

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

3'2001



3
1752509

Беродуал®

БЕРОДУАЛ® дозированный ингалятор

БЕРОДУАЛ® дозированный ингалятор — высокоэффективная, безопасная, уникальная комбинация β_2 -агониста (фенотерол) и антихолинергического препарата (ипратропиум бромид)

- ▶ Препарат первого выбора при сочетании астмы и ХОБЛ
- ▶ Первый выбор при астме у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями ССС
- ▶ При недостаточной эффективности монотерапии антихолинергических препаратов или бета-агонистов
- ▶ Препарат первого выбора при бронхообструктивном синдроме у детей старше 1 года
- ▶ Второй шаг после Беротека® при лечении астмы
- ▶ Второй шаг после Атровента® при лечении ХОБЛ

Дозированный аэрозоль во флаконах по 15 мл (300 доз)

1 доза содержит ипратропиум бромид 0,02 мг, фенотерола гидробромид 0,05 мг

Регистрационное свидетельство
П № 012123/01.2000 от 19.07.2000

Представительство австрийской фирмы "Беринг-Ингельхайм"
117049, Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр. 1
Тел.: +7 095 788 61 40, факс: +7 095 788 61 41
E-Mail: info@mos.boehringer-ingenheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3'2001

Научно-практический журнал

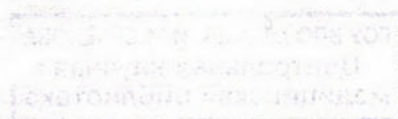
Выходит 4 раза в год

Основан в 1990 г.

К 10-летию
Российского центра муковисцидоза

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин — главный редактор,
Н.А.Дидковский — зам. главного редактора,
Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,
О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, Р.А.Григорьянц, И.С.Гущин,
И.Г.Даниляк, М.Н.Зубков, В.В.Игнатов, М.М.Илькович, С.Ю.Каганов,
Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, А.А.Овчинников,
М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев,
А.Л.Черняев, Н.Е.Чернеховская, Е.И.Шмелев



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск),
МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), МАРАЧЕВ А.Г. (Москва), ПУТОВ Н.В. (Санкт-Петербург),
РОМАНОВА Л.К. (Москва), СИДОРОВА Л.Д. (Новосибирск), СИМБИРЦЕВ С.А.
(Санкт-Петербург), СУХАНОВА Г.И. (Владивосток), ТРУБНИКОВ Г.В. (Барнаул),
УСЕНКО Ю.Д. (Киев), ХАДАРЦЕВ А.А. (Тула), ШНИПАС П.А. (Каунас),
ШУЛУТКО М.Л. (Екатеринбург), ЯННУС Л.Э. (Таллин), VOISIN С. (Франция),
DIECKERSMAN R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

“BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH” (Австрия),

“AVENTIS PHARMA” (Франция, Германия, США),

“NOVARTIS PHARMA” (Швейцария),

“GLAXOSMITHKLINE” (Великобритания)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61

НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала “Пульмонология”

телефон/факс 465-48-77

E-mail: pulmo@dol.ru

<http://www.pulmonology.ru>

Зав. редакцией Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90.

Редактор С.Н.Авдеев

Корректор Т.Д.Малышева

Редакторы номера Н.И.Капранов, Н.Ю.Каширская

Компьютерная верстка А.С.Василейский

Художественный редактор П.П.Ефремов

Подписано в печать 09.10.2001. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.

Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 464.

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
Отпечатано с готовых диапозитивов ОАО «Рекламфильм»

ГОУ ВПО ММА им. И.М.СЕЧЕНОВА
Центральная научная
медицинская библиотека

1752509

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Редакционное приветствие

Doring G. 6
Rolles C. 7

Передовая статья

Капранов Н.И. Успехи и проблемы в диагностике и лечении муковисцидоза в России (10-летие Российского центра муковисцидоза) 9

