

36. Shah P.M., Maesen F.P.V., Dolmann A. et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomised, double-blind study. J.Antimicrob. Chemother. 1999; 43: 529—539.

37. Davies B.I., Maesen F.P.V. Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: the relationship with in-vitro activity. Ibid. (suppl. C); 83—90.

Поступила 14.09.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-053.8-08

Л.А.Кронина, В.А.Самойленко

ОПТИМАЛЬНАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Муковисцидоз (МВ) — системная наследственная экзокринопатия, вызываемая мутацией гена МВТР (трансмембранного регулятора МВ), наследуемая по аутосомно-рецессивному типу с неуклонно прогрессирующим течением [1]. В последние годы благодаря улучшению диагностики и лечения таких больных средняя продолжительность их жизни увеличилась и составляет 31—35 лет в странах Западной Европы и Северной Америки [13]; в России средняя продолжительность жизни больных МВ 16 лет [3].

Среди лиц белой расы в Европе и Северной Америки МВ выявляется с частотой 1 случай на 2000 новорожденных [13]. В Медико-генетическом научном центре РАМН были получены данные, свидетельствующие о значительно более низкой по сравнению с западными странами частоте МВ в России — 1 случай на 5000 новорожденных [1]. Ежегодно в России рождается примерно 750 больных МВ [2]. По опубликованным данным, 1997 г. в России зарегистрировано 2000 больных МВ, из них 1600 пациентов — это дети [3].

У взрослых больных МВ в клинической картине превалирует патология органов дыхания — хронический гнойно-обструктивный бронхит, бронхо- и бронхиолэктазы, частые пневмонии, раннее развитие и

декомпенсация легочного сердца, кровохарканье и легочное кровотечение, рецидивирующий пневмоторакс [4]. Раннее хроническое инфицирование бронхолегочной системы вследствие нарушения мукоцилиарного клиренса у больных МВ требует адекватной антибактериальной терапии [13].

Этиологически значимыми факторами воспаления в бронхолегочной системе у взрослых больных МВ являются ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, среди которых прогностически наиболее неблагоприятным является хроническая колонизация синегнойной палочки, особенно ее мукоидных форм, резистентных к большинству антибактериальных препаратов [9].

Лечебные программы, разрабатываемые для взрослых больных МВ, преследуют следующие цели [9]:

1. Уменьшение обструкции дыхательных путей.
2. Контроль над инфекцией дыхательных путей.
3. Улучшение нутритивного статуса.
4. Лечение легочных осложнений.

В лечебных программах учитываются патофизиологические нарушения, возникающие у больных МВ (табл.1).

Таблица 1

Терапевтическая коррекция патофизиологических нарушений у взрослых больных МВ (Davis, 1996)

Патофизиологический дефект	Лечение
Дефект гена МВ	Генная терапия
Дефект / дефицит белка МВТР	Активация мутантного МВТР
Снижение секреции Cl^- ; увеличение абсорбции Na^+	Ингаляции амилорида; АТФ
Нарушение мукоцилиарного клиренса	Муколитики
Бронхиальная обструкция	Бронходилататоры, кинезитерапия
Инфекция	Антибиотики, иммунизация
Воспаление	НПВП, стероиды, ДНК-аза, антиэластазы
Бронхоэктазы	Трансплантация

Наиболее перспективными и активно разрабатываемыми в настоящее время являются методы влияния на ионный транспорт, активация мутантного белка МВТР, а также генная терапия.

Уменьшение обструкции дыхательных путей

Муколитическая терапия

Роль муколитиков в лечении взрослых больных МВ несколько уменьшилась 2 десятилетия назад, когда впервые были описаны побочные эффекты вследствие раздражения бронхов N-ацетилцистеином и ДНКазой, приготовленной из препаратов поджелудочной железы свиньи. Однако идея гидратации бронхиального секрета ДНКазой из-за влияния на его вязкоэластические свойства оказалась успешной [6,15,21]. Более 40% всех больных МВ в США получают дорназу-альфа или пульмозим с 1994 г. В нашей клинике пульмозим назначается больным на амбулаторном этапе лечения, в условиях стационара терапия данным препаратом продолжается, суточная доза составляет 2,5 мг, путь введения — ингаляционно через небулайзер. Другие препараты, влияющие на вязкоэластические свойства мокроты, проходят доклинические исследования — препараты гелсолин и тимозин-бета-4.

