10,2%). С возрастом эта тенденция нарастала. При установлении диагноза МВ в возрасте от 2 до 5 лет и от 5 до 9 лет темпы физического развития были низкими в 57,1% и 100% случаев соответственно. При подсчете МРИ установлено, что уже после 1 года жизни прогрессирует снижение показателей массо-ростового индекса:  $90 \pm 6,5\%$  (в возрасте от 1 до 5 лет,  $p < 0,05$ ),  $72,4 \pm 10,2\%$  (в возрасте от 5 до 12 лет,  $p < 0,05$ ) и  $69,8 \pm 6,2\%$  (в возрасте от 12 до 18 лет,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует

об отставании в физическом развитии, нарастающем с возрастом и тяжестью заболевания.

ФВД отражает тяжесть бронхолегочных поражений и эффективность проводимой терапии. Исследование ФВД у детей старше 6 лет (31 ребенок) показало, что по мере прогрессирования хронического бронхолегочного процесса отмечается снижение ЖЕЛ  $64 \pm 6,3$  ( $p=0,042$ ), ОФВ1  $62 \pm 4,8\%$  ( $p=0,067$ ) и индекса Тиффно  $64 \pm 6,5$  ( $p=0,038$ ), что связано с прогрессирующим разрушением паренхимы легких и нарастанием рестриктивных расстройств при МВ. Ключевую роль в этих процессах играют протеолитические ферменты и активность системы антипротеолиза в организме человека.

Состояние протеиназно-ингибиторной системы и степень эндогенной интоксикации по уровню СМ в плазме крови при МВ изучено нами в зависимости от тяжести болезни и сроков носительства инфекционных патогенов.

Протеиназная активность в среднем по группе составила  $56,21 \pm 19,28$  нмоль/л·с ( $p>0,05$ ), при этом ингибиторная активность плазмы крови по уровню  $\alpha 1$ -АТ была ниже нормы ( $p<0,05$ ), в то же время содержание другого плазменного ингибитора  $\alpha 2$ -МГ превышало нормальные показатели ( $p<0,05$ ). При этом индекс сбалансированности оказался в 2,3 раза выше по сравнению с интактными донорами ( $p<0,05$ ).

Содержание СМ в плазме крови было достоверно выше ( $p<0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Базовая терапия не оказывала влияния на показатели протеиназно-ингибиторной системы и уровень СМ в плазме крови у детей с МВ ( $p>0,05$ ). Таким образом, протеиназно-ингибиторная система у детей с МВ находится в состоянии дисбаланса, а антипротеолитический потенциал поддерживается высоким уровнем  $\alpha 2$ -МГ. Базовая терапия не оказывает существенного влияния на состояние эндогенной интоксикации ( $p>0,05$ ). Учитывая то, что течение и характер заболевания с возрастом ребенка меняется в сторону нарастания клинических симптомов, а полученные средние данные протеиназно-ингибиторной системы могут при этом не отображать истинную картину биохимических сдвигов, представлялось важным провести внутригрупповой анализ изученных показателей.

В результате проведенного исследования нами были выделены 3 группы пациентов. Равновесное состояние протеиназно-ингибиторной системы установлено у 4 детей с МВ (1 группа), что нашло свое отражение в нормальном индексе сбалансированности ( $8,24 \pm 0,32$  против  $11,8 \pm 3,6$  в контроле). Ингибиторная активность плазмы крови по уровню  $\alpha 1$ -АТ и  $\alpha 2$ -МГ не отличалась от уровня этих показателей в контрольной группе ( $3,56 \pm 0,11$  против  $4,1 \pm 0,7$  мкМ/л·с ( $p>0,05$ ) и  $1,12 \pm 0,13$  против  $0,85 \pm 0,19$  мкМ/л·с ( $p>0,05$ ) соответственно). На уровне физиологической нормы была у этих пациентов

и трипсиноподобная активность плазмы крови ( $33,21 \pm 8,18$  против  $46,7 \pm 14,1$  нмоль/л·с,  $p > 0,05$  в контрольной группе). В то же время в этой группе пациентов уровень пептидов группы СМ был повышен в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Клиническая картина у большинства детей характеризовалась наличием хронического деформирующего бронхита без бронхоэктазов, а носительство стафилококковой и синегнойной инфекции находилось в острой стадии. Таким образом, у детей с МВ на стадии развития хронического деформирующего бронхита без бронхоэктазов с острым носительством *Ps. aeruginosa* и *St. aureus* протеиназно-ингибиторная система находится в равновесном состоянии, которое, однако, является неустойчивым, что подтверждается высоким уровнем СМ в плазме крови, который не купируется базисной терапией.

