

Н.И. Капранов,
А.М. Радионович,
Н.Ю. Каширская,
В.Д. Толстова

Научно-клинический отдел
муковисцидоза ГУ МГНЦ РАМН,
Москва

МУКОВИСЦИДОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Контакты: Николай Иванович Капранов russia-cf@mtu-net.ru

Муковисцидоз — одно из наиболее частых моногенно наследуемых заболеваний с полиорганной манифестацией. В РФ данная патология является важной медико-социальной проблемой, что связано с ранней инвалидизацией, необходимостью постоянного лечения и активного диспансерного наблюдения, а также с проблемой ранней диагностики. В статье кроме исторического очерка, эпидемиологии, этиологии, клинической картины и осложнений муковисцидоза освещены вопросы базовой терапии больных муковисцидозом, современные терапевтические стратегии, проблемы ранней диагностики и ведения больных.

Ключевые слова: муковисцидоз, мутации гена *MBTP*, потовый тест, скрининг новорожденных, противовоспалительная и антибактериальная терапия

CYSTIC FIBROSIS: CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

N.I. Kapranov, A.M. Radionovich, N.Yu. Kashirskaya, V.D. Tolstova

Research Clinical Department of Mucoviscidosis, Medicogenetic Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Mucoviscidosis (cystic fibrosis) is one of the commonest monogenically inherited diseases with the manifestation of multiple organ dysfunctions. In the Russian Federation, this pathology is an important sociomedical problem, which is associated with early disability, a need for continuous treatment and follow-ups, and the problem of its early diagnosis. In addition to the background, epidemiology, etiology, clinical picture, and complications of mucoviscidosis, the aspects of its basic therapy, current treatment policy, and the problems of early diagnosis and management are outlined in the paper.

Key words: cystic fibrosis, transmembranous transport regulator of cystic fibrosis gene mutations, sweat test, neonatal screening, anti-inflammatory and antibacterial therapy

Муковисцидоз — МВ (*mucus* — слизь, *viscidus* — вязкий) — наиболее частое моногенное заболевание с полиорганной манифестацией, имеет большую медико-социальную значимость в ряде развитых стран, включая Россию [1–3].

История вопроса

В 1938 г. D. Andersen, патологоанатом из Нью-Йоркской детской больницы, опубликовала первое подробное описание МВ. В своей работе «Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study» она описала характерные патологические изменения поджелудочной железы. В те годы полагали, что бронхолегочные нарушения — это следствие выраженной мальабсорбции, особенно витамина А. Но довольно скоро было доказано, что МВ — болезнь генерализованного характера с аутосомно-рецессивным типом наследования [4].

С началом эры антибиотиков (середина 1940-х годов) связывают ошеломляющие результаты в лечении МВ, когда впервые Paul di Sant'Agnese применил пенициллин. Наиболее распространенным бактериальным патогеном на тот момент был пенициллинчувствительный *S. aureus* [4].

Важным открытием пятидесятых явилось обнаружение P. di Sant'Agnese повышенного содержания хлоридов в поте больных МВ во время жары в Нью-Йорке (тепловой коллапс у грудничков). Потовый тест стал «золотым стандартом» прижизненной диагностики МВ [4]. В 1989 г. группа под руководством L.-C. Tsui, F. Collins и J. Riordan идентифицировала ген МВ, кодирующий белок трансмембранного регулятора проводимости (МВТР), что способствовало точной диагностике, определению носителей гена, а также дало возможность дородовой диагностики и скрининга (табл. 1) [4, 5].

В последние годы отмечен значительный рост количества больных МВ подросткового, юношеского возраста и взрослых, что свидетельствует о его трансформации из, безусловно, фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых.

Эпидемиология МВ

Частота МВ значительно варьирует в зависимости от этнической принадлежности и/или географической зоны (табл. 2); в России она составляет 1 случай на 4900 новорожденных.

Таблица 1. Основные этапы в проблеме изучения муковисцидоза [4]

Год	Исследователи	Вклад в проблему изучения муковисцидоза
1938	D. Andersen	Первая монография по МВ, где патология впервые выделена в самостоятельную нозологическую единицу под названием «кистозный фиброз поджелудочной железы»
1944—1946	S. Farber	Предложен термин «муковисцидоз»
1953	P. di Sant'Agnese	Открыт потовый тест
1959	P. di Sant'Agnese	Первое описание взрослых с МВ
1982—1983	M. Knowles, P. Quinton	Описана непроницаемость для натрия и хлора
1989	L.-Ch. Tsui, F. Collins, J. Riordan	Открытие гена МВ
1993	R. Crystal	Разработка методов генной терапии
1998	V. Baranov	Разработка методов генной терапии в РФ
2001	Три ведущие исследовательские группы в Великобритании (London Imperial College, Oxford University и Edinburgh University)	Клинические исследования новых этиопатогенетических средств

Таблица 2. Частота МВ в разных странах

Страна	Частота случаев (на количество новорожденных)	Страна	Частота (на количество новорожденных)
Финляндия	1:25 000	Франция	1:2350
Турция	1:10 000	Швейцария	1:2000
Швеция	1:7300	Шотландия (Великобритания)	1:1984
Польша	1:6000	Ирландия	1:1800
Северная Ирландия (Великобритания)	1:5350	Мексика	1:8500
Россия	1:4900	Бразилия	1:6902
Дания	1:4700	Чили	1:4000
Эстония	1:4500	Куба	1:3900
Норвегия	1:4500	ОАЭ	1:15 876
Нидерланды	1:3650	Бахрейн	1:5800
Греция	1:3500	Индия	1:40 000—100 000
Испания	1:3500	Япония	1:1 000 000—350 000
Германия	1:3300	США	1:3500
Чешская Республика	1:2833	Австралия	1:2500
Великобритания	1:2600	Южная Африка (африканское население)	1:7056
Италия	1:2438		

Report of a Joint Meeting. The molecular Genetic Epidemiology of Cystic Fibrosis//WHO/HGN/CF/WG/04.02

МВ традиционно рассматривается как детская патология, однако в России в 2005 г. доля взрослых выросла на 40% и составила 26,4% (рис. 1).

