

Ю.В. Горина¹, О.И. Симонова^{1, 2}, А.Ю. Томилова¹, Е.А. Рославцева¹¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация² Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Алгоритм посиндромной комплексной терапии при муковисцидозе у детей: современный подход

Контактная информация:

Горина Юлия Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии
ФГБУ «НЦЗД» РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-93-31, e-mail: ygorinova@yandex.ru, oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 26.09.2013 г., принята к печати: 28.10.2013 г.

Муковисцидоз — это полиорганная патология, лечение которой требует комплексного (сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов) подхода. Специализированная помощь в центрах муковисцидоза позволяет улучшить показатели выживаемости и качества жизни больных. В статье приведена информация об основных препаратах, применяемых при муковисцидозе в настоящее время. Описаны особенности использования дорназы альфа у детей разного возраста, представлены данные об эффектах препарата: мощном муколитическом, противовоспалительном и антибактериальном действии. Обоснована целесообразность включения препарата в состав базисной терапии с профилактической и лечебной целью сразу при постановке диагноза «Муковисцидоз». Показано, что при хронической синегнойной инфекции стабилизировать состояние больного муковисцидозом возможно, используя постоянные ингаляции растворов тобрамицина или колистиметата натрия, а также с помощью инновационной порошковой лекарственной формы тобрамицина. Отмечено, что при муковисцидозе эффективным ферментом поджелудочной железы может быть только лекарственная форма панкреатина в виде минимикросфер. Впервые авторами предложен алгоритм комплексного лечения заболевания в зависимости от его симптомов и осложнений.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, алгоритм комплексной терапии, дорназа альфа.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (5): 30–38)

Муковисцидоз (МВ) — частая моногенно-наследуемая патология у детей, которая является важной медико-социальной проблемой в большинстве развитых стран. Социальная значимость в первую очередь связана с ранней инвалидизацией больных, дорогостоящим лечением жизненно необходимыми лекарственными препаратами и трудностями диагностики. Следует отметить, что МВ встречается на всех континентах и во всех этнических группах, однако у представителей белой расы чаще (от 1:600 до 1:25 000 новорожденных) [1]. В течение последних 10 лет существенно увеличилась сред-

няя продолжительность и улучшилось качество жизни больных МВ. Муковисцидоз из сугубо детского заболевания с высокой летальностью переходит в категорию хронической патологии взрослых. По данным ряда авторов, медиана выживаемости больных за период 2002–2011 гг. составила 37,2 года, что достоверно больше, чем аналогичный показатель за предыдущие 10 лет (25,9 лет) [2].

На первый план при МВ, безусловно, выступают проблемы, связанные с образованием густого и вязкого секрета экзокринных желез организма, вследствие чего

Yu.V. Gorinova¹, O.I. Simonova^{1, 2}, A.Yu. Tomilova¹, E.A. Roslavl'tseva¹¹ Scientific Centre of Children Health of RAMS, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

The Algorithm of Complex Syndrome-Oriented Therapy in Children with Cystic Fibrosis: a Modern Approach

Cystic fibrosis is a disease, which involves multiple organs and systems, and treatment of this disorder requires a complex approach (combination of medicinal and non-medicinal methods). Specialized medical care in centers for cystic fibrosis treatment allows to improve the patients' rates of survivability and quality of life. This article contains information on the main drugs used nowadays in cystic fibrosis therapy. The authors describe the special characteristics of dornase alfa use in children of various age groups and detail the effects of this drug: powerful mucolytic, anti-inflammatory and antibacterial actions. The rationality of including of this drug into the basic therapy both with preventative and medicinal aims as soon as a patient is diagnosed with cystic fibrosis is substantiated. It is shown, that in cases of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections a patient's condition can be stabilized with the means of continual tobramycin or sodium colistimethate inhalations, as well as the new powder form of tobramycin. It was noted, that in cystic fibrosis pancreatic enzyme can be effective only in forms of minimicrospheres. For the first time the new algorithm of complex treatment of this disease according to the symptoms and complications was offered by the authors.

Key words: children, cystic fibrosis, algorithm of complex treatment, dornase alfa.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (5): 30–38)

в процесс постепенно вовлекаются жизненно важные органы бронхолегочной системы, поджелудочная железа, печень и др. В гене, который отвечает за продукцию секретов желез внешней секреции, возникают мутации (в настоящее время число описанных мутаций — более 2000), что приводит к нарушению соотношения водной и электролитной фракции секретов в сторону увеличения последней [3]. Секрет становится очень вязким, затрудняется его отток, выводные протоки желез расширяются, впоследствии происходит атрофия железистой ткани и прогрессирует фиброз.

В основе МВ, какой бы формы и тяжести течения он ни был, лежит мукостаз — скопление очень вязкой слизи во всех протоках экзокринных желез: в бронхолегочной системе, печени, кишечнике, поджелудочной железе, половых и потовых железах. Мукостаз — явление, которое развивается при воздействии ряда сложных компонентов [4].

В норме клиренс слизи представляет собой особый природный защитный механизм, когда в момент респираторного эпизода вырабатываемая в большом количестве слизь абсорбирует вирусы, бактерии и другие инородные частицы с последующим удалением их из дыхательных путей при чихании и кашле. Нормальные реологические характеристики слизи обеспечивают эффективную работу реснитчатого эпителия дыхательных путей. Такую ситуацию можно расценить как позитивный момент [5, 6].