Вторую группу составили 17 пациентов с МВ, чей уровень плазменного протеолиза оценивался нами как состояние протеаземии. Активность ТпА у них была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) контрольных значений ( $81,60 \pm 12,68$  против  $46,7 \pm 14,1$  нмоль/л·с). Индекс сбалансированности был самым высоким и составил  $38,16 \pm 11,45$  ( $p < 0,05$ ). Установленный нами низкий ингибиторный потенциал за счет снижения активности  $\alpha 1$ -АТ ( $p < 0,05$ ) свидетельствует об относительном дефиците этого ингибитора, возможно за счет его быстрого расходования на нейтрализацию активированного протеолиза. В то же время повышение (в 1,5 раза) у этих пациентов уровня  $\alpha 2$ -МГ ( $1,31 \pm 0,18$  против  $0,85 \pm 0,19$  мкМ/л·с в контрольной группе,  $p < 0,05$ ) может расцениваться как защитная компенсаторная реакция ингибирующей системы, препятствующей дисбалансу протеиназно-ингибиторной системы. Уровень СМ был также высоким и составил  $1,07 \pm 0,09$  против  $0,5 \pm 0,1$  г/л ( $p < 0,05$ ) в контрольной группе, что свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой терапии и степени прогрессирования воспалительного процесса в легких.

В клинической картине этих пациентов отличительными чертами были тяжелое течение МВ (100%), проявления распространенного бронхоэктатического процесса с множественными двусторонними бронхоэктазами (53%), пневмофиброзом (88%) и их сочетаниями. Носительство синегнойной и стафилококковой инфекции носило хронический характер (88%). Таким образом, у пациентов с тяжелым распространенным бронхоэктатическим процессом и хроническим носительством инфекционных патогенов отмечается стойкая протеаземия, являющаяся результатом нарушения динамического равновесия между активностью эндогенных протеаз и уровнем естественных ингибиторов, что определяет быстрое развитие и распространение бронхолегочного процесса при МВ.

В третью группу пациентов с МВ вошли 11 детей у которых ТпА находилась в диапазоне физиологической нормы ( $45,21 \pm 13,08$  против  $46,7 \pm 14,1$  нмоль/л·с в контрольной группе,  $p > 0,05$ ), но при этом

регистрировалась низкая ингибирующая активность  $\alpha 1$ -АТ ( $1,62 \pm 0,52$  против  $4,1 \pm 0,7$  мкМ/л·с в контрольной группе,  $p < 0,05$ ). Коэффициент сбалансированности превысил контрольные значения в 2,5 раза ( $29,04 \pm 10,88$  против  $11,8 \pm 3,6$  в контрольной группе,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о выраженной декомпенсации ингибирующего звена протеиназно-ингибиторной системы. Анализ клинической картины показал, что в этой группе пациентов регистрируется высокая частота поражения печени (цирроз – у 18%, гепатопатии – у 82% детей). При этом коэффициент корреляции был высоким ( $r = 0,67$ ), что не позволяет исключить изначальный дефицит  $\alpha 1$ -АТ и может свидетельствовать о причинно-следственной связи между низким уровнем  $\alpha 1$ -АТ и поражениями печени, в которой, как известно, и синтезируется этот ингибитор. Концентрация  $\alpha 2$ -МГ оказалась выше ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе и составила  $1,27 \pm 0,19$  против  $0,85 \pm 0,19$  мкМ/л·с, что является благоприятным признаком, свидетельствующем о компенсаторном напряжении субклеточных систем организма, при котором антипротеолитический потенциал в условиях дефицита  $\alpha 1$ -АТ поддерживается за счет увеличения синтеза  $\alpha 2$ -МГ. Содержание СМ было самым высоким по сравнению с 1 и 2 группами и составило  $1,14 \pm 0,086$  против  $0,5 \pm 0,1$  г/л ( $p < 0,05$ ) в контрольной группе. Для клинической картины детей данной группы были характерны вторичный хронический бронхолегочный процесс (хронический бронхит – у 100%), распространенные множественные (82%) и единичные (18%) бронхоэктазы, поражения печени (гепатопатии – у 82%, цирроз печени – у 18%), хроническое носительство *Ps. aeruginosa* и *St. aureus* (63,6%).

Протеиназно-ингибиторная система у этих детей находилась в состоянии более выраженного дисбаланса (ТпА/ $\alpha 1$ -АТ в 2,8 раза выше аналогичного показателя в контрольной группе) за счет значительного дефицита ингибиторного звена ( $\alpha 1$ -АТ снижен в 2,1 раза,  $p < 0,05$ ;  $\alpha 2$ -макроглобулин повышен незначительно  $0,98 \pm 0,18$  против  $0,85 \pm 0,19$  в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). Уровень СМ был в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению с контролем, что свидетельствует о высокой степени эндогенной интоксикации у этих пациентов.

