

А.Г.Чучалин, Л.М.Воронина, Л.А.Кронина, М.В.Самсонова

МУКОВИСЦИДОЗ У ВЗРОСЛЫХ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Муковисцидоз (МВ) — тяжелое наследственное заболевание аутосомно-рецессивного типа, вызываемое мутацией гена, расположенного на длинном плече 7-й хромосомы в области q 31—q 32, проявляющееся системным поражением экзокринных желез и требующее лечения в течение всей жизни больного [2,11,13,26,32,44,68].

Впервые клинически МВ был описан в 1936 г. G.Fanconi et al. как врожденное заболевание поджелудочной железы в сочетании с бронхоэктазами [44]. Морфологическое описание МВ было сделано D.Andersen в 1938 г., которая впервые ввела понятие “кистозный фиброз поджелудочной железы” [17]. В 1945 г. S.Farber, указывая на системный характер поражения экзокринных желез при данной нозологической форме, обозначил ее как муковисцидоз [44]. Высокая (до 80%) смертность детей, больных МВ, выдвинула задачу ранней диагностики и лечения данного заболевания. В 1953 г. было доказано, что для больных МВ характерна чрезмерная потеря электролитов с потом, что затем стало использоваться для диагностики заболевания. Диагностическим критерием МВ в настоящее время является определение повышенной концентрации ионов натрия и хлора в потовой жидкости свыше 70 ммоль/л [13,49]. Дальнейшее изучение этого феномена выявило нарушение транспорта ионов хлора в потовых протоках, а также дисбаланс электролитного состава слюнных и бронхиальных желез [25]. Эти исследования были дополнены поисками диагностических критериев, позволяющих выявить заболевание в пренатальном периоде [10]. Прогностическим признаком появления ребенка, страдающего МВ, стало повышение протеазной активности амниотической жидкости [24]. Начиная с 1978 г., начался интенсивный поиск мутантного гена, который завершился в 1989 г. его идентификацией, что позволило подтвердить наследственный характер МВ [5]. В настоящее время выявлено более 300 мутаций гена МВ. Наиболее часто выявляются $\Delta F508$, G542X, G551D, R553X, W1282X, W1303K. Самой распространенной, мажорной мутацией гена МВ является делеция трех нуклеотидов, кодирующих аминокислоту — фенил-

аланин в 508-й позиции от N-конца белковой молекулы [32,48]. Мутация $\Delta F508$ встречается у 70—80% больных МВ, проживающих в странах северной Европы, и с меньшей частотой (48—63%) у лиц в южных регионах [71]. Выделяют “мягкие” и “жесткие” мутации. К “мягким” относят R117H, R334W, R347P, A445E, R574H, к “жестким” — $\Delta F508$, дельта 1507, O493X, G542X, R553X, W1282X и другие [12]. Частота заболевания МВ в настоящее время колеблется от 1:1800 (Франция) до 1:17 000 (США), среди негров составляя в среднем 1:2500 [2,8,68]. В Европейской части России в настоящее время частота заболеваемости МВ составляет 1:2000 — 1:5000 [9,13]. Под медицинским наблюдением находятся 1 600 больных МВ, из них взрослых — около 80. Генетическое исследование, проведенное у 182 больных МВ в возрасте от 2 месяцев до 18 лет, выявило делецию гена $\Delta F508$ в 34% в гомозиготном состоянии, в 48% — в гетерозиготном состоянии или у компаундов. В 18% наблюдений выявлялись две не известные в настоящее время мутации [12].

Как правило, патогенез МВ трактуют исходя из дефекта гена МВ, который кодирует белок, участвующий в регуляции транспорта ионов хлора через апикальную мембрану эпителиальных клеток и приводящего к почти полному отсутствию секреции хлоридов эпителием экзокринных желез [25]. Ген МВ экспрессируется в основном в клетках эпителия. Наиболее высокие уровни транскрибируемой с гена МВ РНК были найдены в поджелудочной, слюнных и потовых железах, а также в кишечнике и репродуктивных органах [26]. Изучение клеточной локализации самого белкового продукта трансмембранного регулятора МВ (ТРМВ) с помощью моноклональных гипериммунных сывороток и моноклональных антител к ТРМВ показало практически полное отсутствие его в клетках респираторного эпителия. Носителем белка в органах дыхания являются железы подслизистого слоя, продуцирующие характерный для МВ вязкий секрет [24,56]. Реакция фосфорилирования была исследована методом электрофореза в двухмерном геле постмикросомальных супернатантных фракций 32 P-меченых клеток. В

