

## Муковисцидоз и туберкулез

1 – ГУЗ ЯО "Детская клиническая больница №1": 150003, Ярославль, пр-т Ленина, 12 / 76;

2 – Французское общество изучения муковисцидоза: 10 Rue de la Madone, 75018, Paris, Cercle d'Etude et de Recherche sur la Mucoviscidose;

3 – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

4 – ГУ "Медико-генетический научный центр РАМН": 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

I.K.Asherova, J.Feigelson, E.L.Amelina, N.Yu.Kashirskaya, N.I.Kapranov

## Cystic fibrosis and tuberculosis

### Summary

The aim of this study was to demonstrate clinical significance and difficulties of TB infection diagnosis in CF patients. Information from Russian and French CF centers about TB cases in CF patients and results of clinical, radiological and bacteriological investigations, tuberculin testing, Mycobacterium tuberculosis sensitivity to antituberculous drugs are presented. Data of 11 cases (8 in Russia and 3 in France) of pulmonary tuberculosis in patients with CF were received. Due to similarity of clinical and radiological picture of these diseases none of the TB cases was diagnosed based on clinical symptoms alone. Bacteriological findings were the main diagnostic criterion. At the early stages, TB was diagnosed only by routine sputum culturing using the Loewenstein media. A characteristic TB feature in Russia was identification of multidrug resistant *M. tuberculosis* strains. Tuberculosis in CF patients is a serious complication requiring active detection.

**Key words:** tuberculosis, cystic fibrosis, diagnosis.

### Резюме

Целью исследования было продемонстрировать клиническую значимость и трудности диагностики туберкулезной инфекции у больных муковисцидозом. Представлена информация, полученная из российских и французских центров муковисцидоза, о случаях заболевания туберкулезом больных муковисцидозом, результатах клиничко-рентгенологического и бактериологического исследований, данные туберкулинодиагностики, чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам. Получены данные о 11 случаях (8 – в России, 3 – во Франции) сочетания туберкулеза легких и муковисцидоза. Из-за сходства клиничко-рентгенологической картины ни в одном из случаев диагноз не был основан на клинических симптомах. Определяющим был бактериологический диагноз. На ранних стадиях туберкулез был установлен только при плановом микробиологическом исследовании мокроты на средах Левенштейна. Особенностью туберкулеза в России явилось выделение мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis*. Таким образом, туберкулез у больных муковисцидозом представляет собой потенциально серьезное осложнение и требует активного выявления.

**Ключевые слова:** туберкулез, муковисцидоз, диагностика.

Микобактерии в мокроте обнаруживаются у 10 % больных муковисцидозом, однако инфекция, вызванная *Mycobacterium tuberculosis*, – явление достаточно редкое, несмотря на наличие очевидных факторов риска [1–4]. Хроническое заболевание легкого с нарушенным клиренсом само по себе предрасполагает к заболеванию туберкулезом. Дополнительными факторами являются низкий нутритивный статус, сахарный диабет, необходимость частого использования глюкокортикостероидов. Несмотря на это, сведений, подтверждающих более высокую заболеваемость туберкулезом больных муковисцидозом, нет. Более того, существует мнение о повышенной резистентности больных муковисцидозом к *M. tuberculosis*, что связывают с повышенным содержанием гиалуроновой кислоты в слизистой оболочке бронхов у гетеро- и гомозиготных носителей гена муковисцидоза [5].

Гипотеза, объясняющая высокую частоту муковисцидоза среди европейцев селективным преимуществом гетерозиготных носителей мутантного гена МВТР (трансмембранного регулятора муковисцидоза) в пределах Европы, имеет своих сторонников [6]. Ряд авторов предполагают, что таким селективным фактором могло быть развитие системы адаптации к

различным распространенным инфекциям, таким как туберкулез и холера. Белок МВТР, участвующий в качестве хлорного канала в процессах экскреции воды, способствует развитию секреторной диареи в ответ на холерный токсин, что было показано в ряде работ [7]. R.S.Meindl [5] полагал, что фибробласты носителей муковисцидоза продуцируют значительно большее количество гиалуроновой кислоты, имеющей важное значение в обеспечении резистентности организма к *M. tuberculosis*. В то же время прямых доказательств этой гипотезы получено не было. В доступной нам литературе было найдено упоминание о 10 случаях сочетания туберкулеза и муковисцидоза (табл. 1) [8–15].

