

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24-0034-004

*Н.И.Капранов, Н.Ю.Каширская*

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МУКОВИСЦИДОЗА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ В РОССИИ

НИИ клинической генетики МГНЦ РАМН, Москва

Генетические подходы в улучшении здоровья населения становятся все более универсальными. Новые генетические технологии и методы диагностики заставляют пересматривать стратегии в формах профилактики, лечения и реабилитации не только наследственных и врожденных заболеваний, но и определенного круга болезней, имеющих генетическую предрасположенность. В результате реализации международного проекта по геному человека уже выявлено несколько сотен генетических детерминант, влияющих на состояние здоровья, и новые данные появляются ежемесячно [3,10].

Профилактика наследственных заболеваний имеет не только медико-социальное значение, но и дает значительный материальный эффект.

Муковисцидоз (МВ) — это одна из моделей для разработки принципов борьбы с наследственными болезнями. Во-первых, это распространенное заболевание с частотой 1 на 2000—3000 новорожденных в странах Европы и Северной Америки. Во-вторых, выделен ген заболевания, доступный для прямой ДНК-диагностики. В-третьих, возможен интегральный подход в

борьбе с этим заболеванием, начиная от выявления носителей гена, ранней пренатальной и пресимптоматической диагностики до адекватного лечения и медико-социальной адаптации. Международная ассоциация по муковисцидозу (МАМ) сотрудничает с ВОЗ, развивая национальные программы в более чем 40 странах. Планируется такое сотрудничество ВОЗ и МАМ с Россией начиная с 1997 г., что, безусловно, представляет несомненный интерес с точки зрения формирования специализированной инфраструктуры по оказанию помощи данному контингенту больных.

Муковисцидоз — частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (трансмембранного регулятора МВ), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и неблагоприятный прогноз [4]. Заболевание наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу (рис.1).

Это заболевание является важной медико-социальной проблемой, что связано, с одной стороны, с большими моральными, физическими и материальными затратами семьи, органов здравоохранения и общества в целом на диагностику, лечение, реабилитацию и социальную адаптацию больных и, с другой — впечатляющими успехами в изучении этой проблемы, что дает толчок в развитии как фундаментальных, так и прикладных наук медицинского направления. Следует отметить, что в целом ряде стран, включая Россию, у большей части этих больных заболевание не диагностируется или диагностируется поздно, нередко в запущенной стадии. Подтверждается это положение статистикой: в России число диагностированных больных не превышает 1:100 000 населения, тогда как в индустриально развитых странах Европы — 7, а в США — 8:100 000; при этом количество больных старше 18 лет у нас не превышает 7%, в развитых странах — 20%, в том числе в США — 32% [8].

Раньше предполагали, что муковисцидоз встречается исключительно среди лиц белой расы, но теперь хорошо известно, что он с разной частотой поражает все расы и национальности. В первые годы после

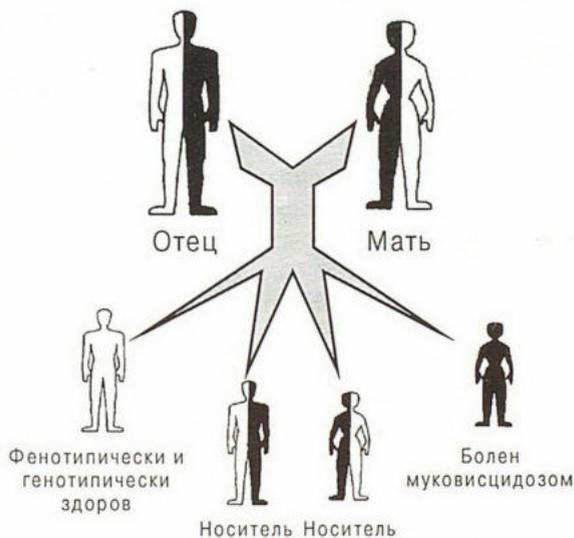


Рис.1. Тип наследования при муковисцидозе.

описания заболевания МВ считался фатальным, так как большинство детей не переживало пятилетний возраст. В настоящее время, благодаря лучшему пониманию патогенеза и совершенствованию лечебно-реабилитационных режимов, заболевание не только раньше диагностируется, но и эффективнее лечится, следствием этого является неуклонное увеличение средней продолжительности жизни (около 30 лет в 1992 г.). На сегодняшний день родившемуся в 1996 г. больному МВ в Великобритании, Канаде и США гарантируется 40 лет жизни. Наряду с этим в странах Латинской Америки более 95% больных не диагностируется, а средняя продолжительность жизни диагностированных больных не превышает пока 10 лет, в России она равняется 16 годам [1,3].

Определенную роль в улучшении диагностики, лечения, реабилитации и медико-социальной помощи играют республиканские (Москва, Санкт-Петербург) и региональные центры (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Воронеж, Калининград, Нижний Новгород, Новосибирск, Омск, Казань, Саратов, Екатеринбург, Самара, Томск). Однако следует признать, что четкая система диспансеризации и оказания адекватной лечебно-реабилитационной помощи данному контингенту больных в России отсутствует.

По нашим данным, в настоящее время в стране допускается как значительная гипо-, так и гипердиагностика. Основной причиной гиподиагностики следует признать недостаточную информированность широкого круга врачей различных специальностей и прежде всего педиатров. Во многих регионах страны диагностика не проводится вообще, а врачи недостаточно знают клинику заболевания, чтобы вовремя направить детей в один из вышеуказанных центров для уточнения диагноза. Нет развитых программ скрининга на МВ. Во-вторых, проблема заключается в отсутствии более или менее широкой системы диспансеризации больных, что снижает эффективность лечения (больные госпитализируются только при резком ухудшении самочувствия и/или обострении бронхолегочного процесса). В настоящее время Республиканский регистр больных МВ насчитывает примерно 1600 детей, но, к сожалению, существуют трудности поддержания регистра в рабочем состоянии. В-третьих, отсутствует система подготовки врачей-педиатров и медсестер по вопросам МВ. Особенно это касается врачей смежных специальностей: пульмонологов, гастроэнтерологов, диетологов, эндокринологов. В-четвертых, практически отсутствует просветительная работа среди родителей, учителей, воспитателей, то есть тех, кто находится в первичном контакте с больными детьми.

