

Н.И. Капранов

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ИЗУЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА В РОССИИ

Медико-генетический научный центр РАМН

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частое наследственно обусловленное заболевание с ранней манифестацией и тяжелым течением продолжает привлекать внимание многих педиатров, терапевтов, пульмонологов, гастроэнтерологов, генетиков, социологов, психологов, усилия которых объединяет международная ассоциация по МВ (ICFA). Эта болезнь остается важной медико-социальной проблемой индустриальных держав, где заметен рост больных МВ всех возрастов. Благодаря ранней диагностике и совершенствованию лечебно-реабилитационных мероприятий, средняя продолжительность жизни этих больных увеличивается. Так, в 1940 г. она равнялась 2 годам, в 1970 г. — 15, в 1991 г. — 31 году. В нашей стране она составляет в настоящее время около 14 лет [13].

Ежегодно в мире рождается более 45 000, в США — 2000, во Франции, Англии, Германии — от 500 до 800, в России — 750, в Москве — более 50 больных МВ. К 2000 г. в России их число превысит 35 000, в странах СНГ — 75 000, в США — 100 000, при этом 54 000 из них составят взрослые. Частота гетерозиготных носителей гена МВ равняется 2—5%, в России насчитывается их более 8 млн., в СНГ — 15 млн., в США — 12,5 млн., в мире — более 275 млн. человек.

МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Если оба родителя — носители гена (гетерозиготы), то риск рождения в семье больного МВ составляет 25%; если один из родителей болен МВ, а второй — носитель гена, то половина их потомства окажется больными, а вторая половина — гетерозиготами; если один родитель болен МВ, а второй имеет неизвестный генетический статус, то риск рождения больного МВ — 1/40. Следовательно, родственники семьи, где был или есть больной МВ, входят в группу повышенного риска и подлежат ДНК-исследованию.

В 1989 г. был изолирован ген МВ, а затем расшифрована его структура: он содержит 27 экзонов, охватывает 250 000 пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7-й аутосомы. Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка (условно названного МВТР — трансмембранный регулятор МВ, или CFTR английских авторов).

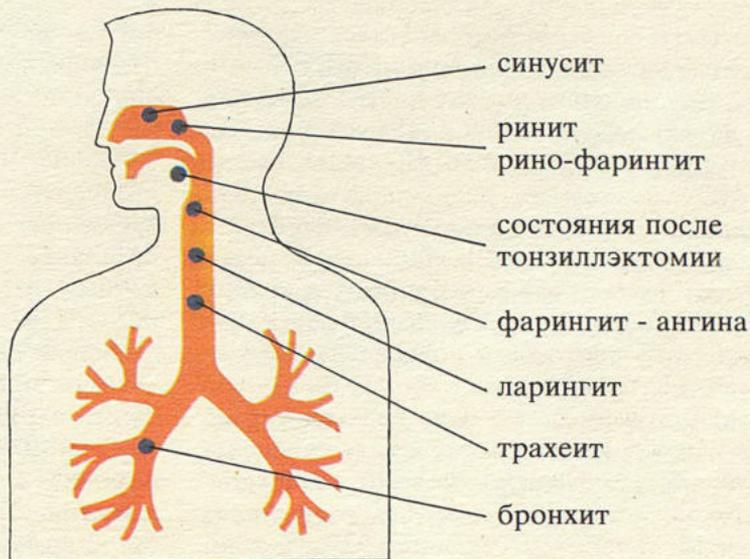
Идентификация, клонирование и секвенирование гена МВ открывает ряд перспектив в решении данной проблемы. Во-первых, появилась возможность установления частоты как основной $\Delta F508$ (дельта эф 508 делеция), так и других мажорных мутаций в разных популяциях и в России в целом. Это важно для планирования организационно-методических мероприятий, изучения связи генетической детерминированности клинического полиморфизма болезни и вариантов течения МВ. Во-вторых, открывается перспектива уточнения сложных звеньев патогенеза нарушений жизненно важных органов и систем. В-третьих, генетические методы помогут в ранней и дифференциальной диагностике МВ. Это позволит проводить адекватное и своевременное лечение больных. В-четвертых, генетическое обследование поможет проводить эффективную дородовую диагностику МВ плода в информативных семьях и в значительной их части даст шанс иметь здорового ребенка. В-пятых, становится реальной генная терапия МВ.

В настоящее время установлено, что $\Delta F508$ мутация варьирует от 80 до 88% в популяциях северных стран (Дания, Нидерланды, страны Скандинавии), где начат массовый скрининг [1,12], до 25—30% в южных (Турция, Италия, Саудовская Аравия), где скрининг мало оправдан.

Наши исследования 179 больных в возрасте от 2 месяцев до 2 лет показали, что в среднем по России $\Delta F508$ встречается в 58% случаев, при этом 61 (34%) больной оказался гомозиготой по $\Delta F508$, 86 (48%) — гетерозиготами, а 32 (18%) пациента имели неизвестные мутации. Следовательно, в России может быть несколько мажорных (более 5%) мутаций, выявление которых в разных областях республики — важная практическая задача создаваемых в настоящее время региональных центров по диагностике, лечению и реабилитации больных МВ (Архангельск, Воронеж, Екатеринбург, Калининград, Самара, Саратов). Нами совместно с доктором С. Feres (Франция) проведен мутационный скрининг и секвенс ДНК 24 больным МВ: экзоны 3, 7, 10, 11, 13а, 14а, 19 и 20, предварительные результаты которых приведены в табл.1.

БИОПАРОКС

Ингаляционный антибиотик



Терапевтическое воздействие на всех уровнях дыхательного тракта.

БИОПАРОКС

Одновременное антибактериальное и против-воспалительное действие. Аэрозольный препарат в виде микронных лекарственных частиц.

Один сеанс каждые 4 часа, в каждый сеанс : 4 ингаляции через рот и/или 4 ингаляции в каждый носовой ход.