За 18 лет наблюдения за 700 больными муковисцидозом R.E.Wood et al. лишь в 2 случаях встретился с активным туберкулезом легких [8].

В работе M.J.Smith et al. [9] указано, что за 10 лет наблюдения за 286 пациентами с муковисцидозом ни в одном случае не выявлялись микобактерии. Однако в течение последующих 6 лет при целенаправленном обследовании 223 госпитализированных больных на наличие кислотоустойчивых бактерий у 7 пациентов были обнаружены микобактерии, причем у 3 из них – *M. tuberculosis*.

Таблица 1

Публикации об обнаружении *M. tuberculosis* у пациентов с муковисцидозом

Автор (страна, год)	Срок наблюдения, лет	Число пациентов	Плановое обследование	МБТ (+)
R.E.Wood et al. (США, 1976)	18	700	–	2
M.J.Smith et al. (Великобритания, 1984)	6	223	+	3
В.С.Крутько и др. (Украина, 1986)	Нет сведений	Нет сведений	–	1
S.Solano-Reina et al. (Испания, 1988)	Нет сведений	Нет сведений	–	1
L.Hjelte et al. (Швеция, 1990)	3	54	+	1
F.Friedrichs et al. (Германия, 1991)	5	1 926	в 10 центрах из 20	2
J.Feigelson et al. (Франция, 1997)	50	254	–	1
L.Maiz et al. (Испания, 2001)	Нет сведений	Нет сведений	–	1

Примечание: МБТ – *M. tuberculosis*.

В 1986 г. В.С.Крутько и соавт. опубликовали информацию о случае гибели 36-летнего больного с туберкулезом в фазе распада и обсеменения, у которого при аутопсии был установлен диагноз муковисцидоз [10].

В 2 испанских публикациях (S.Solano-Reina et al. и L.Maiz et al.) [11, 12] сообщается о заболевании туберкулезом больных муковисцидозом 16 и 22 лет соответственно. В обоих случаях высеv *M. tuberculosis* был получен при заборе мокроты при бронхоскопии, выполненной в связи некупируемым обострением заболевания.

В результате 3-летнего проспективного наблюдения в Швеции за 54 больными муковисцидозом с систематическим культуральным методом исследования мокроты и проведением кожных тестов на микобактериальную инфекцию у 6 больных были получены изоляты микобактерий, в т. ч. в 1 случае – *M. tuberculosis*, несмотря на вакцинацию БЦЖ [13].

J.Feigelson (1997) [14] представил случай инфильтративного туберкулеза у 15-летнего подростка (генотип – F508del/F508del) (пациент 1), вакцинированного БЦЖ в возрасте 2 мес. Клиника острой респираторной инфекции сопровождалась инфильтративно-ателектатическими изменениями в язычковых сегментах и отсутствием эффекта на адекватную антибактериальную терапию. Из аспирата, отобранного при фибробронхоскопии на среде Левенштейна, был получен быстрый рост *M. tuberculosis*. Противотуберкулезная терапия (рифампицин, изониазид, пипразинамид) улучшила общее состояние больной и привела к разрешению инфильтративных изменений на рентгенограммах легких (табл. 1–3).

F.Friedrichs et al. [15] сообщили о результатах 5-летнего наблюдения за 1 926 больными муковисцидозом в 37 амбулаториях Западной Германии, где в 20 центрах пациенты были вакцинированы БЦЖ, в 10 из них ежегодно или 1 раз в полгода проводились туберкулиновые тесты. В большинстве случаев туберкулинодиагностика осуществлялась нерегулярно, в условиях стационара, при проведении антибактериальной терапии. За 5-летний период 2 больных заболели туберкулезом. Через несколько месяцев после подтверждения диагноза, в возрасте 16 и 26 лет пациенты погибли, несмотря на противотуберкулез-

ную терапию. В обоих случаях был выявлен семейный контакт с больным туберкулезом.