В Великобритании средний возраст 1246 взрослых (старше 18 лет) больных МВ составил 25,5 года, 30% имеют партнеров; по тяжести заболевания: 29% — легкая, средняя — 64% и тяжелая — 7%. 47% из опрошенных работают и

получают зарплату, 13% — на добровольных началах. Из-за состояния здоровья 42% не работают, 40% — студенты [4].

Данные литературы и наши собственные наблюдения (рис. 2) свидетельствуют о замедлении темпов роста средней продолжительности жизни больных МВ, что диктует необходимость пересмотра стратегии и тактики оказания медико-социальной помощи данному контингенту больных.

Этиология

В настоящее время выявлено более 1300 мутаций гена, ответственного за многообразие клинической картины МВ [1, 6]. Многоцентровые исследования, проведенные в 17

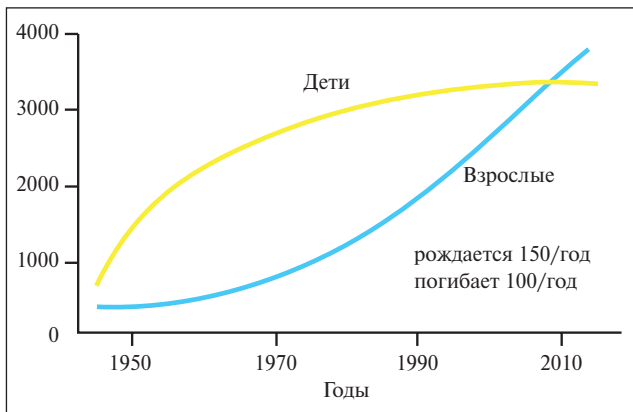


Рис. 1. МВ — распространенность в прошлом, настоящем и ближайшем будущем

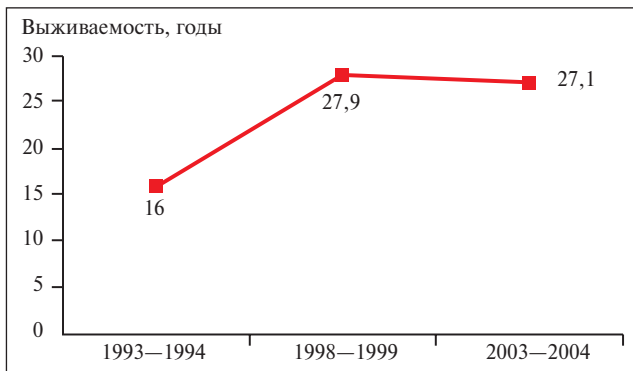


Рис. 2. Средняя продолжительность жизни больных МВ в Москве

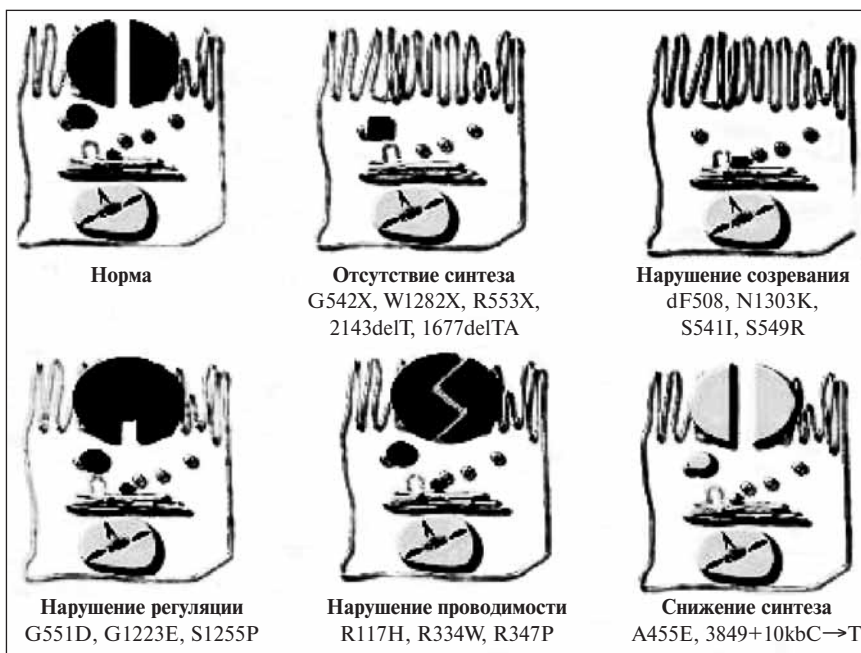


Рис. 3. Мутации МВТР и их последствия

странах Центральной и Восточной Европы (с участием российских ученых), определили 33 частые мутации, имеющие важное диагностическое значение для этих стран. Классификация мутаций и их последствия представлены на рис. 3.

В РФ наиболее часто встречаются следующие мутации: F508 del (52,2%), CFTR dele 2,3 (21kb) — 6,08%, N1303K (2,24%), W1282X (2,16%), 2143 delT (1,9%), 2184 ins A (1,54%), G542X (1,65%), 3849+10kb C→T (1,98%), R334W (0,89%), 1677 delTT (0,74%), L138ins (0,66%), 394 delTT (0,64%); всего на их долю приходится около 75% исследованных мутантных хромосом.

Достижения в области генетики МВ очень важны не только для диагностики и изучения особенностей клинической картины заболевания, но и для разработки генной терапии, новых фармакологических биотехнологических препаратов. Возможна также первичная профилактика — дородовая диагностика в семьях, уже имеющих детей с МВ, что в настоящее время проводится в ряде региональных центров МВ (Москва, Санкт-Петербург, Томск, Уфа, Новосибирск, Ростов-на-Дону, Краснодар, Красноярск, Владивосток и др.).

Клиническая картина

При МВ поражаются все жизненно важные органы и системы, прежде всего слизистобразующие: бронхолегочная, гепатобилиарная, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, урогенитальный тракт, где вязкость секретов затрудняет их эвакуацию (рис. 4).