Однако если вязкой слизи скапливается много, она застаивается длительное время в дыхательных путях, нарушаются физиологические механизмы ее эвакуации, вследствие чего блокируется работа реснитчатого аппарата, и развивается мукостаз. Через некоторое время присоединяется вторичная микрофлора, и процесс переходит в хроническую стадию. Это явление усугубляет длительный отек слизистой оболочки бронхов и постоянный бронхоспазм. Продукция вязкого секрета увеличивается еще больше. При МВ стенки мелких бронхов могут утолщаться в 3 раза. Быстро образуются диффузный пневмофиброз и участки пневмосклероза. Таким образом, развивается т.н. порочный круг поражения легкого при хроническом бронхолегочном процессе: мукостаз — обструкция дыхательных путей — колонизация бактериями слизистой оболочки дыхательных путей — хроническое воспаление — мукостаз [6].

Степень проявления мукостаза у больных с различными заболеваниями легких разная. Максимально это явление выражено при МВ. Мокрота при этой патологии очень вязкая, трудно отделяется при кашле и при дренаже. При отсутствии адекватного дренажа мокрота скапливается в дыхательных путях годами, создавая постоянный резервуар для очага инфекции. Вязкая слизь в виде плотных пробок порой полностью obturiрует дыхательные пути, блокируя полноценную вентиляцию, газообмен и кровообращение в легких. Чем больше объема легочной ткани выключено из газообмена из-за мукостаза, тем выше степень дыхательной недостаточности у больного [6, 7].

Застой вязкого секрета поджелудочной железы ведет к нарушению ее внешнесекреторной функции и фиброзированию. Нарушение оттока желчи приводит к фиброзу печени и билиарному циррозу (5–10%). Из-за клейкого секрета слизистой оболочки и плотных каловых масс развивается хроническая обструкция дистальных отделов тонкого и проксимальных отделов толстого кишечника [8].

Хроническая панкреатическая недостаточность при МВ в той или иной степени отмечается практически у всех пациентов (у 98–99%). В связи с этим нарушается процесс всасывания жира и белка, который клинически

проявляется в стеато- и креаторее. Обычно содержание липазы находится на нижней границе или ниже нормы. Исследования показали, что для переваривания жиров достаточно секретиции общей липазы и колипазы в объеме 1–2% от максимальной величины, поэтому допускается, что у некоторых больных в 10–15% случаев даже нет клинических признаков нарушения усвоения жира, а у 85–90% имеются все симптомы экзокринной недостаточности: мекониальный илеус, эквиваленты мекониального илеуса (синдром дистальной интестинальной обструкции), выпадение прямой кишки, стеаторея, панкреатит, сахарный диабет [9].

Лечение МВ обязательно должно быть комплексным, состоящим из медикаментозного и немедикаментозного компонентов, каждый из которых назначают для контроля того или иного симптома болезни; должно проводиться педиатром (муковисцидологом) при активном участии диетологов, кинезитерапевтов (методистов лечебной физкультуры), медицинских сестер, психологов, социальных работников и других специалистов (рис. 1) [13].

Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы — не только сложный медицинский, но и технологический вопрос. Прием ферментов при МВ является неотъемлемой частью лечения. Почти все пациенты должны получать препараты ферментов поджелудочной железы, поскольку панкреатическая недостаточность при этом заболевании присутствует всегда: от минимальных проявлений до полного отсутствия панкреатических ферментов липазы, амилазы, трипсина. Ферменты принимают постоянно, непосредственно перед едой или с т.н. первой ложкой [10, 11]. Единственным на сегодня ферментом, доступным в России, является панкреатин в виде специальных минимикросфер, который отвечает основным требованиям для коррекции недостаточности поджелудочной железы при МВ и не имеет аналогов. Накоплен огромный, более чем столетний, клинический опыт по применению препарата. Сама минимикросфера имеет сложное строение: оптимальный размер (1,25 мм); покрыта специальной оболочкой, которая не растворяется в желудке при $\text{pH} < 5,5$; начало растворения происходит только в кишечнике при $\text{pH} > 5,5$; высвобождение ферментов в кишечнике происходит очень быстро.

Принцип действия минимикросферы можно разделить на 4 этапа:

- в течение 1–2 мин желатиновая капсула растворяется в желудке;
- высвобождаются и равномерно смешиваются с пищей минимикросферы;
- одновременно минимикросферы поступают с порциями химуса через привратник;
- происходит быстрое и полное высвобождение ферментов при $\text{pH} > 5,5$ в двенадцатиперстной кишке, что показано в работах J. M. Lohr и соавт. [12].

Одно из основных направлений в терапии МВ — это муколитические препараты [14].

Из муколитиков протеолитического ферментного происхождения, разрешенных к применению у детей, можно использовать только дорназу альфа (Пульмозим, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария). Такие ферменты, как трипсин, химотрипсин, сейчас не применяют, поскольку их лечебный эффект минимален по сравнению с выраженными опасными побочными реакциями в виде легочного кровотечения и кровохаркания, бронхоспазма и аллергических реакций.

Дорназа альфа занимает особое место среди препаратов группы муколитиков прежде всего потому, что поми-

Рис. 1. Комплексная терапия пациентов с муковисцидозом [13]

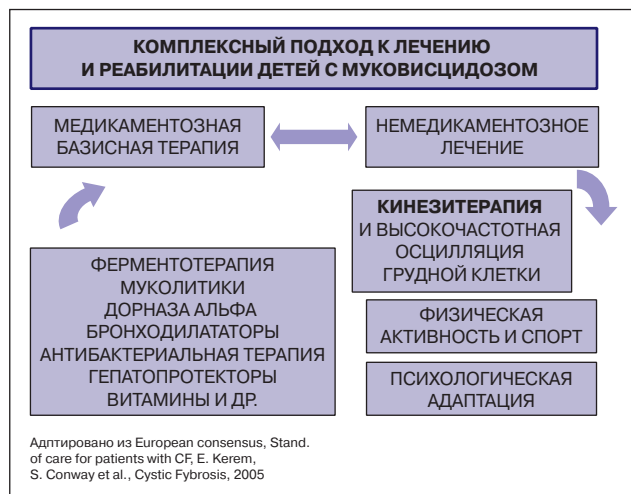


Рис. 2. Структура дорназы альфа [18]