Фамилия, Имя, Отчество :

Адрес :

Я хотел(а) бы получить брошюру с информацией о препарате БИОПАРОКСА

А/О СЕРВЬЕ
103001 Москва, Гранатный пер., 10 кв. 17,
тел. : (095) 203 20 62, факс : (095) 291 95 70,
из-за границы : тел. : (7 502) 221 34 47,
факс : (7 502) 221 34 46.

Частота новых мутаций среди больных МВ в странах СНГ (1992 г.)

Число больных МВ		Общее число хромосом		Мутация в 13 экзоне на 1 хромосоме		Мутация в 11 экзоне на 1 хромосоме		Мутация в 20 экзоне W1282x		Мутация в 20 экзоне W1282R	
абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
24	100	48	100	7	14	1	2	2	4	2	4

Выяснению патогенеза МВ способствовало установление характера патологического белка (МВТР) и его роли в водно-электролитном обмене клеток эпителия дыхательных путей, поджелудочной железы, потовых желез, печени, половых путей и др. В связи с неспособностью МВТР адекватно регулировать работу хлоридного канала (ряд авторов полагают, что МВТР и есть сам "хлоридный канал") апикальной части мембраны клетки ионы хлора накапливаются внутри нее, что значительно изменяет электрический потенциал в просвете выводных протоков и способствует повышенному уходу из просвета внутрь клетки ионов натрия. Последний выполняет, как известно, роль своеобразного насоса и "всасывает" большее количество воды в клетку. Поэтому водный компонент секретов протоков вышеуказанных органов и желез уменьшается. Это приводит к чрезмерной вязкости, застою, затруднению эвакуации секретов и вторичным изменениям в этих органах, наиболее серьезным в бронхолегочном аппарате.

Наш опыт клинического наблюдения и обследования 560 больных МВ свидетельствует о том, что в начальной стадии патологического процесса болезнь проявляется в 43% респираторным синдромом, в 12% — кишечным и в 45% — их сочетанием.

Возраст наблюдаемых нами больных составил диапазон от 17 дней до 35 лет; смешанная (легочно-кишечная) форма диагностирована у 76,5%, преимущественно легочная — у 21% и преимущественно кишечная — у 2,5% больных. Заболевание чаще всего начиналось в грудном возрасте, при этом первые симптомы поражения бронхолегочной системы отмечены до 6 мес. — у 65%, до 1 года — у 80%, до 2 лет — у 90%. У 12% детей, как уже отмечалось, заболевание началось с кишечного синдрома, включая мекониальный илеус (9%).

Бронхолегочные изменения доминируют в клинической картине, определяют ее течение и прогноз у более 90% больных МВ. При рождении дыхательные пути этих больных интактны, но уже в первые недели у значительного числа больных наблюдается кашель, чаще сухой, приступы удушья, одышка, иногда рвота. Кашель обычно усиливается ночью. Эти симптомы поражения дыхательного тракта связаны с нарушением мукоцилиарного транспорта. Сочетание гиперсекреции чрезмерно вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою мокроты, прежде всего в бронхиолах и мелких бронхах. Удаление бронхиального секрета осуществляется с помощью кашля — важного, но не

всегда эффективного компенсаторного механизма. 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 вязкой мокроты, при этом кашель становится постоянным, мучительным, коклюшеподобным и малопродуктивным. До сих пор неясно, почему у этих больных бронхолегочная система становится местом формирования хронического септического процесса. По-видимому, играет роль сочетание структурных изменений и нарушений бронхиальной секреции, ферментного и иммунного дефицитов, аллергических расстройств и нарушений питания. Таким образом, мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхиолитов, бронхитов, пневмоний. Катамнестические наблюдения за 236 детьми показали, что характер течения хронического бронхолегочного процесса варьирует. Наиболее типичным было постепенное начало с формированием хронического, обструктивного, гнойного бронхита (73% больных). У детей грудного возраста мы наблюдали и острое начало с развитием пневмонии, принявшей обычно затяжное течение и рецидивирующий характер. У 18% из этих больных пневмонии носили абсцедирующий характер, что усугубляло тяжесть болезни [3].

Проведенные нами исследования показали, что у больных МВ нарушена гуморальная система местного иммунитета (снижение IgA), отмечается снижение противовирусного иммунитета, интерферонообразования, количества макрофагов и их функции ("спящие макрофаги"), снижение фагоцитарной функции лейкоцитов, особенно их микробицидного действия. Можно предположить вторичный характер изменений, хотя это требует своей расшифровки. Этими нарушениями, наряду с другими, можно объяснить более высокую частоту ОРВИ у больных МВ по сравнению с другими формами бронхолегочной патологии и частоту обострений (0,47 и 0,22 соответственно) бронхолегочного процесса [4]. Естественным следствием нарушения проходимости бронхов являются ателектазы и эмфизема. Последняя носит обычно генерализованный характер, наблюдается практически у всех больных смешанной и респираторной формами и выявляется чаще клинически, чем рентгенологически. Степень вздутия легких, как правило, нарастает в периоды обострения бронхолегочного процесса. Ателектазы

Таблица 2

Микрофлора бронхиального секрета и ее чувствительность к антибиотикам у детей, больных муковисцидозом (в процентах чувствительных штаммов)