Бронхолегочные нарушения

В клинической картине доминируют бронхолегочные изменения, определяя течение болезни и прогноз у 95% больных. Обычно уже в первые недели у большей части больных МВ наблюдаются кашель, приступы удушья, одышка, иногда рвота. Кашель обычно усиливается ночью. Эти симптомы связаны с нарушением мукоцилиарного транспорта. Сочетание гиперсекреции чрезмерно

вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою мокроты в мелких дыхательных путях. Как правило, воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное (респираторно-синцитиальные вирусы, адено- и риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа) поражение носоглотки, гортани, трахеи, неизбежно ведущее к гибели клеток мерцательного эпителия, что открывает путь бактериальной флоре. Развивается порочный круг: обструкция — воспаление — чрезмерная секреция мокроты. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхолитов, бронхитов, пневмоний.

Особенности микробиологического пейзажа бронхиального секрета у больных муковисцидозом. Наиболее

характерными микробными агентами бронхиального секрета являются *S. aureus*, *H. influenzae* и *P. aeruginosa* (мукоидная и немуконидная форма). В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia*, характеризующейся полирезистентностью к антибиотикам, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter anitratus* и ряда других микробных агентов [2, 3, 7, 8].

Патогенез хронической легочной инфекции *P. aeruginosa* при МВ классифицируется как III тип реакции гиперчувствительности, характеризующийся продукцией антител против большого числа бактериальных антигенов, иммунных комплексов и большого числа нейтрофилов [9, 10]. Колонизация *P. aeruginosa* вызывает выраженный воспалительный ответ, сопровождающийся высвобождением большого числа цитокинов, таких как интерлейкин-8 (ИЛ-8), который является хемоаттрактантом нейтрофилов. Изначально немуконидные штаммы вскоре трансформируются в мукоидные с формированием биофильма вокруг микроколоний, что делает их резистентными к фагоцитам и ограничивает пенетрацию антибиотиков [10].

P. aeruginosa встречается повсюду, где обитает человек, окруженный водными резервуарами, и является оппортунистическим патогеном. Редко она изолируется от здоровых людей. При МВ *P. aeruginosa* часто высевается из мокроты и/или жидкости бронхоальвеолярного лаважа во всех возрастных группах [11–14]. Регистр США показал, что у 1/3 больных в возрасте 2–5 лет и у 82% в возрасте 26–30 лет в бронхиальном секрете обнаруживается *P. aeruginosa* [11].

Хронической инфекции *P. aeruginosa* предшествуют месяцы и даже годы интермиттирующей или низкой степени колонизации, когда симптоматики бактериальной инфекции нижних дыхательных путей либо совсем нет, либо она слабо выражена. Повышение уровня специфических антител может отражать антигенную нагрузку из-за пролиферативного роста микроколоний *P. aeruginosa*.

P. aeruginosa при МВ существенно ухудшает функцию легких; ее эрадикация возможна только на стадии ранней колонизации; *P. aeruginosa* обладает гипермутабельностью, которая чрезвычайно улучшает ее адаптацию к легочной среде, облегчает хронизацию процесса, способствует ранней трансформации глад-

кой формы в мукоидную, что, в свою очередь, повышает резистентность к антибиотикам. Все это приводит к необходимости прервать процесс на стадии начальной колонизации (рис. 5).

Клинические исследования по влиянию агрессивной антибиотикотерапии (АТ) при инфицировании *P. aeruginosa*, начатые в 1980-е годы, показали, что АТ может блокировать или по крайней мере замедлить переход от ранней колонизации к хронической инфекции. Она ведет к значительному уменьшению частоты высеваемости *P. aeruginosa* у больных МВ, большая часть которых длительное время может оставаться свободной от инфекции *P. aeruginosa*. Есть данные о том, что макролиды эффективно угнетают способность *P. aeruginosa* продуцировать альгинат [14].