Оригинальные исследования

Петрова Н.В., Гинтер Е.К. Десятилетний опыт молекулярно-генетической диагностики муковисцидоза в МГНЦ РАМН 17
Блистонова З.А., Прошин В.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Медико-социальное обеспечение больных муковисцидозом 20
Миткина Е.Н., Гембицкая Т.Е., Желенина Л.А., Черменский А.Г., Орлов А.В., Доценко Е.К. Биоэлектрические свойства эпителия дыхательных путей у больных муковисцидозом 24
Осипова И.А., Блистонова З.А., Капранов А.Н., Пятова С.В. Опыт внутривенной антибактериальной терапии на дому у детей, больных муковисцидозом 27
Даниляк И.Г. Кашель: этиология, патофизиология, диагностика, лечение 33
Зубков М.Н., Самойленко В.А., Гугунидзе Е.Н., Чучалин А.Г. Микробиологические аспекты этиологии и антимикробной терапии бронхолегочной инфекции при муковисцидозе у взрослых 38
Лубская Т.В., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Кокаровцева С.Н. Клинический эффект длительного применения малых доз макролидов в комплексном лечении муковисцидоза у детей 41
Пухальский А.Л., Шабалова Л.А., Шмарина Г.В., Капранов Н.И., Кокаровцева С.Н. Использование нимесулида в лечении больных муковисцидозом 46
Сухов М.Н., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Дроздов А.В., Кобицкий А.В., Семькин С.Ю., Капустина Т.Ю. Кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта у больных муковисцидозом, осложненным циррозом печени и портальной гипертензией 50
Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Сологуб Т.С., Орлов А.В., Миткина Е.Н., Желенина Л.А., Фаустова М.Е., Шабалин В.В. Изучение функции реснитчатого эпителия у больных муковисцидозом и хронической обструктивной болезнью легких 53
Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кабанова Н.Ф., Калашникова Е.А. Диагностическое значение непрямого метода определения панкреатической недостаточности эластазы-1 в стуле у больных муковисцидозом 57
Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни 61
Гембицкая Т.Е., Петрова М.А., Куприна Е.А., Воронина О.В. Фенотипические и иммунологические особенности obligate гетерозиготных носителей гена муковисцидоза 65
Пунин А.А., Старовойтов В.И., Ковалева С.В., Богачев Р.С. Итоги реализации положений GINA в практическое здравоохранение (6 лет работы Смоленска по антиастматической программе) 69
Якушин С.С., Смирнова Е.А., Якушин К.С. Эффективность длительной терапии хронического обструктивного бронхита 73

Обзоры

Яковлев С.В., Яковлев В.П. Применение левофлоксацина в пульмонологии 76

CONTENTS

Editorial column

Editorial greetings

Doring G. 6
Rolles C. 7

Editorial

Kapranov N.I. Achievements and problems of detection and treatment of cystic fibrosis in Russia (by the 10-th anniversary of Russian cystic fibrosis centre 9

Original studies

Petrova N.V., Ginter E.K. Ten years of molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis in Russian patients 17
Blistinova Z.A., Proshin V.A., Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. Medical and social provision of cystic fibrosis patients 20
Mitkina E.N., Gembitskaya T.E., Zhelenina L.A., Chermensky A.G., Orlov A.V., Dotsenko E.K. Bioelectric properties of respiratory epithelium in cystic fibrosis patients 24
Osipova I.A., Blistinova Z.A., Kapranov A.N., Pyatova S.V. An experience of intravenous antibacterial therapy at home in cystic fibrosis children 27
Danilyak I.G. Cough: aetiology, natural history, diagnosis, therapy 33
Zubkov M.N., Samoylenko V.A., Gugunidze E.N., Shushalin A.G. Microbiological aspects of etiology and antimicrobial therapy of bronchopulmonary infection in cystic fibrosis adults 38
Lubskaya T.V., Kapranov N.I., Kashirskaya N.J., Shabalova L.A., Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Kokarovtseva S.N. Long-term low-dose therapy with macrolides in cystic fibrosis 41
Pukhalsky A.L., Shabalova L.A., Shmarina G.V., Kapranov N.I., Kokarovtseva S.I. Nimesulide in cystic fibrosis treatment 46
Sukhov M.N., Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Drozdov A.V., Kobitsky A.V., Semykin S.Yu., Kapustina T.Yu. Bleeding from the gastrointestinal tract in cystic fibrosis patients with liver cirrhosis and portal hypertension 50
Tchermensky A.G., Gembitskaya T.E., Sologub T.S., Orlov A.V., Mitkina E.N., Jelenina L.A., Faustova M.E., Shabalin V.V. Study of the ciliary epithelium function in the patients with CF and COPD by lifetime television microscopy 53
Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kabanova N.F., Kalashnikova E.A. Diagnostic meaning of indirect method for elastase-1 pancreatic failure detection in faecal material of cystic fibrosis patients 57
Amelina E.L., Cherniak A.V., Cherniaev A.L. Cystic fibrosis: current survival 61
Guembitskaya T.E., Petrova M.A., Kuprina E.A., Voronina O.V. Phenotypical and immunological features in obligate heterozygotes of cystic fibrosis (CF) gene 65
Punin A.A., Starovoytov V.I., Kovaleva S.V., Bogachev R.S. The results of implementation of GINA guide-lines into the public health practice (Six-year antiasthmatic program in Smolensk city) 69
Yakushin S.S., Smirnova E.A., Yakushin K.S. Efficacy of long-term therapy of chronic obstructive bronchitis 73