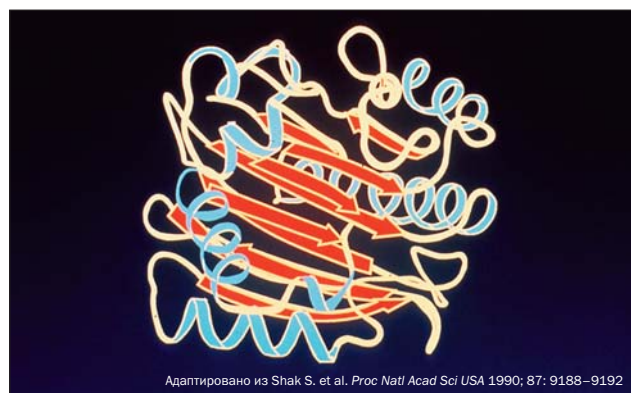


Рис. 3. Влияние дорназы альфа в составе комплексной терапии на смертность больных муковисцидозом в США [22]



мо мощного муколитического действия препарат дополнительно обладает еще двумя клиническими эффектами: противовоспалительным и антибактериальным. Дорназа альфа относится к ферментным (протеолитическим) муколитикам и представляет собой особое химическое вещество [4, 15], что и является основанием для ее примене-

ния в качестве базисной терапии в постоянном режиме с момента постановки диагноза «Муковисцидоз».

Противовоспалительное и антибактериальное действие дорназы альфа основано на снижении концентрации эластазы и интерлейкина (ИЛ) 8 в мокроте; уменьшении процентного содержания нейтрофилов, снижении концентрации нейтрофильной эластазы и ИЛ 8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ); влиянии на биофильм мукоидной синегнойной палочки; снижении содержания матричных металлопротеиназ в жидкости БАЛ, т.е. уменьшении вклада деструктивного компонента легочной ткани при воспалении [16].

Препарат начали успешно применять в США в 1994 г. и сейчас выпускают в количествах, достаточных для обеспечения потребностей всех больных МВ [17]. Препарат разрешен Управлением по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) в качестве лекарства.

Дорназа альфа содержит фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу-I, или т.н. α -ДНазу, которая является точной копией природного человеческого фермента ДНазы, созданной посредством рекомбинантной технологии (рис. 2) [18]. Препарат представляет собой стерильный прозрачный бесцветный раствор для ингаляционного применения с концентрацией 1000 ед/мл (1 мг/мл), при этом 1 ед/мл по Генентеху = 1 мг/мл. Указанная концентрация белка исходит только из содержания безводного полипептида и не включает весового количества содержащихся в растворе углеводов или фосфатов.

Поскольку дорназа альфа является ферментом, необходимо строго соблюдать правила ее использования. Важно помнить, что препарат представляет собой водный раствор без буферных свойств и не должен разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание его с другими препаратами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям самого фермента или другого компонента смеси. Наибольшего и стабильного эффекта удастся достичь только при постоянном ежедневном применении препарата и регулярном проведении кинезитерапии. Оптимальное время суток для осуществления ингаляций выбирают индивидуально для каждого больного, в зависимости от режима дня и отдыха пациента, но всегда строго в одно и то же время, с учетом действия препарата [7].

Стандартная доза для одной ингаляции обычно составляет 2500 ед (2,5 мг; 1 однократная ампула) 1 раз/сут (у взрослых) или в тяжелых случаях 2 раза/сут через специальный компрессорный небулайзер. Все содержимое одной ампулы следует перелить в емкость небулайзера. Ограничений по возрасту у препарата нет. При необходимости начинать терапию можно с рождения.

Проводить ингаляции следует только с помощью джет-небулайзеров компрессионного типа, а также можно использовать электронный небулайзер мембранного типа. Доказано, что в биохимически неизменном виде дорназу альфа можно доставить в организм больного с помощью этих приборов. Ультразвуковые небулайзеры не подходят для введения препарата, поскольку они могут инактивировать его или вызвать недопустимые изменения в свойствах аэрозоля.

Эффективность дорназы альфа доказана длительными наблюдениями за больными [19–21].

Активное подключение в 1995 г. дорназы альфа, наряду с ингаляциями антибиотиков, в базисную терапию больных МВ значительно снизило их смертность (рис. 3) [22]. У особенно тяжелых пациентов с показателями

объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) менее 30% на фоне активной терапии дорназой альфа и ингаляций тобрамицина выживаемость увеличилась с 1,2 до 5,3 лет (рис. 4) [22].

Известно, что мукостаз как у здорового человека, так и при МВ нарушает очищение слизистой оболочки бронхиального дерева от пылевидных мелких частиц, дыма, газов, которые вдыхает человек из окружающей среды. Однако микробы и вирусы из воздуха также задерживаются в мелких бронхах и легочной ткани. В свою очередь, сама вязкая слизь является благоприятной средой для колонизации микроорганизмов. Воспалительные процессы, связанные с застойными явлениями и размножением патогенных микроорганизмов, постепенно ведут к расстройствам работы защитных систем бронхиальной ткани. Нарушаются структура эпителиальной ткани, строение и функция цилиарного эпителия. В этой же эпителиальной ткани находятся специальные защитные клетки, которые в норме секретируют в просвет бронхов защитные белки — иммуноглобулины класса А. Доказано, что при МВ количество подобных белков значительно уменьшается. Под действием микроорганизмов и воспалительных реакций разрушается каркас бронхов, состоящий из упругой эластической ткани. Бронхи постепенно спадаются, их просвет суживается, что еще больше ведет к застою слизи, развитию колоний микроорганизмов.

