

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* adgesive 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

in vitro было показано, что *Staph. aureus* обладает повышенным тропизмом к эпителиальным клеткам больных муковисцидозом [6,39].

Кроме того, не исключено, что частое использование антибиотиков в лечении обострений бронхолегочного процесса при муковисцидозе приводит к элиминации нормальной микрофлоры ротоглотки, что в свою очередь открывает путь для колонизации бронхиального дерева *Pseudomonas* [16, 44].

В развитии хронической синегнойной инфекции важнейшую роль играет возможность инфицирования пациента *Pseudomonas* от другого больного или от предметов окружающей среды [13,17,29,30,47]. Это побудило работников ряда центров лечения муковисцидоза в Европе и США разработать систему раздельной госпитализации больных, имеющих синегнойную инфекцию, и без нее, а также разобщение этих больных на амбулаторных приемах [5,16,18].

Жизненно важной задачей в лечении муковисцидоза является предупреждение развития синегнойной инфекции, для чего необходимо проведение активного лечения инфекционных процессов в легких, обусловленных микроорганизмами—предшественниками: *H.influesae*, *Str.pneumoniae*, *Staph.aureus* [13].

Так как больные муковисцидозом значительно различаются по тяжести заболевания, виду и числу микроорганизмов в секрете дыхательных путей, объему легочных процессов, то и курсы проводимой антибактериальной терапии варьируют от прерывистых, с использованием одного антибиотика в течение двух недель, до продолжительных (несколько месяцев), с введением одного или более химиопрепаратов. Дозы антибиотиков в 2—3 раза превышают рекомендуемые возрастные дозировки, так как у больных муковисцидозом, по сравнению с другими лицами, повышены метаболизм и скорость выведения антибактериальных препаратов. Кроме того, у них трудно достичь эффективного уровня противомикробной концентрации препарата в бронхиальном секрете.

При первом выделении из мокроты у больных гемофильной палочки или золотистого стафилококка назначают двухнедельный курс антибактериальной терапии [32]. При повторном обнаружении этих микробов важно выяснить их серотип, определить уровень специфических антител в крови, позволяющих диагностировать возможность хронизации инфекционного процесса, обусловленного этими бактериями, что требует принципиально другой схемы антибактериальной терапии. В таких случаях лечение должно проводиться двумя антибиотиками с учетом чувствительности выделенной флоры в течение 4—12 недель. Причем терапию необходимо продолжать и после стихания клинической симптоматики. Если в течение 5—7 дней нет отчетливого терапевтического эффекта, необходимо пересмотреть назначенную схему лечения.

Длительная антибактериальная терапия может проводиться как в домашних, так и в стационарных условиях [32].

Появление в мокроте больного муковисцидозом синегнойной палочки значительно осложняет терапию

Т а б л и ц а

Результаты сочетанного лечения муковисцидоза по [32]

Частота выявления синегнойной палочки	Колистин	Ципрофлоксацин	Длительность, недели
1-е выделение	1 млн. 2 раза в день	25—50 мг/кг	3
2-е выделение	2 млн. 3 раза в день	25—50 мг/кг	3
Более 3 раз в течение 6 месяцев	2 млн. 3 раза в день	25—50 мг/кг	12

и ее шансы на успех. Наиболее вероятна элиминация *Pseudomonas* у больных в течение первого, после обнаружения микроба, курса противосинегнойной терапии [21]. Рано начатое лечение сдерживает развитие хронической синегнойной инфекции. Предпочтительно проводить такое лечение на дому. Однако противосинегнойные антибиотики в большинстве своем вводятся парентерально, что требует госпитализации больных. При первом обнаружении *Pseudomonas* принципы лечения не отличаются от схемы терапии, используемой при лечении гемофильной или стафилококковой инфекций у больных муковисцидозом, но с самого начала пациенты начинают получать комбинацию двух противосинегнойных препаратов. Известно, что многочисленные представители *Pseudomonas* способны вырабатывать устойчивость к большинству антибиотиков, использование же комбинированной терапии препятствует развитию резистентности микроорганизмов.