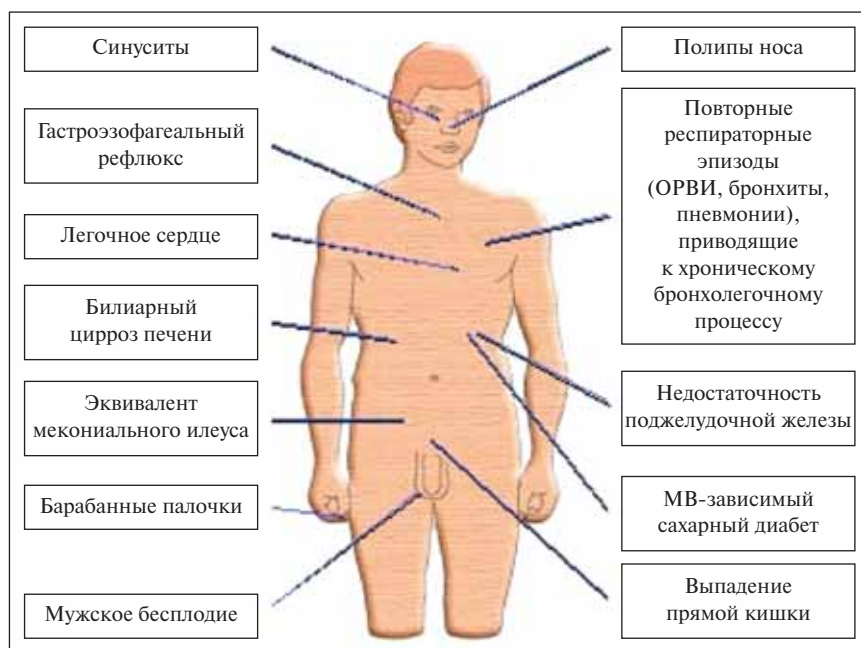


Рис. 4. Клинические проявления МВ

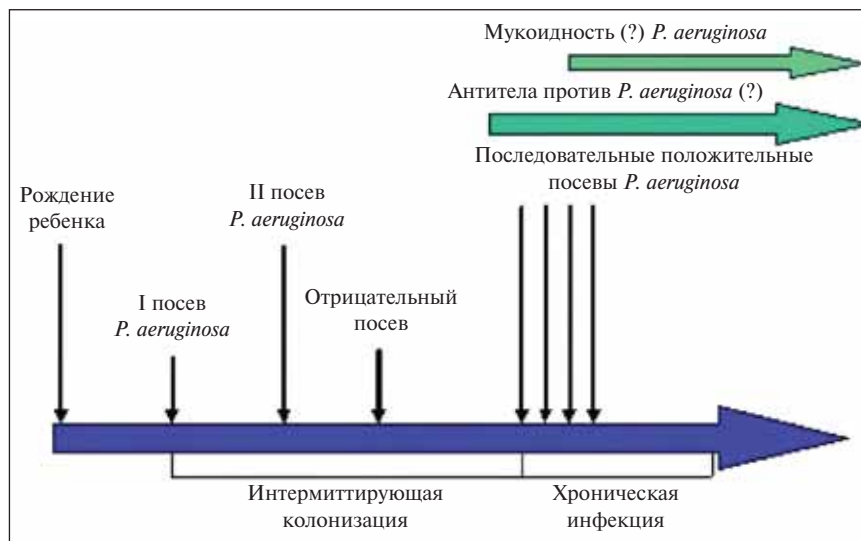


Рис. 5. Эволюция инфекции *P. aeruginosa* при МВ



Рис. 6. Билиарный цирроз печени у ребенка, больного МВ (указаны границы увеличенных печени и селезенки)

Нутритивный статус больных МВ

Оценке физического статуса при МВ придается огромное значение. Снижение темпов роста или потеря массы тела является индикатором неблагополучия при этом заболевании. Многими авторами была выявлена тесная связь между продолжительностью жизни и массой тела. Отставание физического развития при МВ определяется многими факторами. Главными среди них можно считать хроническую панкреатическую недостаточность, ведущую к энергетическим потерям со стулом, а также повышенные энергетические потребности, постоянно увеличивающиеся с ухудшением легочной функции.

Недостаточность питания неблагоприятно сказывается на течении бронхолегочного процесса. Показано, что недоедание приводит к ослаблению дыхательных мышц, нарушает репарацию дыхательных путей и сопровождается дисфункцией иммунной системы [15].

Попытки улучшить нутритивный статус вплоть до постоянного добавления сывоточного гидролизата белка говядины, полимеров глюкозы и среднецепочечных триглицеридов (так называемая диета Allan) не давали желаемого результата. Только с разработкой и внедрением кислотоустойчивых панкреатических ферментов у многих больных были получены впечатляющие результаты, и это позволило даже рекомендовать больным нормальную (по содержанию жиров) пищу. Отмечено улучшение по уровню эссенциальных жирных кислот, хотя их точная роль еще не определена [4].

Проведенные нами клинические наблюдения свидетельствуют о снижении массы тела у 70% обследованных больных МВ, роста — у 38%, уменьшении мышечной силы у 86%. Средние показатели физического развития у 365 больных в возрасте от 2 мес до 18 лет, наблюдающихся в Российском центре муковисцидоза (Москва), в 2002 г. по всей группе со-

ставляли $83,4 \pm 4,2\%$ по массе и $97,3 \pm 1,8\%$ по росту относительно средних показателей здоровых детей того же возраста и пола. Массо-ростовой индекс (фактическая масса / идеальная масса по росту и полу $\times 100\%$) был снижен и составил в среднем $87,5 \pm 2,6\%$. Лучшие значения массо-ростового индекса отмечались у детей в возрасте 4—6 лет ($90,31 \pm 2,20\%$), а также у мальчиков по сравнению с девочками.

По нашим данным, у 95% больных встречается эндокринная недостаточность поджелудочной железы, которая проявляется в основном нарушением ассимиляции жира и стеатореей той или иной степени. Нарушение стула встречается уже с первых дней жизни у 47%, а к году — у 77% больных МВ [15].

Поражение гепатобилиарной системы

Поражение гепатобилиарной системы является прямым следствием основного дефекта при МВ. Признаки фиброза в печени той или иной степени встречаются практически у всех больных МВ, а у 5—10% больных приводят к развитию билиарного цирроза печени с синдромом портальной гипертензии, требующего хирургического лечения [8, 16]. Эхографические изменения гепатобилиарной системы выявлены нами у 92% больных. Желчно-каменная болезнь отмечалась у 1,9% больных, причем частота холелитиаза не зависела от пола, но нарастала с увеличением возраста пациентов. Так, до 6 лет желчнокаменная болезнь не встречалась ни у одного ребенка, в возрасте от 7 до 14 лет — у 2,3%, старше 15 лет — у 4,1%. Из 423 детей, больных МВ, у 9,5% по данным комплексного клинико-функционального обследования был выявлен билиарный цирроз печени, осложнившийся синдромом портальной гипертензии у 54% пациентов. Средний возраст установления диагноза цирроза печени по всей группе составил 8,5 года (от 3 лет 3 мес до 14 лет 7 мес) (рис. 6).

Возраст развития синдрома портальной гипертензии колебался от 4 лет 1 мес до 14 лет 6 мес.

Цирроз печени осложнился печеночной недостаточностью только у 3 наблюдаемых больных. Частота инфицирования вирусами гепатита В и С составила 3%, что диктует необходимость их специфической профилактики. При развитии синдрома портальной гипертензии и варикозного расширения вен пищевода III—IV степени показана частичная резекция селезенки (рис. 7).

Интестинальные нарушения при МВ представляют собой комбинацию нарушенной хлоридной секреции, которая ведет к дегидратации кишечного содержимого, и повышения слизиобразования. Повышенное выделение желудочного сока (имеющееся у 70% больных МВ) на фоне сниженного количества бикарбонатов в соке поджелудочной железы обуславливает низкий pH в двенадцатиперстной кишке (рис. 8).

Избыток вязких гликопротеинов и бокаловидных клеток в тонкой кишке приводит к снижению всасывания питательных веществ. Кроме того, наблюдается снижение скорости продвижения содержимого по тонкой кишке, возможно, из-за наличия непереваренных жиров и аминокислот в нижнем отделе, что может приводить к усиленному росту патологических бактерий, усугубляющему мальабсорбцию [8].