## Материалы и методы

Ретроспективно собрана информация о случаях заболевания туберкулезом больных муковисцидозом в России по 20 региональным центрам и ряду центров муковисцидоза во Франции. Рассматривались только бактериологически подтвержденные случаи. Проведен анализ результатов генетического, клинико-рентгенологического, бактериологического обследований пациентов, данные туберкулинодиагностики, чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам. По результатам ежегодных тестов туберкулиновой чувствительности проведена сравнительная оценка инфицированности МБТ больных муковисцидозом и здоровой популяции.

## Результаты

На сегодняшний день мы располагаем сведениями об еще 11 случаях заболевания туберкулезом больных муковисцидозом. Из них 3 были зарегистрированы во Франции и представлены J.Feigelson с коллегами, 8 – в России.

Доктор L. de Lumley (Лимож, Франция) наблюдал пациента 22 лет (пациент 2), у которого в результате регулярного обследования мокроты на средах Левенштейна 3-кратно был получен высеv *M. tuberculosis* при отсутствии каких-либо специфических рентгенологических изменений, при клиническом состоянии, соответствующем 80 баллам по шкале Швахмана, и умеренном нарушении легочной функции. Реакция Манту составляла 15 мм. *M. tuberculosis* были чувствительны ко всем противотуберкулезным препаратам. Пациент получал рифампицин с изониазидом в течение 7 мес. (в комбинации с этамбутолом и пипразинамидом в течение первых 4 мес.), после чего посеvы были отрицательными в течение последующих 15 лет наблюдения (табл. 2, 3).

M.Guillot (Лизье, Нормандия) установил диагноз туберкулез легких у 18-летней больной (пациент 3) со смешанной формой муковисцидоза, хронической

синегнойной инфекцией. Пациентка была обследована бактериологически в связи с обнаружением легочного туберкулеза у отца. Положительный высев был получен трижды, при этом никаких характерных для туберкулеза рентгенологических изменений обнаружено не было. Микобактерии обладали хорошей чувствительностью к противотуберкулезным препаратам. Специфическая терапия была высокоэффективна (табл. 2, 3).

Из 8 случаев заболевания туберкулезом в России у 3 больных (пациенты 4, 5, 9) *M. tuberculosis* были обнаружены методом бактериоскопии при госпитализации по поводу тяжелого обострения бронхолегочного процесса и обнаружения синдрома диссеминации при рентгенологическом исследовании.

В 1 случае диагноз туберкулез был установлен у больного в возрасте 21 года (пациент 4) с хронической синегнойной инфекцией в терминальной стадии

Таблица 2

Генетические, микробиологические и рентгенологические данные пациентов, выявленных во Франции и России

№ пациента	Пол	Возраст, лет	Генетика	Флора	Особенности рентгенологической картины
<b>Франция</b>					
1	Ж	15	delF508/delF508	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Инфильтрат в С4, С5 левого легкого
2	М	22	delF508/3120/1kb del8:6kb	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Без специфических признаков
3	Ж	18	1717-1G→A/3659del C	<i>P. aeruginosa</i>	Без специфических признаков
<b>Россия</b>					
4	М	21	Генетическое исследование не проводилось	<i>P. aeruginosa</i>	Диффузная мелкоочаговая диссеминация
5	М	22	2143delT/-	<i>S. aureus</i>	Множественные участки инфильтративного уплотнения преимущественно в верхних и средних долях
6	Ж	14	delF508/2143delT	<i>S. aureus</i>	Очаговые тени в С9 правого и С6 левого легкого – 10 и 12 мм
7	Ж	15	delF508/G542X	<i>S. aureus</i>	Участок консолидации в С5 справа, увеличение бронхоплевральных лимфоузлов
8	М	17	N1303K/624delT	<i>S. aureus</i>	Субплевральные фокусные тени 17 и 12 мм в верхней доле слева
9	Ж	26	delF508/-	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Многочисленные очаговые и фокусные тени с наличием просветлений, подозрительных на распад
10	М	6	delF508/-	<i>P. aeruginosa</i>	Инфильтрат в верхней доле справа
11	М	22	delF508/-	<i>S. aureus</i>	Диффузная мелкоочаговая диссеминация