Лечение бронхообструктивного синдрома

В формировании бронхиальной обструкции у больных МВ играют роль несколько факторов: отек слизистой бронхов; спазм гладкой мускулатуры слизистой, но основной проблемой больных МВ, достигших взрослого возраста, является обструкция дыхательных путей густым вязким и гнойным секретом.

Кинезитерапия

Большинство исследований демонстрирует успехи физиотерапии [16,23]. Традиционными мероприятиями для пациентов являются постуральный дренаж, вибромассаж. Альтернативными методами очищения дыхательных путей являются аутогенный дренаж, активный цикл дыхания, метод выдоха от функциональной остаточной емкости (хаффинг), высокочастотные колебания грудной клетки [1,26], использование флаттера [16] и положительного экспираторного давления с помощью ПЕП-маски [23,24]. Не существует “самой лучшей техники” для всех или большинства пациентов, выбор методики кинезитерапии является индивидуальным для каждого больного в зависимости от эффективности и комплаенса.

Бронходилататоры

Больным МВ перед проведением физиотерапии с целью расширения бронхов, снижения бронхиальной обструкции и улучшения экспекторации мокроты назначают бронходилататоры. Обычно используются β₂-агонисты или холинолитики, их ингалируют при помощи небулайзера или дозированных ингаляторов. Они используются годами и показаны тем пациентам,

у которых выявлено достоверное повышение показателей функции внешнего дыхания после ингаляции бронходилататора.

Выявляемая бронхиальная гиперреактивность у больных МВ имеет тенденцию к увеличению при неблагоприятном течении заболевания. Ответ на бронходилататоры выражен сильнее при легком и среднетяжелом течении заболевания и у более молодых пациентов. Ответ на внутривенное введение ксантинов и тербуталины, когда эффективность аэрозольных бронходилататоров снижается, более выражен у больных с обострением бронхолегочного процесса. Больным с парадоксальным ухудшением биомеханики дыхания после ингаляции бронходилататоров эти препараты противопоказаны [19].

Контроль над инфекцией

Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия (АТ) является обязательной частью всех лечебных программ для взрослых больных МВ. Антибиотики, влияющие на микроорганизмы у больных МВ, особенно на золотистый стафилококк и синегнойную палочку, назначаются по интермиттирующей схеме для купирования обострения, при этом увеличивается интервал между обострениями. При МВ по сравнению с другими заболеваниями назначаются более высокие дозы антибиотиков и с большей частотой. Продолжительность АТ составляет от 14 до 21 дня и более в зависимости от клинического эффекта. Антибактериальные препараты назначаются преимущественно внутривенно в максимальных суточных дозах [5,9,13].

При плановой госпитализации АТ также учитывает микробиологическую чувствительность мокроты. Наиболее часто в диагностически значимых титрах высеваются следующие микроорганизмы: *P. aeruginosa* и *S. aureus* (77% случаев), *Candida* (59%), НФБ (53%), *S. pneumoniae* (35%), *Enterobacter*, *H. influenzae*, *Aspergillus* (по 6%). В 95% случаев выявлена ассоциация микроорганизмов, где преобладали *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *Candida* в разных комбинациях. При высеивании золотистого стафилококка предпочтение отдается диклоксациллину, цефалексину, клиндамицину. При наличии гемофильной палочки применяются амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой, цефалоспорины 2—3-го поколения. По результатам чувствительности микрофлоры мокроты необходимо назначать следующие комбинации антибактериальных средств: цефалоспорины 3—4-го поколения + аминогликозиды (цефазолин, цефтазидим, цефотаксим, цефепим + гентамицин, нетилмицин, амикацин), карбапенемы в виде монотерапии (тиенам, меронем), уреидопенициллины + аминогликозиды (карбенициллин + нетилмицин, амикацин), линкозамыны + аминогликозиды (клиндамицин + амикацин), фторхинолоны + аминогликозиды (ципрофлоксацин, офлоксацин + нетилмицин, амикацин).