Проблемы диагностики МВ в России

Диагностика МВ в нашей стране значительно отстает от развитых стран, несмотря на раннюю манифестацию. По данным Российского центра муковисцидоза, в котором наблюдаются дети до 18 лет, возраст, в котором впервые был установлен диагноз МВ, в среднем по группе составил $2,5 \pm 0,6$ года, тогда как в странах Западной Европы и Северной Америки — 11 мес. При развитии у большинства больных клинической картины заболевания уже на первом году жизни (кишечного синдрома у 76,6% и респираторного у 80,2%) диагноз в этом возрасте устанавливался только у трети из них.

Диагноз МВ до последнего времени ставился, если обнаруживали:

- хронический бронхолегочный процесс;
- кишечный синдром;
- положительный потовый тест;
- МВ у сибсов.

Для постановки диагноза МВ достаточно сочетания любых двух из этих четырех признаков.

Успехи в области генетики позволили разработать новые критерии МВ:

- один из характерных клинических симптомов или случай МВ в семье, или
- положительный результат неонатального скрининга в семье в сочетании с повышенной концентрацией хлоридов пота (>60 ммоль/л), или
- 2 идентифицированные мутации, или
- значение разности назальных потенциалов в пределах от -40 до -90 мВ.

Однако практическое применение данных критериев в РФ по ряду причин было отложено.

В 2006 г. МВ включен в перечень заболеваний, подлежащих обязательному скринингу новорожденных (Приказ МЗ и СР РФ №185 от 22.03.2006). Следует отметить, что в странах Запада массовый скрининг новорожденных не только применяется уже более 20 лет, но и дает ощутимые результаты по сокращению количества больных с этой патологией.

Скрининг имеет ряд положительных сторон, в частности:

- ранняя диагностика МВ у детей позволяет осуществлять своевременные адекватные лечебно-реабилитационные мероприятия;
- раннее выявление больных МВ способствует своевременному медико-генетическому консультированию их семей и дородовой ДНК-диагностике;
- дает возможность определить частоту МВ в разных регионах страны, что важно для планирования



Рис. 7. Парциальная спленэктомия у пациента с МВ, осложненным циррозом печени, портальной гипертензией и спленомегалией

объема лечебно-профилактической помощи этой категории больных.

Однако в условиях нашей страны скрининг новорожденных может встретиться с рядом сложностей:

- отсутствие инфраструктуры помощи больным МВ в подавляющем большинстве субъектов Федерации [отсутствие региональных центров МВ, сертифицированных лабораторий для проведения потового теста и потовых анализаторов типа «Нанодакт», «Макродакт» (Вескор, США) или «Санасол» (Санасол

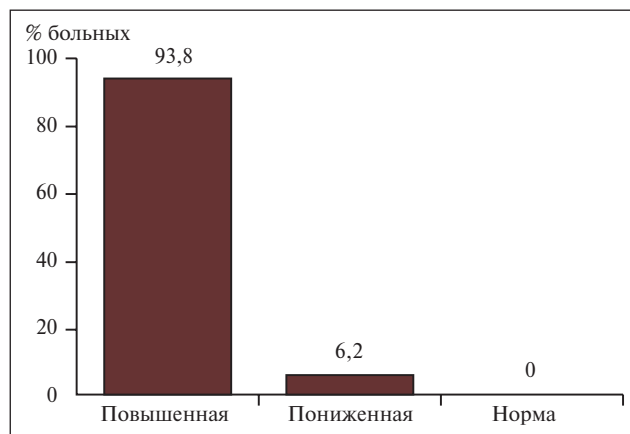


Рис. 8. Кислотность желудочного сока у больных МВ, получающих высокие дозы панкреатических ферментов (n=26)

Медтехника, Венгрия)];

- невозможность использования имеющихся в мире протоколов скрининга на МВ без существенных модификаций в России;
- объективная трудность и многоступенчатость скрининга на МВ по сравнению с другими заболеваниями, для которых ведется неонатальный скрининг.

Эти проблемы можно преодолеть, однако для этого необходимо организовать центры МВ во всех субъектах Федерации. Центры должны быть оснащены следующим оборудованием: потовые анализаторы типа «Нанодакт», «Макродакт» или «Санасол» с достаточным количеством расходных материалов; современные аппараты по исследованию функции внешнего дыхания (ФВД); микробиологическая лаборатория для определения патогенов бронхиального секрета; аппарат для определения концентраций антибиотиков в крови, индивидуальные ингаляторы (в нашей клинике применяются ингаляторы фирмы «Пари», Германия). Кроме того, необходимо систематическое обучение специалистов.

Известно, что в настоящее время в России по ряду причин невозможно проводить ДНК-анализ с целью диаг-

ности МВ по Всероссийской программе скрининга. В то же время ДНК-диагностика может успешно использоваться для дородовой диагностики в семьях, где есть больной МВ. В этой связи целесообразно организовать сертифицированные молекулярно-генетические лаборатории при ряде крупных межрегиональных центров МВ.

Без решения этих проблем проведение неонатального скрининга на МВ, на наш взгляд, может оказаться малоэффективным.

Лечение МВ

Обязательными составляющими комплексного лечения больных МВ являются лечебная физкультура (физиотерапия, кинезитерапия), муколитическая терапия, антимикробная терапия, терапия панкреатическими ферментами, витаминотерапия, диетотерапия, лечение осложнений МВ [3, 17].