По нашим данным развитие резистентности к ферментам (Креон  $> 6500$ – $8000$  ЕД по липазе/кг веса) имеет причинно-следственную связь с протеиназно-ингибиторной системой. У этих детей протеиназно-ингибиторная система была в стадии выраженной протеаземии (ТпА/ $\alpha 1$ -АТ ( $p < 0,05$ ), ТпА ( $p < 0,05$ ),  $\alpha 1$ -АТ ( $p < 0,05$ ),  $\alpha 2$ -МГ ( $p < 0,05$ )), а достоверно низкий уровень  $\alpha 1$ -АТ ( $p < 0,05$ ) имеет положительную корреляционную связь с поражениями печени ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ). К особенностям течения МВ у этих детей можно отнести тенденцию к более раннему развитию осложнений и полиорганной недостаточности.

Таким образом, у пациентов с МВ на фоне хронического деформирующего бронхита с множественными бронхоэктазами, острым и хроническим носительством *Ps. aeruginosa* и *St. aureus* и имеющимися у всех детей поражениями печени отмечается дисбаланс в системе протеолиз-антипротеолиз, за счет значительного дефицита  $\alpha 1$ -АТ обусловленного, возможно, нарушением ингибитор-синтезирующей функции печени. При этом антипротеолитический потенциал поддерживается за счет повышения уровня  $\alpha 2$ -МГ.

Тесная функциональная зависимость состояния дыхания и кровообращения, их пространственное взаимодействие при патологических состояниях респираторного тракта обуславливает важность изучения состояния гемодинамики у детей с МВ.

Исследование мозговой и периферической гемодинамики проведено у 28 детей с МВ как в период обострения, так и после проведенного лечения. У пациентов с МВ в период обострения основного заболевания регистрируется снижение артериального кровенаполнения мозга с обеих сторон ( $A=0,056\pm 0,014$  ( $p=0,044$ ) слева и  $0,06\pm 0,011$  справа ( $p=0,041$ )). Сосудистое сопротивление ( $B/A$  (%)) также было значительно снижено и составило  $26,5\pm 1,2\%$  слева ( $p=0,038$ ) и  $21,3\pm 0,9\%$  справа ( $p=0,047$ ), что является следствием сниженного тонуса сосудов микроциркуляторного русла головного мозга. При этом венозный отток ( $BO\%$ ) имел в целом по группе лишь тенденцию к замедлению ( $9,7\pm 0,3$  слева ( $p=0,056$ ),  $8,7\pm 0,41$  справа ( $p=0,052$ )), однако у 35,7% отмечалось достоверное снижение  $BO$  (%) ( $p=0,039$ ). Скорость объемного кровотока ( $F$ , Ом/с), характеризующая условия транскапиллярного обмена в мозге, значительно не отличалась по сравнению с контрольной группой в остром периоде заболевания ( $p>0,05$ ).

Не установлено статистически значимой связи в показателях мозговой гемодинамики и ФВД ( $p>0,05$ ), а также с тяжестью основного заболевания ( $p>0,05$ ). В то же время при увеличении продолжительности болезни, утяжеления характера течения заболевания на фоне хронического носительства *St. aureus* и *Ps. aeruginosa* и роста их мукоидных форм изменения регистрировались чаще и имели более глубокий характер по показателям  $A(Ом)$  ( $p=0,042$ ) и  $B/A(\%)$  ( $p=0,048$ ).

Нам представлялось важным оценить характер динамики выявленных изменений мозговой гемодинамики на фоне проводимой базовой терапии.

Установлено, что интенсивность артериального кровоснабжения головного мозга как до, так и после лечения остается умеренно сниженной, что свидетельствует о повышении внутричерепного давления, которое в дальнейшем может привести к церебральной ишемии. Показатель  $B/A$  (%), отражающий состояние тонуса артериальных сосудов мозга, после лечения

имел лишь незначительную тенденцию к повышению ( $p=0,084$  слева,  $p=0,081$  справа). Среднее значение скорости объемного кровотока ( $F$ ,  $\text{Ом/с}$ ), характеризующей условия транкапиллярного обмена в мозге у пациентов с МВ, оставалось неизменным. В то же время коэффициент ВО (%), определяющий состояния оттока крови из мозга, которое в значительной степени определяется тонусом венозного русла, как до, так и после проведенного лечения имел только тенденцию к улучшению ( $p=0,07$  слева и  $p=0,062$  справа). При этом асимметрия по различным показателям колебалась в диапазоне от 4 до 62%. Таким образом, исследования показали, что базовая терапия не приводит в большинстве случаев к восстановлению измененных параметров ( $p>0,05$ ) и только у 7 пациентов с МВ была достигнута медикаментозная коррекция ( $p=0,046$ ).