Антибиотики	МИКРОФЛОРА				
	Стафилококк	Синегнойная палочка	Пневмококк	Клебсиелла	Proteus vulgaris
Пенициллин	—	7,9	12,9	93,6	—
Ампициллин	3,3	9,3	12,5	97,9	21,1
Оксациллин	—	60,0	—	92,3	—
Метициллин	—	61,5	—	71,1	—
Карбенициллин	67,5	—	—	—	57,1
Стрептомицин	60,7	20,0	46,7	18,2	83,3
Мономицин	5,9	—	64,6	—	66,7
Канамицин	8,7	68,2	56,6	9,1	50,0
Гентамицин	91,7	96,3	97,8	38,6	89,5
Тетрациклин	44,0	34,5	86,4	43,7	50,0
Левомецетин	14,9	37,5	95,6	—	47,6
Эритромицин	—	23,4	78,6	83,3	—
Новобиоцин	—	97,0	—	—	—
Ристомицин	4,2	—	—	—	—
Линкомицин	—	59,6	3,3	100,0	—
Полимиксин	97,4	—	—	—	76,5
Тобрамицин	83,3	83,9	95,6	—	69,2
Цефамексин	0	63,6	—	100,0	—
Цефалотин	9,1	56,5	6,4	100,0	80,0
Цефотаксим	56,0	—	—	—	—
Амикацин	100,0	100,0	100,0	0	—
Нипоцин	95,0	90	100,0	0	—
Пипрацил	97,0	30,0	100,0	50,0	—

Примечание. (—) — чувствительность не определялась.

различной протяженности и локализации наблюдались нами у 1/5 больных.

Обструктивные нарушения, которые нарастают с длительностью болезни, нередко сочетаются с рестриктивным типом дыхательной недостаточности. Газовый состав крови сдвигается в сторону гипоксемии и гиперкапнии. У относительно небольшого числа больных (29%) мы наблюдали астматический синдром, аллергический генез которого, однако, был доказан лишь у 12% [1].

Важная роль в течении хронического бронхолегочного процесса у больных МВ принадлежит бактериальной инфекции. Инфицирование происходит бронхогенным путем. Микрофлора бронхиального секрета зависит от стадии и степени тяжести болезни. Микробный пейзаж полиморфный, но доминируют золотистый гемолитический стафилококк, гемофильная и разные типы синегнойной палочки (табл.2). Хроническая колонизация *P.aeruginosa* и особенно *P.serpacia* является плохим прогностическим признаком.

Больные МВ в 90% отстают в массе, а в 60% и в росте, при этом на динамику антропометрических показателей влияют тяжесть бронхолегочного процесса, степень нарушения функции поджелудочной

железы, наличие осложнений, адекватность лечения, индивидуальная активность [6].

Практически у всех больных выявляется хронический синусит, а у 1/3 больных старше 8 лет — полипы носа. Среди осложнений следует выделить хроническое легочное сердце, диагностированное нами у 55% больных (декомпенсированное — 16%), очаговый или мультилобулярный билиарный цирроз печени — у 13%, пневмо- и пиопневмоторакс — 5%, легочное (5%) и желудочное (2%) кровотечение, сахарный диабет — у 1% [5,20,21].

Ферментативная недостаточность поджелудочной железы с отсутствием всех ферментов (трипсин, липаза, амилаза) наблюдается у 80%, у 10% — диспанкреатизм и около 10% больных сохраняют функцию этой железы. Основными симптомами кишечного синдрома является метеоризм, обильный частый (4—6 раз) жирный и зловонный стул, выпадение прямой кишки. Наряду с панкреатической недостаточностью отмечена дисфункция желез тонкого кишечника, которой отводится значительная роль в развитии мекониального илеуса новорожденных и его эквивалентов у старших больных. Мекониальный илеус считается первым и довольно грозным осложнением, наблюдаемым у 10—15% больных. Выпадение прямой кишки, наблюдаемое нами у 17% больных, обычно не требовало хирургической коррекции и проходило через 1,5—2 месяца при правильном уходе на фоне диеты и адекватных доз ферментов [9].

Довольно характерен внешний вид ребенка, больного МВ: кукольное лицо; расширенная, нередко деформированная (бочкообразная с выбуханием грудины) грудная клетка; большой, вздутый, иногда лягушачий живот (у детей грудного возраста нередко пупочная грыжа); худые конечности с “барабанными палочками” и “часовыми стеклами” концевых фаланг; сухая серовато-землисто-го цвета кожа с расчесами. Отмечается навязчивый до рвоты кашель с гнойной в виде комочков мокротой, иногда с прожилками крови, цианоз, одышка, сухие свистящие и влажные разнокалиберные хрипы, тахикардия, увеличенная печень, нередко и селезенка, типичный стул.

Диагноз в настоящее время базируется на наличии хронического бронхолегочного процесса, кишечного синдрома, случаев МВ у sibсов и потового теста. В манифестной форме диагностика МВ не вызывает затруднений. Тем не менее для подтверждения МВ требуется трехкратный положительный “потовый” тест: содержание хлоридов пота выше 60 ммоль/л при навеске пота не менее 100 мг. В настоящее время в США выпускается аппарат “Макродакт” (фирма “Вескор”), позволяющий при наличии 10—15 мг пота получать абсолютно точные показатели содержания электролитов. При получении пограничных уровней (40—60 ммоль/л) необходимо прибегать к генетическому обследованию семьи. С учетом клинического полиморфизма диагностику МВ следует проводить в следующих группах “риска” (табл.3).

Безусловный интерес для ученых и специалистов, занимающихся проблемой МВ, представляет корре-

Группа риска (для дифференциальной диагностики) МВ по клиническим формам и синдромам

I. БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ:

1. Повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением
2. Абсцедирующие пневмонии, особенно у детей грудного возраста
3. Хронические пневмонии, особенно двусторонние
4. Бронхиальная астма, рефрактерная к традиционной терапии
5. Рецидивирующие бронхиты, бронхолиты, особенно с высевом *P. aeruginosa*

II. ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА:

6. Мекониальный илеус и его эквиваленты
7. Синдром нарушенного кишечного всасывания неясного генеза
8. Желтуха обструктивного типа у новорожденных с затяжным течением
9. Циррозы печени
10. Сахарный диабет
11. Гастроэзофагальный рефлюкс
12. Холелитиаз
13. Выпадение прямой кишки