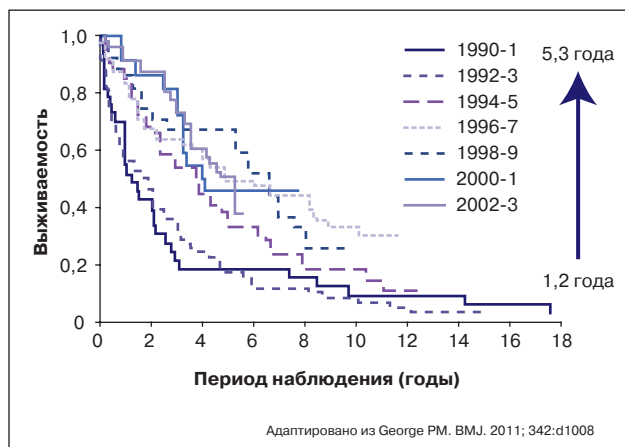
В мокроте и жидкости БАЛ в избытке обнаруживают ИЛ 8 (главный источник — альвеолярные макрофаги), С₃-компонент комплемента и лейкотриен В, а также другие цитокины (ИЛ 1, 6, ФНО-и), играющие важную роль в развитии воспаления у больных МВ. Наряду с этим установлен дефицит ИЛ 10. В просвете бронхов накапливается большое число нейтрофилов, и разрушаемая нейтрофильная ДНК повышает вязкость мокроты. Известно о важной повреждающей роли экзо- (бактериальная флора, в особенности *Pseudomonas aeruginosa*) и эндогенной эластазы. Нейтрофилы являются одним из ее источников.

Огромное количество нейтрофильной эластазы у больных МВ подавляет действие антипротеаз, позволяет им непосредственно и постоянно разрушать как эпителий, так и структурные элементы каркаса бронхиального дерева, что в свою очередь усугубляет нарушенную мукоцилиарную функцию и способствует формированию бронхоэктазов. Предполагают, что дефектный белок (кодируемый геном МВ) изменяет условия формирования и количественный состав сахаров на поверхности эпителиальной клетки в дыхательных путях, что создает благоприятные условия для адгезии ряда микробов, особенно *P. aeruginosa*.

Важно, что аналогичные расстройства обнаруживают и у больных с хроническим бронхитом и бронхоэктазами различного происхождения, которые присущи МВ: первичные качественные и количественные нарушения секреции слизи.

Патоморфологические исследования новорожденных, погибших вследствие развития мекониевого илеуса (который в 99% случаев, как полагают, имеет МВ-этиологию), свидетельствуют, что у больных в раннем постнатальном периоде легкие оказываются интактными. Одними из первых характерных морфологических изменений в бронхолегочной системе у больных МВ являются гипертрофия бронхиальных желез, закупорка протоков желез густой вязкой слизью и обструкция мелких бронхов. В последующем присоединяется вторичная инфекция с развитием бронхолита, хронического бронхита, бронхоэктазов и перибронхиального воспаления

Рис. 4. Выживаемость больных с тяжелым течением муковисцидоза на фоне терапии дорназой альфа и тобрамицином [22]



легочной ткани. Высвобождение бактериями и клетками воспаления токсичных кислородных радикалов и протеолитических ферментов обуславливает прогрессирующее течение патологического процесса.

Следовательно, при МВ в 100% случаев слизистую оболочку бронхиального дерева заселяют присущие этому заболеванию патогенные микроорганизмы (*P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* и др.). Известно, что даже у новорожденных с МВ при посевах из бронхов можно выделить бактерии. Поэтому МВ всегда протекает с хроническим воспалением в дыхательных путях, т.е. с хроническим бронхитом с периодами обострения (по бронхитическому или пневмоническому типу). Перилиарный слой жидкости в клетках эпителия бронхов постепенно истощается, нарушается мукоцилиарный транспорт, вязкая мокрота застаивается в дыхательных путях [23, 24]. Хроническая бактериальная инфекция сопровождается массивной нейтрофилдоминирующей воспалительной реакцией с высокими концентрациями провоспалительного ИЛ 8 и высвобождением из гранул нейтрофилов ферментов, таких как эластаза и миелопероксидаза [25].

Нейтрофилы разрушаются с высвобождением больших количеств внутриклеточной ДНК. У больных МВ бронхиальное отделяемое содержит от 3 до 15 мг ДНК в 1 мл мокроты. У подавляющего числа пациентов наличие хронической колонизации патогенными бактериями и хроническое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей с выраженным преобладанием нейтрофилов было доказано путем исследования бронхоальвеолярных промывных вод у детей разного возраста (младше 6 мес) и взрослых даже с легким течением МВ и нормальной функцией внешнего дыхания. Данные исследования доказали, что воспаление в нижних дыхательных путях начинается на ранних этапах патологического процесса в легких, т.е. задолго до появления клинической симптоматики. Высвободившаяся ДНК обладает свойством повышать вязкость секрета дыхательных путей, что существенно нарушает дренаж бронхов. Вновь развивается инфекция, и вновь в ответ выбрасывается огромное число нейтрофилов, и образуется еще большее количество ДНК. Замыкается порочный круг, разорвать который возможно, только расщепив ДНК и тем самым снизив вязкость мокроты. Этим свойством и обладает дорназа альфа. Она действует как «молекулярные ножницы», как бы «разрезая» лишнюю ДНК, содержащуюся в густой мокроте, выстилающей дыхательные пути больных МВ,

что ведет к ее разжижению и улучшению отхаркивания. У некоторых детей пневмофиброз формируется быстро, с раннего возраста. Это еще одна причина назначать дорназу альфа как можно раньше, т.е. с момента постановки диагноза, не только с лечебной, но и с профилактической целью.