Лечение хронической синегнойной инфекции, особенно при появлении алгинатпродуцирующих штаммов, вызывает наибольшие трудности. В этих случаях схема лечения состоит из 3—4 последовательных курсов внутривенной комбинированной химиотерапии в течение года. Продолжительность курсов зависит от тяжести клинических проявлений и составляет от 2 недель до 3 месяцев. При лечении хронической синегнойной инфекции с успехом используются аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, сизомицин и др.), β-лактамы, производные пенициллина (карбенициллин, пиперациллин, азлоциллин и др.), цефалоспорины (фортум, цефазолин, клафоран и др.) и, особенно, препараты хинолоновой группы (ципрофлоксацин, ципробай, офлоксацин, пефлоксацин и др.).

Ципрофлоксацин может быть альтернативным видом терапии хронической синегнойной инфекции, так как высоко эффективен при приеме внутрь и может назначаться длительными курсами в домашних условиях [37]. Доза препарата 25—50 мг/кг в сутки. При обнаружении у больных мультирезистентных штаммов синегнойной палочки терапия должна строиться на основе использования комбинации двух—трех антибиотиков из перечисленных групп.

В последние годы, наряду с внутривенным, оральным использованием антибиотиков, после некоторого периода забвения все чаще назначают препараты в виде ингаляций. Использование ингаляций пенициллина

при лечении муковисцидоза началось еще в сороковых годах [11]. В дальнейшем применяли неомицин, гентамицин, карбенициллин и колистин в виде аэрозолей. Ингаляционный путь введения антибиотиков позволяет добиться высокой концентрации препаратов непосредственно в очаге воспаления [22]. Предварительная ингаляция β_2 -адреномиметиков увеличивает эффективность аэрозольной антибактериальной терапии. Необходимо отметить, что увеличение дозы препарата при ингаляции не приводит к нарастанию его токсичности. Ингаляционная терапия может быть длительной и проводиться на дому [11, 32].

Сочетание ингаляционной терапии колистином с приемами внутрь ципрофлоксацина позволило в два раза снизить частоту появления хронической синегнойной инфекции в Датском центре лечения муковисцидоза (таблица).

Антибиотики способны снижать патогенность *Pseudomonas*. Известно, что при рано начатом лечении аминогликозидами, β -лактамами и хинолонами [8,23] снижаются способность микроба к адгезии, а также продукция токсинов [9] и, соответственно, уровень повреждения тканей [10].

Мукоидные штаммы синегнойной палочки занимают особое место в течении инфекционного процесса в легких при муковисцидозе [12]. В исследованиях, проведенных *in vitro*, показано, что высокие дозы тобрамицина способны вызывать снижение продукции алгината [12], однако *in vivo* это не всегда подтверждается. Биосинтез алгината — очень сложный процесс, который регулируется различными участками бактериальной хромосомы, и в настоящее время является предметом интенсивных исследований [24]. Такие факторы, как дегидратация, изменение осмотического давления, влияют на экспрессию гена и “включают” синтез алгината [24]. Возможно, генная терапия на уровне бактериального генома будет препятствовать появлению мукоидных штаммов у больных муковисцидозом. Кроме того, алгинат может быть разрушен кислыми радикалами, освобождающимися из нейтрофильных гранулоцитов [21], аскорбиновой кислотой [41], а также специфическими ферментами “алгиназами”, которые часто выделяются другими микроорганизмами [7]. Хотя эти наблюдения имеют большой научный интерес, их практическое применение еще требует разработки.

Привлекательный и часто эффективный путь профилактики инфекции — вакцинация. Больные муковисцидозом адекватно отвечают на проведение рутинной вакцинации [26]. Вакцинация против микробов—предшественников: *H.influenzae*, *Str.pneumoniae*, *Staph.aureus*, вирусов может быть одним из путей профилактики развития синегнойной инфекции. Однако наибольшее внимание заслуживает возможность применения противосинегнойной вакцины. Известно, что больные муковисцидозом способны вырабатывать как местные, так и системные антитела почти против всех антигенов синегнойной палочки [31]. Однако даже раннее появление антител не обеспечивает эффективного клиренса микроба. Предшествующие по-

пытки использования липополисахаридной поливалентной вакцины не имели должного успеха, а в ряде случаев даже ухудшали прогноз заболевания [20,33]. Возможность использования вакцины, состоящей из алгината, экзополисахарида А, тщательно изучается в настоящее время [4]. В экспериментальных работах было показано, что эта вакцина вызвала повышение уровня опсопинов, которые защищали животных от колонизации синегнойной палочкой [34]. Необходимо отметить, что вакцинация на фоне имеющейся хронической синегнойной инфекции, особенно при появлении гипериммунного ответа организма, противопоказана, так как может вызвать повреждение легочной ткани иммунными комплексами, что было показано в эксперименте [46].