настоящее время предложены две гипотезы, объясняющие каким образом делеция F508 белка ТРМВ приводит к нарушению регуляции транспорта ионов. Учитывая тот факт, что ТРМВ должен быть фосфорилирован прежде, чем он сможет вызвать увеличение проницаемости для ионов хлора, мутации ТРМВ могут нарушать способность белка подвергаться фосфорилированию или оказывать отрицательное влияние на функцию всего фосфорилированного белка [31]. Отмечаемое при МВ резкое увеличение скорости абсорбции ионов натрия также влияет на физические свойства бронхиального секрета, повышая его вязкость [25]. Электрофизиологические исследования нативного бронхиального эпителия и культуры клеток выявили наличие регулируемых нейрогуморальными механизмами хлоридных каналов у больных МВ, которые, однако, не обладают способностью к активации β -адреномиметиками, хотя ацетилхолининдуцируемая секреция у этих пациентов нормальна. Такой дефект не связан также и с цАМФ, поскольку, в отличие от нормы, выделенная вследствие фосфорилирования белков-мишеней каталитическая субъединица цАМФ зависимой протеиназы в синергии с АТФ не приводит к открытию хлорных каналов, хотя содержание цАМФ в клетках больных МВ остается нормальным [31]. Показано, что при МВ, как и в норме, к открытию хлорных каналов может привести деполяризация клеточных мембран, клеточная перфузия или введение кальция-ионофора A23187 [32]. Другие исследования в этой области выявили стимуляцию ионного транспорта эпителиальными клетками респираторного тракта путем активации цАМФ и кальцийзависимых путей [56]. Хотя роль межклеточного цАМФ и ионов кальция в регуляции ионного транспорта недостаточно известна, некоторые исследования подтверждают тот факт, что он зависит от цАМФ и кальцийзависимой протеин-фосфорилазной реакции. В совокупности эти исследования позволяют предположить, что хлорные каналы при МВ тонически ингибированы и, следовательно, необходимо искать другие регуляторные механизмы воздействия на них. Выявлен также второй возможный патофизиологический дефект при МВ, заключающийся в усиленном образовании сульфатов из различных гликоконъюгатов, включая муциноподобные молекулы, протеогликаны, а также гликоконъюгаты, расположенные на поверхности клеток. Этот механизм может включать в себя нарушение ионного транспорта, приводящее к увеличению размеров сульфатных пор на эпителиальных клетках, и снижение сульфатной активности, обуславливающее нарушение регуляторных процессов. Повышенное образование сульфатов может приводить к повышению молекулярной массы гликоконъюгатов с повышенным содержанием сульфатов и, как следствие, усилению вязкости бронхиального секрета. Кроме того, повышение кислотных свойств гликоконъюгатов, расположенных на поверхности клеток, может нарушать клеточные соединения [51]. Выявленные биохимические изменения являются одной из закономерных патофизиологических основ нарушения мукоцилиарного клиренса и стабильности клеточных

соединений при МВ и обуславливают бактериальную колонизацию с последующим развитием хронического прогрессирующего инфекционного процесса в легких [14,20,21,28]. К сожалению, мы очень мало знаем о том, какие факторы приводят к привлечению и колонизации у больных МВ наиболее часто встречающихся при данной патологии бактерий, а именно *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*, но эта особая подверженность органов дыхания к этим микроорганизмам подтверждена [14,60]. В экспериментах "in vitro" показано, что матрикс, окружающий бактерии, взаимодействует с моноклональными антителами к слизи, в связи с чем увеличенное образование слизистого секрета при МВ может играть решающую роль при колонизации *Ps.aeruginosa* на ресничках респираторного эпителия [28,51]. Большинство авторов считают, что у больных МВ покрывающий эпителий вязкий секрет при уже произошедшей колонизации сохраняет микроколонию и может способствовать адгезии микроорганизмов и препятствовать фагоцитозу [19]. Персистенция в легких *Ps.aeruginosa* происходит, как правило, при наличии иммунного дефекта, однако клинические исследования показали, что первичного системного иммунодефицита у больных МВ нет [20]. Возможно, определяющую роль в порочном цикле хронического воспаления при МВ играют местные факторы, предотвращающие искоренение инфекции и включающие, кроме биохимических дефектов бронхиального секрета, продукты жизнедеятельности микроорганизмов. Среди этих продуктов бактерий, секретируемых, в частности, *Ps.aeruginosa*, известен ряд протеолитических ферментов, таких как потенциальный эндотоксин А. Это высокомолекулярное вещество вызывает иммунный ответ и, в результате, нейтрализуется. Напротив, низкомолекулярные вещества (феназин-пигменты, пиоцикнин) не обнаруживаются макроорганизмом и способны ингибировать активацию лимфоцитов и снижать скорость биения ресничек цилиндрического эпителия. Ингибция Т-лимфоцитов ведет за собой снижение продукции лимфолейкинов, таких как интерферон, который необходим для стимуляции альвеолярных макрофагов и может быть причиной их "полного покоя" при МВ [20,29]. В результате создаются благоприятные условия для персистенции бактерий и выработки ими хемоаттрактантов, привлекающих нейтрофилы. Кроме того, поврежденные эпителиальные клетки могут являться рецепторами для бактериальной адгезии, которая играет ведущую роль в хронизации воспаления в легких [39,61]. По мере прогрессирования заболевания доля нейтрофилов в бронхоальвеолярном пространстве нарастает. Происходит активный фагоцитоз нейтрофилами *Ps.aeruginosa*, который, однако, не является завершенным [29]. Известно, что нейтрофилы имеют гранулы, содержащие протеинкиназы, в том числе эластазы и катепсины. Ингибиторы физиологических протеинкиназ, таких как α_1 -антитрипсин, могут быть инактивированы энзимами *Ps.aeruginosa* до того, как бактерия будет нейтра-

лизована [60]. Исследования R.B.Fick et al. доказали, что нейтрофильная эластаза расщепляет Fc-фрагмент IgG, являющегося анти-*Ps.aeruginosa* Ab фактором в легких, лишая его тем самым эффективной функции. Этот фермент способен препятствовать комплемент-зависимому опсонифагоцитозу и уничтожению синегнойной палочки нейтрофильными лейкоцитами [40]. Показано также, что анти-*Ps.aeruginosa* Ab фактор у больных МВ не является опсономом и даже ингибирует нейтрофильный фагоцитоз "in vitro" [58]. У большинства больных МВ высокий уровень IgG определяет ухудшение прогноза заболевания [1]. K.C.Meyer et al. выявили прямую корреляционную зависимость между активностью нейтрофильной эластазы, выделенной из бронхиального секрета, и степенью бронхиальной обструкции [53]. Таким образом, продуцируемые нейтрофилами вещества могут привести к нарушению локального иммунного ответа и способны непосредственно повреждать легочную паренхиму. Кроме того, нейтрофилы могут приводить к дальнейшему ухудшению состояния местной защиты легких путем выработки потенциального хемоаттрактанта LTB₄, приводящего к усугублению порочного цикла [29].