В отделении пульмонологии и аллергологии ФГБУ «НЦЗД» РАМН в течение 2 лет проводилось исследование по изучению противовоспалительных свойств дорназы альфа. Под наблюдением находилось 64 ребенка с муковисцидозом легочно-кишечной формы. Группу контроля составили 30 здоровых детей. Из 64 детей с МВ 47 находились на длительной терапии изучаемым препаратом (в течение 2–7 лет). Показатели активности нейтрофильной эластазы у этих больных не отличались от показателей в контрольной группе.

Из 64 пациентов 23 были обследованы в период обострения заболевания. Оказалось, что показатели нейтрофильной эластазы у них были высокими по сравнению с таковыми в контрольной группе и показателями у детей, которые длительно получали дорназу альфа без обострения бронхолегочного процесса (табл. 1).

Содержание нейтрофильной эластазы у детей, находившихся на лечении изучаемым препаратом, было снижено относительно группы контроля и составило 84,9 ед/мл ($p < 0,01$).

Активность антиэластазы у 41 ребенка из 64 была выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$), в то время как у 6 детей без лечения указанным средством активность антиэластазы почти в 5 раз превышала таковую в группе контроля. Соотношение активности антиэластазы к собственной активности нейтрофильной эластазы у детей, находившихся на лечении препаратом, было в 1,7 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$), а у 7 детей в период обострения — почти 4 раза превышало значения в группе контроля [26].

Таким образом, еще раз показано противовоспалительное действие Пульмозима у российских детей с МВ, впервые — с помощью системы протеолиз–антипротеолиз. Препарат способствовал снижению выраженности процесса воспаления в легких, что подтверждается данными о снижении активности и содержания нейтрофильной эластазы ($p < 0,01$) и активности антиэластазы ($p < 0,01$). Отмечено также, что соотношение антиэластазы к активности нейтрофильной эластазы достоверно снижается на фоне приема дорназы альфа ($p < 0,01$). Это еще раз доказывает противовоспалительное действие препарата и объясняет необходимость его раннего включения в базисную терапию не столько с лечебной, сколько с профилактической целью.

В состав муколитической терапии входят и традиционно используемые препараты, приведенные ниже.

- Тиолы, способные своими сульфгидрильными группами разрывать прочные дисульфидные связи патологически вязкого геля мокроты: N-ацетилцистеин (используется ингаляционно, внутрь и внутривенно, выпускается в виде гранул, порошков, растворов, применяется из расчета 30–50 мг/кг в сут в 2–3 приема). Обладает не только муколитическим действием, но и является выраженным антиоксидантом.
- Стимулятор выработки легочного сурфактанта амброксола гидрохлорид (применяется внутрь в дозировке 3–5 мг/кг в сут в 2–3 приема, выпускается в виде сиропа, раствора, таблеток). Амброксола гидрохлорид, помимо стимуляции выработки сурфактанта, деполимеризует молекулы муцина, усиливает активность мерцательного эпителия, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом [6, 27].
- 6% гипертонический раствор NaCl, ингаляции которого при МВ усиливают мукоцилиарный клиренс, улучшают показатель ОФВ₁ и снижают частоту обострений бронхолегочного процесса у данной категории больных. Первичный механизм действия — осмотическая активность раствора, которая выводит жидкость на апикальную поверхность эпителия дыхательных путей и таким образом компенсирует повышенную абсорбцию натрия, хлоридов и воды, которая возникает в отсутствие нормальной функции гена МВ *CFTR* [28].

За последние годы выполнено несколько исследований по изучению эффективности дорназы альфа при МВ. Так, в работе Donaldson и соавт. изучали применение 7% гипертонического раствора по 5 мл 4 раза в день у 24 пациентов в течение 14 сут [28]. Показано, что ингаляции гипертонического раствора поддерживают устойчивое повышение мукоцилиарного клиренса, однако прирост ОФВ₁ достоверно выше при ингаляциях дорназой альфа.

В работе Suri и соавт. изучали сравнительную характеристику ингаляций дорназы альфа (2,5 мл) и 7% гипертонического раствора NaCl по 5 мл дважды в день у 48 детей в открытом исследовании, продолжавшемся в течение 12 нед. Первичным исходом в исследовании был ОФВ₁. Показано, что в среднем показатель ОФВ₁ увеличился на 16% в группе пациентов, получавших дорназу альфа, и на 3% — в группе, лечившейся гипертоническим раствором ($p = 0,01$) [29]. Сходные результаты о большей эффективности дорназы альфа в сравнении с применением гипертонического раствора показаны в обзоре Wark: в нем также отмечено, что в ходе терапии у паци-

Таблица 1. Показатели системы протеолиза–антипротеолиза у детей с муковисцидозом на фоне терапии дорназой альфа ($M \pm m$)

Группа	Показатель			
	Активность нейтрофильной эластазы, ед/мл	Содержание нейтрофильной эластазы, нг/мл	Активность антиэластазы, Ед/мл	Антиэластаза / Активность нейтрофильной эластазы
Муковисцидоз на базисной терапии ($n = 64$)	$53,7 \pm 4,0$ ($n = 47$) $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$84,9 \pm 5,0$ ($n = 32$) $p_1 < 0,01$	$398,7 \pm 24,0$ ($n = 41$) $p_1 > 0,05$	$7,3 \pm 0,69$ ($n = 41$) $p_1 < 0,05$
Муковисцидоз, фаза обострения ($n = 23$)	$187,2 \pm 12,6$ ($n = 13$) $p_{1,2} < 0,01$	$1314,4 \pm 282,1$ ($n = 5$) $p_1 < 0,01$	$1513,0 \pm 362,0$ ($n = 6$) $p_1 < 0,01$	$47,8 \pm 6,6$ ($n = 7$) $p_1 < 0,01$
Группа контроля ($n = 30$)	$45,4 \pm 7,3$	$127,5 \pm 13,5$	$331,4 \pm 18,0$	$12,3 \pm 1,6$

Примечание. Достоверность различий: p_1 — по сравнению с группой контроля, p_2 — по сравнению с фазой обострения.