III. ИЗМЕНЕНИЯ ДРУГИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ:

14. Нарушение роста и развития
15. Задержка полового развития
16. Мужское бесплодие
17. Полипы носа
18. Сибсы из семей с больными МВ

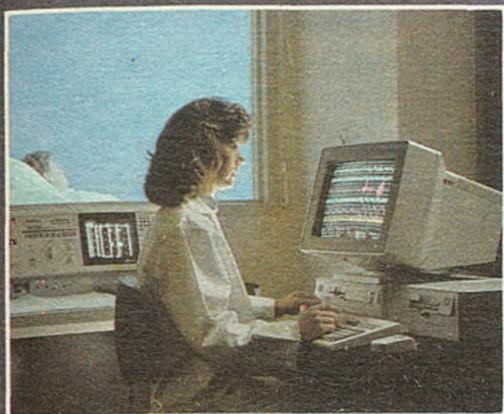
ления клинических форм, характера и степени нарушения отдельных органов и систем, особенностей течения МВ с характером мутации патологического гена: гомозигота по $\Delta F508$ или гетерозигота $\Delta F508$, либо сочетания неизвестных мутаций. Наши наблюдения и обследования 115 больных с разными формами болезни, вовлечением различных органов и систем, наличием тех или иных осложнений, разными уровнями электролитов пота не позволяют пока четко и односложно характеризовать гомозигот по $\Delta F508$ как наиболее тяжелую форму МВ, хотя многие зарубежные авторы указывают на это [14]. Наряду с этим, имеются сообщения о крайне тяжелом течении МВ с другими мутациями, что находит отражение и в серии наших (совместно с З.А.Хафизовой, 1992) наблюдений и исследований.

Лечение МВ — трудная задача, требующая больших моральных и физических сил, а также времени и значительных материальных затрат. По нашим расчетам в настоящее время необходимо от 35 000 до 50 000 рублей в год на одного больного в России, тогда как в США эта сумма колеблется от 5000 до 30 000 долларов. Это явилось основанием для оформления в нашей стране детям с МВ ряда льгот: бесплатное лечение в амбулаторных условиях, пособие по инвалидности, льготное получение жилой площади.

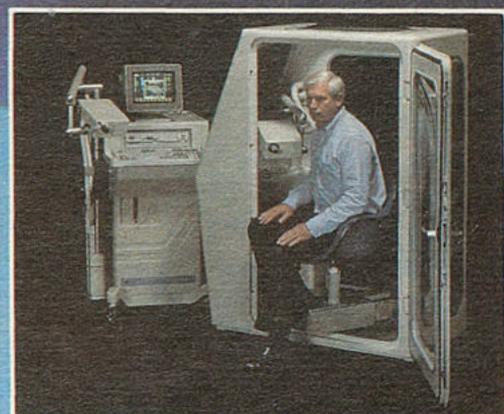
Необходимо с помощью терапевтов страны эти льготы продлить на всю жизнь больного, что, к сожалению, пока не предусмотрено законодательными актами. Более того, перечень льгот для больных МВ и их семей в современных условиях должен быть существенно расширен. Лечение на ранних стадиях болезни направлено на поддержание эффективного очищения бронхиального дерева от вязкой мокроты, борьбу с инфекцией дыхательных путей и обеспечение хорошего физического развития больного. Эффективность применения муко- и бронхолитических препаратов значительно повышается при сочетании их назначения с дыхательной гимнастикой и ЛФК, позиционным дренажем и вибромассажем грудной клетки, аутогенным дренажем и форсированной экспираторной техникой, применением маски с положительным давлением на выдохе (*PEP-mask*) и флаттера. Получены хорошие результаты санаторного лечения ("Хаджибей", г.Одесса) с применением подводного гидромассажа грудной клетки, грязевых аппликаций на грудь [7,19], а также электрофизиотерапии, в частности синусоидально модулированных токов [11,12]. В последние годы все шире практикуются в лечебно-реабилитационных целях дозированные физические нагрузки. Они несут двойную функцию: тренирующий эффект с наращиванием мышечной массы, а также непосредственно способствуют лучшему отхождению мокроты как метод предваряющий аутогенный дренаж, позиционный дренаж, клопф-массаж и вибромассаж грудной клетки. Наши наблюдения и исследования (совместно с к.м.н. О.И.Симоновой), проведенные в трех репрезентативных группах детей, больных первичной (50 детей), вторичной (68 больных) хронической пневмонией и муковисцидозом (32 ребенка), свидетельствуют о положительном влиянии субмаксимальных физических нагрузок на тренажерах: тредмил, велоэргометр и мини-батут, а также дозированных занятий спортом на дыхательную и сердечно-сосудистую системы, физическую работоспособность (*PWC 170*) и, что немаловажно, эмоциональный статус больных вышеуказанных групп [8,21]. Следовательно, больные МВ и дети с другими формами бронхолегочной патологии могут и должны заниматься физическими упражнениями и даже спортом с субмаксимальными нагрузками под строгим врачебным контролем. Особую осторожность следует соблюдать больным с признаками перегрузки правых отделов сердца (формирующееся, сформированное *cor pulmonale*). Наиболее рациональными видами спорта следует признать плавание, бег, езду на велосипеде, верховую езду, подвижные игры на воздухе.

Безусловно, антибактериальная терапия сохраняет свое важное значение, но и здесь тактика существенно изменилась. Общеизвестно, что наибольшую трудность представляют больные с хронической колонизацией синегнойной палочки (постоянный ее высев более 6 месяцев). Частота ее высева в наиболее крупных центрах по МВ в последние годы стала превышать 70—75% [16—18,22,23]. В связи с этим признано целесообразным избегать или уменьшить

Все Ваши Кардио-Респираторные Нужды Под Одним Сводом!