Таблица 3

Данные по туберкулинодиагностике, чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам и лечению у пациентов, выявленных во Франции и России

№ пациента	Реакция Манту с 2ТЕ	Лечение латентной инфекции	Чувствительность и резистентность МБТ	Лечение
<b>Франция</b>				
1	15 мм	–	Чувствительность ко всем препаратам	Изониазид, рифампицин, пиазинамид – 6 мес.
2	15 мм	–	Чувствительность ко всем препаратам	Изониазид, рифампицин, этамбутол, пиазинамид – 4 мес. Изониазид, рифампицин – 3 мес.
3	18 мм	–	Чувствительность ко всем препаратам	Изониазид, рифампицин, пиазинамид, этамбутол – 2 мес. Изониазид, рифампицин, пиазинамид – 4 мес.
<b>Россия</b>				
4	–	–	Не определена	Не получал
5	21 мм	–	Резистентность к изониазиду, стрептомицину	Изониазид, рифампицин, пиазинамид, этамбутол, капреомицин, фторхинолоны – 6 мес.
6	5 мм	Изониазид	Резистентность к изониазиду, стрептомицину, канамицину, рифампицину	Изониазид, капреомицин, этамбутол, фторхинолоны – 4 мес. Изониазид, этамбутол, пиазинамид – 6 мес.
7	10 мм	Изониазид	Резистентность к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, канамицину	Изониазид, рифампицин, пиазинамид, стрептомицин – 4 мес. Изониазид, этамбутол, протеонамид – 6 мес.
8	17 мм	Изониазид	Резистентность к изониазиду, канамицину, стрептомицину	Изониазид, пиазинамид, этамбутол, фторхинолоны – 4 мес.
9	–	–	Не определена	Изониазид, рифампицин, этамбутол, пиазинамид – 6 мес. Изониазид, рифампицин – 4 мес.
10	–	Нет данных	Не определена	Противотуберкулезные препараты в течение 6 мес.*
11	–	Нет данных	Не определена	Противотуберкулезные препараты в течение 18 мес.*

Примечание:\* – точных данных о противотуберкулезной терапии не представлено.

заболевания. Основанием к этому послужили рентгенологическая картина диссеминации и обнаружение *M. tuberculosis* в мокроте методом микроскопии. Больной погиб, несмотря на проводимую специфическую терапию.

В другом случае диагноз туберкулез установлен у пациента 22 лет (пациент 5) с нетяжелым течением муковисцидоза (исходный уровень объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) составлял 84 %<sub>долж.</sub>), хронически инфицированного *Staphylococcus aureus* [16]. Бактериологически была выявлена устойчивость *M. tuberculosis* к стрептомицину и изониазиду. Улучшения состояния, разрешения очагов легочной инфильтрации, восстановления легочной функции удалось добиться путем индивидуального подбора препаратов, на фоне комбинированной терапии 6 противотуберкулезными препаратами.

В 3-м случае у больной 26 лет (пациент 9) из семьи с низким социальным статусом, с тяжелым течением муковисцидоза (ОФВ<sub>1</sub> — 28,3 %<sub>долж.</sub>), хронической колонизацией *S. aureus* и *P. aeruginosa*, *M. tuberculosis* были обнаружены в нативном мазке мокроты при госпитализации по поводу обострения бронхолегочного процесса. При рентгенологическом исследовании были обнаружены многочисленные очаговые и фокусные тени с наличием просветлений, подозрительных на распад. Эпидемиологическое расследование выявило семейный контакт с больным туберкулезом. Специфическая терапия была эффективна, как в отношении клинико-функциональных показателей, так и рентгенологических изменений (табл. 2, 3).