В гипердиагностике повинны несовершенные из-за технических погрешностей (в условиях России) диагностические методы, в частности, проведение потового теста. Проблема ранней и точной диагностики МВ в России усугубляется тем, что характер мутации гена МВ отличен от таковых на Западе, недостаточно изучен удельный вес различных мажорных мутаций, поэтому генетические методы мало пригодны в насто-

ящее время для диагностики и дифференциальной диагностики МВ в нашей стране.

Строгих эпидемиологических исследований в России не проводили до последнего времени по ряду причин. По данным О.Ю.Потаповой, частота МВ составляет 1:3860 новорожденных [7]. В 1995 г. в Медико-генетическом научном центре были получены данные, свидетельствующие о значительно более низкой частоте МВ в нашей стране — 1: 12 000 новорожденных [5]. Рассчитанное значение ниже, чем полученные ранее при использовании других методов и чем в большинстве стран Западной Европы, но данный результат нельзя считать совершенно неожиданным. Так, одним из объяснений может служить влияние смешения славянских популяций с финнами в ходе формирования русской народности [6].

Ежегодно в Москве рождается около 30 больных МВ, в России — 650, в США — 2000, во Франции, Англии, Германии — от 500 до 800, а в мире — более 45 000 детей, больных МВ. К 2000 г. число их в России превысит 15 000, в странах СНГ — 45 000, в США — 100 000, при этом из них более 54 000 составят взрослые. Частота гетерозиготных носителей гена МВ равняется 5%, в России насчитывается их более 6 млн., в СНГ — 10 млн., в США — 12,5 млн., в мире — 275 млн. человек [2].

В 1989 г. был изолирован ген МВ [2], а затем расшифрована его структура: он содержит 27 экзонов, охватывает 250 тыс. пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7-й аутосомы. Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка (МВТР). Он локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки поджелудочной железы, кишечника, бронхолегочной системы, урогенитального тракта, и регулирует электролитный (преимущественно хлоридный) транспорт между этими клетками и межклеточной жидкостью. Недавно было показано, что при МВ снижена не только проводимость, но и секреция ионов хлора в клетках.

Структура и функция МВТР хорошо изучены в лабораторных условиях на трансформированных бактериальных клетках. МВТР состоит из регуляторного R-домена с большим числом сериновых остатков, являющихся мишенью для протеинкиназы А. Последняя осуществляет фосфорилирование этого белка. Кроме того, МВТР имеет 2 АТФ-связывающих участка (NBF1 и NBF2), а также 2 гидрофобных трансмембранных домена, каждый из которых представляет собой 6 витков спирали, пронизывающих клеточную мембрану. Специальные исследования доказали, что МВТР является собственно хлорным каналом, а не его регулятором, как предполагалось ранее. Для активации этого канала необходимы цАМФ (стимулирует протеинкиназу А) и АТФ (связывается с NBF1 и NBF2) — рис.2. При затруднении прохождения ионов хлора через апикальную часть клеток эпителия увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что

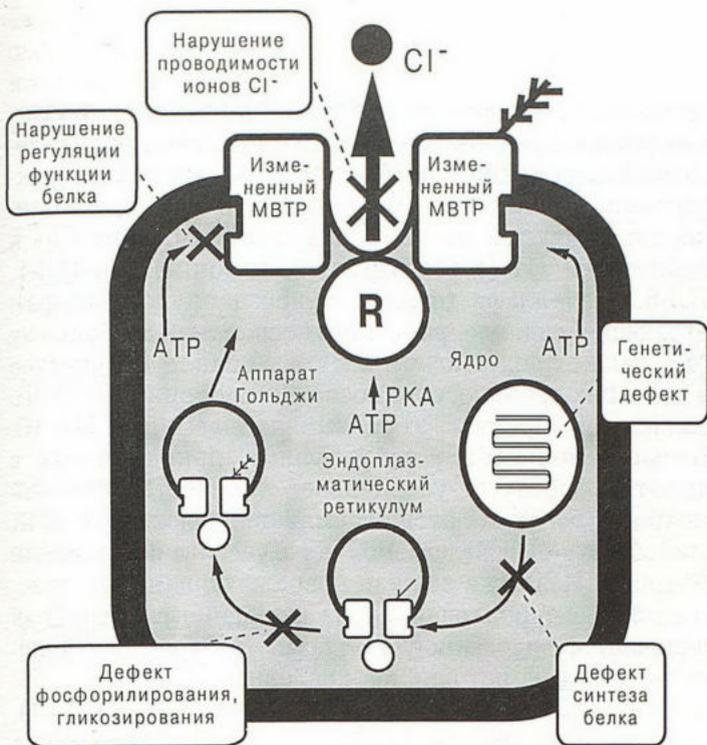


Рис.2. Основные типы нарушений трансмембранного белка (МВТР).  
 R — центральный регуляторный домен (R-домен); ATP — аденозинтрифосфат;  
 РКА — протеинкиназа.

вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета экзокринных желез.

В настоящее время насчитывается более 600 мутаций в гене МВ, разделенных на пять групп, в зависимости от характера изменения МВТР (рис.3). Шесть из них ( $\Delta F508$ , G542X, G551D, R553X, W1282X и N1303K) в странах Западной Европы встречаются с частотой более 1%. Одной из самых распространенных мутаций является  $\Delta F508$ . При этой мутации пропущено 3 нуклеотида, кодирующих молекулу фенилаланина. Частота ее вариабельна, с максимальным значением в Дании и Великобритании — 88% и минимальным в Турции — 27%. В России частота  $\Delta F508$ -мутации составляет 56%, а в Москве — 41% [3].



Рис.3. Молекулярные последствия мутаций МВТР.