Reviews

Yakovlev S.V., Yakovlev V.P. Application of Levofloxacin in pulmonology 76

Кронина Л.А., Самойленко В.А., Чучалин А.Г. Оптимальная тактика ведения и принципы лечения взрослых больных муковисцидозом в стационарных условиях	83	Kronina L.A., Samoilenko V.A., Chuchalin A.G. Optimal management of adult cystic fibrosis patients in an outpatient department
Авдеев С.Н., Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Интенсивная терапия при муковисцидозе взрослых	87	Avdeev S.N., Samoilenko V.A., Amelina E.L., Chuchalin A.G. Intensive care for adult cystic fibrosis patients
Петров В.И., Смоленов И.В., Смирнов Н.А. Роль и место комбинированной терапии препаратом серетид (сальметерол / флутиказона пропионат) в лечении бронхиальной астмы (обзор литературы).	99	Petrov V.I., Smolenov I.V., Smirnov N.A. A role and a site of a combined therapy with Seretid (salmeterol/fluticazone propionate) in bronchial asthma treatment (review)
Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Глазков П.Б. Проблемы и достижения генной терапии муковисцидоза.	107	Baranov V.S., Ivashchenko T.E., Glazkov N.B. Problems and achievements of gene therapy of cystic fibrosis

Лекции

Танненбаум Э.-Л. Физиотерапия (лечебная физкультура и кинезитерапия) у больных муковисцидозом.	110
Romano L., Kapranov N., Kashirskaya N., Zegarra-Moran O., Galietta L.J.V. Корреляция генотипа с фенотипом у больных муковисцидозом.	115
Rudmann M.A. 100 лет заместительной панкреатической терапии; история создания препарата Панкреон (Панкреон) . .	120
Зорина Е.А., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Осипова И.А. Современные методы диагностики и диагностические критерии муковисцидоза	124

Юбилей

К 60-летию со дня рождения Н.И.Капранова	127
--	-----

Lectures

Tannenbaum E.-L. Physiotherapy (exercise training and kinesotherapy) in cystic fibrosis patients
Romano L., Kapranov N., Kashirskaya N., Zegarra-Moran O., Galietta L.J.V. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis patients
Rudmann M.A. A hundred years of replacing pancreatic therapy; the history of Pankreon development
Zorina E.A., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Osipova I.A. Modern diagnostic methods and criteria for cystic fibrosis

Anniversary

By the 60-th anniversary of N.I.Kapranov
--

НА ОБЛОЖКЕ ИКОНА БОЖИЕЙ МАТЕРИ "УМЯГЧЕНИЕ ЗЛЫХ СЕРДЕЦ"

(празднование — в воскресенье на неделе Всех святых — в первое воскресенье после Троицы).