ентов улучшалось качество жизни и уменьшалось число обострений [30].

В системном обзоре, выполненном в 2012 г. Elkins, показано, что наряду с дорназой альфа могут быть назначены ингаляции гипертонического раствора утром и вечером при сопутствующей кинезитерапии [31].

В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в США и Канаде в 2009–2011 гг. среди детей младше 6 лет, продемонстрировали, что применение 7% гипертонического раствора в сравнении с 0,9% в течение 48 нед не снижает частоту обострений бронхолегочного процесса [32].

Антибактериальная терапия является неотъемлемой частью комплекса лечебных мероприятий при МВ и подразделяется на 2 принципиально различные части: лечение обострений бронхолегочного процесса (по пневмоническому или бронхитическому типу) и профилактика обострений [27].

Лечение обострений. Антибиотики — основа лечения обострений МВ, которую проводят с учетом вида микрофлоры бронхиального секрета и ее чувствительности к антибиотикам. Курсы препаратов не должны длиться менее 3–4 нед; используют 2 и более препаратов в максимальных разовых и суточных дозах, хотя бы один из них обязательно вводят внутривенно.

При наличии в мокроте *H. influenzae* терапию начинают с защищенного пенициллина, при отсутствии успеха вводят цефалоспорины II–III поколений, азитромицин. При высеве стафилококка вводят пенициллины, устойчивые к лактаме (амоксиклав + клавуланат, оксациллин, клексациллин), цефазолин + аминогликозид, при резистентности стафилококка — рифампицин, ванкомицин. При сочетании стафилококковой инфекции и синегнойной колонизации показаны сочетания противопсевдомонадных цефалоспоринов (цефтазидим, цефоперазон) с аминогликозидами. При синегнойной инфекции используют также карбопенемы, фторхинолоны (ципрофлоксацин внутривенно во время обострения или длительно внутрь). Проникновению антибиотиков в колонии псевдомонад способствует применение азитромицина 3 раза/нед по 1 дозе (10 мг/кг). При выборе антибиотика для лечения обострения бронхолегочного процесса, вызванного *B. ceratia*, рекомендуется комбинация из 2 или 3 препаратов (фторхинолоны + цефалоспориновые антибиотики III–IV поколения или карбапенемы, или хлорамфеникол + цефтазидим). В случае нетяжелого обострения рекомендуется оральный прием хлорамфеникола (25 мг/кг 4 раза/сут), ко-тримоксазола, доксициклина, ингаляции цефтазидима.

Для лечения метициллин-резистентного стафилококка применяют следующие препараты: флуоксациллин, фузидовая кислота, ванкомицин, линезолид, ко-тримоксазол. Возможно использование комбинаций: рифампицин + фузидовая кислота или рифампицин + клиндамицин [27].

Плановое антибактериальное лечение. Особые трудности представляет собой ведение больного с хронической синегнойной инфекцией в периоде т.н. клинко-лабораторной ремиссии. Необходимо постоянно контролировать инфекцию. Согласно последнему Европейскому консенсусу, только применение ингаляционных антибиотиков в постоянном режиме позволяет осуществлять контроль инфекции и предупреждать обострения бронхолегочного процесса [33]. Антибиотики в виде ингаляций не имеют системного воздействия на организм больного и оказывают лечебный эффект только локально, внутри легкого. Такая терапия может блокировать или замедлить переход от ранней синег-

нойной колонизации к хронической инфекции, а большая часть больных длительное время может оставаться свободной от нее.

В настоящее время в арсенале врачей для этой цели существуют растворы тобрамицина для ингаляций через небулайзер. Ингаляции проводятся 2 раза/сут (утром и вечером, после занятия кинезитерапией и эффективного откашливания, за 2 ч или через 2 ч после ингаляции дорназой альфа). Курс составляет 28 дней, затем 28 дней перерыв. Таких полноценных курсов в году должно быть 6.

Инновационной является порошковая форма тобрамицина [34, 35].

Из доступных растворов для ингаляций широко применяют раствор колестиметата натрия из ряда полимиксинов по 1–2 г/сут [36, 37]. Использование этого препарата может блокировать или замедлить переход от ранней синегнойной колонизации к хронической инфекции, а большая часть больных длительное время может оставаться свободной от нее. К сожалению, частое назначение антибиотиков неизменно ведет к снижению чувствительности, а также к инфицированию другими полирезистентными микробами, такими как *B. ceratia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Flavimonas oryzae* и др.

Генная терапия. В настоящее время доказана эффективность применения препарата Калидеко (ивакафтор) у пациентов с мутацией *G551D*, наиболее часто встречающейся у больных в Ирландии, Великобритании, США [38]. Показано, что по сравнению с группой плацебо у больных, принимавших данный препарат, уменьшалось содержание хлоридов в потовой жидкости, достоверно улучшалась функция внешнего дыхания (ОФВ₁), урежались обострения, госпитализации в стационар, а также число внутривенных курсов антибактериальной терапии.