Таким образом, у большинства пациентов с МВ показатели мозговой гемодинамики нестабильны и в большей степени зависят от глубины и распространенности процесса в легких, что требует включения в диагностический алгоритм обследования изучение показателей мозговой гемодинамики для определения объема медикаментозной терапии у детей с МВ.

Учитывая данные, полученные при исследовании мозговой гемодинамики, нами проведена оценка состояния периферического кровообращения нижних конечностей у детей с МВ с целью диагностики сосудистой патологии и нарушений периферической микроциркуляции.

При сопоставлении основной и контрольной групп по параметрам периферической гемодинамики статистически значимых различий по данным показателям между группами детей с МВ и пациентов контрольной группы не обнаружено.

При этом даже при тяжелом течении, сопровождающемся хроническим носительством *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*, высокой частотой их мукоидных форм, увеличением длительности заболевания и возраста пациентов отмечалась лишь тенденция к снижению показателей реовазограммы ( $p>0,05$ ), что свидетельствует о стабильных компенсаторно-приспособительных возможностях периферических сосудов и подтверждается отсутствием отклонений в сократительной способности миокарда у этих пациентов даже при тяжелом течении МВ.

МВ относится к тяжелой, рано инвалидизирующей патологии, поэтому формирование личности ребенка тесно взаимосвязано с характером и развитием болезни. Исследование психологического портрета детей с МВ показало, что у 80% детей с увеличением возраста и прогрессирования заболевания формируются дезадаптивные типы отношения к болезни с преобладанием анозогнозического (42,9%), тревожного (35,7%)

и апатического (28,6%) типов. Однако, несмотря на тяжесть болезни у детей с МВ не развиваются агрессивность и враждебность ( $p > 0,05$ ) к окружающему миру. В то же время у 73,3% детей с МВ формируются значительные отклонения в самооценке и притязаниях. С возрастом нарастает высокий уровень тревожности ( $p < 0,05$ ), который оказывает негативное воздействие на характер отношения к болезни и проводимой терапии и в значительной мере снижает (в 1,7 раза) качество жизни. Наиболее заметны были отклонения по физической (в 1,7 раза,  $p < 0,05$ ) и эмоциональной (в 1,6 раза,  $p < 0,05$ ) шкалам функционирования. Базовая терапия не способствует улучшению показателей качества жизни, по всем позициям они оставались достоверно низкими: физическое ( $p < 0,05$ ), эмоциональное ( $p < 0,05$ ), социальное ( $p < 0,05$ ), ролевое ( $p < 0,05$ ), психосоциальное ( $p < 0,05$ ) функционирование. Установленные отклонения в личностных характеристиках детей с МВ негативно сказываются на приверженности к лечению, социально-бытовой и профессиональной адаптации, нарастают с возрастом и тяжестью болезни и требуют наблюдения психотерапевта, что может позитивно сказаться на качестве жизни ребенка и его семьи.

Таким образом, наши исследования показали, что при МВ независимо от тяжести и распространенности воспалительного процесса в бронхолегочной системе в алгоритм диагностических исследований необходимо включать определение мозговой и периферической гемодинамики, показатели психологического статуса и качества жизни, а также целесообразно усилить базовую терапию, используя более эффективные методы дезинтоксикации, назначение в ранние периоды заболевания ингибиторов протеаз, гепатопротекторов и препаратов, улучшающих мозговую гемодинамику, а также проведение психотерапевтической коррекции как у самого ребенка, так и среди членов его семьи.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты**

На основании выполненного исследования можно сделать следующие основные выводы:

1. Всего в Республике Беларусь зарегистрировано 108 детей с МВ, 44 преодолели 18-летний рубеж. Отличительной особенностью течения и развития МВ в современных условиях является более ранняя диагностика заболевания (на 1 году жизни диагноз выставлен у 77,5% детей, с первых дней – у 22,5% детей), более позднее формирование пневмофиброза ( $7,2 \pm 1,2$  г.) и бронхоэктазов ( $11,3 \pm 1,46$  лет), увеличение с возрастом частоты поражения ЖКТ и гепатобилиарной системы (100%), отчетливая тенденция к росту