Эта икона Пресвятой Богородицы с давних времен всем известна и всеми почитается чудотворною. Но сведений о ней, к сожалению, никогда никаких не было, неизвестно даже, где и когда Она явилась. На иконе Матерь Божия изображается одна, пронзенная семью мечами: три с правой стороны, три — с левой, а один меч посередине. Число "семь" в Священном Писании означает полноту, и на иконе семь мечей отразили всю полноту того горя, печали и боли сердечной, которые выпали на долю Пресвятой Богородицы. Эту икону еще называют "Симеоново проречение", поскольку она символизирует исполнение пророчества праведного старца Симеона: "Тебе Самой оружие пройдет душу".

Все прибегающие к ней с молитвою веры чувствуют, что при умягчении сердца умягчаются и облегчаются страдания душевные и телесные, и сознают, что, когда молятся пред нею за врагов своих, тогда смягчаются их враждебные отношения, уступая более великодушному чувству милосердия.

Эта икона является одной из святынь Серпуховского Высоцкого мужского монастыря, который основан в 1374 году. До наших дней дошли прекрасные высказывания отцов Церкви, подвижников благочестия, посвященные этой Иконе: "Злополучен и жалок, кто далек от любви, — говорит преп. Ефрем Сирин. — Он проводит дни свои в сонном бреду. И кто не станет плакать о том человеке, который далек от Бога, лишен света и живет во тьме?" В повседневной действительности гнев, раздражительность, вражда стали нашими постоянными спутниками. Трудно примирить враждующих, утишить потоки безудержного гнева. "Блажен человек, в котором есть любовь Божия, — говорит преподобный Ефрем Сирин, — потому что он носит в себе Бога".

Слезная молитва Пресвятой Богородице чрез чудотворную Ее икону "Умягчения злых сердец" способна совершить чудо. Где бессильны наши слова, сила Божией благодати, призванная чрез обращения к Божией Матери, верно умягчит "сердца злых человек" и дарует чувство мира и любви.

Тропарь, глас 5-й

Умягчи наша злая сердца, Богородице, и напасти ненавидящих нас угаси, и всякую тесноту души наша разреши, на Твой бо святой образ взирающе, Твоим страданием и милосердием о нас умиляемся и раны Твоя лобызаем, стрел же наших, Тя терзающих, ужасаемся. Не даждь нам, Мати Благосердая, в жестокосердии нашем и от жестокосердия ближних погибнуть, Ты бо еси воистину злых сердец Умягчение.

Н.В.Панов, ст. науч. сотрудник Научно-исследовательского центра "Медицинский музей" РАМН

Уважаемые коллеги!

Выходит очередной номер журнала "Пульмонология", который посвящен проблеме муковисцидоза. Он открывается редакционным приветствием проф. Доринга — президента Европейской ассоциации муковисцидоза, что иллюстрирует активную международную поддержку нашей работы на протяжении последнего десятилетия. Могу сказать, что за исторически короткий промежуток времени в России качественно изменилась ситуация по диагностике и лечению больных муковисцидозом. До недавнего времени реально существовали только два центра — Московский и Санкт-Петербургский, имевшие в своем штате специалистов, способных не только диагностировать эту патологию, но и оказать реальную помощь в ведении таких больных. Руководителями этих школ, определившими бурное развитие нового научного направления и построение организационно-методической модели помощи больным муковисцидозом, стали профессоры Николай Иванович Капранов и Татьяна Евгеньевна Гембицкая. Огромная работа, проведенная Н.И.Капрановым и Т.Е.Гембицкой, привела к постепенному улучшению ситуации по диагностике и лечению муковисцидоза в России. Стали открываться новые центры — в Предуралье, на Урале, а теперь уже в Западной, Центральной и Восточной Сибири, где активно выявляют детей, страдающих этим недугом. Появились хорошо оснащенные центры, способные оказывать квалифицированную помощь больным, что привело к увеличению средней продолжительности жизни больных муковисцидозом. Для России несколько лет назад это казалось недостижимой задачей, но теперь больные муковисцидозом живут на 10—15 лет дольше, чем в начале 90-х годов. В этом номере читатели найдут передовую статью проф. Н.И.Капранова, в которой он делится опытом организации Всероссийского центра детей, страдающих муковисцидозом.