Принято выделять несколько клинических форм МВ: бронхолегочную, встречающуюся в 15—20% наблюдений; смешанную легочно-кишечную, встречающуюся в 65—75% наблюдений и кишечную, встречающуюся в 5% наблюдений. Комбинированная легочно-кишечная форма протекает обычно тяжелее, чем преимущественно легочная или кишечная формы. По степени тяжести выделяют легкое, среднее и тяжелое течение заболевания [1,3]. Взрослые больные МВ имеют дефицит массы тела, небольшой или нормальный рост; у большинства пациентов имеется деформация пальцев по типу "барабанных палочек" и ногтей по типу "часовых стекол". Средняя продолжительность жизни больных МВ в настоящее время составляет 23 года. Описаны единичные случаи наблюдения больных МВ в возрасте 40 и 50 лет [5]. Определенные успехи в терапии этого заболевания выявили тенденцию к улучшению прогноза и качества жизни больных МВ [6,33,36,59]. У взрослых больных бронхолегочной и смешанной формой МВ в клинической картине доминирует патология органов дыхания: хронический гнойный или гнойно-обструктивный бронхит, вторичные бронхоэктазы, эмфизема легких, диффузный пневмосклероз, высокая степень легочной недостаточности [2,14,15,57,69]. Больных беспокоит кашель пароксизмального характера с трудноотделяемой гнойной или слизисто-гнойной вязкой мокротой. Одышка возникает при незначительной физической нагрузке. Парциальное давление кислорода значительно снижено. Прогрессирующее снижение этого показателя является плохим прогностическим признаком, как кровохарканье и легочное кровотечение. Возможен спонтанный пневмоторакс [63]. При исследовании ФВД определяют грубые нарушения по обструктивному и рестриктивному типам. У 15—20% больных муковисцидозом выявляется обструкция носовых

ходов вследствие наличия полипов. Часто определяются хронические гнойные процессы: пансинуситы, отиты, периодонтиты, кариес зубов [22,23]. Клинические проявления МВ со стороны желудочно-кишечного тракта определяются гипосекрецией пищеварительных ферментов. Имеет место стеаторея: частый обильный жирный неоформленный стул с неприятным запахом. Часто выявляется гепато- и спленомегалия, полипозы кишечника и выпадение прямой кишки. Описаны случаи билиарного и портального цирроза печени. При асимптоматическом течении заболевания у единичных больных нет проявлений ферментной недостаточности. Наряду с экзокринными нарушениями часто страдает и эндокринная функция поджелудочной железы, что проявляется развитием у некоторых больных сахарного диабета [55]. Со стороны урогенитального тракта у взрослых больных МВ описаны случаи мочекаменной болезни. У женщин часто возникают эндокринные нарушения по типу дисменореи и аменореи, у мужчин выявляется азооспермия. Почти во всех наблюдениях МВ отмечается наличие деформаций позвоночника по типу кифоза и сколиоза [62]. Постоянный прием антибактериальных и других препаратов больными МВ приводит к развитию сенсibilизации как к лекарственным формам, так и к бытовым аллергенам, проявлением которых являются частые кожные высыпания.

Рентгенологические изменения в легких взрослых больных МВ неспецифичны и определяются характером вторичного воспалительного процесса. Часто встречаются усиление и деформация легочного рисунка, причем легочный рисунок бывает тяжистым при преобладании перибронхиальных изменений, сетчатым — при вовлечении в процесс периацинарных и перилобулярных элементов соединительной ткани. Корни легких расширены, отмечаются низкое стояние и недостаточная подвижность диафрагмы, уплощение ее купола. Часто выявляются бронхо- и бронхиолоэктазы, локализующиеся как в нижних, так и в верхних долях обоих легких [42]. С широким внедрением в клиническую практику диагностической и лечебной бронхоскопии с проведением бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) появились исследования, посвященные изучению состояния бронхов у больных МВ [3,16,18,66]. Как правило, выявляются воспалительные изменения различной интенсивности: от ограниченного катарального до диффузного гнойного эндобронхита. Очень характерным признаком хронического бронхита при МВ является наличие слизистогнойных или гнойных пробок, расположенных в устьях расширенных бронхов. Бронхиальный секрет очень вязкий, часто располагается в виде циркулярных полос на стенках трахеи и бронхов. Отмечается повышенная кровоточивость слизистой оболочки. Больше число исследований касается методики проведения БАЛ у больных МВ. Т.Е.Гембицкая и соавт. проводили диагностическую бронхоскопию параллельно с выполнением БАЛ [4]. L.M.Taussing et al. отмечали положительную роль БАЛ в лечении МВ, рекомендуя ее больным старше 17 лет. Авторы предлагают оригинальную методику БАЛ: жидкость БАЛ забирается после введения