Изучение характера и частоты других частых мутаций в разных регионах страны или ее географических зонах (север, средняя полоса, юг) и этнических группах являются актуальной задачей созданных 12 региональных центров МВ. Однако уже сегодня можно сказать, что большинство мажорных мутаций, характерных для стран Запада, в нашей стране встречается исключительно редко; в то же время такие мутации, как 2184 ins A, 3732 del A, 3849+10кв С-Т, 2143del T, G542X, W1282X, N1303K, наблюдаются с частотой 2—5% [3,16] (рис.4). Генетические исследования показывают, что в настоящее время в нашей стране доступна идентификация около 75% мутантных хромосом, что не дает основания ставить вопрос о массовом скрининге.

В настоящее время разработаны и с успехом применяются как биохимические, так и ДНК-методы для пренатальной диагностики, в том числе и в России (Санкт-Петербург, Москва, Нижний Новгород, Томск).

В клинической картине доминируют бронхолегочные изменения, определяя ее течение 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

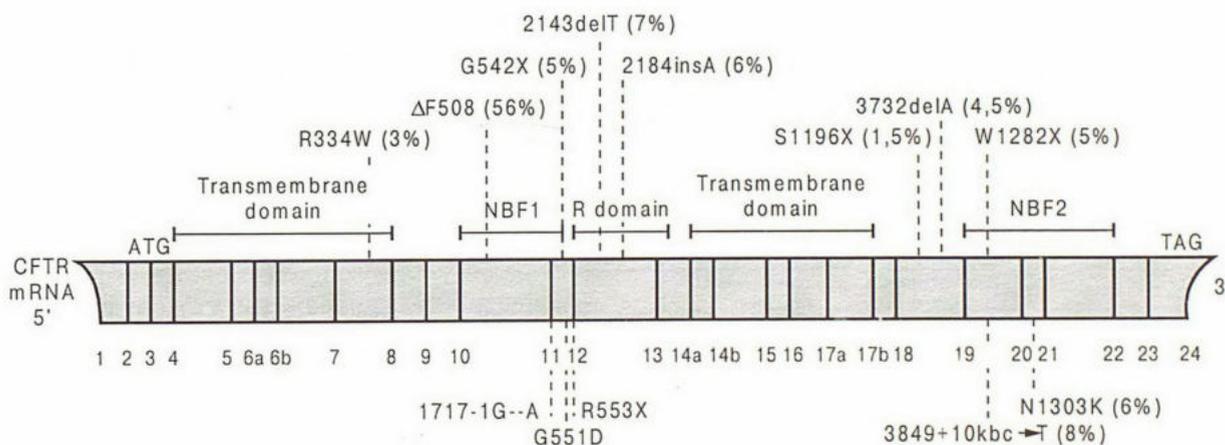


Рис.4. Распределение мутаций муковисцидоза в России.

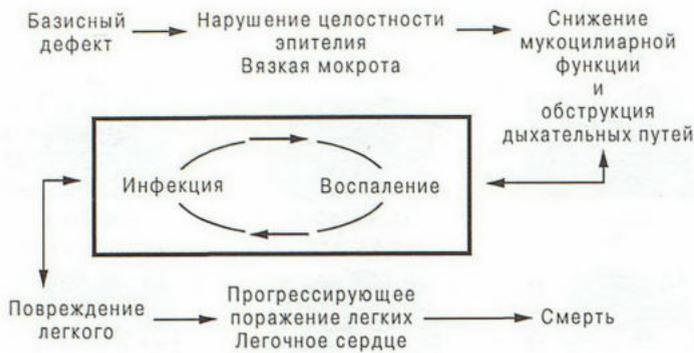


Рис.5. Патогенез легочного воспаления при муковисцидозе (R.Dinwiddie, 1996).

мукоцилиарного транспорта. Сочетание гиперсекреции чрезмерно вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою мокроты в мелких дыхательных путях. Обычно воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное 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: бронхоолитов, бронхитов, пневмоний (рис.5).

Связь между основным дефектом МВТР и хронической инфекцией в легких пока не ясна [14]. Так, у больных МВ в возрасте до трех месяцев, диагностированных скринингом (ДНК-анализ), без легочных симптомов, уже обнаруживали в нижних дыхательных путях синегнойную палочку. Это и может указывать на специфический характер ассоциации МВ и синегнойной палочки. Недавние исследования указывают на роль цитокинов в стимуляции воспалительного ответа в легких, особое внимание при этом обращено на интерлейкин-8 (ИЛ-8), продуцируемый как эпителиальными клетками, так и альвеолярными макрофагами (рис.6).

Известно, что основным фагоцитом в легких является альвеолярный макрофаг [13]. Макрофаги — главный

источник ИЛ-8, выполняющего роль доминирующего хемоаттрактанта для нейтрофилов. Доказано не только повышенное содержание ИЛ-8 в мокроте и жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (ЖБАЛ), но и отмечена достоверная корреляция его уровня с тяжестью бронхолегочных поражений при МВ [14]. Другими хемоаттрактантами, обнаруженными при МВ в большом количестве, являются комплементарный компонент С5а и лейкотриен В4 [8,17]. Другие цитокины, как ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ-альфа (фактор некроза опухоли-альфа), играющие важную роль при воспалении у больных МВ, также продуцируются в повышенном количестве в условиях хронического воспаления бронхолегочного аппарата. Наряду с этим выявлен дефицит ИЛ-10. Большое количество нейтрофилов, привлеченных в дыхательные пути, увеличивает количество гнойной мокроты, тогда как разрушаемая нейтрофильная ДНК способствует, в определенной мере, увеличению вязкости мокроты. Известна важная повреждающая роль экзогенной (бактериальная флора, особенно синегнойная палочка) и эндогенной эластазы. Нейтрофилы являются одним из источников последней [10,13].

Клиническая картина МВ разнообразна (табл.1), зависит от возраста ребенка, тяжести поражения отдельных органов и систем, продолжительности заболевания и его осложнений, а также адекватности терапии.

В начальной стадии болезни аускультативная картина может быть нормальной, но при тщательном обследовании больного отмечается небольшая одышка, увеличение объема грудной клетки (в основном за счет переднезаднего диаметра), незначительное, но постоянное снижение экскурсии легких.