Всеохватывающие Системы
Анализа Сна Серии SomnoStar 4100



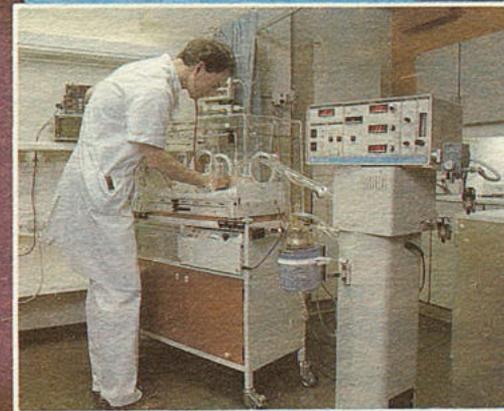
Совершенные Системы Исследования
Функции Внешнего Дыхания. Портативные
Спирометры, Плетизмограф Измеряющий Диффузию



The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неожелательной
Помощи и Высоочастотная Вентиляция

SensorMedics BV
European Headquarters
Rembrandtlaan 1b
P.O. Box 299
3720 AG Bilthoven, The Netherlands

Telephone : +31 (0)30 28 97 11
Fax : +31 (0)30 28 62 44
Telex : 40795 senmed nl

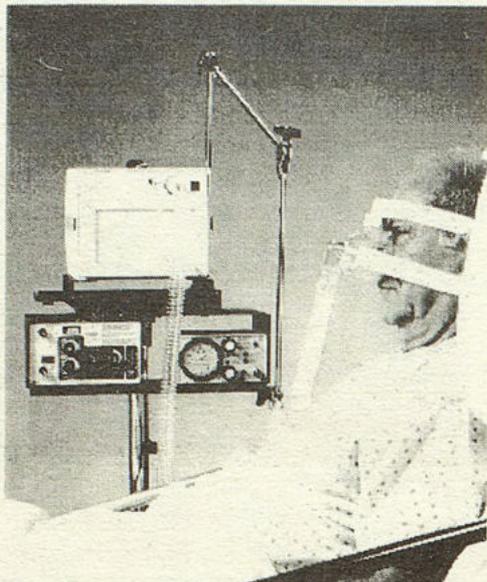
 **ПульмоСенс**

СП ПульмоСенс
105077, г.Москва, А/Я 2
11-я Парковая ул., д.32/61,
Корп.2

Тел.: (095) 465 83 85; 461 90 45

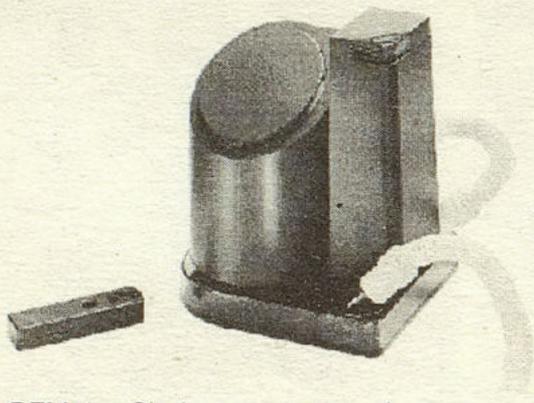


BiPAP S/T-D



BiPAP S/T-D обеспечивает эффективную неинвазивную респираторную терапию.

REMstar Choice



REMstar Choice лучший выбор при лечении синдрома апноэ во время сна в домашних условиях.



Медицинское Оборудование, Диагностика и Лечение

СП ПульмоСенс, 105077, а/я2,
г. Москва, 11-я Парковая ул.,
д. 32/61, корп. 2.
тел. (095) 461 90 45, 4658385
факс. (095) 461 37 41

BiPAP S/T-D Hospital System - первый аппарат вентиляции легких с поддерживающим давлением (pressure support) специально разработанный для неинвазивной терапии с помощью носовых и лицевых масок, позволяющий отдельно регулировать инспираторное (IPAP) и экспираторное (EPAP) давление в дыхательных путях. Применяется у взрослых и детей для лечения вентиляционных расстройств дыхательной системы в терапевтической клинике, интенсивной терапии и реанимации, а также для лечения синдрома апноэ во время сна. Обеспечивает 4 основных режима спонтанной вентиляции легких с поддерживающим давлением (в том числе CPAP). Позволяет мониторировать и регистрировать давление в дыхательных путях, дыхательный объем и величину утечки.

REMstar Choice - портативная система для создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP). Применяется для лечения вентиляционных расстройств дыхания. Самый удобный и эффективный способ лечения нарушений дыхания во время сна, в том числе обструктивной и смешанной форм апноэ. Имеет наилучшие характеристики и обеспечивает наибольший комфорт для пациента: носовые маски со всеми приспособлениями, дистанционное управление уровня давления и времени достижения его исходной величины, возможность использования простого но высокоэффективного увлажнителя, тихая работа, широкий диапазон поддерживаемого давления (от 2.5 до 20 см H₂O), стабильный уровень установленного давления в дыхательных путях даже при возникновении утечки. Применяется у взрослых и детей в клинических и домашних условиях.

число госпитализаций. Помимо угрозы супер- и перекрестной инфекции, колонизации синегнойными палочками (*P.aeruginosa*, *P.sepacia* и др.), госпитализация наносит ребенку и его семье общеизвестный материальный и моральный ущерб. Поэтому в ряде стран Запады созданы специальные бригады, осуществляющие внутривенное введение антибиотиков и других необходимых медикаментов на дому [23]. Обычно проводится 2-недельный курс антисинегнойными препаратами регулярно каждые 2—3 месяца, независимо от наличия или отсутствия обострения МВ.