Немаловажное значение, наряду с бактериальной флорой, принадлежит плесневым грибам — аспергиллам. Выделение аспергилл часто происходит из мокроты больных, имеющих хроническую синегнойную инфекцию, особенно при аэрозольном использовании антибиотиков. Существует гипотеза о тропизме аспергилл к *Pseudomonas*, но в то же время и аспергиллез способствует быстрейшему присоединению синегнойной палочки [3,28]. Только выделение из мокроты аспергилл не всегда свидетельствует об их роли в этиологии инфекционного процесса. Для доказательства их значимости в генезе воспаления при муковисцидозе необходимо определить диагностические титры специфических антител. При доказанной бронхопульмональной форме аспергиллеза приходится применять амфотерицин В [28,40], низорал и другие противогрибковые препараты.

Роль атипичных микобактерий при муковисцидозе до конца не выяснена. Не установлено, являются ли эти микроорганизмы этиологически значимыми. Но несомненно, что появление атипичных микобактерий способно вызывать активизацию инфекционного процесса в легких, особенно у взрослых больных, у которых, по данным отдельных авторов, частота их выделения равна 20—30% [1].

Современная информация об инфекционном процессе при муковисцидозе добавляет новые терапевтические подходы к его купированию. К новым разработкам принадлежит идея, направленная на снижение воспалительной реакции в поврежденных тканях легких. В практику лечения муковисцидоза вошли нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, пироксикам) [42]. Отмечена их эффективность при инфекционном процессе, влияние на уменьшение распространения легочного поражения [32,42]. Однако, несмотря на это, их широкое использование требует проведения дополнительных исследований [32]. Обнаружено также, что активный муколитик — ацетилцистеин также обладает противовоспалительным действием [43].

Мощными препаратами, способными купировать воспаление, являются глюкокортикоиды, в том числе и селективные (в высоких дозах). Изучению их эффективности при муковисцидозе посвящены многочисленные исследования [25,38]. Однако их широкое использование ограничено из-за выраженного побочного эффекта [38].