Для большинства детей грудного возраста характерно наличие триады синдромов:

- респираторный;
- кишечный (диарея со стеатореей);
- отставание в физическом развитии (выраженная гипотрофия).

Однако родители могут обратить внимание врача и на два или даже на один из вышеуказанных синдромов, каждый из которых должен побудить к проведению дифференциальной диагностики.

Повторные “кишечные колики” могут быть первыми симптомами у ряда больных МВ школьного возраста. При их клиническом обследовании пальпируются “плотные образования” (кишечное содержимое, смешанное с вязкой, плотной слизью, в илеоцекальном углу), которые могут вести к метеоризму кишечника, повторным болям, повторным рвотам, запорам. При рентгенологическом обследовании органов брюшной полости обнаруживаются “патномоничные” уровни жидкости.

Выделяют следующие основные формы МВ:

- смешанная, с поражением желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы (75—80%);
- преимущественно легочная (15—20%)
- преимущественно кишечная (5%).

Некоторые авторы выделяют также печеночную форму с явлениями цирроза, портальной гипертензией и асцитом; изолированную электролитную (псевдо-

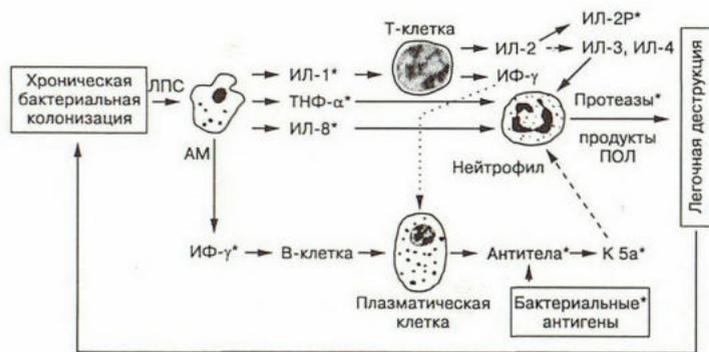


Рис.6. Схема хронического воспаления (медиаторы воспаления) при муковисцидозе (J.Warner et al., 1993).

ЛПС — липополисахариды, ИЛ — интерлейкины, ИЛ-γ — интерферон, ТНФ-α — опухолю-некротизирующий фактор.

Схема прогрессирования хронического бронхолегочного процесса при муковисцидозе (A. Henneguit, 1983 в модиф. Н.И.Капранова, 1995)

Показатель	Стадия				
	0 (латентная)	1	2	3	4
Кашель	Нет	Периодический сухой	Приступообразный по утрам и при физической нагрузке	Постоянный коклюшеподобный	Постоянный, навязчивый до рвоты
Мокрота	Нет	Слизисто-гнойная (периодически)	Гнойная, вязкая (чаще утром)	Гнойная в виде слепков, постоянно	Гнойная в виде слепков с прожилками крови
Одышка в покое	Нет	Нет	Незначительная	Умеренная	Выраженная
Одышка при напряжении	Нет	Незначительная	Умеренная	Выраженная	Выраженная
Голос	Не нарушен	Периодически охрипший	Охрипший	Охрипший, речь прерывистая	Охрипший, речь прерывистая, затрудненная
Пальцы в виде "барабанных палочек"	Нет	Нет	От+до++	От ++ до+++	+++
Деформация грудной клетки	Нет	Нет	Незначительное выбухание грудины	Умеренное килевидное выбухание грудины	Выраженная "куриная грудь"
Кратковременные спонтанные температурные "свечки"	Нет	Нет	Периодически	Часто (37,5—39°C)	Ежедневно в течение 3—4 часов (40°C)
Аппетит	Сохранен	Умеренно повышен	"Волчий"	Снижен	Резко снижен
Масса тела	Норма	Дефицит до 20%	Дефицит до 30%	Дефицит до 40%	Дефицит 40% и более
Рост	Норма	Норма	Незначительное отставание	Умеренное отставание	Выраженное отставание
Признаки "легочного сердца"	Нет	Нет	Перегрузка правых отделов (формирующееся "легочное сердце")	Сформированное "легочное сердце"	Декомпенсированное "легочное сердце"
Жизненная емкость легких	Нормальная	Снижена на 30%	Снижена на 40%	Снижена на 50%	Снижена более 50%
Объем форсированного выдоха за 1 сек	Норма	Снижен на 30%	Снижен на 30—50%	Снижен на 50%	Снижен более 50%
pO <sub>2</sub>	Норма	Норма	Снижено до 70 мм рт. ст.	70—50 мм рт. ст.	Менее 50 мм рт. ст.
pCO <sub>2</sub>	Норма	Норма	Выше 50 мм рт. ст.	Выше 60 мм рт. ст.	Выше 80 мм рт. ст.
Рентгенограмма грудной клетки	Нормальная	Незначительная гиперинфляция с усилением легочного рисунка (рентгенологический индекс 4—6 баллов)	Умеренная эмфизема, значительное усиление и деформация легочного рисунка, локальные бронхоэктазы (рентгенологический индекс 6—10 баллов)	То же, что и во 2-й стадии + диффузные бронхоэктазы + пневмоническая инфильтрация (рентгенологический индекс 10—15 баллов)	То же, что и в 3-й стадии + индивидуальные осложнения (рентгенологический индекс 15 и более баллов)

синдром Баррета); мекониевую непроходимость; атипичные и стертые формы муковисцидоза.

Диагноз в настоящее время базируется на наличии хронического бронхолегочного процесса, типичного кишечного синдрома, случаев МВ у sibсов и положи-

тельного потового теста. В манифестной форме диагностика не вызывает трудностей. Патогномичным остается потовый тест, который проводится не менее трех раз методом пилокарпинового электрофореза, разработанного Гибсоном и Куком в 1959 г. При МВ

содержание натрия и хлора в потовой жидкости превышает 60 ммоль/л, при этом навеска пота должна быть не менее 100 мг. Определение электролитов пота может быть осуществлено с помощью портативного скринингового CF-индикатора ("Scandipharm", США). Проведенные нами исследования свидетельствуют о хорошей корреляции результатов с данными классического метода. При получении пограничных значений хлоридов пота (40—60 ммоль/л) необходимо проводить ДНК-анализ.