Муколитическая терапия рекомбинантной человеческой ДНКазой (дорназой альфа)

В основе современной муколитической терапии муковисцидоза лежит регулярное применение рекомбинантной человеческой ДНКазы (дорназы альфа). Наши многолетние наблюдения за 108 больными, ежедневно получаю-

Таблица 3. Антибиотики, применяемые у больных МВ при посеве бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*

Антибиотик	Доза для детей	Доза для взрослых	Путь введения	Кратность приема (в день)
Амоксициллин	50—1000 мг/кг/сут	1 г	<i>Per os</i>	3—4 раза
Цефаклор	<1 года 125 мг 1—7 лет 250 мг >7 лет 500 мг	500 мг	<i>Per os</i>	3 раза
Цефиксим	6 мес—1 год 75 мг 1—4 года 100 мг 5—10 лет 200 мг 11—12 лет 300 мг	400 мг	<i>Per os</i>	1—2 раза
Азитромицин	>6 мес 10 мг/кг 15—25 кг — 200 мг 26—35 кг — 300 мг 36—45 кг — 400 мг	500 мг	<i>Per os</i>	1 раз в 3—5 дней
Кларитромицин	<8 кг — 7,5 мг 1—2 года — 62,5 мг 3—6 лет — 125 мг 7—9 лет — 187,5 мг > 10 лет — 250 мг	500 мг	<i>Per os</i>	2 раза
Клиндамицин	20—30 мг/кг/сут	600 мг	<i>Per os</i>	3—4 раза
Ко-тримоксазол	6 нед—5 мес 120 мг 6 мес—5 лет — 240 мг 6—12 лет — 480 мг При тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	960 мг	<i>Per os</i>	2 раза
Оксациллин	100 мг/кг/сут	2 г	<i>Per os</i>	2—4 раза
Рифампицин	10—20 мг/кг/сут	0,6—1,2 г/сут	<i>Per os</i>	2—4 раза
Ванкомицин	40 мг/кг/сут	1 г	В/в	2—4 раза
Цефтриаксон (Роцефин)	50—80 мг/кг/сут	4 г/сут	В/в, в/м	1—2 раза

Примечание. Цефалоспориновые антибиотики I—II поколения для внутримышечного (в/м) и внутривенного (в/в) введения в максимальных возрастных дозировках.

щими препарат дорназа альфа (Пульмозим, «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) в дозе 2,5 мг/сут, доказали его высокую эффективность. У них снизилась частота респираторных эпизодов (на 29%), уменьшились тяжесть течения бронхолегочных обострений, частота и длительность госпитализаций и курсов АТ (рис. 9).

Наряду с этим отмечено клинически значимое увеличение массо-ростового индекса на 7% (рис. 10). У больных, получавших Пульмозим, наблюдалось улучшение показателей ФВД: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 4 и 3% соответственно при их ежегодном естественном снижении на 4—6% в контрольной группе (рис. 11). На фоне терапии Пульмозимом снизилась степень обсеменения мокроты *S. aureus* и *P. aeruginosa* [3, 8, 22].

С января 2005 г. все больные муковисцидозом могут получать Пульмозим по программе ДЛО.

Антибактериальная терапия

Как указывалось выше, причиной неблагоприятного исхода у 95% больных МВ является бронхолегочная патология, в борьбе с которой очень важна АТ.

По нашим данным, микробный пейзаж бронхиально-го секрета при МВ на ранних этапах заболевания представлен стафилококком (61%) и гемофильной палочкой (46%), что определяет выбор антибиотика (табл. 3). Обычно в возрасте старше 3 лет начинает доминировать синегнойная палочка (77%), при этом антибиотикочувствительность возбудителя варьирует [3].

В последние годы чувствительность *P. aeruginosa* к цефтазидиму снизилась из-за его длительного непрерывного применения, поэтому мы стали использовать новые антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда и других групп (карбапенемы, пенициллины, активные по отношению к *P. aeruginosa*) в сочетании с аминогликозидами (табл. 4).

Определенные надежды на более успешную борьбу с *P. aeruginosa* появились при длительном назначении малых доз макролидов, подавляющих продукцию альгината, а также разрушающих биопленку, защищающий микроколонию *P. aeruginosa* [2, 20, 21].

Терапия панкреатическими ферментами

Основой терапии в настоящее время являются микросферические панкреатические ферменты с рН-чувствительной оболочкой, позволяющие скорректировать имеющийся у больных МВ синдром мальабсорбции и нормализовать физический статус [15]. В 1958 г. Shwachman и Kulczycki опубликовали результаты наблюдения 105 больных МВ, впервые показав исключительную эффективность панкреатических ферментов у больных МВ. Однако даже ферментотерапия

в то время не позволяла добиться у многих пациентов адекватной переносимости жирной пищи. Несомненно, что разработка и внедрение в 1980-х годах ферментов с рН-чувствительной оболочкой в виде микрогранул стала важным шагом вперед, так как они существенно улучшили нутритивный статус и качество жизни многих пациентов с симптомами тяжелого поражения желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время очень важно участие диетологов в оценке и коррекции нутритивного статуса с повышением калоража и жирового компонента при условии применении высокоактивных ферментов типа Креон и т.д. [4].

Панкреатические ферменты принимают во время еды: либо всю дозу непосредственно перед приемом пищи, либо в 2 приема — перед едой и между первым и вторым блюдом. Панкреатические ферменты не следует назначать после еды. Капсулы, содержащие мелкие, покрытые оболочкой (мини) микросферы, можно вскрывать и принимать их содержимое одновременно с небольшим количеством пищи или принимать целиком, не вскрывая, если ребенок уже достаточно большой [3]. О достаточности дозы можно судить по клиническим (нормализация стула) и лабораторным показателям (исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация концентрации триглицеридов в липидограмме стула).

Предупреждение осложнений цирроза печени

До настоящего времени не существует методов лечения, способных предотвратить развитие цирроза печени у больных МВ. В последние годы внимание ученых привлекает урсодезоксихолевая кислота (УДХК), которая оказывает холеретическое, холекинетическое, цитопротективное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие [8, 17, 18]. УДХК в Российском центре муковисцидоза с 1994 г. назначается всем больным МВ с гепатомегалией,

Таблица 4. Антибиотики, применяемые у больных МВ при выделении *Pseudomonas aeruginosa* из бронхиального секрета

Антибиотик	Доза, мг/кг/сут	Путь введения	Число приемов в день
Тобрамицин	10—20	Внутривенно	1—2
Ципрофлоксацин	20—40	Внутрь	2
Цефтазидим	150—300	Внутривенно	2
Пиперацillin	300	—	4
Тикарциллин	200—400	—	4
Азлоциллин	300	—	4
Азтреонам	150—250	—	4
Имипенем	50—75	—	3—4
Тиенамицин	50—75	—	4
Меропенем	50	—	2
Цефепим	150	—	2

синдромом холестаза, циррозом печени с и без синдрома портальной гипертензии (с цитолизом и без). Около 30% больных МВ из различных регионов России и 80% детей из Москвы получают УДХК в дозе 15–30 мг/кг/сут постоянно (длительность непрерывной терапии у некоторых больных превышает 6 лет).