Наиболее эффективными при МВ с высевом стафилококка в настоящее время являются полусинтетические пенициллины (ампициллин, оксациллин, ампиокс), цефалоспорины (цефамизин, клафоран, лонгачеф, цефтазидим — фортум); при обнаружении *P.aeruginosa* — пенициллины 3—4-го поколения (азлоциллин, мезлоциллин, пипрацил); цефалоспорины (фортум, цефобид); аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, бруламицин, шизомицин, нипоцин, амикацин); хинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин). Амбулаторное лечение больных МВ облегчилось с появлением антибиотиков хинолонового ряда в виде таблетированных форм для приема внутрь [18,23]. Наш небольшой собственный опыт (23 больных в возрасте от 6—18 лет) применения ципрофлоксацина (ципробай) в виде курсов в течение двух недель в домашних условиях с контролем в дневном стационаре убеждает в целесообразности подобной формы терапии, его исключительной эффективности (экономический и психологический эффекты, исключение супер- и перекрестной инфекций). Дозы перечисленных выше препаратов мы даем максимальные. Иногда прибегаем к комбинациям антибиотиков и методов их введения (внутривенный, внутримышечный, внутрь, в ингаляциях). Проведенные американскими учеными исследования по токсическому влиянию аминогликозидов, в частности гентамицина, при ингаляционном пути введения показали возможность увеличения суточной дозы в десятки раз. При этом допускается однократное ее введение утром или вечером. Ингаляциям антибиотиков сейчас вновь уделяется большое внимание не только со стороны врачей и ученых, но и родителей, имеющих большой опыт в нашей стране. Учитывая повышенный риск перекрестной инфекции и особенно инфицирования *P.aeruginosa*, в США и странах Западной Европы практикуют госпитализации больных, высевающих *P.aeruginosa*, отдельно от больных без нее. Это, по данным проф. Н.Хойби (Дания), снизило частоту высева *P.aeruginosa* в последние годы в Дании в 4—5 раз [21].

Существенному пересмотру подвергнута в последнее время и строгость диеты для больных МВ в плане ограничения потребления жира. В настоящее время не только не рекомендуют ограничивать жиры, а наоборот повышают их содержание, в основном за счет жиров растительного происхождения. Последние богаты ненасыщенными жирными кислотами. При этом совершенно необходимо значительно повысить дозы заместительных ферментов поджелудочной железы

(панкреатин и его аналоги). Желательно применение современных микросферических форм ферментов типа “Креон”, “Панкреаза”, “Пролипаза”, “Панзитрат”, “Зимаза” и др. Особенностью этих форм ферментов, производимых ведущими фирмами США (*Me Neil-Pharm*) и ФРГ (*Kali-Chemie*) является то, что последние в виде гранул размером 1,4 мм заключены в кислотоустойчивую оболочку и покрыты капсулой, растворяющейся в двенадцатиперстной кишке. Эффективность этих форм в 4—5 раз превышает общеизвестные (типа панкреатин, панкурмен, трифермент, панзинорм и т.д.). Наш опыт применения микросферических форм ферментов (“Креон”, “Панзитрат”, “Зимаза”) у 45 больных доказал не только их высокую эффективность, но и необходимость собственного производства либо закупки этих препаратов [9].

Суточная доза ферментов, подбираемых индивидуально, распределяется по числу приемов пищи, а также зависит от ее характера и объема. Лучше принимать пищу чаще (4—5 раз) и малыми порциями. Иногда допускается дополнительное ночное кормление даже детям старшего возраста. В условиях отсутствия микросферических форм ферментов и недостаточной эффективности средних и особенно высоких (более 10 г в сутки) доз обычных ферментов необходимо назначать препараты, снижающие кислотность желудочного сока (циметидин, ранитидин, бикарбонат натрия). Необходимо помнить о повышенной потребности больных МВ в поваренной соли — от 1 до 5 г дополнительно, в связи с повышенной потерей электролитов с потом. При развитии осложнений (легочно-сердечный синдром, цирроз печени) диета требует соответствующей коррекции.

В последние 5 лет мы с успехом стали применять глюкокортикоиды, которые оказывают наибольший эффект у детей раннего возраста с клиникой выраженной бронхиальной обструкции [20]. В настоящее время пролонгированные (до 4 лет) альтернирующие курсы преднизолона получают около 50 больных в возрасте от 3 месяцев до 12 лет. В результате больные этой группы реже болеют ОРВИ и дают обострения хронического бронхолегочного процесса, лучше физически развиваются, имеют более высокие показатели функции внешнего дыхания. Исследования продолжаются и требуют тщательного анализа прежде чем можно будет рекомендовать гормонотерапию в широкую медицинскую практику. Однако уже теперь можно сказать, что среднесуточные дозы преднизолона не должны превышать 0,4—0,5 мг/кг массы, при этом вся доза принимается однократно утром, через день [21].

Реабилитация 110 больных с разными формами и степенью тяжести в возрасте от 2 до 16 лет в условиях специализированного санатория “Хаджибей” (г.Одесса), исследования проводились совместно с кафедрой педиатрии Одесского мединститута — зав. кафедрой проф. Б.Я.Резник) показала рациональность направления в подобные санатории больных с легким течением (50—60 баллов по шкале Швахмана—Брасфильда) или среднетяжелым (41—55 баллов).

При диспансерном наблюдении целесообразно проводить периодическую оценку состояния больного, эффективности амбулаторного лечения, для чего достаточны рутинные методы обследования и сведения, сообщаемые родителями о характере кашля, количестве отделяемой мокроты и ее характере, динамике веса и роста, аппетите, двигательной активности больного, частоте и характере стула. Вопрос о периодичности визитов к участковому педиатру поликлиники и специалисту МВ центра решается индивидуально, но рекомендуется посещение не реже 1 раза в 3 месяца, при этом необходимо проводить минимум исследований: антропометрия, анализ мокроты на флору и ее чувствительность к антибиотикам, ФВД и газы крови, анализ крови и мочи, копрограмма. Биохимические исследования, ЭхоКГ и эхографию печени, желчного пузыря, иммунологические тесты следует проводить по показаниям, обычно не чаще 1 раза в год.