Два других случая объединяет поздняя диагностика муковисцидоза — после выявления и лечения активного туберкулеза. Пациент 10 (из Воронежа) заболел туберкулезом в возрасте 6 лет. Из мокроты был получен высев *M. tuberculosis*, рентгенологически определялся инфильтрат в верхней доле правого легкого. Специфическая терапия противотуберкулезными препаратами имела успех. Диагноз муковисцидоз был установлен 5 годами позже. Больной 12 лет из Волгограда (пациент 12) полтора года получал лечение по поводу диссеминированного туберкулеза и лишь в 17-летнем возрасте ему был поставлен диагноз муковисцидоз, подтвержденный высоким содержанием хлоридов в потовой жидкости и обнаружением мутации F508del в гетерозиготном состоянии.

Собственный опыт также указывает на то, что наличие муковисцидоза не исключает возможности заболеть туберкулезом. В респираторном центре Ярославля в течение 10 лет (2001–2011 гг.) регулярно наблюдались 38 пациентов с муковисцидозом, которым 1–2 раза в год проводилась туберкулинодиагностика с М2ТЕ, рентгенография грудной клетки, 3-кратное исследование мокроты на наличие *M. tuberculosis* люминисцентным и культуральным методами 3–4 раза в год. Все пациенты вакцинированы БЦЖ в возрасте 3–5 суток. В соответствии с динамикой туберкулиновой чувствительности было установлено, что у 7 больных имеет место пост-

вакцинальная аллергия, 23 пациента инфицированы *M. tuberculosis* и лишь у 8 — чувствительность к туберкулину отсутствовала. Показатель инфицированности был в 2 раза выше, чем в популяции. Десять пациентов получали превентивное лечение изониазидом в дозе 10 мг / кг в сутки в течение 3 мес. (4 из них — в комбинации с пиразинамидом): в 4 случаях по поводу гиперчувствительности к туберкулину и выража туберкулиновых проб у 6 больных (переход отрицательных проб в положительные ( $\geq 5$  мм) или нарастание туберкулиновой чувствительности на  $\geq 6$  мм) [17].

Из них 3 подростков (пациенты 6, 7, 8) в возрасте 14, 15 и 17 лет с хронической стафилококковой инфекцией заболели активной формой туберкулеза (табл. 2, 3). Диагноз во всех случаях был установлен в результате планового бактериологического обследования мокроты на средах Левенштейна. У 2 больных положительные результаты бактериологического тестирования сочетались с респираторными симптомами (кашель с гнойной мокротой, одышка, потеря массы тела), а также с обнаружением новых очаговых теней 10 и 12 мм в базальных отделах правого и левого легкого у 1 больной (пациент 6) и значительного увеличения бронхоппульмональных лимфоузлов с консолидацией С5 справа у другой (пациент 7). У 3-го больного (пациент 8) клинических признаков обострения не отмечалось, однако в верхней доле левого легкого были обнаружены неомогенные, субплевральные расположенные фокусные тени 17 и 12 мм. Каких либо специфических симптомов отмечено не было, однако потеря массы тела за последние 1,5–2 мес. была трудно объяснимой.

Все трое за несколько лет до заболевания туберкулезом получали превентивную терапию изониазидом в связи с туберкулиноконверсией у пациенток 6, 7 и гиперчувствительностью к туберкулину у пациента 8. Во всех 3 случаях были получены мультирезистентные штаммы *M. tuberculosis*, причем у первых 2 пациенток со сходной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам. При эпидемиологическом расследовании выяснилось, что подростки до выявления туберкулеза контактировали в санатории. Во всех случаях противотуберкулезная терапия была эффективной, как в отношении общего состояния, так и рентгенологических изменений.