В последние годы получили новый импульс генетические исследования, направленные на выявление новых вариантов заболевания и создание эффективных генно-инженерных методов их коррекции. Большая заслуга в этом принадлежит профессорам В.С.Баранову и Т.Е.Гембицкой из Санкт-Петербурга, внесшим значительный вклад в описание новых генетических форм муковисцидоза. Помимо молекулярно-генетической диагностики муковисцидоза и его различных форм, большое внимание уделяется разработке клинических рекомендаций по ведению больных как в амбулаторных (домашних) условиях, так и в стационаре. Впервые поднимается вопрос об оказании интенсивной помощи больным с тяжелыми легочными формами заболеваний, непосредственными причинами смерти которых зачастую являются нарастающая дыхательная недостаточность, рецидивирующие пневмотораксы и легочные кровотечения. В этой связи хочется поблагодарить наших коллег-педиатров, которые делятся на страницах журнала своим опытом оказания помощи детям, страдающим муковисцидозом и находящимся в критических состояниях. Среди проблем, которые связаны с муковисцидозом, есть и проблемы мультиорганный патологии, в частности сочетания муковисцидоза и бронхиальной астмы, муковисцидоза и бронхопульмонального аспергиллеза (или других грибковых заболеваний органов дыхания). Больные муковисцидозом являются уникальной группой пациентов, которые на протяжении жизни многократно, в больших дозах и очень длительно получают антибактериальные препараты. Хороший результат от терапии достигается при комплексном ведении больных муковисцидозом, в частности при назначении энзимной заместительной терапии. Широкое применение стали находить генно-инженерные препараты с использованием ДНКазы. Опыт, накопленный в центрах Москвы и Санкт-Петербурга, свидетельствует о том, что это действительно достаточно эффективный метод лечения.

Итак, 10-летний опыт Российской национальной программы по муковисцидозу можно признать положительным. Вместе с тем появляются новые проблемы, связанные в первую очередь с необходимостью дальнейшего совершенствования диагностики и лечения больных муковисцидозом. Взрослые пациенты, обычно талантливые молодые люди, нуждаются в особой комплексной тактике ведения. Медикам предстоит сделать следующий шаг, который связан с введением методов генной терапии муковисцидоза и осуществлением трансплантации легких.

*Главный редактор журнала "Пульмонология",
академик РАМН проф. А.Г.Чучалин*

Редакционное приветствие

**Prof. Gerd Döring (Germany),
President of the European Cystic Fibrosis Society (ECSF)**

Ladies and Gentlemen,

I think that I don't exaggerate too much when I say that we live in a time of rapid changes. Not only rapid changes but also fundamental changes. Many of these changes (but not necessarily all) are positive and CF is a very illustrative one.

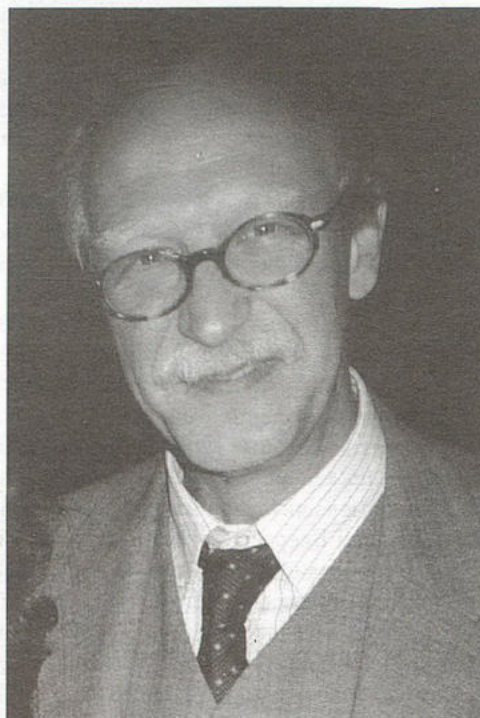
Known for at least 6000 years, CF dreamt the silent dream of unknown adulthood. Patients died soon after birth only recognized by their helpless parents to have salty skins. According to old German folklore a child who tastes salty on being kissed has a poor prognosis.