Перед семьей больного МВ встает ряд медико-социальных вопросов. Мы считаем правильным и проводим внеочередную госпитализацию больного при обострении, как правило с матерью (в исключительных случаях с отцом), которая не только ухаживает за больным, но и активно участвует в лечебном процессе: ингаляции антибиотиков, муко- и бронхолитиков, дача заместительных ферментов в адекватных дозах, подбираемых лечащим врачом, ЛФК, физические нагрузки, лечебный массаж, позиционный дренаж с вибро- или клопфмассажем грудной клетки и др.

Особую проблему представляет развитие личности больного, процесс социализации которого часто затруднен из-за большей опасности инфицирования, особенно ОРВИ, в детских коллективах. Проведенные нами исследования и данные литературы свидетельствуют, что у больных МВ нарушена гуморальная система местного иммунитета (снижение сывороточного IgA), снижены противовирусный иммунитет, интерферонообразование, а также количество макрофагов и их функция ("спящие" макрофаги), понижена фагоцитарная функция лейкоцитов, особенно их микробцидное действие [2,6,10]. Поэтому помещение детей, больных МВ, в дошкольные детские учреждения не показано. Большая часть этих больных успешно посещают школу, поэтому врач, курирующий ее, должен быть четко ориентирован в отношении сути болезни, чтобы осуществить адекватное наблюдение за больным с целью выработки оптимального режима посещения школы с предоставлением, обычно, дополнительного выходного в середине недели, сокращением учебного дня и отдельных уроков. Больные МВ освобождаются от сдачи экзаменов, а при тяжелом состоянии подлежат обучению на дому. У части больных в коллективах может развиваться чувство неполноценности из-за кашля, иногда с обильной, гнойной, дурно пахнущей мокротой, из-за невозможности участвовать наравне со сверстниками в играх, соревнованиях и т.д. С другой стороны, дети, лишенные общения со сверстниками, нередко становятся раздражительными, недовольными, асоциальными и даже антисоциальными. Поэтому в ряде стран Запада созданы клубы для

больных МВ и их родителей, в Англии выпускается специальный журнал "CF News", патроном которого является принцесса Александра. Опыт работы этих клубов оценивается исключительно высоко. Больного МВ и родителей необходимо подбадривать, укреплять веру в себя, приобщать к коллективу сверстников, умело (иногда с привлечением психолога) направляя энергию больного на те виды физической и умственной деятельности, выполняя которые он не будет себя чувствовать неполноценным. Можно надеяться, что функционирующие в нашей стране фонды: Детский фонд, Фонд милосердия, Фонд инвалидов, Культурная инициатива и др. будут на высоте в осуществлении прекрасных лозунгов, провозглашенных ими, в частности в ряде телемарафонов. Опыт ряда стран убеждает в возможности и необходимости этой работы. Современная диагностика, адекватная терапия и медико-социальная реабилитация на всех этапах диспансерного наблюдения больных МВ ведут к постоянному увеличению средней продолжительности их жизни, которая, как сказано выше, в экономически развитых странах равняется 31 году, а в России — около 14 лет. Это ставит перед больным и его семьей вопрос о профориентации. Выбор профессии следует решать совместно с лечащим врачом, социальным работником с участием психолога. Являясь относительно новой проблемой для нашей страны, МВ тем не менее нашел отражение в медико-социальном законодательстве (приказы минздрава о льготном предоставлении жилплощади, об инвалидности больных МВ, об их бесплатном лечении в амбулаторных условиях). В настоящее время создается система центров МВ в России, организована ассоциация родителей, больных МВ взрослых и врачей. Однако предстоит еще многое сделать, чтобы поднять уровень медико-социальной помощи этим больным и их семьям до уровня индустриально развитых стран мира.

Открытие гена муковисцидоза воодушевило ученых США, Канады, Англии на поиски методов генной терапии МВ. Получены первые результаты в условиях лабораторий с использованием адено- и ретровирусов, в которые вводится "нормальный CFTR". Есть сведения (персональные сообщения К. Olek, 03.92 г. и D. Kaznelson, 06.92 г.) о планируемом клиническом опыте на 2 добровольцах, больных МВ, по генной коррекции указанным методом. Наряду с генетическими методами успешно испытываются в условиях клиники некоторые перспективные лекарственные средства: рекомбинантный α_1 -антитрипсин как протектор эндо- и экзогенной эластазы, амилорид и рекомбинантная человеческая ДНА-за с целью быстрого и эффективного разжижения мокроты. Наконец, в ряде стран (Англия, Франция, Канада, Австралия и др.) успешно осуществляются в настоящее время трансплантации сердца и легких у больных МВ в стадии декомпенсации, а также печени (Франция, Израиль) при циррозе в стадии декомпенсации. Хотя большая часть оперированных больных погибла, некоторые живут более 5 лет, успешно учатся в колледжах, работают и ведут удовлетворительный образ жизни.

Анализ легочно-дыхательной системы – это важный инструмент обеспечения здоровья человека.



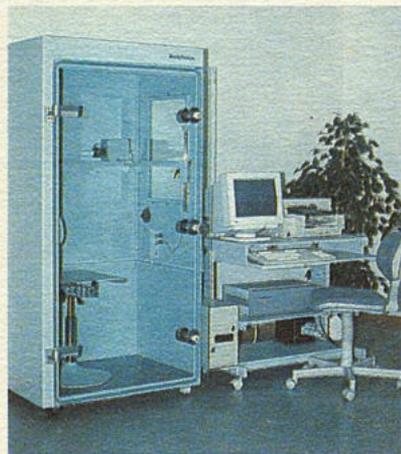
Загрязнение воздуха и другие вредные нарушения экологии по всему миру являются основными причинами возрастающего числа легочных заболеваний. Ранний диагноз не только помогает избежать длительного лечения, но и приводит к значительному облегчению состояния здоровья пациента.