эндобронхиально минимального объема (до 40 мл) 4—10% раствора ацетилцистеина [66]. R.M.Millis et al. сочетали диагностическую и лечебную бронхоскопию, вводя эндобронхиально антибактериальные и муколитические препараты [54]. R.P.Altman et al. через 40 минут после проведенного БАЛ рекомендуют проведение постурального дренажа. Авторами отмечался положительный эффект процедуры, заключающийся в освобождении трахеобронхиального дерева от густого вязкого секрета [16]. Исследование клеток бронхоальвеолярного пространства проводится главным образом на материале мокроты. Показано, что в мокроте больных МВ преобладают полиморфноядерные лейкоциты [54]. Ферментохимическое исследование мокроты выявило дисбаланс между гранулоцитарными протеазами [53]. Наряду с глубокими разработками в области генетического и биохимического исследования МВ, имеются лишь единичные работы, посвященные изучению цитологического состава и микробиологического профиля бронхиальных и бронхоальвеолярных смывов, в которых показано, что цитологические изменения в бронхоальвеолярном пространстве у больных МВ соответствуют высокой степени цитологической активности хронического неспецифического воспалительного процесса и характеризуются низкой жизнеспособностью клеток, повышенным цитозом, высоким содержанием нейтрофилов и клеток бронхиального эпителия при резком снижении доли альвеолярных макрофагов. При цитобактериоскопическом исследовании выявлялось значительное количество полиморфной микрофлоры, располагающейся в виде свободных колоний, внутри эпителиальных клеток и фагоцитов [3].

Наибольшие морфологические изменения у больных МВ выявляются в легких. Анатомически структура легких у новорожденных больных МВ не изменена, однако по мере прогрессирования хронического воспалительного процесса развиваются грубые фиброзные изменения, стеноз дистальных бронхов и формирование бронхоэктазов [27]. Описаны морфологические изменения легких по стадиям хронического воспалительного процесса в легких. В начальной стадии заболевания крупные и средние бронхи содержат слизисто-гнойный секрет. Эпителий, в котором нарушено соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток в сторону гиперплазии последних, располагается на утолщенной за счет отека мембране [52]. Слизистая оболочка и подслизистый слой бронхов гиперваскуляризованы, диффузно и очагово инфильтрированы лимфогистиоцитарными элементами. Слизистые железы подслизистого слоя резко гипертрофированы. В развернутой стадии заболевания слизисто-гнойный секрет образует слепки бронхов, тесно связанные со слизистой оболочкой, что особенно выражено на уровне мембранозных бронхов, полностью обтурированных. Перибронхиально определяются выраженные воспалительные муфты. Участки гранулирующего бронхита чередуются с участками склеротического. Выражена атрофия мышечных волокон. Легочная паренхима эмфизематозно изменена. В терминальной стадии заболевания параллельно нарастают гнойные и атрофические

процессы: бронхи, особенно дистальные, представляют собой полости с истонченными стенками, заполненные гнойным содержимым. В легочной паренхиме определяется большое количество микроабсцессов и кист, зоны воспаления окружены остатками мышечно-эластического каркаса и ангиоматозными структурами [18,42]. M.Dovey et al. с помощью трансмиссионной электронной микроскопии исследовали аутопсийные легкие 7 взрослых, умерших от МВ. Были выявлены только неспецифические изменения цилиарного аппарата, гиперплазия бокаловидных клеток, увеличение абсолютного числа нейроэндокринных клеток, отмечалась выраженная десквамация респираторного эпителия [38]. Морфометрическое электронномикроскопическое исследование назальных полипов у взрослых пациентов с МВ выявило повышенное количество тучных клеток, клеток эндотелия, лимфоцитов и плазмочитов. Характерной для МВ оказалась дегрануляция тучных клеток, которая отмечалась в 30%, увеличенным оказалось и число мелких гранул, вакуолей и липидных тел [41]. Выраженность патологических изменений в поджелудочной железе бывает различной и заключается в сочетании атрофии железистого эпителия и разрастания соединительной и жировой ткани, что приводит к гипосекреции пищеварительных ферментов [67]. Аналогичные изменения выявляются в слюнных железах [28]. Van-Haren E.H. et al. при проведении ультразвукового и функционального исследования поджелудочной железы у восьми взрослых пациентов выявили снижение экзокринной и эндокринной функций, сопровождающееся уменьшением размеров и эхоплотности поджелудочной железы. Часто отмечалась жировая дистрофия печени и миокарда у взрослых больных МВ [67]. C.Ciofu et al. при проведении клинко-анатомического исследования больных с МВ отмечали в 10% наблюдений специфичные для МВ изменения печени (билиарный цирроз и закупорка печеночных протоков). Авторы считают наличие жировой или гидропической дистрофии печени при проведении гистологического исследования биоптатов печени у детей первых трех лет жизни крайне неблагоприятным для течения МВ [30].

Лечение больных МВ является комплексным и включает патогенетическую этиотропную терапию. Такое лечение предполагает вмешательство на биохимическом уровне (генная терапия), муколитическую, антимикробную терапию, позволяющую бороться с бактериальным воспалительным процессом в легких, иммуномодулирующую, гормональную, диету- и физиотерапию, лечебную физкультуру. Оно должно проводиться на протяжении всей жизни больного [34,35,37,64,65,69].