## Обсуждение

Таким образом, несмотря на то, что наблюдения сочетания муковисцидоза и туберкулеза действительно редки, утверждение о резистентности больных муковисцидозом к туберкулезной инфекции является спорным. Более того, туберкулез для больных муковисцидозом может представлять собой потенциально серьезное осложнение. В регионах с повышенной заболеваемостью туберкулезом с увеличением продолжительности жизни больных в полной мере реализуются все существующие факторы риска. Вероятно, не все данные публикуются, но и не всегда



туберкулез легких у больных муковисцидозом распознается. Объективные трудности действительно существуют. Ни в одном из описанных случаев диагноз не был основан на клинических симптомах. Клинический диагноз очень сложен в связи с тем, что пациенты длительно имеют персистирующие респираторные симптомы, частые обострения и предшествующие прогрессирующие рентгенологические изменения. У больных муковисцидозом усиление хронического кашля с увеличением продукции мокроты в сочетании с общими признаками, такими как слабость, потеря массы тела, одышка, повышение температуры, являются неспецифическими признаками инфекционного воспаления. Диагноз редко устанавливается по клиническим проявлениям, обычно в поздние сроки. Рентгенологические признаки также мало специфичны, поэтому заключение микробиологической лаборатории в большинстве случаев является определяющим. Далеко не всякое появление новой тени можно связать с туберкулезной инфекцией. По этой же причине рентгенологические изменения далеко не всегда могут являться критерием эффективности проводимого лечения. При отсутствии бактериологического исследования мокроты на кислотоустойчивые микобактерии выявить таких пациентов практически невозможно.

Иногда настороженность врачей в отношении туберкулеза оказывается значительно более обостренной, нежели по поводу муковисцидоза, диагностика которого происходит в процессе и даже после лечения туберкулезной инфекции. Вероятно, объяснение заключается в низком уровне информированности медицинского персонала.

Обращает на себя внимание тот факт, что, в отличие от французских, русские пациенты имели мультирезистентные штаммы микобактерий, т. е. контактировали с больными, получавшими специфическую терапию. Возраст пациентов, заболевших туберкулезом (14–26 лет), это, с одной стороны, время социальной активности, расширения контактов, круга общения, с другой — более частая необходимость госпитализаций и, соответственно, повышения риска заражения, в т. ч. туберкулезной инфекцией. В регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом, распространенностью ВИЧ-инфекции, большими эмиграционными потоками, где имеет место дефицит адекватного лечения, растет диссеминация мультирезистентных микобактерий. Длительный прием антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью (аминогликозиды, фторхинолоны), неадекватная терапия латентной туберкулезной инфекции также могут способствовать формированию резистентности к противотуберкулезным препаратам.

Не менее сложной задачей является определение клинической значимости *M. tuberculosis*. Даже при получении роста микобактерий различить инфекцию, случайный высеv и сапрофитную колонизацию очень нелегко. Требуется комплексная оценка клинико-рентгенологических признаков, чувстви-

тельности к туберкулину и результатов бактериологического исследования. Появление новых респираторных симптомов или усиление уже существующих в сочетании с повторными высевами *M. tuberculosis* и выявлением новых изменений на рентгенограммах с положительным ответом на химиотерапию может свидетельствовать в пользу значимой инфекции.

## Заключение

Вопрос о толерантности больных муковисцидозом к туберкулезной инфекции остается неясным.

Тем не менее мы убеждены, что в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом бактериологический мониторинг *M. tuberculosis* является оправданным, особенно у подростков с аномальной чувствительностью к туберкулину и при труднообъяснимом ухудшении состояния. Регулярное бактериологическое исследование мокроты на средах Левенштейна, особенно у пациентов из группы эпидемиологического риска, является единственным надежным методом диагностики туберкулеза.

Искренне благодарим педиатров из Франции *L. de Lumley (Limoges)* и *M. Guillot (Lisieux)*, зав. кафедрой педиатрии Воронежской ГМА им. Н.Н.Бурденко, д. м. н., проф. *Аллу Федоровну Неретину*, зав. кафедрой детских болезней, д. м. н., проф. Красноярского ГМУ *Наталью Анатольевну Ильенкову*, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Волгоградского ГМУ, д. м. н., проф. *Александра Сергеевича Борзенко*, доцента кафедры педиатрии Алтайского ГМУ, к. м. н. *Валерия Николаевича Сероклинова*, научного сотрудника лаборатории муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, к. м. н. *Станислава Александровича Красовского* за предоставленные клинические презентации.