Таким образом, стандарты специализированной помощи предусматривают оптимальные методы лечения, необходимые для обеспечения максимально благоприятного исхода болезни (табл. 2).

Достигнуть эффективности в лечении МВ возможно только при сочетании медикаментозных и немедикаментозных методов, при неуклонном приеме всех необходимых лекарственных препаратов, назначаемых посиндромно. Каждый назначаемый лекарственный препарат выбирается для устранения конкретного осложнения. Например, Пульмозим играет в базисной терапии больных МВ важную роль не только в качестве мощного муколитического, но и противовоспалительного и антибактериального средства. Его целесообразно назначать сразу при постановке диагноза с профилактической целью и с целью лечения хронического бронхита и хронического полипозного пансинусита. Лечебный эффект препарата зависит от строгого соблюдения правил по его использованию. Постоянный прием дорназы альфа в сочетании с кинезитерапией и другими лекарственными средствами базисной терапии позволяет пациенту с МВ вести активный образ жизни, длительно сохраняя стабильную функцию дыхания.

Методы кинезитерапии разнообразны, их подбирают индивидуально для каждого конкретного больного, в зависимости от его возраста, эмоционального состояния, особенностей течения болезни и осложнений. Используют дыхательные упражнения, в т.ч. дыхание с положительным (постоянным или прерывистым) давлением на выдохе, клопфмассаж, аутогенный дренаж, дренажные положения тела. Все они направлены на очищение дыхательных путей, усиление вентиляции и кровоснабжения легких, тренировку дыхательной и общей мускулатуры. В дополнение к перечисленным применяют

Таблица 2. Алгоритм посиндромной комплексной терапии при муковисцидозе у детей

Симптом	Терапия
Мукостаз	Дорназа альфа N-ацетилцистеин Амброксола гидрохлорид Ингаляции с гипертоническим раствором NaCl (3% или 6%) Кинезитерапия: дыхательная гимнастика, дыхание с повышенным давлением на выдохе, метод высокочастотной осцилляции грудной клетки
Бронхообструкция	Ингаляции с фенотеролом + ипратропия бромид (сальбутамол и др.)
Холестаз	Урсодеоксихолевая кислота
Панкреатическая недостаточность	Панкреатин в виде минимикросфер
Бактериальная инфекция <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>B. ceracia</i> MRSA	Антибиотики Полусинтетические (флуклоксациллин, диклоксациллин), цефалоспорины (цефаклор, цефиксим), макролиды (клиндамицин, кларитромицин) Аминогликозиды (амикацин, тобрамицин), цефалоспорины (цефтазидим), пиперацillin, тикарциллин, азлоциллин, карбенициллин, азтреонам, имипенем, меропенем, фторхинолоны Цефтазидим, карбапенемы, ципрофлоксацин, ко-тримоксазол, азтреонам, тикарциллин + клавулановая кислота, пиперацillin + тазобактам Рифампицин, ванкомицин, ко-тримоксазол, фузидиновая кислота
С целью эрадикации <i>P. aeruginosa</i> и профилактики обострения при хроническом высеве	Постоянные ингаляционные антибиотики: тобрамицин (раствор или порошок), колистиметат натрия (раствор)
Гиповитаминоз	Жирорастворимые витамины: А, Д, Е и К Поливитамины + микроэлементы
Осложнения	
Аспергиллез	Системные стероиды, итраконазол
Синдром дистальной интестинальной обструкции	Контрастные клизмы с высокоосмолярным раствором в сочетании с 20–50 мл 20% раствора N-ацетилцистеина и 50 мл натрия хлорида N-ацетилцистеин внутрь (в высоких дозировках) по 200–600 мг 3 раза/сут до устранения симптомов Лактулоза Хирургическое вмешательство (только при неэффективности медикаментозной терапии)
Легочное кровотечение, кровохаркание Прожилки крови в мокроте	Консервативное лечение — аминокaproновая кислота в ингаляциях, дицинон, викасол в таблетках, хлористый калий внутрь Эмболизация и окклюзия поврежденного сосуда. Если этот метод неэффективен или недоступен, показана хирургическая операция, в ходе которой накладывают лигатуры и при необходимости иссекают пораженный сегмент или долю легкого
Назальный полипоз	Консервативная терапия: интраназальные глюкокортикоиды, дорназа альфа с помощью специального джет-небулайзера, при неэффективности — хирургическая коррекция
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Антирефлюксный режим Антациды (сукральфат) Блокаторы H ₂ -рецепторов гистамина (ранитидин) Ингибиторы протонного насоса При тяжелом эзофагите, а также для лечения пищевода Барретта наиболее эффективны ингибиторы протонной помпы (омепразол)
Хроническое легочное сердце	Лечение основного заболевания, бронходилататоры, адrenoблокаторы, антагонисты кальция, оксигенотерапия, диуретики, сердечные гликозиды (назначают с осторожностью ввиду возможного развития аритмии и возникновения дигиталисной непереносимости)
Холелитиаз	Урсодезоксихолевая кислота
Сахарный диабет	При развитии сахарного диабета необходимо консультировать и наблюдать у эндокринолога, соблюдать специальную диету (исключить сахара); инсулинотерапия
Псевдо-синдром Барттера	Введение солевых растворов (натрий и калий) внутривенно и приемом внутрь. Для перорального приема применяют 4–10% раствор хлорида калия. Возможно сочетание с калийсберегающим диуретиком верошпироном
Остеопения	Препараты кальция в сочетании с витамином Д ₃ , бисфосфонаты
Гипотрофия	Высококалорийная диета, лечебные смеси с легкоусвояемыми жирами