мукоидных штаммов *Ps. aeruginosa* (35,5%), рост хронического носительства *St. aureus* (32,7%), *Ps. aeruginosa* (34,7%) и их ассоциаций (34,7%), появление новых патогенов в дыхательных путях – *Achromobacter xylosoxidans* (34,69%), *Stenothophormas maltophilia* (4,1%) и *B. ceracia* (8,16%) [9]. Несмотря на улучшение в целом антропометрических показателей (нормальное физическое развитие отмечалось у 69,4% детей по массе и 83,8% детей по росту) с возрастом дисгармоническое физическое развитие нарастает (40,8%). Показатели массо-ростового индекса после 5 лет быстро снижаются ( $72,4 \pm 10,2$ ,  $p < 0,05$ ) и после 12 лет составляют уже  $69,8 \pm 6,2$ ,  $p < 0,05$ ). ФВД по мере прогрессирования процесса в легких с возрастом также снижается (ЖЕЛ  $p = 0,042$ , ФВД  $p = 0,06$  и индекс Тиффно  $p = 0,038$ ). Остается прежней высокая чувствительность инфекционных патогенов к антибактериальным препаратам резерва (тобрамицин, полимиксин В, амикацин, ципрофлоксацин и др.). Заселение дыхательных путей *Achromobacter xylosoxidans* и *B. ceracia*, устойчивых в 88–100% случаев к большинству антибактериальных препаратов, способствует быстрому развитию болезни.

2. Дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы и стабильно высокий уровень СМ в плазме крови детей с МВ составляют одно из звеньев патогенеза прогрессирования МВ и развития легочных осложнений, определяя, наряду с другими факторами (поздняя диагностика заболевания (24,5%), хроническое носительство *St. aureus* (32,7%) и *Ps. aeruginosa* (34,7%), рост мукоидных штаммов (22,4%) возбудителей, резистентность к Креону), тяжесть клинических проявлений, степень и быстроту развития деструктивных поражений в паренхиме легких. Активность протеолиза нарастает при углублении поражения легких ( $p < 0,05$ ), при присоединении хронического носительства инфекционных патогенов, особенно их мукоидных форм ( $p < 0,05$ ). Разнонаправленные изменения ингибиторов плазмы крови определяются степенью выраженности протеолиза ( $p < 0,05$ ) и поражениями гепатобилиарной системы ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ). У детей с МВ на фоне снижения содержания  $\alpha 1$ -АТ ( $p < 0,05$ ) антипротеолитический потенциал поддерживается повышением уровня  $\alpha 2$ -МГ ( $p < 0,05$ ). Проводимая базовая терапия в период обострения МВ не ликвидирует дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы ( $p > 0,05$ ).

При выраженном снижении уровня  $\alpha 1$ -АТ ( $p < 0,05$ ) у всех детей с МВ отмечена связь с поражением печени ( $r = 0,67$ ) в виде гепатопатии (82%) и цирроза (18%) печени, что является неблагоприятным прогностическим признаком и требует раннего назначения гепатопротекторов.

Высокий уровень эндогенной интоксикации, определяемый по содержанию белков группы пептидов группы СМ, не зависит от возраста, тяжести болезни и проводимой терапии ( $p < 0,05$ ) и превышает

дезинтоксикационные возможности организма при МВ, усугубляя основное течение заболевания.

Развитие резистентности к ферментам (Креон > 6500–8000 ЕД по липазе/кг веса,  $x=7100\pm 652$  ЕД по липазе/кг веса) имеет причинно-следственную связь с протеиназно-ингибиторной системой. У этих детей протеиназно-ингибиторная система была в стадии выраженной протеаземии (ТпА/ $\alpha_1$ -АТ ( $p<0,05$ ), ТпА ( $p>0,05$ ),  $\alpha_1$ -АТ ( $p<0,05$ ),  $\alpha_2$ -МГ ( $p<0,05$ )), а достоверно низкий уровень  $\alpha_1$ -АТ ( $p<0,05$ ) имеет положительную корреляционную связь с поражениями печени ( $r=0,67$ ,  $p<0,05$ ). К особенностям течения МВ у этих детей можно отнести тенденцию к более раннему развитию осложнений и полиорганной недостаточности (средний возраст формирования пневмофиброза у детей данной группы составил  $6,8\pm 0,8$  лет, бронхоэктазов –  $10,37\pm 0,6$  лет), что необходимо учитывать при определении объема и качества базисной терапии [1].

3. У детей с МВ в период обострения заболевания регистрируются нарушения мозговой гемодинамики, проявляющиеся снижением артериального кровенаполнения мозга с обеих сторон (А (Ом)  $p=0,044$  слева,  $p=0,041$  справа), снижением сосудистого сопротивления (В/А%,  $p=0,038$  слева и  $p=0,044$  справа). Снижение венозного оттока отмечено у 35,7% детей ( $p=0,039$ ). При увеличении тяжести и продолжительности болезни, сопровождающейся хроническим носительством *Ps. aeruginosa* и *St. aureus* ( $p<0,05$ ) и их мукоидных форм ( $p<0,05$ ), изменения мозговой гемодинамики имели более глубокий характер по показателям А ( $p=0,042$ ) и В/А ( $p=0,048$ ). Базовая терапия у большинства детей (75%) не оказывала существенного влияния на показатели мозговой гемодинамики, только в 25% достигалась медикаментозная коррекция ( $p=0,046$ ). Показатели периферической гемодинамики наряду с сократительной способностью миокарда у детей с МВ характеризовались стабильностью, не отличались от здоровых детей ( $p>0,05$ ) и не зависели от тяжести и длительности болезни [2].