Диетотерапия включает получение больными богатой белком легкоусвояемой калорийной пищи с ограничением жира. Для улучшения пищеварения показаны высокие дозы ферментов поджелудочной железы [10,63]. Пища должна приниматься 4—6 раз в день небольшими порциями. При повышенной желудочной секреции, встречающейся довольно часто у больных МВ, показан прием препаратов типа циметидина [10]. Для улучшения обменных процессов в

рацион включаются поливитаминные препараты. Фактически у всех больных отмечается хроническая легочная инфекция, очень часты острые респираторные вирусные инфекции. В детском возрасте больных МВ необходимо иммунизировать против коклюша и кори. Взрослым пациентам показана противогриппозная вакцинация, особенно во время эпидемий. За рубежом была изготовлена и прошла испытание у больных МВ вакцина против *Pseudomonas aeruginosa*, которая, однако, не дала положительных результатов [65]. При инфекционных осложнениях, вызванных золотистым стафилококком, проводят терапию адекватными дозами флулосациллина и эритромицина, при выделении у больных гемофильной палочки хорошие результаты дают амоксициллин, тетрациклин, цефалоспорины, котримоксазол или эритромицин. У некоторых больных эффективен хлорамфеникол; адекватна комбинация амоксициллина в сочетании с клавулановой кислотой вследствие выраженного ингибирующего эффекта на бета-лактамазы, присутствующие в значительных количествах в бронхиальном секрете. При тяжелом бактериальном воспалении, вызванном синегнойной палочкой, рекомендуется внутривенное введение аминогликозидов в сочетании с карбенициллином, тикарциллином, азлоциллином или цефтазидимом при постоянном мониторинговании уровня антибиотиков в крови, который должен составлять 8—10 мг/мл через 16 минут после введения [47,65]. Через 10—14 дней после парентерального введения антибиотиков применяются ингаляционно посредством ультразвукового ингалятора [45,46]. С целью улучшения мукоцилиарного клиренса и облегчения отхождения мокроты применяются ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия, 4% раствора гидрокарбоната натрия, ацетилцистеина, бисольвона, мукомиста и хемотрипсина. Обязательно применение бронходилатирующих и муколитических таблетированных препаратов. Хорошие результаты получены при ингаляционном применении амилорида, АТФ уридинтрифосфата и рекомбината человеческой дезоксирибонуклеазы [34,37]. Многими исследователями изучалась роль применения кортикостероидов у больных МВ, однако не получено положительных результатов при комбинации их с антибиотиками. В этой связи назначение глюкокортикоидов рекомендовано лишь больным с наличием аллергического бронхопульмонального аспергиллеза в дозе 20—30 мг в сутки в пересчете на преднизолон в течение трех недель [69]. Физиотерапия и лечебная физкультура являются важнейшим элементом обучающих программ. Постуральный дренаж выполняется 2—4 раза в день и заключается в энергичном похлопывании сложенной "лодочкой" рукой по грудной клетке больного с последующим наклоном туловища вниз, за счет чего происходит интенсивное отхождение мокроты, скапливающейся в нижних отделах легких. В условиях стационара больным рекомендуется массаж мышц грудной клетки. Взрослые больные обучаются технике форсированного выдоха с периодами релаксации и контролируемого дыхания. Важную роль играют выдох через сомкнутые губы и

дыхание "животом" [44]. Электро- и теплотерапевтические процедуры назначаются в период клинической ремиссии воспалительного процесса в легких. Большой интерес в последнее время в лечении МВ вызывает спелеотерапия. Основным лечебным фактором галопалаты является сухой аэрозоль хлорида натрия, образующийся в результате диффузии с соляных стен палаты. Остальные факторы галопалаты — температурно-влажностный режим, гипобактериальная и безаллергенная воздушная среда, насыщенная аэроионами, повышенное содержание углекислого газа — увеличивают санирующий эффект [3,7].

Легочные осложнения, встречающиеся у больных МВ довольно часто, лечатся традиционно. При развитии легочного сердца больным назначается оксигенотерапия, диуретики в сочетании с препаратами калия, сердечные гликозиды. При неэффективности гемостатической терапии кровохарканья, встречающегося у 60% взрослых больных МВ, выполняется перевязка бронхиальной артерии. Спонтанный пневмоторакс лечится консервативно. При повторных пневмотораксах или неэффективности консервативной терапии выполняется плеврэктомиа [63]. Хирургическое лечение, заключающееся в трансплантации комплекса "легкие—сердце", назначается больным МВ в терминальной стадии заболевания. Выживаемость больных после операции в течение одного года составляет 67%, в течение двух лет — 56% [43,50].

Новым и перспективным методом лечения МВ является генная терапия [34]. Первый клинический протокол генной терапии был утвержден в августе 1990 г. Комитетом по надзору за работой с рекомбинантными ДНК Национальных Институтов здоровья США, а в сентябре 1990 г. начата его апробация. Методика лечения заключается в введении в клетки пациента нормальных генов с помощью векторов молекулярно-биологических конструкций, искусственно созданных в лабораториях на основе вирусов, из нуклеиновых кислот которых удалены или модифицированы гены, определяющие их патогенность и вставлены дополнительные гены, придающие этой конструкции нужные свойства. Векторы сохраняют способность "породившего" их вируса проникать в клеточное ядро, а в случае ретровирусных векторов еще и синтезировать свой генетический материал в хромосомы [11].