аппаратные методы кинезитерапии, которые также играют важную роль в очищении дыхательных путей. У пациентов любого возраста, особенно у маленьких детей или у тяжелых больных, при тотальном мукостазе дренаж бронхиального дерева проводят с помощью специаль-

ной системы для высокочастотной осцилляции грудной клетки: при помощи прибора происходит экстрапульмональное воздействие, обеспечивается опосредованная вибрация бронхиальной стенки с определенной частотой и давлением, что приводит к разжижению и отлипанию

мокроты от бронхиальной стенки и (достаточно быстро) к эффективному дренажу, в особенности периферических отделов дыхательных путей; устраняются заложенность дыхательных путей и бронхоспазм. Жилеты к данному прибору подбирают в зависимости от возраста и размера грудной клетки пациента. Они легко и эффективно дезинфицируются, прочно и комфортно крепятся на ребенке во время проведения процедуры. Прибор можно использовать как в стационаре, так и на дому.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M. et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003. *Eur. Respir. J.* 2006; 20: 4–51.
2. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Никонова В.С., Воронкова А.Ю., Самойленко В.А., Наumenko Ж.К., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Шерман В.Д., Шабалова Л.А., Чистякова В.П., Симонова О.И., Семькин С.Ю., Горинова Ю.В., Авакян Л.В., Петрова П.Н., Кусова З.А., Усачева М.В., Самсонова М.В. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области в 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология*. 2012; 3: 79–87.
3. Cystic Fibrosis Mutation Database. URL: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>
4. Симонова О.И. Возможности применения дорназы альфа в педиатрической практике. *Вопр. совр. педиатрии*. 2011; 10 (4): 145–152.
5. Симонова О.И. Комплексная терапия детей с муковисцидозом: рекомендации для педиатра. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (6): 44–50.
6. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А., Романова Л.К., Симонова О.И., Черняев А.Л., Чикина С.Ю. Мукоактивная терапия. Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М.: Атмосфера. 2006. 104–124 с.
7. Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: учебное пособие для студентов высших учебных заведений. М.: Академия. 2006. 304 с.
8. Симонова О.И., Рославцева Е.А. Особенности заместительной ферментотерапии при муковисцидозе у детей: преимущества высокотехнологичных ферментных препаратов. *Вопр. совр. педиатрии*. 2011; 10 (5): 152–156.
9. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы микрогранулированными панкреатическими ферментными препаратами у больных муковисцидозом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2002; 1 (5): 74–78.
10. Баранов А.А., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. Диетотерапия в комплексном лечении муковисцидоза: Пос. для врачей. В рамках подпрограммы «Здоровый ребенок» федеральной целевой программы «Дети России» МЗиСР РФ, Федерального агентства по здравоохранению и соцразвитию, РАМН. М. 2005. 94 с.
11. Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Симонова О.И., Игнатова А.С. Особенности питания детей раннего возраста, больных муковисцидозом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2010; 9 (1): 162–167.
12. Lohr J.M., Hummel F.M., Pirlis K.T. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 21: 1024–1031.
13. Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cyst. Fibrosis*. 2005; 4: 7–26.
14. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе. *Медицинская генетика*. 2004; 9: 398–412.
15. Симонова О.И., Лукина О.Ф. Дорназа Альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012; 11 (2): 132–139.
16. Shah P., Conway S., Scott S., Hodson M. et al. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *J. Respiration*. 2001; 68: 160–164.
17. Fushs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–642.
18. Shak S., Capon D.J., Hellmiss R. et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proceedings of the National Academy of Science (USA)*. 1990; 87: 9188–9192.
19. Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2004. 23 с.
20. Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И., Амелина Е.Л., Ковалева Л.Ф., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю., Фаустова М. Опыт длительного применения нового муколитического препарата Пульмозим у больных муковисцидозом. *Тер. архив*. 2001; 1: 55.
21. Robinson T.E., Goris M.L., Zhu H.J., Chen X., Bhise P., Sheikh F., Moss R.B. Dornase Alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease. *Chest*. 2005; 128 (4): 2327–2335.
22. Simmonds G. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011; 324: 1008.
23. Matsui H., Grubb BR., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of CF airways disease. *Cell*. 1998; 95: 1005–1015.
24. Worlitzsch D., Tarran R., Ulrich M. et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of CF patients. *Clin. Invest.* 2002; 109: 317–325.
25. Konstan M.W., Berger M. Current understanding of the inflammatory process in CF: onset and etiology. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 24: 137–142.
26. Симонова О.И., Соловьева Ю.В., Васильева Е.М. Муколитик с противовоспалительными свойствами для детей с муковисцидозом: дорназа альфа. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (6): 85–90.
27. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Метод. рекомендац. М. 2011.
28. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L., Knowles M.R., Tarran R., Boucher R.C. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 241.
29. Suri R., Metcalfe C., Lees B., Grieve R., Flather M., Normand C., Thompson S., Bush A., Wallis C. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358 (9290): 1316.
30. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2009; CD001506.
31. Elkins M., Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2012; 2: CD008816.
32. Rosenfeld M., Ratjen F., Brumback L., Daniel S., Rowbotham R., McNamara S., Johnson R., Kronmal R., Davis S.D. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. ISIS Study Group. *JAMA*. 2012; 307 (21): 2269–2277.
33. Doring G., Conway S., Heijerman H. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 749–767.
34. Konstan M. et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients. *EAGER Trial J. Cyst. Fibrosis*. 2011; 10: 54–61.
35. Konstan M. et al. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *EVOLVE Trial Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46: 230–238.
36. Adeboyeke D., Scott S., Hodson M.E. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibrosis*. 2006; 5: 261.
37. Hodson M.E., Gallagher C.G., Govan J.R. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 658.
38. Sermet-Gaudelus I. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 127: 66–71.