The 20-th century brought the breakthrough. Described between 1930 and 1940 as a new clinical entity, CF was recognized more and more in Europe and America. Using the sweat test, diagnosis was more and more facilitated, the autosomal recessive inheritance of CF was established in the 1960-s, the localization of the gene to chromosome 7 in 1985, and the gene was cloned four years later.

The genetic revolution resolved the biochemical puzzle in 1989 which had led to many intuitive but false hypotheses, brilliant but completely wrong scientific papers, great hopes but bitter delusions! Thus, CF was finally determined as a chlorid channel mutation defect. This fundamental finding for CF stands like the famous statue of Peter the Great in this city as a solitair. Certainly, it will take some time before we have digested this information and adopted it to reach new horizons for CF treatment.

The application of modern genetic tools has allowed to determine the prevalence of CF in Russia more precisely than before. Unlike in North America or Western Europe where we face a prevalence of 1 CF child in about 2500 births, Russian scientists have determined a prevalence of 1 CF child in about 12 000 life births. Future genetic studies will lead to a clearer picture of the distribution of mutations in the CF gene. The identification of unknown mutations which account for about 25% of CF cases in Russia will also be very valuable for prenatal diagnosis of CF. But first of all we have to diagnose CF. The classical sweat test is available in 50% of 89 geographical regions of Russia. As with many biochemical tests, reference laboratories are needed to ensure high quality standards.

Besides the identification of the CF gene, the year 1989 also saw the opening of the first two officially designated CF centres in Russia, one in Moscow and the second one here in St.Petersburg. Many other centers followed and with its 150 Million inhabitants, Russia has now 26 CF centers. The treatment of this complicated disease has clear advantages for the CF patient in



specialized centers, where expert teams and expensive equipment can provide better care than in smaller private practises. Let us hope that such teams including besides the clinician trained physiotherapists, dieticians, specialist nurses, social workers and other experts, will be established in these centers in Russia in the future. Clearly, the physician himself cannot fulfill all these tasks alone in 24 hours! Let us also hope, that the recent political changes which led to the break of the former USSR will not impair the dialogue between CF centers in Russia, the Ukraine, Byelorussia or the Baltic Republics, to name only a few.

We have to admit that the identification of the CF gene had no direct impact on the treatment and the prognosis of CF patients. Rather the fundamental change in nutrition based on pancreatic enzyme supplementation together with the antibiotic revolution in the last three decades has increased life expectancies for CF patients significantly and enabled CF patients to reach adulthood where this treatment was applied. Many efforts had been made in Russia in this direction, and I only want to mention the close cooperation of the Moscow CF center with the CF center of Southampton in England and the Solvay company who have generously supported these efforts. This has already led to a 50% survival rate of CF patients in Moscow and St.Petersburg of 23.3 years.

If antibiotics and pancreatic enzyme supplementation would be available for all CF patients in Russia, a similar life expectancy will result also in this country.

All drugs have their price. The cost of appropriate treatment per patient for one year in Russia is approximately 7000 USD. And this figure may increase with the use of other, more expensive antibiotics to approximately 17 000 USD. It is good news that in Moscow CF patients can receive their drugs free of cost since 1999. However, such help is not offered in every part of the country and strong efforts have to be taken to improve the situation where it needs improvement. But, besides the financial aspect, particularly with antibiotics we have to pay another price. Bacteria get resistant to every antibiotic and sooner or later we have to change our antibiotic strategy.

Education of the various aspects of CF to the young clinicians in other parts of the country is mandatory. National and international symposia or congresses devoted to CF are valuable strategies to distribute and increase the knowledge about CF in distant parts of the country. The 5-th CF Symposium which starts today together with the 10-th National Congress of lung diseases here in St.Petersburg is an optimal occasion to learn from the many experts who have come here all about CF, to make new friends and to plan future scientific cooperations. Research is needed to investigate host-parasite interactions and many other aspects of the multifactorial CF pathogenesis. We have to move, to change, to modify, to create new concepts. Research is in the air and we all sense it with our hearts. Let's start together into this new era!