Таким образом, улучшение диагностики и лечения МВ, по мнению различных авторов, безусловно вызывает оптимизм. Однако лечение при МВ длительно и составляет всю жизнь больного, поэтому его обязательным компонентом должна быть санитарно-просветительская работа, заключающаяся в разработке обучающих программ, специального инструктажа и помощи в психологической и социальной адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинова Т.В. Взаимосвязь мутации дельта F 508 с особенностями иммунореактивности у больных муковисцидозом // Пульмонология. — 1993. — № 2. — С.56—61.
2. Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р.Палеева. — М.: Медицина, 1990. — С.201—210.

3. Воронина Л.М., Черняев А.Л. и др. Цитологическая и цитобактериоскопическая характеристика бронхиальных смывов при спелеотерапии // Пульмонология.— 1994.— Приложение.— С.166.
4. Гембицкая Т.Е. Особенности муковисцидоза у взрослых // Сов. мед.— 1984.— № 4.— С.107—110.
5. Гембицкая Т.Е., Баранов В.С. Информация о работе IV североамериканской конференции по муковисцидозу // Пульмонология.— 1993.— № 2.— С.52—55.
6. Гембицкая Т.В. и др. Организация помощи больным муковисцидозом и результаты длительного диспансерного наблюдения // Там же.— С.56—61.
7. Горбенко П.П., Дубинская А.В., Осинкин Ф.Г., Страшнова О.В. Галотерапия в профилактике и лечении заболеваний органов дыхания: Метод. рекомендации.— Л., 1990.— С.1—13.
8. Капранов Н.И. и др. Современные достижения и актуальные вопросы в проблеме муковисцидоза // Вестн. Рос. АМН.— 1992.— № 4.— С.34—39.
9. Рачинский С.В., Капранов Н.И. Муковисцидоз у детей / клиника, диагностика, лечение, вопросы медико-социальной адаптации / — М., 1985.— С.1—24.
10. Рачинский С.В., Капранов Н.И., Торчинский М.Ю. Новое в изучении муковисцидоза // Вопр. охр. мат.— 1989.— № 11.— С.3—9.
11. Самильчук Е.И. Генная терапия наследственных заболеваний — реальность и перспективы // Пульмонология.— 1993.— № 1.— С.6—9.
12. Хафизова З.А. Клинические особенности муковисцидоза в зависимости от генотипа: Дис. ... канд.мед.наук.— М., 1992.— С.1—154.
13. Чучалин А.Г., Самильчук Е.И. Муковисцидоз — состояние проблемы // Тер. арх.— 1993.— № 3.— С.3—9.
14. Aitken M.J. The role of mycobacterial infections in cystic fibrosis pulmonary disease // Pediatr. Pulmonol.— 1991.— № 6.— P.160—162.
15. Allart G.L., Phelan P.D. Cystic Fibrosis: Survival to Adult Life. Ability to live with disability // Med. J. Aust.— 1980.— Vol.1.— P.600—602.
16. Altman R.P., Kulczycki L.L., Randolph J.G., Clenathan J.E. Bronchoscopy Bronchial Lavage (BBL) in Children with Cystic Fibrosis // J. Pediatr. Surg.— 1973.— Vol.8, № 5.— P.809—814.
17. Andersen D.H. Cystic Fibrosis of the Pancreas and its Relation to Celiac Disease // Am. J. Dis. Child.— 1938.— Vol.56.— P.344—399.
18. Andersen H.A., Fontana R.S. Transbronchoscopic Lung Biopsy for Diffuse Pulmonary Diseases: Technique and Results in 450 Cases // Chest.— 1972.— Vol.62.— P.125—128.
19. Baltimore R.S., Christie C.D., Smith G.J. Immunohistopathologic localization of Pseudomonas aeruginosa in lung from patients with cystic fibrosis. Implications for the pathogenesis of progressive lung deterioration // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.140, № 6.— P.1650—1661.
20. Bedard M. et al. Release of IL-8, IL-6 and colonystimulating factors by upper airway epithelial cells: implication for cystic fibrosis // Am. J. Respir. Cells Microbiol.— 1993.— Vol.9, № 4.— P.455—462.
21. Berger M. Infection, Immunity and Inflammation in the lung in cystic fibrosis // Pediatr. Pulmonol.— 1988.— Suppl.2.— P.71—73.
22. Berman G.M., Colman B.H. Nasal aspects of cystic fibrosis in children // J. Laryng. Otol.— 1977.— Vol.91, № 2.— P.133—139.
23. Blancharsh C. Dental aspects of patients with cystic fibrosis: a preliminary clinical study // J. Am. Dent. Ass.— 1977.— Vol.95, № 1.— P.106—110.
24. Boat F.T., Welsh J.M., Beaudet L.A. Cystic Fibrosis // The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6-th Ed.— New York, 1989.— P.2649—2679.
25. Boucher R.C. Pathogenesis of Cystic Fibrosis in NaCl and Volume (Water) Absorbing Epithelia // Pediatr. Pulmonol.— 1991.— № 6.— P.125.
26. Brown J. Cystic Fibrosis // Med. J. Aust.— 1992.— Vol.1, № 2.— P.67—70.