Лечение инфекционного процесса при муковисцидозе является до настоящего времени одной из наиболее актуальных проблем пульмонологии. Современные представления о механизмах формирования хронического инфекционного процесса значительно расширили возможности лечения и позволили выработать принципиальную схему антибактериальной и иной противовоспалительной терапии, позволяющей снизить частоту синегнойной инфекции, улучшить прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alfaham M., Goodchild M.C. et al. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1990.— № 198, Suppl.5.— P.242.
2. Asoufi B.A., Shedon C.D., Hodson M.E. // *Ibid.*— № 204, Suppl.5.— P.244.
3. Brueton M.J., Ormerod L.P., Shah K.J. // *Arch. Dis. Child.*— 1980.— Vol.55.— P.348—353.
4. Crys S.J., Fürer E., Que J.U. // *Infect. Immun.*— 1991.— Vol.59.— P.45—50.
5. Daviol T. // *Cystic Fibrosis News.*— 1989.— Vol.4.— P.89.
6. di Sant'Agnese P.A., Andersen D.H. // *Am. J. Dis. Child.*— 1946.— Vol.72.— P.17—61.
7. Gacesa P. // *FEBS Letters.*— 1987.— Vol.212.— P.199—202.
8. Geers T.A., Baker N.R. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1987.— Vol.19.— P.561—568.
9. Grimwood K., To M., Rabin H.R., Woods D.E. // *Ibid.*— 1989.— Vol.33.— P.41—47.
10. Grimwood K., To M., Rabin H.R., Woods D.E. // *Ibid.*— Vol.34.— P.937—942.
11. Hodson M.E. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1991.— Suppl.6.— P.76.
12. Hoiby N. // *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. C.*— 1977.— Suppl.262.— P.1—96.
13. Hoiby N., Rosendal K. // *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B.*— 1980.— Vol.88.— P.125—131.
14. Hoiby N., Döring G., Schiøtz P.O. // *Annu. Rev. Microbiol.*— 1986.— Vol.40.— P.29—53.
15. Hoiby N., Pedersen S.S. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1989.— Vol.78.— P.395—404.
16. Hoiby N. // *Gemeinschaftstagung der Arbeitsgruppe zur Bekämpfung der Mukoviszidose.*— Neubrandenburg, 1989.— S.362—365.
17. Hoiby N., Valerius N.H., Koch Ch. // *Lancet.*— 1991.— Vol.338.— P.725—727.
18. International Cystic Fibrosis Association: News Letter.— 1989.— Vol.245, № 20.— P.1073—1080.
19. Lam J., Chan R., Lam K., Costerton J.W. // *Infect. Immun.*— 1980.— Vol.28.— P.546—556.
20. Langford D.T., Hiller J. // *Arch. Dis. Child.*— 1984.— Vol.59.— P.1131—1134.
21. Learn D.B., Brestel E.P., Seetharama S. // *Infect. Immun.*— 1987.— Vol.55.— P.1813—1818.
22. Littlewood J.M., Miller M.G., Chonein A.T. // *Lancet.*— 1985.— Vol.2.— P.865.
23. Marty N., Lapchine L., Dournes J.L. // *Drugs. Exp. Clin. Res.*— 1988.— Vol.14.— P.635—643.
24. May T.B., Shinabarger D., Maharaj R. et al. // *Clin. Microbiol. Rev.*— 1991.— Vol.4.— P.191—206.
25. Mc Key R.M., Mavunda K., Toraya N. // *European Cystic Fibrosis Conference, 17-th.*— Copenhagen, 1991.— P.84.
26. Moss R.B. *Textbook of Cystic Fibrosis.*— Boston: John Wright, 1983.— P.109—151.
27. Moller N.E., Hoiby N. // *Scand. J. Infect. Dis.*— 1981.— Vol.24, Suppl.— P.87—91.
28. Nikolaizik W.H., Brueton M.J., Warner J.O. // *Pediatr. Allergy Immunol.*— 1991.— Vol.2.— P.83—86.
29. Pedersen S.S., Koch Ch., Hoiby N. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1986.— Vol.17.— P.505—516.
30. Pedersen S.S., Jensen T., Hoiby N., Koch Ch. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1987.— Vol.76.— P.955—961.
31. Pedersen S.S., Hoiby N., Shand G.H., Pressler T. // *Antibiot. Chemother.*— 1989.— Vol.42.— P.130—153.
32. Pedersen S.S. // *Prevention Early Treatment of Pseudomonas Aeruginosa Infection.*— Copenhagen: Righospitalet, 1992.— P.12.
33. Pennington J.E., Reynolds H.J., Wood R.E. // *Am. J. Med.*— 1975.— Vol.58.— P.639—631.
34. Pier G.B., Small G.J., Warren H.B. // *Science.*— 1990.— Vol.249.— P.537—540.
35. Plotkowski M.C., Beck G., Tournier J.M. // *J. Med. Microbiol.*— 1989.— Vol.30.— P.285—293.
36. Ramphal R., Small P.M., Shands J.W.Jr. // *Infect. Immun.*— 1980.— Vol.27.— P.614—619.
37. Rubio T. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1990.— № 216, Suppl.5.— P.247.
38. Schiøtz P.O., Jorgensen M., Winge E. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1983.— Vol.75.— P.283—287.
39. Schwob U., Frank F. // *European Cystic Fibrosis Conference, 17-th.*— Copenhagen, 1991.— P.75.
40. Simmonds E.J., Littlewood J.M., Evans E.G. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1990.— Suppl.5.— P.249.
41. Smidsrod A., Haug A., Larsen B. // *Acta Chem. Scand.*— 1963.— Vol.17.— P.2628—2637.
42. Sordelli D.O., Macri C.N., Maillie A.J. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1990.— Suppl.5.— P.247—248.
43. Stafonger G., Koch Ch. // *Eur. Respir. J.*— 1989.— Vol.2.— P.234—237.
44. Szaff M., Hoiby N., Flensburg E.W. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1983.— Vol.72.— P.651—657.
45. Valerius N.H., Koch Ch., Hoiby N. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1990.— Suppl.5.— P.248.
46. Wood D.E., Bryan L.E. // *J. Infect. Dis.*— 1985.— Vol.151.— P.581—588.
47. Zimakoff J., Hoiby N., Rosendal K. // *J. Hosp. Infect.*— 1983.— Vol.4.— P.31—40.

Поступила 16.12.92.