4. В личностных особенностях детей с МВ с возрастом и нарастанием тяжести болезни формируется высокий уровень тревожности ( $p<0,05$ ), отмечаются значительные отклонения в самооценке и притязаниях (73,3%), формируются дезадаптивные типы отношения к болезни с преобладанием анозогностического (42,9%), тревожного (35,7%) и апатического (28,6%) типов, что отражается на социальной, профессиональной и трудовой адаптации ребенка и подростков [3, 5, 6, 10, 11, 13].

5. Снижение показателей качества жизни нарастает с увеличением возраста, длительности и тяжести заболевания. Наиболее уязвимыми являются физическое ( $p<0,05$ ) и эмоциональное ( $p<0,05$ ) функционирование. Базовая терапия приводит к клиническому улучшению, но не изменяет все показатели

качества жизни, которые остаются сниженными (физическое ( $p < 0,05$ ), эмоциональное ( $p < 0,05$ ), социальное ( $p < 0,05$ ), ролевое ( $p < 0,05$ ) и психосоциальное ( $p < 0,05$ ) функционирование) по сравнению с контрольной группой [4, 6, 7, 8, 12, 14, 15, 16].

6. При МВ независимо от тяжести и распространенности воспалительного процесса в бронхолегочной системе необходимо расширить диагностический алгоритм за счет исследования мозговой и периферической гемодинамики, психологического статуса и качества жизни, а также объем базовой терапии, включая в нее более эффективные методы дезинтоксикации, назначение ингибиторов протеаз, назначение в ранние периоды заболевания гепатопротекторов и стимуляторов желчеотделения, препаратов, улучшающих мозговую гемодинамику, а также проведение психотерапевтической коррекции.

### **Рекомендации по практическому использованию**

1. Выявленный дисбаланс ПИС и высокий уровень эндогенной интоксикации в плазме крови детей с тяжелым и среднетяжелым течением муковисцидоза требует усиления дезинтоксикационной терапии, которую необходимо проводить вне периода обострения не реже 4-х раз в год.

2. Детям с муковисцидозом показано исследование центральной и периферической гемодинамики, а объем базовой терапии должен быть расширен за счет кардиотрофиков и препаратов, улучшающих мозговую кровоток.

3. В случае формирующейся устойчивости к ферментативным препаратам у детей с муковисцидозом показано включение в базовую терапию гепатопротекторов и препаратов, стимулирующих желчеотделение уже на ранних этапах развития заболевания.

4. Всем детям с муковисцидозом необходимо в динамике проводить исследование личностных особенностей с обязательным оказанием медико-психологической помощи как ребенку, так и его семье, начиная с восьмилетнего возраста. Исследование качества жизни детей и их родителей должно быть включено в алгоритм обследования каждой семьи, что поможет оценить эффективность проводимой терапии, индивидуальную реакцию ребенка на заболевание и его приверженность к лечению.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в научных журналах

1. Войтович, Т. Н. Особенности протеиназно-ингибиторной системы у больных муковисцидозом / Т. Н. Войтович, Г. Н. Бычко, А. Г. Чистый // Мед. журнал. – 2013. – № 2. – С. 59–62.
2. Чистый, А. Г. Особенности гемодинамики у детей с муковисцидозом / А. Г. Чистый, Т. Н. Войтович // Мед. панорама. – 2013. – № 3. – С. 18–23.
3. Чистый, А. Г. Особенности личности детей, больных муковисцидозом / А. Г. Чистый, Т. Н. Войтович // Мед. панорама. – 2013. – № 3. – С. 38–42.
4. Чистый, А. Г. Качество жизни детей с муковисцидозом как критерий состояния их здоровья / А. Г. Чистый // Мед. журнал. – 2013. – № 4. – С. 114–119.