27. Bruce M.C., Roncz L. et al. Biochemical and Pathologic Evidence for Proteolytic Destruction of Lung Connective Tissue in Cystic Fibrosis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.132, № 3.— P.529—535.
28. Carney C., Ramphal R. et al. Altered carbohydrate composition of salivary mucins from patients with cystic fibrosis and the adhesion of Pseudomonas aeruginosa // Am. J. Respir. Cell Molec. Biol.— 1993.— Vol.9, № 3.— P.323—335.
29. Church J., Keens T. et al. Normal neutrophil and monocyte chemotaxis in patients with cystic fibrosis // J. Pediatr.— 1979.— Vol.95.— P.272—274.
30. Ciofu C., Popescu-Miclosanu S. et al. Clinical and histopathologic polymorphism in cystic fibrosis // Rev. Pediatr. Obstet. Gynecol. Pediatr.— 1989.— Vol.38, № 1.— P.61—74.
31. Cohn J.A. et al. Protein Phosphorylation Responses in Normal and Cystic Fibrosis Epithelial Cell lines // Am. J. Respir. Cell Molec. Biol.— 1993.— Vol.9, № 4.— P.401—404.
32. Collins F.S. Cystic Fibrosis: Molecular Biology and Therapeutic Implications // Science.— 1992.— Vol.256.— P.774—779.
33. Cowen L., Mok J. et al. Psychologic Adjustment of the family with a member who has Cystic Fibrosis // Pediatrics.— 1986.— Vol.74, № 5.— P.745—753.
34. Crystal R.G. New Frontiers in Therapy // Pediatr. Pulmonol.— 1991.— N. 6.— P.64—65.
35. Cystic Fibrosis: Manual of Diagnosis and Management / Ed. M.C. Goodchild, J.A. Dodge. 2-nd Ed.— London, 1992.— P.27—46.
36. Davis P.B. Cystic Fibrosis in Adults // Cystic Fibrosis / Ed. L.M. Taussing.— New York, 1984.— P.408—433.
37. Davis P.B., di-Sant Agnese P.A. Diagnosis and Treatment of Cystic Fibrosis. An Update // Chest.— 1984.— Vol.85, № 6.— P.802—809.
38. Dovey M., Wissemann C.L. et al. Ultrastructural morphology of the lung in cystic fibrosis // J. Submicrosc. Cytol. Pathol.— 1989.— Vol.21, № 3.— P.521—534.
39. Efthimion J., Hodson M. et al. Importance of Viruses and Legionella pneumonia in respiratory exacerbations of young adults with cystic fibrosis // Thorax.— 1984.— Vol.39, № 2.— P.150—154.
40. Fick R.B., Stillwell P.C. Controversies in the management of pulmonary disease due to cystic fibrosis // Chest.— 1989.— Vol.95, № 6.— P.1319—1327.
41. Hendersson W.R., Chi E.Y. Degranulation of cystic fibrosis nasal polyp mast cells // J. Pathol.— 1992.— Vol.166, № 4.— P.395—404.
42. Hodson M.E. Bronchiectasis and Cystic Fibrosis // Br. Med. J.— 1978.— Vol.1.— P.971—973.
43. Hodson M.E. Lung transplantation for cystic fibrosis // Cystic Fibrosis, Basic and Clinical Research / Ed. N. Nojly, S.S. Pedersen.— Amsterdam, 1992.— P.185—192.
44. Hodson M.E. Cystic Fibrosis // Postgrad. Med. J.— 1984.— Vol.60.— P.225—233.
45. Hodson M.E., Madden B.P. et al. Non invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients — a potential bridge to transplantation // Eur. Respir. J.— 1991.— Vol.4.— P.524—527.
46. Hodson M.E., Penketh A.R.L., Batten J.C. Aerosol Carbennicillin and Gentamicin treatment of Pseudomonas infection in patients with cystic fibrosis // Lancet.— 1981.— Vol.2, № 8253.— P.1137—1139.
47. Hodson M.E., Roberts C.M. et al. Oral ciprofloxacin compared with conventional intravenous treatment for Pseudomonas aeruginosa infection in adults with Cystic Fibrosis // Lancet.— 1987.— Vol.1, № 8526.— P.235—237.
48. Howie A.D., Sack B.H.R. Cystic Fibrosis in adolescents and young adults // Scot. Med. J.— 1979.— Vol.24, № 3.— P.193—198.
49. Hunt B., Geddes D. Newly diagnosed cystic fibrosis in middle and later life // Thorax.— 1985.— Vol.40, № 1.— P.23—26.
50. Khaghani A., Madden B. et al. Heart-Lung Transplantation for Cystic Fibrosis // Pediatr. Pulmonol.— 1991.— № 6.— P.128—129.
51. Knowles M.R., Stutts M.J. et al. Abnormal Ion Permeation Through Cystic Fibrosis Respiratory Epithelium // Science.— 1983.— Vol.221, № 9.— P.1067—1070.
52. Lethem M.I., Dowell M.L. et al. Nucleotide regulation of goblet cells in human airway epithelial explants: normal exocytosis in cystic fibrosis // Am. J. Respir. Cell Microbiol.— 1993.— Vol.9, № 3.— P.315—322.
53. Meyer K.C., Zimmerman J. Neutrophil mediators, Pseudomonas and pulmonary dysfunction in cystic fibrosis // J. Lab. Clin. Med.— 1993.— Vol.121, N. 5.— P.654—661.