Важность ранней диагностики МВ связана с рядом факторов:

- ранняя адекватная терапия улучшает течение и прогноз заболевания, что позволяет избежать развития необратимых бронхолегочных поражений;
- своевременная коррекция нарушений желудочно-кишечного тракта предупреждает развитие гипотрофии;
- правильный ранний диагноз МВ позволяет избежать ненужных, обременительных, дорогостоящих диагностических и терапевтических мероприятий;
- своевременное вовлечение родителей в лечебно-реабилитационный процесс;
- своевременное решение проблемы пренатальной диагностики в перспективных и информативных семьях.

Безусловный интерес у ученых и специалистов, занимающихся проблемой МВ, представляет корреляция клинических форм, характера и степени нарушения отдельных органов и систем, особенностей течения МВ с характером мутации патологического гена: гомозигота по ΔF508; гетерозигота по ΔF508; сочетание двух неизвестных мутаций. Наши наблюдения и обследование 225 больных с разными формами болезни, вовлечением различных органов и систем, наличием тех или иных осложнений, уровнями электролитов пота позволяет охарактеризовать 1-ю группу как наиболее тяжелую.

В этой группе наблюдалась ранняя манифестация — у 57 % детей первые признаки заболевания с рождения, у 84% — в первые 6 месяцев жизни, а к году — у 95% детей. Отмечена большая частота ранних неблагоприятных исходов (18% — до 6 месяцев, 11% — до 1 года), а также наличие таких осложнений, как цирроз печени, — у 28% детей, легочное сердце — у 52%, ранняя хроническая колонизация синегнойной палочкой — у 75% детей, причем в ассоциации с другими микробами — в 47% случаев, более частые и тяжело протекающие обострения (по типу пневмонии — у 31%, по типу бронхита — у 51%). Частота меконияльного илеуса среди умерших детей от МВ в данной группе — 7,4%, общая частота — 2,7%. Все наблюдаемые дети данной группы были с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, у половины больных выявлена эндокринная дисфункция поджелудочной железы, а в 28% случаев риск развития сахарного диабета.

Наряду с этим имеются сообщения о крайне тяжелом течении МВ с другими мутациями [8,10], что находит отражение и в серии наших наблюдений, в

частности при мутациях W1282X, G542X, N1303K и их комбинации с ΔF508. Относительно легкое течение заболевания мы наблюдали при мутациях R334W, S1196X или их сочетаниях с ΔF508 [2,3].

Выраженный полиморфизм МВ определяет варианты его течения. Наиболее типичным является постепенное начало с развитием хронического, нередко (у одной трети, по нашим данным) обструктивного, бронхита. Реже, обычно у детей раннего возраста, может наблюдаться острое начало с развитием пневмонии, принимающей тяжелое течение и рецидивирующий характер (у 18%, по нашим данным) [2].

Данные литературы и многолетние собственные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что у некоторых больных, диагностированных своевременно и получающих адекватное лечение, отмечается быстрое и неуклонное прогрессирование хронического бронхолегочного процесса. С другой стороны, у небольшого числа больных, даже при поздней диагностике и, следовательно, при отсутствии адекватной лечебно-реабилитационной помощи, наблюдается благоприятное течение МВ, что позволяет им достичь взрослого состояния. К сожалению, даже в современных условиях при наличии одной и той же мутации невозможно предсказать характер течения болезни. Это связано как с генетическими особенностями конкретного больного, так и с другими аспектами: влиянием окружающей среды, адекватностью лечения, состоянием питания, стилем жизни, иммунным статусом и соответственно реакцией макроорганизма на персистирующую вирусную и хроническую бактериальную инфекцию [2,3].

Важную роль в медико-социальной реабилитации и адаптации больных МВ играют члены семьи. Оба родителя должны быть полностью информированы о сути болезни, ее причине, характере и особенностях лечения их ребенка, а также обучены ряду лечебных и реабилитационных методов. Генетическому консультированию подлежат не только родители, но и все желающие получить его члены семьи. ДНК- обследо-



Рис.7. Ступени комплексного лечения муковисцидоза в зависимости от наличия финансирования (Ch.Rolles, 1996).

ванию подлежит больной МВ, а также родители при желании иметь еще детей.

Лечение детей, больных МВ, представляет трудную задачу и требует значительных моральных и физических сил, а также времени и материальных затрат. В нашей стране дети, больные МВ, и их семьи имеют ряд льгот, однако их перечень, с нашей точки зрения, должен быть существенно расширен и продлен в возрастном аспекте. Больные МВ должны иметь возможность госпитализироваться в специализированные центры, сеть которых в настоящее время в нашей стране создается. Лечение не ограничивается чисто медицинскими мероприятиями во время госпитализации, специалисты МВ-центра вносят коррекцию в лечебно-реабилитационный режим конкретного больного после очередного (1 раз в три месяца) детального обследования. Оно должно включать в себя антропометрические данные, показатели ФВД, общий клинический анализ крови и мочи, копрограмму, анализ мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам. Не реже одного раза в год больному необходимо проводить рентгенографию грудной клетки и определение костного возраста, биохимическое и иммунологическое исследование крови, эхографию сердца и органов брюшной полости. В последние годы у нас в стране развиваются такие формы активного диспансерного наблюдения, как "Дневной стационар" и внутривенная антибактериальная терапия на дому, которые широко распространены на Западе и находят положительный отклик у наших больных и их родителей.

Терапия МВ носит комплексный характер (рис.7). Очищение дыхательных путей на протяжении длительного времени остается одной из главных задач при МВ. Методы кинезитерапии постоянно изменяются. Так, постуральный дренаж и клопф-массаж — "золотые стандарты" техники уступают место другим, не требующим помощника, отнимающим меньше времени, являющимся менее болезненными и травматичными психологически, позволяющим продуктивно эвакуировать мокроту даже при наличии грубых деформаций грудной клетки и обладающим такой же или даже большей эффективностью. Аутогенный дренаж, форсированная экспираторная техника дыхания, применение РЕР-маски и флаттера (рис.8) в настоящий момент являются предпочтительнее старых методов еще и тем, что с их помощью удастся избежать некоторых отрица-



Рис.8. Воздействие флаттера.