Наиболее трудной задачей является лечение хронической синегнойной инфекции. Эта инфекция стала

эндемичной для больных МВ во всех странах [14]. Не только легкие, но и придаточные пазухи носа больных МВ бывают заселены синегнойной палочкой. Этот микроорганизм также обнаруживается в испражнениях больных, что, возможно, объясняется проглатыванием некоторого количества мокроты [14]. К сожалению, добиться полной эрадикации *P. aeruginosa* удается не всегда, чаще всего происходит снижение титра данного возбудителя, что является показателем эффективности АТ у больных МВ. Фармакокинетические исследования показали, что при высеивании синегнойной палочки эффективным является пероральное применение ципрофлоксацина в дозе 1,5 г в сутки, при этом доказана безопасность этого препарата у больных МВ. Эффективность перорального применения ципрофлоксацина сопоставима с эффективностью внутривенной терапии β -лактамами антибиотиками и аминогликозидами. Хотя в литературе описаны случаи развития артропатии у лиц моложе 18 лет на фоне лечения фторхинолонами, применение этой группы препаратов у больных МВ оправдано степенью тяжести пациентов, при этом риск развития артропатии несопоставим с предполагаемым положительным ответом [8,17,22]. *Burkholderia ceacia* обычно резистентна к аминогликозидам, колимицину, карбенициллину, тикарциллину и фторхинолонам. Некоторые штаммы *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia ceacia* чувствительны к хлорамфениколу и доксициклину, цефтазидиму.

При персистенции *P. pseudomonas aeruginosa* применяется ингаляционный метод АТ. Некоторым пациентам ингаляции антибиотиков назначаются длительностью до нескольких месяцев с целью добиться удлинения сроков ремиссии. Описано улучшение показателей ФВД у больных МВ, получавших ингаляционно тобрамицин, колистин и β -лактамы антибиотиков. При этом ото- и нефротоксичности выявлено не было [20,25].

Внутривенная АТ проводится во время обострения бронхолегочного процесса. Основные режимы антибактериальной терапии состоят из аминогликозидов + β -лактамов, активных против *P. aeruginosa*. Комбинация антибиотиков замедляет развитие антибактериальной резистентности. Антисинегнойные антибиотики улучшают клинический статус и показатели ФВД, что ассоциируется со снижением титра микробных антител в мокроте. Применяются β -лактамы антибиотиков в комбинации с аминогликозидами: пиперациллин, цефтазидим, имипенем, азтреонам, тобрамицин, амикацин, нетилмицин (табл.2).

Мониторирование уровня антибиотиков в крови позволяет установить, какая доза является терапевтически эффективной и какая доза токсичной. Ввиду повышенного клиренса антибиотиков и нарушения их фармакокинетических параметров у больных МВ дозировки назначаются выше, чем уровень, при котором определяется терапевтический эффект [10]. Хотя обычно внутривенная АТ назначается в условиях стационара, некоторые пациенты успешно завершают начатую терапию на дому. Лечение на дому позволяет больным вести активный образ жизни и экономически выгодно [9]. Курсы интенсивной антибактериальной внутривенной

Таблица 2

Антибактериальные препараты, применяемые для инфузионной терапии в стационарных условиях

Препарат	Дозировка
Цефазолин	100 — 140 мг/кг/сут
Цефтазидим	120 — 230 мг/кг/сут
Цефотаксим	150 мг/кг/сут
Цефепим	70 — 170 мг/кг/сут
Гентамицин	6 — 12 мг/кг/сут
Бруламицин	8 мг/кг/сут
Нетилмицин	6 — 8 мг/кг/сут
Амикацин	12— 23 мг/кг/сут
Карбенициллин	800 — 1500 мг/кг/сут
Клиндамицин	14— 20 мг/кг/сут
Ципрофлоксацин	10 — 15 мг/кг/сут 27 — 40 мг/кг/сут (per os)
Меропенем	60 — 85 мг/кг/сут
Линезолид	18 — 27 мг/кг/сут