54. *Millis R.M., Young R.C., Kulczycki L.L.* Validation of Therapeutic Bronchoscopic Bronchial Washing in Cystic Fibrosis // *Chest.*— 1977.— Vol.71.— P.508—513.
55. *Park R.W., Grand R.J.* Gastrointestinal manifestations of Cystic Fibrosis: A review // *Gastroenterology.*— 1981.— Vol.81, № 6.— P.1143—1161.
56. *Pederson S.* Model system sweat glands. Aspect of the calcium mediated biological response in cultered sweat duct glands // *Cystic Fibrosis, Basic and Clinical Research.*— Amsterdam, 1992.— P.35—48.
57. *Penketh A.R.L., Wise A. et al.* Cystic Fibrosis in adolescents and adults // *Thorax.*— 1987.— Vol.42.— P.526—532.
58. *Pennington J., Wolff S., Puziss M.* Summary of a workshop on infections in patients with cystic fibrosis // *J. Infect. Dis.*— 1979.— Vol.140.— P.252—256.
59. *Perobelli S.* The physiological situation of independently living cystic fibrosis adults // *Cystic Fibrosis, Basic and Clinical Research.*— Amsterdam, 1992.— P.526—532.
60. *Plotkowsky M.C., Bajolet-Laudinat O., Puchelle E.* Cellular and molecular mechanisms of bacterial adhesion to respiratory mucosa // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6, № 6.— P.903—916.
61. *Plotkowsky M.C., Chevillard M. et al.* Epithelial respiratory cells from cystic fibrosis patients do not possess specific *Pseudomonas aeruginosa* adhesive properties // *J. Med. Microbiol.*— 1992.— Vol.36, № 2.— P.104—111.
62. *Rose J., Gamble J.G., Lewiston N.* Back pain and spinal deformity in cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.*— 1991.— № 6.— P.111—112.
63. *Seddon D.J., Hodson M.E.* Surgical management of pneumothorax in cystic fibrosis // *Thorax.*— 1988.— Vol.43.— P.739—740.
64. *Stead R.J., Skypale G. et al.* Enteric coated microspheres of pancreatin in the treatment of cystic fibrosis: comparison with a standard enteric coated preparations // *Ibid.*— 1987.— Vol.42, № 7.— P.533—537.
65. *Suter S.* Lung inflammation and antiinflammatory treatment // *Cystic Fibrosis, Basic and Clinical Research.*— Amsterdam, 1992.— P.177—184.
66. *Taussing L.M., Landau L.G., Marcs M.G.* Bronchial Lavage // *Cystic Fibrosis* / Ed. L.M. Taussing.— New York, 1984.— P.149—150.
67. *Van-Haren E.H., Hoptman W.P. et al.* Pancreatic morphology and function in adult patients with cystic fibrosis // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1992.— Vol.27, № 8.— P.695—698.
68. *Welsh M.J.* Search for basic defect // *Pediatr. Pulmonol.*— 1988.— Suppl.2.— P.21—22.
69. *Wewers M.* Pathogenesis of emphysema. Assesment of basic science concepts through clinical investigation // *Chest.*— 1989.— Vol.95, № 1.— P.190—195.
70. *Willmott R.W.* Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. Diagnosis and Treatment // *Pediatr. Pulmonol.*— 1991.— № 6.— P.162—163.
71. *Wood R.E.* Factors Affecting Survival of Populations // *Cystic Fibrosis* / Ed. L.M. Taussing.— New York, 1984.— P.438—445.

Поступила 29.04.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.37-003.4-053.1-06:616.9-085

Л.А.Желенина, Т.Е.Гембицкая

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ (обзор литературы)

ВНИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

Муковисцидоз — универсальная экзокринопатия, характеризующаяся хронической обструкцией и инфекцией дыхательных путей, нарушением процессов пищеварения и его последствиями. Муковисцидоз относится к угрожающим жизни генетическим заболеваниям. Его прогноз в первую очередь зависит от тяжести поражения органов дыхания, в патогенезе которых огромную роль играют инфекции, вызванные золотистым стафилококком и синегнойной палочкой. Наряду с этими бактериями, в мокроте больных часто обнаруживаются гемофильная палочка, пневмококк, грибы рода Кандида и аспергиллы. Крайне редко наблюдается монобактериальный инфекционный процесс. Как правило, вирусные инфекции предшествуют или сопровождают бактериальное поражение.

Наиболее тяжелое течение заболевания и пессимистический прогноз связаны с появлением у больных синегнойной инфекции [15,24,44]. В течение первых 6 месяцев от появления в мокроте больных синегнойной палочки не удается обнаружить специфические антитела в крови, что указывает на отсутствие хронического синегнойного процесса в легких, а свидетельствует о колонизации бронхиального дерева этими бактериями.

При появлении и нарастании титра противосинегнойных антител процесс приобретает хроническое течение. Наиболее неблагоприятно протекает хроническая синегнойная инфекция, обусловленная мукоидными штаммами этих бактерий. Алгинат — экзомукополисахарид, выделяемый этими бактериями, является важнейшим фактором вирулентности. Микроколонии синегнойной палочки, покрытые алгинатом, практически не доступны действию антибиотиков, что значительно затрудняет терапию и обуславливает неблагоприятный прогноз заболевания при появлении мукоидных штаммов этих бактерий [12].

В большинстве случаев синегнойная инфекция не является первичной при муковисцидозе, часто ей предшествуют вирусные инфекции, особенно грипп. В эксперименте было показано, что адгезия синегнойной палочки происходит легче, если эпителий предварительно был поражен вирусом гриппа [36]. Выявлена также связь между сезонным пиком вирусных инфекций и частотой появления синегнойной палочки в мокроте больных муковисцидозом. Но не только вирусные инфекции могут предшествовать колонизации бронхиального дерева синегнойной палочкой. В опытах