тельных явлений, таких как гипоксемия, гастроэзофагеальный рефлюкс (иногда с аспирацией), даже бронхоспазм, которые возникают во время или сразу же после проведения постурального дренажа и клопф-массажа. Однако для детей младшего возраста, особенно грудных, старые методики остаются актуальными, так как не требуют активного участия самого больного.

В настоящее время в ряде западных стран врачи отказываются от применения стандартных муколитиков из-за их раздражающего действия на дыхательные пути (так ацетилцистеин может вызвать у некоторых больных бронхоспазм), в то же время в Германии, Италии, России они широко используются и не только при муковисцидозе. Удобными для детей следует признать формы выпуска в виде порошков с фруктовыми добавками или таблеток для приготовления шипучих напитков, например АЦЦ фирмы "Hexal".

Борьба с инфекцией и применение антибиотиков остается одной из основных составляющих терапии больных МВ. Разработано множество различных комбинаций антибактериальной терапии с учетом микробиологического исследования мокроты на наличие того или иного микроорганизма и его чувствительности к антибиотикам.

- Антибиотикотерапия предусматривает ряд принципов:
- базируется на результатах количественного определения причинно значимого микроба бронхиального секрета;
  - высокие дозы антибиотиков бактерицидного действия;
  - пролонгированные (2—3 недели) курсы лечения;
  - комбинации препаратов для преодоления резистентности;
  - ингаляция антибиотиков в интервалах внутривенных курсов или постоянно при хронической колонизации синегнойной палочки.

В последнее время антибиотики применяются не только во время обострения бронхолегочного процесса, но и с "профилактической" целью. Широко применяются ингаляционные курсы антибактериальной терапии, курсы таблетированных антисинегнойных препаратов группы хинолонов (ципрофлоксацин), внутривенное введение антибиотиков на дому, что позволяет избежать не только жизненных ограничений и больших материальных затрат, связанных с госпитализацией, но и уменьшить возможность перекрестного инфицирования больных [2,10].

Наш опыт применения ципрофлоксацина и офлоксацина у 139 больных в возрасте от 1 года 10 месяцев до 16 лет в течение последних трех лет свидетельствует, что фторхинолоны являются высокоэффективными в лечении хронической синегнойной бронхолегочной инфекции при МВ. Наши наблюдения свидетельствуют о выраженной клинической эффективности ципробая (ципрофлоксацина) фирмы "Bayer", Германия. Важными преимуществами хинолонов по сравнению с антибиотиками других групп является удобство приема внутрь, что особенно важно в детской практике. Очень хорошее накопление их в мокроте с

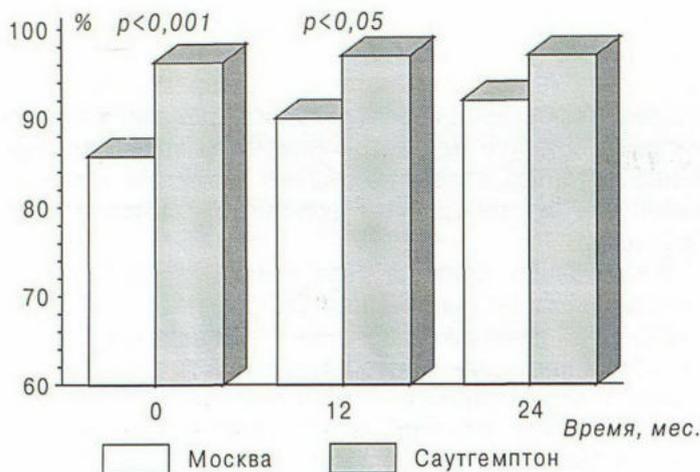


Рис.9. Сравнение весо-ростовых показателей больных муковисцидозом детей из г.Москвы и г.Саутгемптона (Великобритания) на фоне приема препарата КРЕОН.

длительным периодом полувыведения позволяет применять фторхинолоны 2 раза в сутки. Очень важна возможность их комбинации с аминогликозидами и цефалоспоридами у тяжелых больных МВ. Необходимо, на наш взгляд, продолжить работу по мониторингу и статистике побочных эффектов, особенно у длительно применяющих эти препараты. Представляет интерес изучение эффективности у больных МВ дифторхинолонов (лемефлоксацина).

Безусловно, выживаемость и качество жизни больных МВ заметно изменились с внедрением новых антисинегнойных антибактериальных препаратов и прежде всего аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов и хинолонов. Тем не менее остаются спорными вопросы профилактического их применения, доз, длительности курсов. Так, большинство авторов склонны применять антибиотики при ранних признаках активизации воспаления или обострения бронхолегочного процесса с пролонгированием курсов до двух-трех недель [1,2,3,10]. К клиническим признакам, предупреждающим об обострении, можно отнести: усиление кашля, изменение характера мокроты, ее количества и цвета, снижение физической активности и работоспособности, увеличение одышки, ухудшение самочувствия, остановка динамики массы тела, нарастание аускультативной картины в легких. Подтверждением обострения являются показатели ФВД и данные рентгенографии грудной клетки, гематологические сдвиги.

Хороший нутритивный статус — одна из основных целей в лечении больного МВ. Общеизвестно, что больные МВ с хорошим физическим развитием имеют лучший прогноз, связанный с большей активностью и переносимостью физических нагрузок, лучшим развитием дыхательной мускулатуры и лучшими показателями иммунитета.

Изменения, внесенные в понимание проблемы диетотерапии, позволили на фоне приема новых форм панкреатических ферментов с рН-чувствительной оболочкой значительно улучшить состояние больных МВ. В настоящее время мы рекомендуем высококалорийную диету без ограничения жиров, которая способ-

ствует гораздо лучшему поддержанию нутритивного статуса. Кроме того, разрабатываются научно обоснованные дозы жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), каротиноидов и других добавок, в частности микроэлементов.