Для предотвращения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода при синдроме портальной гипертензии на фоне цирроза печени целесообразны эндоскопическое склерозирование или лиги-

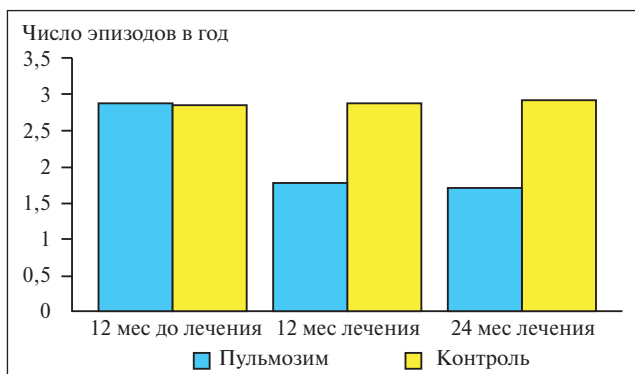


Рис. 9. Динамика средней частоты респираторных эпизодов на фоне терапии Пульмозимом и в контроле

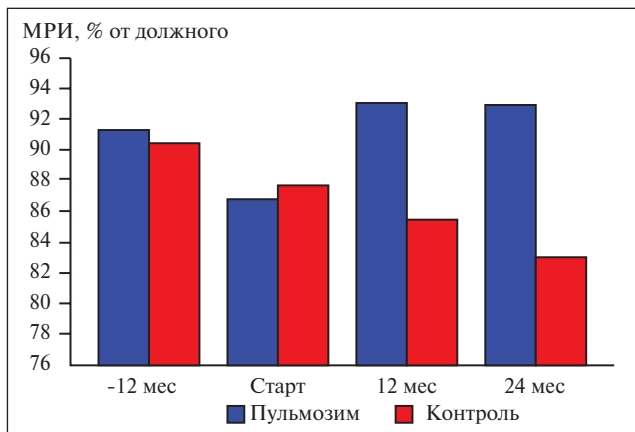


Рис. 10. Динамика массо-ростового индекса (МРИ) на фоне лечения Пульмозимом и в контроле

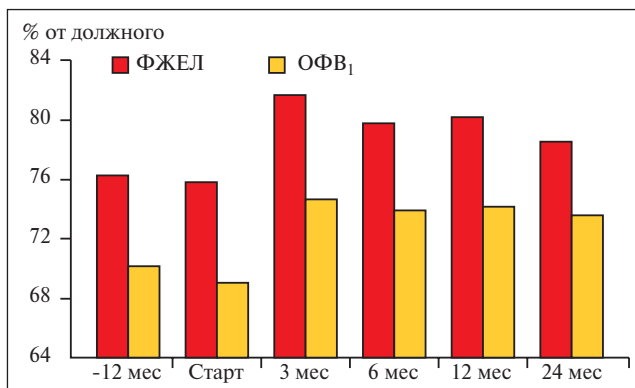


Рис. 11. Динамика ФЖЕЛ и ОФВ₁ на фоне лечения Пульмозимом у больных МВ

вание, трансъюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование с последующей трансплантацией печени. В настоящее время в России возможно проведение частичной трансплантации печени от живых доноров. Операции портосистемного шунтирования, несмотря на их эффективность в предотвращении гастроэзофагеальных кровотечений, не показаны из-за высокого риска развития печеночной недостаточности. При развитии синдрома гиперспленизма альтернативой может быть проведение частичной спленэктомии [8, 16, 18, 19].

Противовоспалительная терапия

В последние годы больше внимания уделяется противовоспалительным препаратам. Основными являются глюкокортикостероиды (ГКС) местного и системного действия, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а в последнее время и макролиды. Единое мнение о схеме противовоспалительной терапии при МВ еще не сформировано.

В настоящее время в нашем центре более 50 детей с МВ в возрасте от 2 до 18 лет получают альтернирующие курсы преднизолона (0,3–0,5 мг/кг/сут через день). Как показывает наш многолетний опыт, длительная гормонотерапия (ряд детей получают преднизолон более 12 лет) позволяет стабилизировать, а в ряде случаев и улучшить функциональные и клинические показатели больных. Однако пероральное применение ГКС даже в низких дозах может приводить к побочным эффектам, поэтому понятен интерес к ингаляционному введению стероидов. При ингаляционном введении ГКС не происходит изменения уровней кортизола и АКТГ, что свидетельствует об отсутствии или незначительном его влиянии на гипоталамо-гипофизарную систему. На фоне лечения ингаляционными стероидами выброс нейтрофилов в бронхоальвеолярную жидкость был меньше, снижался уровень маркеров воспаления (нейтрофильной эластазы, ИЛ-8). Наш клинический опыт и специальные исследования эффективности и безопасности ряда ингаляционных ГКС (пульмикорт-суспензия, пульмикорт-турбохалер), а также комбинированного препарата для ингаляционного введения серетид, содержащего флутиказон и сальметерол, свидетельствуют об их положительном влиянии на течение хронического бронхолегочного процесса [3].

Макролиды, в частности полусинтетические 14-членные (кларитромицин, рокситромицин) и 15-членные (азитромицин) производные эритромицина А, в современных исследованиях рассматриваются как потенциальные иммуномодуляторы. Их противовоспалительное и иммуномодулирующее действие связывают со способностью влиять на хемотаксис нейтрофилов, воздействовать на выработку провоспалительных цитокинов, увеличивать эндогенную продукцию ГКС, а также с их антиоксидантной активностью [23].

В нашем центре МВ 55 больным в возрасте 6–17 лет наряду с базисной терапией были назначены макролиды в субтерапевтических дозах. Контрольную группу составили больные того же возраста и тяжести состояния. Они получали только базисную терапию МВ, а больные ос-

новой группы — еще и кларитромицин в дозе 250 мг через день в течение 12 мес или азитромицин в дозе 250 мг через 2 дня на 3-й в течение 18 мес.