## Литература

1. Aitken M.L., Burke W., McDonald G. et al. Nontuberculous mycobacterial disease in adults with cystic fibrosis patients. Chest 1993; 103: 1096–1099.
2. Boxerbaum B. Isolation of rapidly growing mycobacteria in patients with cystic fibrosis. J. Pediatr. 1980; 96: 689–691.
3. Griffith D.E., Girard W.M., Wallace R.J. Clinical pictures of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147: 1271–1278.
4. Kilby J.M., Gilligan P.H., Yankaskas J.R. et al. Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. Chest 1992; 102: 70–75.
5. Meindl R.S. Hypothesis: a selective advantage for cystic fibrosis heterozygotes. Am. J. Phys. Anthropol. 1987; 74: 39–45.
6. Cuthbert A.W., Halstead J., Ratcliff R. et al. The genetic advantage hypothesis in cystic fibrosis heterozygotes: a murine study. J. Physiol. (Zond.) 1995; 482 (Pt. 2): 449–454.
7. Thiagarajah J.R., Broadbent T., Hsieh E., Verkman A.S. Prevention of toxin-induced intestinal ion and fluid secretion by a small-molecule CFTR inhibitor. Gastroenterology 2004; 126 (2): 511–519.
8. Wood R.E., Boat T.F., Doershuk C.F. Cystic fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1976; 113 (6): 833–878.
9. Smith M.J., Efthimou J., Hondson M.E., Batten J.C. Mycobacterial isolations in young adults with cystic fibrosis. Thorax 1984; 39: 369–375.

10. Крутько В.С., Захаранская Р.И. Случай туберкулеза у больного муковисцидозом. Пробл. туб. 1981; 1: 71.
11. Solano-Renia S., Gonzales A., Anchochea-Bermudez J., Jimenez-Ruiz C.A. Association de mucoviscidosis del adulto y tuberculosis pulmonar. Rev. Clin. Esp. 1988; 183: 281–282.
12. Maiz L., Gomez-Watfaze E., Ercebar M. Pulmonary tuberculosis in a patient with cystic fibrosis. Arch. Bronchopneumol. 2001; 37: 371.
13. Hjelte L., Petini B., Kallenius G., Strandvik B. Prospective study of mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. Thorax 1990; 45: 397–400.
14. Feigelson J., Delaisi B., Pecan Y. et al. Pneumopathie tuberculeuse au cours d'une mucoviscidose. Arch. Pediatr. 1997; 4: 1209–1212.
15. Friederichs F., Kusenbach G., Skopnik H. Tuberkulose and cystische fibrose. Klin. Pädiatr. 1991, 203: 395–398.
16. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Коссий Ю.Е. и др. Развитие диссеминированного туберкулеза легких на фоне муковисцидоза: клинический случай. Пульмонология 2006; прил.: 124–126.
17. Приказ № 324 МЗ РФ от 22.11.1995 "О совершенствовании противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации". М.; 1995.

#### Информация об авторах

Ашерова Ирина Карловна – к. м. н., зав. отделением пульмонологии ГУЗ ЯО "Детская клиническая больница № 1"; тел.: (4852) 25-24-43; e-mail: irina\_asheroval@mail.ru

Фейжельсон Жан – педиатр, кавалер Ордена Почетного легиона (Франция); тел.: 1033-140-38-12-46; e-mail: jean.feigelson@dbmail.com, jean.feigelson@wanadoo.fr

Амелина Елена Львовна – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: eamelina@mail.ru

Каширская Наталья Юрьевна – д. м. н., проф., ведущий сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН; тел.: (495) 254-90-49; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Капранов Николай Иванович – д. м. н., проф., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН; тел.: (495) 936-91-33, e-mail: russia-cf@mtu-net.ru

Поступила 22.02.12

© Коллектив авторов, 2012

УДК 616.24-003.4-06:616.24-002.5