### Статьи в сборниках материалов конференций

5. Чистый, А. Г. Особенности психоэмоционального статуса больных муковисцидозом / А. Г. Чистый // Актуальные проблемы современной медицины 2010 : материалы 64-й Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 65-летию Победы в Великой Отечественной войне : в 2 ч. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. Л. Кабака, А. С. Леонтьюка. – Минск, 2010. – Ч. 2. – С. 440–442.
6. Чистый, А. Г. Осознание болезни и качество жизни детей с муковисцидозом / А. Г. Чистый // Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития : материалы I Междунар. науч.-практ. конф., Москва, 10 авг. 2011 г. – М., 2011. – С. 23–30.
7. Чистый, А. Г. Оценка качества жизни и его динамика в процессе лечения детей с муковисцидозом / А. Г. Чистый // Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития : материалы I Междунар. науч.-практ. конф., Москва, 10 авг. 2011 г. – М., 2011. – С. 144.
8. Чистый, А. Г. Показатели качества жизни детей, больных муковисцидозом / А. Г. Чистый // Научные стремления – 2011 : сб. материалов II Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых, Минск, 14–18 нояб. 2011 г. : в 2 т. / Совет молодых ученых НАН Беларуси. – Т. 1. – Минск, 2011. – С. 546–549.
9. Чистый, А. Г. Микробный пейзаж мокроты у детей с муковисцидозом / А. Г. Чистый // Декабрьские чтения. Инфекции в медицине – 2011 : сб. материалов I Респ. науч.-практ. молодеж. конф., Гомель, 1–2 дек. 2011 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; ред. А. Н. Волченко, Т. А. Гуринович. – Гомель, 2011. – С. 45–47.

10. Чистый, А. Г. Отношение к болезни пациентов с муковисцидозом / А. Г. Чистый // Молодежь в науке – 2012 : сб. материалов II Респ. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, Минск, 17–20 апр. 2012 г. / НАН Беларуси ; редкол.: В. В. Казбанов [и др.]. – Минск, 2012. С. 2834.

11. Чистый, А. Г. Особенности психологического портрета детей, больных муковисцидозом, и их матерей / А. Г. Чистый // Нравственность. Репродуктивное здоровье. Демография – 2010 : сб. материалов II Респ. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, Минск, 20–22 дек. 2010 г. / НАН Беларуси ; редкол.: В. В. Казбанов [и др.]. – Минск, 2011. – С. 57–62.

12. Чистый, А. Г. Сравнительная оценка качества жизни детей с муковисцидозом по оценкам самих несовершеннолетних и их родителей / А. Г. Чистый // Нравственность. Репродуктивное здоровье. Демография – 2011 : сб. материалов III Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых, Минск, 19–21 дек. 2011 г. / НАН Беларуси ; редкол.: В. В. Казбанов [и др.]. – Минск. – 2012. – С. 402–404.

#### **Тезисы докладов**

13. Чистый, А. Г. Изучение типов отношения к болезни пациентов с муковисцидозом [Электронный ресурс] / А. Г. Чистый // Актуальные проблемы современной медицины : сб. тез. докл. 66-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск, 2012. – С. 1728–1730.

14. Chisty, A. G. Studyin of quality life of patients with cystic fibrosis in the period of aggravation and remission / A. G. Chisty // III International Scientific Conference of Iranian Students in Belarus : abstr. book. – Minsk, 2012. – M3025.

#### **Статьи в сборниках научных трудов**

15. Чистый, А. Г. Качество жизни детей и подростков, больных муковисцидозом / А. Г. Чистый // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. : в 2 т. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский [и др.]. – Минск, 2011. – Т. 1. – С. 142.

#### **Инструкция по применению**

16. Метод оценки психосоциального статуса детей с муковисцидозом : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 12.06.2013, № 063-1-0613 / Т. Н. Войтович, А. Г. Чистый, В. И. Бобровничай. Минск, 2013. 9 с.

## РЭЗІЮМЭ

**Чысты Антон Генадзьевіч**

**Мукавісцыдоз у дзяцей і падлеткаў (клініка-функцыянальныя, біяхімічныя, псіхалагічныя аспекты мукавісцыдоза, падыходы да карэкцыі выяўленых парушэнняў)**

**Ключавыя словы:** мукавісцыдоз, пратэіназна-інгібітарная сістэма, сярэднія малекулы, мазгавая і перыферычная гемадынаміка, псіхалагічны партрэт, якасць жыцця.

**Мэта даследавання:** на падставе вивучэння клініка-функцыянальных, біяхімічных і псіхалагічных асаблівасцяў навукова абгрунтаваць падыходы да тэрапіі выяўленых парушэнняў пры мукавісцыдозе ў дзяцей.