Наши сложные системы, работающие на микропроцессорном управлении, специально предназначены для осуществления высокоэффективной и результативной диагностики



"КУСТО ВИТ Р" – это компактная пульмоно-аналитическая система, предназначенная для СПИРОМЕТРИИ и ОСЦИЛЛЯТОРНОГО ЗАМЕРА СОПРОТИВЛЕНИЯ. Она также позволяет проводить ВНУТРИБРОНХИАЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ.

"ДжиИ-ПРОВОДЖЕТ Р" – это идеальная система для ИНГАЛЯЦИОННО-ПРОВОКАЦИОННЫХ тестов с четырьмя индивидуально программируемыми сериями провокационных тестов. Система имеет возможность расширять свои параметры до 30 тест-серий с использованием простой карточки памяти.



"ДжиИ-БОДИСКОП Р" – это устройство для замеров объема выдыхательного и вдыхательного потока, СПИРОМЕТРИИ, ЗАМЕРА СОПРОТИВЛЕНИЯ и других показателей. Система также имеет возможность подключения для определения диффузии CO_2 .

Для определения ДИФФУЗИИ CO_2 , ФОЕ, ДЫХАТЕЛЬНОГО ОБЪЕМА, ОБЩЕЙ ЕМКОСТИ ЛЕГКИХ только у нас Вы сможете приобрести систему "ДжиИ-АЛЬВЕОСКОП Р". Для СПИРОЭРГОМЕТРИИ мы рекомендуем "ЭРГОСКОП Р".

Несмотря на свою сложность и высокотехнологичность, все системы надежны и просты в обслуживании. Все эти системы производят фирмы "Кусто Мед" и "Гансхорн Электроникс" в Германии.



Для получения подробной информации обращайтесь в Московское представительство "ДМТ Доктор Данко Медичинтехник" по телефону или факсу: 095 954-88-26.

Несмотря на очевидные успехи, в решении проблемы МВ в России остается много вопросов, еще требующих своего разрешения: необходимо завершить создание 6 региональных центров: обеспечить Московский, С-Петербургский и региональные центры жизненно необходимыми медикаментами, диагностическим и реабилитационным оборудованием; совершенствовать и расширять ДНК-диагностику среди вновь выявляемых семей и осуществлять антенатальную диагностику в перспективных семьях; провести региональные исследования по частоте муковисцидоза методом IRT среди новорожденных с последующим контролем потовым тестом, а при необходимости и ДНК-исследованием; продлить льготы, которые имеют дети, больные МВ, на все возрасты и добиваться расширения льгот данному контингенту больных.

Только успешное решение вышеуказанных неотложных задач позволит нашей стране быть в ряду тех, которые поставили целью решить проблему МВ к 2000 году.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонов Р.Г., Ширяева И.С., Капранов Н.И. // *Вопр. охр. мат.*— 1972.— № 3.— С.56—58.
2. Бадриашвили Н.Р., Квачадзе И.М., Капранов Н.И. // *Там же.*— 1987.— № 2.— С.25—26.
3. Капранов Н.И. // *Вестн. АМН СССР.*— 1985.— № 6.— С.49—55.
4. Капранов Н.И. Течение и исход муковисцидоза у детей при современных методах лечения и реабилитации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1987.
5. Капранов Н.И., Симонова О.И., Примбетов К. // *Педиатрия.*— 1989.— № 7.— С.65—70.
6. Михайлова З.М., Михеева Г.А., Добровольская Р.А. // *Иммунология.*— 1983.— № 4.— С.71—76.
7. Рачинский С.В., Резник Б.Я., Капранов Н.И. // *Вопр. курортол.*— 1988.— № 3.— С.58—59.
8. Симонова О.И. Дифференцированные лечебно-реабилитационные комплексы у детей, больных хронической пневмонией и муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1989.
9. Смирнова Е.Ю., Белоусов Ю.Б., Капранов Н.И. // *Всероссийский съезд педиатров и акушеров-гинекологов, 1-й: Тезисы докладов.*— Челябинск, 1992.— С.294.
10. Турина И.Е., Михеева Г.А. // *Вопр. охр. мат.*— 1986.— № 9.— С.31—33.
11. Хан М.А., Капранов Н.И. // *Научно-практическая конф. "Санаторно-курортное лечение детей больных хроническими бронхо-легочными заболеваниями": Тезисы докладов.*— Хабаровск, 1988.— С.54.
12. Ширяева И.С., Капранов Н.И. // *Вопр. охр. мат.*— 1987.— № 2.— С.25—26.
13. Boat T., Welsh M., Beandef A. *Cysticfibrosis.*— New York, 1989.
14. *Cystic Fibrosis* // *Am. J. Hum. Genet.*— 1990.— Vol.47.— P.354—359.
15. Cristal R.G. // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92.— Suppl.A.— P.44—52.
16. Hoiby N. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1982.— Suppl.301.— P.33—54.
17. Hoiby N., Koch C. // *Thorax.*— 1990.— Vol.45.— P.881—884.
18. Hoiby N., Pedersen S., Doring G. *Pseudomonas aeruginosa infection.*— Basel: Karger, 1989.
19. Kapranov N.I. // *International Symposium on Pediatric Pulmonologist: Abstracts.*— Warszawa, 1987.— P.6.
20. Kapranov N.I., Moin D.M. // *European Working Group on Cystic Fibrosis. Annual International Meeting, 18-th: Abstracts.*— Dublin, 1992.— № 415.
21. Kapranov N.I. // *Joint WHO / ICFMA Meeting on the Control of Cystic Fibrosis: Abstracts.*— Washington, 1992.— № 291.
22. Pedersen S., Hoiby N., Espersen F. // *Antibiot. Chemother.*— 1991.— Vol.44.— P.3—11.
23. Soper D. // *UK Adult Cystic Fibrosis Association Conference.*— Edinburgh, 1989.— P.8—10.

Поступила 23.04.93.