Эти возможности открылись с появлением гранулированных или микротаблетированных ферментов с рН-чувствительной оболочкой: Kreon, Ultrase, Panzitrat и т.д. При их применении нет необходимости исключать или ограничивать жир. Существуют различные формы этих ферментов, отличающихся по содержанию липазы (3000, 5000, 8000 ЕД), амилазы и протеазы в одной капсуле.

Нами проведена совместная работа со специалистами МВ-центра города Саутгемптон (Великобритания) при поддержке фирм: "Duphar-Solvay/Healthcare" (UK), "Solvay-Pharma" (Germany), по изучению эффективности заместительного панкреатического фермента Креон [11]. Результаты трехлетнего исследования и клинического наблюдения свидетельствуют, что состояние группы детей, больных МВ, московского региона значительно улучшилось; по тяжести течения заболевания, выраженной в баллах по шкале Швахмана-Тауссига они перестали достоверно отличаться от английских сверстников [3]. На фоне улучшения нутритивного статуса (рис.9) и исчезновения многих проблем, связанных с недостаточностью поджелудочной железы, было отмечено достоверное снижение частоты и тяжести обострений бронхолегочного процесса, подтвержденное показателями ФВД и рентгенологической картиной (шкала Криспенена—Нормана). Поэтому мы должны приложить все усилия, чтобы и российские больные МВ могли получать адекватное современное ферментативное лечение.

При выполнении указанного выше проекта мы выявили, что необходимым условием для улучшения прогноза заболевания является не только оптимизация терапии, но и регулярное, не реже одного раза в три месяца, активное наблюдение за больными вне зависимости от обострения бронхолегочного процесса [11].

В последние годы разработаны новые формы высокоактивных ферментов с содержанием 25 000 ЕД липазы и выше: Kreon 25 000 ("Solvay", Germany), Panzitrat 25 000, 40 000 ("Knoll", Germany), Pancrease HL ("Cilag AG International", USA), Ultrase 24 000 ("Scandipharm", USA) и т.д. Эти препараты позволили уменьшить количество капсул, принимаемых больным МВ, что для многих явилось удобным. Однако появившиеся с 1994 года сообщения о грозном осложнении заболевания на фоне их приема — стриктуры толстого кишечника (первые случаи появились в 1992 году, сейчас их число не превышает 100 больных), вынудили врачей всего мира с осторожностью относиться к вновь созданным высокоактивным препаратам и к дозам ферментов пока не будет найдено достоверное объяснение данному феномену. В некоторых странах, например в Великобритании, применение Pancrease HL, Nutrizym 22, Panzitrat 25 000 временно запрещено у детей моложе 15 лет. Поэтому мы считаем, что высокие дозы микросферических ферментов, к которым

Современные направления в лечении легочной патологии у больных муковисцидозом (M.J. Welsh and A.E. Smith, Scientific American; Dec. 1995)

Нарушение	Подход	Состояние на сегодня
Мутация гена муковисцидоза (CFTR)	Генная терапия или доставка нормального белка CFTR к клетке	Проведены предварительные клинические исследования генной терапии; методы по доставке белка неэффективны
Дефект доставки белка CFTR на наружную клеточную мембрану	Доставка лекарств, способных сопровождать белок до мембраны эпителиальных клеток	В настоящее время ни одного кандидата для "эскорта" не найдено
Дефект транспорта ионов хлора через каналы CFTR в клеточной мембране	Доставка лекарства, увеличивающего активность других хлоридных каналов в эпителиальных клетках	Подобные лекарства в настоящее время проходят предварительные клинические испытания
Закупорка дыхательных путей вязкой мокротой	Кинезитерапия всех видов; назначение ДНКазы и других лекарств для разжижения мокроты	Кинезитерапия является стандартным методом лечения; ДНКазы широко применяются, подобные препараты испытываются на животных
Развитие рецидивирующих и хронических инфекций, ведущих к поражению легких	Применение антибиотиков для разрушения бактерий и антител для удаления бактерий	Антибиотики широко применяются; антитела проходят предварительные клинические испытания
Поражение тканей иммунным ответом на бактерии	Назначение препаратов, уменьшающих вредные эффекты иммунных реакций	Стероидные противовоспалительные препараты иногда применяются, нестероидные противовоспалительные препараты (в основном ибупрофен) испытываются
Деструкция легкого	Пересадка здорового легкого	Иногда выполняется трансплантация

следует отнести дозы: 3000 ЕД липазы / кг массы тела на однократный прием пищи или более 15 000 ЕД липазы / кг массы в сутки, могут привести к развитию стриктуры толстого кишечника, которое потребует хирургического лечения [3,10].

Лечение (поздних и менее частых) осложнений МВ:

1. Полипы носа — стероиды в виде ингаляций или мазевых аппликаций. Оперативное лечение проводится только при полном перекрытии полипами носовых ходов, так как для больных МВ характерно развитие рецидивов.
2. Пневмоторакс в виде эпизода, не напряженный — покой, минимум манипуляций; повторный с признаками напряжения — плевральная аспирация или плевральный дренаж (межкостальный), плевродезис (склерозирование), реже резекция.
3. Кровотечение (легочное) — эмболизация или окклюзия кровоточащего сосуда, если нет такой возможности или отсутствует эффект, — перевязка сосуда или резекция пораженного сегмента (доли)
4. Кровотечение (из вен пищевода при синдроме портальной гипертензии) — эндоскопическое склерозирование, операции шунтирования.
5. Камни желчного пузыря — удаление пузыря, желательно через лапароскоп, что снижает шанс развития легочных осложнений, частых после абдоминальных операций.
6. Сахарный диабет — в начале возможно назначение оральных гипогликемических препаратов.

Позднее — инсулинотерапия, при этом диета больного МВ не так строга, как при сахарном диабете I и II типов, крайне важна роль диетолога.