До начала исследования у большинства пациентов отмечалось прогрессирующее снижение показателей ФВД: среднее полугодовое изменение ФЖЕЛ составило $-3,3 \pm 2\%$ в целом по группе, а ОФВ₁ — $-2,0 \pm 1,5\%$. Через 6 мес исследования среднее полугодовое изменение ФЖЕЛ и ОФВ₁ достоверно улучшились ($7,0 \pm 2,1$ и $7,1 \pm 2,1\%$ соответственно; $p=0,02$ для обоих показателей). Эффект был более выраженным у пациентов с ФВД $< 70\%$. Положительная динамика выявлена при анализе факторов воспаления в мокроте и крови. При сравнении средних показателей через 3 и 6 мес получено достоверное снижение уровня фактора некроза опухоли- α в мокроте ($15,38$ и $11,8$ соответственно; $p=0,02$).

Результаты проведенных исследований показали, что длительный прием малых доз макролидов замедляет прогрессирование хронического бронхолегочного процесса у больных МВ, что позволяет рекомендовать их больным МВ с хронической колонизацией синегнойной палочкой.

Перспективы генной терапии

МВ стал одним из первых заболеваний, для которого начались разработки в области генной терапии. К проблемам, связанным с генной терапией, относятся слишком низкий уровень переноса конструкции в эпителиальные

клетки, низкий уровень экспрессии гена и ее преходящий характер, развитие иммунного ответа на белок вектора как антителами, так и фагоцитами, развитие местных и системных воспалительных реакций [1, 24, 25].

Восстановление функции белка МВТР

Терапевтическая стратегия, альтернативная генной терапии, заключается в выявлении веществ, способных стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного МВТР. В настоящее время исследуется ряд веществ: аминогликозидные антибиотики (при мутациях 1-го типа), фенилбутират натрия, циклопентилксантин, гинестин (при мутациях 2-го типа) и др. [14, 25].

Заключение

На примере МВ легко проследить становление и развитие молекулярной медицины, ее огромные возможности и поистине блестящие перспективы. Рассмотрение проблемы МВ с позиции базового дефекта может иметь не только узкоспециальный интерес. Проблема МВ полисистемна, и лечение не ограничивается только комплексной базовой терапией, но включает противовоспалительную терапию, лечение осложнений. Все вышеизложенное подтверждает общую тенденцию — МВ становится актуальной проблемой как врачей общей практики, так и, особенно, пульмонологов и гастроэнтерологов, перестав быть сугубо педиатрической проблемой [16, 21].

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Ивашенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб., Интермедика; 2002.
- Капранов Н.И. Фармакотерапия при бронхолегочных поражениях у детей, больных муковисцидозом. А.Д. Царегородцев, В.А. Таболин (ред.). Пульмонология: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Т. 1. М., Мед Масс Медиа; 2002. с. 187—201.
- Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы. Методические рекомендации. М., Медпрактика; 2001.
- Littlewood J. Looking back over 40 years (part I). CFW Newsletter 2004;4(2):39—50. Available from: http://www.cfw.org/pub/edition_4/French/14_Looking_back_Littlewood.asp#top
- Tsui L.C. The spectrum of cystic fibrosis mutations. Trends Genet 1992;8(11):392—8.
- Witt M. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Gut 2003;52 (Suppl 2):31—41.
- Зубков М.Н., Самойленко В.А., Гугуцидзе Е.Н., Чучалин А.Г. Микробиологические аспекты этиологии и антимикробной терапии бронхолегочной инфекции при муковисцидозе у взрослых. Пульмонология 2001;11(3):38—41.
- Hodson M.E., Duncan M.G. Cystic Fibrosis. London, Arnold; 2000.
- Morlin M.E., Hedges G.L., Smith A.L., Burns J.L. Accuracy and cost of antibiotic susceptibility testing of mixed morphotypes of pseudomonas aeruginosa. J Clin Microbiol 1994;32(4):1027—30.
- Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. Acta Paediatr Scand 1982;(Suppl 301):33—54.
- Patient registry. In: 1997 Annual data report. Bethesda, Cystic Fibrosis Foundation; 1998.
- Armstrong D.S., Grimwood K., Carlin J.B. et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1997;156(4 Pt1):1197—204.
- Doring G., Conway S.P., Heijerman H.G.M. et al. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J 2000;16:585—7.
- Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. Pediatric Pulmonol 2002;34(3):232—6.
- Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cystic Fibrosis 2002;1:51—75.
- Kelly D.A. Disease of the liver and biliary system in children. Oxford, Blackwell Science Ltd; 1999.
- Zielinski J., Corey M., Rozmahel R. et al. Multipoint marker analysis for the presence of a cystic fibrosis modifier gene locus on chromosome 19. Pediatr Pulmonol 1997;(Suppl 14):246.
- Louis D., Chazalotte J.P. Cystic fibrosis and portal hypertension interest of partial splenectomy. Eur J Pediatr Surg 1993;3:22—4.
- Thalhammer G.H., Eber E., Uranus E. et al. Partial splenectomy in cystic fibrosis patients with hypersplenism. Arch Dis Child 2003;88:143—6.
- Wolter J., Seeney S., Bell S. et al. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. Thorax 2002;57(3):212—6.
- Nguyen T., Louie S.G., Beringer P.M., Gill M.A. Potential role of macrolide antibiotics in the management of cystic fibrosis lung disease. Curr Opin Pulm Med 2002;8(6):521—8.
- Воронкова А.Ю., Шемарина Г.В., Дубовик Л.Г. и др. Дорназа альфа: клинические и лабораторные эффекты. Пульмонология 2006;(Прил):25—9.
- Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. Пульмонология 2001;11(3):61—4.
- Ostedgaard L.S., Zabner J., Vermeer D.W. et al. CFTR with a partially deleted R domain corrects the cystic fibrosis chloride transport defect in human airway epithelia in vitro and in mouse nasal mucosa in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:3093—8.
- Equi A., Balfour-Lynn I.M., Bush A., Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. Lancet 2002;360(9338):978—84.