**Метады даследавання:** клінічны, біяхімічны, рэаграфічны, анкетаванне, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** устаноўлены асаблівасці цяжэння і развіцця мукавісцыдоза ў дзяцей і падлеткаў у Рэспубліцы Беларусь. Упершыню даследаваны паказчыкі пратэіназна-інгібітарнай сістэмы ў плазме крыві пры мукавісцыдозе. Устаноўлена залежнасць дысбалансу ў сістэме пратэоліз-антыпратэоліз ад цяжару, распаўсюджанасці паталагічнага працэсу, носьбіцтва інфекцыйных патагенаў і іх мукоідных формаў, устойлівасці да ферментатыўных прэпаратаў. Устаноўлена, што ўзровень сярэдніх малекул застаецца высокім незалежна ад цяжару і працягласці хваробы. Выяўленыя парушэнні мазгавой і перыферычнай гемадынамікі залежаць ад глыбіні і распаўсюджанасці працэсу ў лёгкіх. Устаноўлена, што ў дзяцей з мукавісцыдозам адзначаюцца дэадаптыўныя тыпы рэагавання на хваробу з перавагай трывожнасці і адхіленнямі ў самаацэнцы і дамаганнях. Абгрунтаваны падыходы да медыкаментознай і псіхалагічнай карэкцыі выяўленых парушэнняў.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** вынікі, атрыманыя ў ходзе даследавання, рэкамендуецца выкарыстоўваць у практычнай працы педыятраў і пульманологаў ва ўмовах паліклінік і стацыянараў пры аказанні медыцынскай дапамогі дзецям з мукавісцыдозам.

**Галіна прымянення:** педыятрыя, пульманалогія.

## РЕЗЮМЕ

**Чистый Антон Геннадьевич**

### **Муковисцидоз у детей и подростков (клинико-функциональные, биохимические, психологические аспекты муковисцидоза, подходы к коррекции выявленных нарушений)**

**Ключевые слова:** муковисцидоз, протеиназно-ингибиторная система, средние молекулы, мозговая и периферическая гемодинамика, психологический портрет, качество жизни.

**Цель исследования:** на основании изучения клинико-функциональных, биохимических и психологических особенностей научно обосновать подходы к терапии выявленных нарушений при муковисцидозе у детей.

**Методы исследования:** клинический, биохимический, реографический, анкетирование, статистический.

**Полученные результаты и их новизна:** установлены особенности течения и развития муковисцидоза у детей и подростков в Республике Беларусь. Впервые исследованы показатели протеиназно-ингибиторной системы в плазме крови при муковисцидозе. Установлена зависимость дисбаланса в системе протеолиз-антипротеолиз от тяжести, распространенности патологического процесса, носительства инфекционных патогенов и их мукоидных форм, устойчивости к ферментативным препаратам. Установлено, что уровень средних молекул остается высоким независимо от тяжести и длительности болезни. Выявленные нарушения мозговой и периферической гемодинамики зависят от глубины и распространенности процесса в легких. Установлено, что у детей с муковисцидозом отмечаются дезадаптивные типы реагирования на болезнь с преобладанием тревожности и отклонениями в самооценке и притязаниях. Обоснованы подходы к медикаментозной и психологической коррекции выявленных нарушений.

**Рекомендации по использованию:** данные, полученные в ходе исследования, рекомендуется использовать в практической работе врачей-педиатров и врачей-пульмонологов в условиях поликлиник и стационаров при оказании медицинской помощи детям с муковисцидозом.

**Область применения:** педиатрия, пульмонология.

## SUMMARY

**Chisty Anton**

### **Cystic fibrosis in children and adolescents (clinic-functional, biochemical and psychological aspects of cystic fibrosis, approaches to correction of violations)**

**Keywords:** cystic fibrosis, proteinase-inhibitor system, middle molecules, cerebral and peripheral hemodynamics, psychological profile, quality of life.

**Objective:** to approach the treatment of violations in cystic fibrosis in children on the basis of clinical and functional, biochemical and psychological characteristics.

**Methods:** clinical, biochemical, rheographic, questionnaires, statistical.

**The results obtained and their novelty:** it was found the special features of the course and the development of cystic fibrosis in children and adolescents in the Republic of Belarus. First it was investigated indicators proteinase-inhibitory system in the plasma in cystic fibrosis. It was found the dependence of the imbalance in the system proteolysis-antiproteolysis on the severity, extent of the pathological process, carriers of infectious pathogens and their mucoid forms, the resistance to enzymatic preparations. It was found the level of middle molecules remains high regardless of the severity and duration of illness. It was identified, that violations cerebral and peripheral hemodynamics depend on the depth and extent of the process in the lungs. It was found that children with cystic fibrosis were observed maladaptive types of response to the disease with prevalence of anxiety disorders and in self-esteem and claims. It was the approach the medical and psychological correction of violations.

**Recommendations for use:** data obtained during the study, it is recommended to use in the practical work of pediatricians and pulmonologist in polyclinics and hospitals in providing health care to children with cystic fibrosis.

**Scope:** pediatrics, pulmonology.

Подписано в печать 01.12.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,3. Тираж 60 экз. Заказ 620.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