терапии при хронической колонизации *P. aeruginosa* рекомендуют проводить каждые 3 мес по 2—3 нед. При нестабильном клиническом состоянии пациентам могут быть назначены ежедневные ингаляции колестины в промежутках между курсами внутривенной АТ, иногда ципрофлоксацин между курсами [14].

Сложность лечения взрослых больных МВ обусловлена невозможностью добиться полной эрадикации бактериальных агентов, особенно синегнойной палочки и ее мукоидных форм, что связано со значительным нарушением мукоцилиарного клиренса, а также быстрым развитием резистентности микроорганизмов к проводимой АТ. Тем не менее систематическая АТ необходима, чтобы контролировать уровень инфицированности респираторного тракта. По данным [14], этот подход к лечению больных МВ приводит к увеличению на 10 лет и более продолжительности жизни пациентов в 90% случаев.

Нестероидные противовоспалительные средства

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) вызывают меньше побочных эффектов, чем кортикостероиды, при этом возможно более длительное применение НПВС по сравнению с кортикостероидами. Ибупрофен в высокой концентрации способен ингибировать миграцию нейтрофилов и высвобождение липосомальных ферментов. На экспериментальной модели крыс высокие дозы ибупрофена достоверно снижали признаки воспаления в легких. Описано двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности ибупрофена у больных МВ старше 5 лет, выявлено достоверное повышение ОФВ₁ [9]. Изучается эффективность пироксикама у больных МВ, при этом количество обострений и госпитализаций достоверно ниже, чем в группе плацебо [9].

Кортикостероиды

Системные кортикостероиды (КС) назначаются больным МВ при наличии у них астмы или аллергического бронхопульмонального аспергиллеза в дозе 1—2 мг/кг короткими альтернирующими курсами. При этом происходит улучшение показателей FVC, FEV₁, снижение уровня IgG в сыворотке крови и снижение концентрации цитокинов [11,12].

Топические КС обладают меньшим количеством побочных эффектов и, хотя их влияние на показатели ФВД у больных меньше, чем при использовании системных КС, исследования в этой области продолжаются [7,18].

Улучшение нутритивного статуса

Длительное время коррекция нарушенной функции поджелудочной железы у больных МВ осуществлялась путем применения панкреатина и комбинированных препаратов, содержащих панкреатин, кишечные ферменты, липотропные вещества, при строгом соблюдении пациентами диеты, с ограничением потребления жира. С появлением инкапсулированных гранулированных ферментов с pH-чувствительной оболочкой (*Panzitrat*, *Kreon*) исчезла необходимость исключать или ограничивать жирную пищу, пациентам рекомендуется нормальная диета с повышенным калоражем до 120%, обогащенная витаминами А, Е, С, цинком, селеном и другими минеральными элементами. Это позволило значительно улучшить нутритивный статус больных, снизить частоту и тяжесть обострений основного заболевания. Препараты назначают из расчета 3000—5000 ЕД липазы на 1 кг массы тела, в дальнейшем доза меняется в зависимости от характера стула, копрограммы, прибавки массы больного.

Лечение легочных осложнений

При появлении признаков декомпенсированного легочного сердца больным назначают оксигенотерапию, диуретики в сочетании с препаратами калия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, по показаниям — сердечные гликозиды. Кровохарканье лечится консервативно — гемостатическими средствами, при неэффективности терапии проводится ангиопульмонография с эмболизацией бронхиальной артерии. При возникновении спонтанного пневмоторакса выполняется дренирование плевральной полости с аспирацией воздуха, при рецидивирующем пневмотораксе выполняется химический плевродез или плеврэктомия. Трансплантация комплекса легкие — сердце проводится больным МВ в терминальной стадии заболевания [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз. М.; 1995.
2. Капранов Р.И. Современные проблемы и достижения в области изучения муковисцидоза в России. Пульмонология 1994; 3: 6—16.
3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Шабалова Л.А. Актуальные проблемы муковисцидоза в России на современном этапе. Республиканская программа по совершенствованию

диагностики, лечения и медико-социальной помощи больным муковисцидозом (на 1998—2000 г.г.). М.; 1998.