Безусловный интерес вызывают новые направления лечения бронхолегочного патологического процесса в комплексной терапии МВ (табл.2).

Нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен), альтернирующие курсы кортикостероидов, как известно, существенно снижают воспалительную реакцию бронхиального дерева, которая приносит, у ряда больных, больше вреда, чем сам инфекционный агент [14].

В последние годы мы с успехом стали применять глюкокортикоиды, которые оказывают наиболее благоприятный эффект у детей раннего возраста с клиникой выраженной бронхиальной обструкции. В настоящее время пролонгированные альтернирующие курсы преднизолона получают около 60 больных в возрасте от 3 месяцев до 14 лет, некоторые более 8 лет. Наблюдение за этими больными показывает, что они реже болеют ОРВИ, у них реже отмечаются обострения бронхолегочного процесса, они имеют более высокие показатели ФВД и лучшее физическое развитие. Однако исследования продолжаются и требуют тщательного анализа, прежде чем можно будет рекомендовать гормонотерапию в широкую медицинскую практику.

В нашей клинике применяется преднизолон *per os*, среднесуточная доза которого не превышает 0,4—0,5 мг / кг массы ребенка, при этом вся доза принимается однократно утром через день.

Представляет научный интерес применение местных кортикостероидов (будесонид, пульмокорт и др.).

Не утратили интереса амилорид, блокатор натрия, АТФ и УДФ, открывающие альтернативные хлоридные каналы; альфа-1-антитрипсин и сывороточный лейкоцитарный ингибитор протеаз, которые снижают повреждающий эффект медиаторов воспаления, в частности эндо- и экзогенной эластазы. Изучаются также препараты из группы антицитокинов, прежде всего ТНФ (фактор некроза опухоли), антиинтерлейкины — ИЛ-2, ИЛ-8. Сохраняется интерес к клиническим испытаниям "Пульмозима" (ДНК-зы) фирмы "Хоффманн ла Рош", Швейцария. Мультицентровые исследования 968 больных МВ, получавших этот препарат в течение 6 месяцев, доказали его высокую эффективность. Отмечено улучшение показателей функции внешнего дыхания, снижение частоты эпизодов обострений бронхолегочного процесса, что наряду с улучшением качества жизни больных способствовало увеличению средней продолжительности их жизни [9].

В США, Франции, Англии разработаны генно-инженерные подходы коррекции генетического дефекта МВ: создана генетическая конструкция, успешно корригирующая функцию мутантного гена в эпителиальной клетке от больных МВ; созданы экспериментальные модели МВ у мышей методом направленного мутагенеза. На этих "МВ"-моделях мышей доказана работоспособность генетической конструкции встроеной в ДНК адено/ретро/вирусов; начаты клинические испытания — с аденовирусами и аденоассоциированными вирусами (США, Канада) и с ДНК-липосомными комплексами (Англия, Франция) [8,10]. При этом указывается на небезопасность первого направления, возможность выработки антител к повторно вводимым вирусам. Тем не менее в нашей стране в текущем году начата работа по генной терапии МВ, рассчитанная на ближайшие 3 года.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И. Течение и исход муковисцидоза у детей при современных методах лечения и реабилитации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1986.
2. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз.— М., 1995.— С.188.

3. Капранов Н.И. Современное состояние проблемы муковисцидоза в России // Симпозиум "Муковисцидоз-96": Материалы.— М., 1997.— С.4—12.
4. Консенсус по муковисцидозу // Мед. газета.— 1995.— № 41.— 2 июня.
5. Петрова Н.В., Капранов Н.И. Генетика, диагностика, особенности клинического течения и терапия муковисцидоза у детей // Республиканская детская клиническая больница. Науч.практ. конф., посвящ. 10-летию больницы: Материалы.— М., 1995.— С.96—97.
6. Петрова Н.В. Определение относительных частот некоторых мутаций гена CFTR и анализ гаплотипов сцепленных с ним ДНК-маркерных локусов в популяциях России: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— М., 1996.
7. Потапова О.Ю. Молекулярно-генетический анализ кистозного фиброза в России: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— СПб., 1994.
8. Dodge J., Brock D., Widdicombe J. // Cystic Fibrosis — Current Topics.— Chichester: John Wiley, 1994.— P.3.
9. Geller D., Eigen H., Fiel S. et al. Aerosolized dornase alfa in cystic fibrosis: smaller particle size may improve outcome in patients with mild obstructive lung disease // The Rationale for Early Intervention in Cystic Fibrosis: A Symposium 12-th International Cystic Fibrosis Congress: Abstracts.— Jerusalem, 1996.— P.14.
10. Hodson M., Geddes D. // Cystic Fibrosis.— London: Chapman, 1995.— P.439.
11. Kashirskaya N., Hill C., Illangovan P., Kapranov N. The relative contribution of optimal nutritional support in cystic fibrosis // J. R. Soc. Med.— 1996.— Vol.89, Suppl.27.— P.48—50.
12. Konstant M., Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology // The Rationale for Early Intervention in Cystic Fibrosis: A Symposium 12-th International Cystic Fibrosis Congress: Abstracts.— Jerusalem, 1996.— P.8—9.
13. Konstant M., Hillard K., Norvell T. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.150.— P.448—454.
14. Konstant M., Berger M. Infection and inflammation in the lung in cystic fibrosis // Cystic Fibrosis / Ed P.B.Davis.— New York: Marcel Dekker, 1993.— P.386.
15. Rommens I., Jannusi M., Kerem B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping // Science.— 1989.— Vol.245.— P.1059—1065.
16. Verlingue C., Ferec C., Kapranov N. et al. Complete screening of mutations in the coding sequence of the CFTR gene in a sample of CF patients from Russia: identification of three novel alleles // Hum. Mutat.— 1995.— Vol.113.— P.205—209.
17. Welsh M., Smith A. Cystic Fibrosis // Scientific Am.— 1995.— Dec.— P.36—43.
18. WHO / HGN / ICF(M)A. // Guidelines for the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis.— Geneva, 1996.— P.59.

Поступила 25.03.97.