4. Чукалин А.Г., Воронина Л.М., Кронина Л.А., Самсонова М.В. Муковисцидоз у взрослых: этиология, патогенез, перспективы лечения. Пульмонология 1994; 3: 17—23.
5. Шабалова Л.А. Антимикробная терапия при муковисцидозе у детей. 27—32.
6. Aitken M.L., Burke W., McDonald G. et al. Recombinant human DNase inhalation in normal subject and patients with cystic fibrosis: a phase I study. J.A.M.A. 1992; 267: 1947—1951.
7. Bisgaard H., Nielsen K., Skov M. et al. Inhaled steroid treatment of CF patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. Ibid. 1994; suppl.10: 289.
8. Bosso J.A. Use of ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. Am. J. Med. 1989; suppl: S123—S127.
9. Davis P., Drumm M., Konstan M.W. Cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1229—1256.
10. de Groot R., Smith A.L. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis: differences and clinical significances. Clin. Pharmacokinet. 1987; 13: 228—253.
11. Eigen H., Rosenstein B. J., Fitzsimmons S. et al. A multicenter study of alternate-day prednisolone therapy in patients with cystic fibrosis. CF Foundation Prednisolone Trial Group. J. Pediatr. 1995; 126: 515—529.
12. Greally P., Hussain M.J., Vergani D. et al. Interleukin-1-alpha, soluble interleukin-2 receptor, and IgG concentration in cystic fibrosis treated with prednisolone. Arch. Dis. Child. 1994; 71: 35—39.
13. Hodson M.E., Geddes D.M. Cystic fibrosis. London; 1995. 99—119, 151—174, 237—257.
14. Hoiby N. Isolation and treatment cystic fibrosis patients, caused by *Pseudomonas* (Burkholderia) cepacia and multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Neth. J. Med. 1995; 139 (46): 280—287.
15. Hubbard R.C., McElvaney N.G., Birrer P. et al. A preliminary study of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease I in the treatment of cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 812—815.
16. Konstan M.W., Stern R.C., Doershuk C.F. Efficacy of the Flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. J. Pediatr. 1994; 124: 689—693.
17. Le Bel M., Bergeron M.B., Vallee F. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. Antimicrob. Agents Chemother. 1986; 30: 260—266.
18. Nikolaizik W.H., Schoni M.H. Pilot study of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. J. Pediatr. 1996; 128: 271—274.
19. Pattishall E.N. Longitudinal response of pulmonary function to bronchodilators in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1990; 9: 80—85.
20. Ramsey B.W., Asley S.J., Aitken M.L. et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 145—151.
21. Ramsey B.W., Dorkin H.L., Eisenberg J.D. et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 1993; 328: 1740—1746.
22. Reed M.D., Stern R.C., Myers C.M. et al. Lack of unique ciprofloxacin pharmacokinetic characteristics in patients with cystic fibrosis. J. Clin. Pharmacol. 1988; 28: 691—699.
23. Steen H.G., Redmond A.O., O'Neill D. et al. Evaluation of the PEP mask in cystic fibrosis. Acta Paediatr. Scand. 1991; 80: 51—56.
24. Tonnesen P., Stoving S. Positive expiratory pressure (PEP) as lung physiotherapy in cystic fibrosis: a pilot study. Eur. J. Respir. Dis. 1984; 65: 419—422.
25. Valerius N.H., Koch C., Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. Lancet 1991; 338: 725—726.
26. Warwick W.J., Hansen L.G. The long-term effect of the high-frequency chest compression therapy on pulmonary complications of the cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1991; 11: 265—271.

Поступила 15.06.01.