**Dr. Chris Rolles (UK),
Southampton General Hospitals, Southampton**

Professor Kapranov and his team are to be congratulated for the wonderful development of the cystic fibrosis service in Moscow over the last 10 years.

When Professor Kapranov started the service he encountered a great many obstacles both political and financial. He had a very loyal team who stayed with him and supported him during those difficult times. At first he needed to find a base in which the cystic fibrosis service could run. Eventually his persistence paid off and he was provided with accommodation for both the staff and the patients at the Republican Children's Hospital. In spite of having very few links with any other centre of expertise the clinic developed and patients from the whole of the country were seen, diagnosed and cared for as well as those from Moscow.

In 1993 a British based charity (International Integrated Health Association IIHA) made contact and was able to initiate a very productive collaborative programme which still continues.

Initially the collaborative programme was based on a "twinning" with the cystic fibrosis centre in Southampton which was of comparative size in terms of patients. It was immediately recognised that cystic fibrosis care in the UK could not be absolutely paralleled in Russia because of the sheer resource implications. For example in the UK at that time the average patient with cystic fibrosis cost the National Health Services about 15 000 USD per year. That type of resource would not be available in Russia and would not even be appropriate in the Russian setting. With the help of a pharmaceutical company (Solvay) a project was set up to see whether a much smaller investment in Moscow could produce results that might at least be comparable. The end point in a 4 year project was to prove that perhaps 90% of the benefit seen in the UK could be obtained in Russia with less than 10% of the resources. This was not only extremely good



news in the Russian setting but was also very important information in the UK where it was recognised that a lot of the additional expenditure was probably unnecessary. The results of that collaborative study have now been published. The essence of the modified clinical approach was based on the knowledge that the Moscow team had good training and expertise and that the British team had practical experience in the running of a clinical service.

One of the first changes in Moscow was the development of an outpatient service. This meant that children were not only seen when they were ill (and were usually admitted to hospital) but children were seen when they were well in order to keep them well and keep them out of hospital. At regular outpatient visits children were carefully weighed and measured and this data was carefully recorded on individual growth charts. With a condition such as cystic fibrosis it is very easy to see quickly if something is going wrong, perhaps before the patients or the parents are aware of this. As a result, children's use of hospital inpatient facilities was drastically reduced. There was, therefore, a change in the whole way in which the doctors worked. They now saw more children, but in an ambulatory context, and the number of beds occupied by children in the hospital was reduced from about 30 beds at any one time down to as few as 4 or 6.

An unexpected complication of this improvement centered on the fact that funding was based on bed occupancy. At first sight there could be a great reduction in the budget although the service required the same budget in order to run an outpatient or ambulatory service. These issues were to some degree overcome.

Twinning involved virtually all the staff of the cystic fibrosis service in Moscow. Doctors, nurses, laboratory staff and clerical staff all had the opportunity to visit the clinic in Southampton and conversely the Southampton staff, including medical, paramedical and secretarial staff, visited Moscow. Throughout the exchange process staff stayed with local families in order to get to know them as people and understand their lifestyles and the problems and benefits of living in each country. This was seen as much more beneficial than for example the expensive use of limited resources simply to attend conferences.

One example of such an exchange was that involving the secretary for the CF Service in Southampton, who had a great deal of experience in the way in which notes could be set out and filed and records of phone numbers and important contacts could be held. This secretary exchanged with her counterpart in Moscow and they were able to discuss the ways in which the traditional Russian handling of patients did not always make quick access to data easy. Simply using a Western style filing system with growth charts enormously improved communication and continuity of record keeping. The cost of this was within 1 USD per patient.

It may come as a surprise to outside observers that as a result of this collaboration the cost of antibiotics for cystic fibrosis care in Moscow has actually gone down while the growth and development of the children has improved to the point where the height and weight and wellbeing of the Moscow cystic fibrosis children closely matches those of children with CF in the UK. Most of the children are now attending school and because the children are well enough the mothers are often able to go back to work which was not the case in the early development of the services. Some children are having home IV therapy supervised by the specialist CF nurse.

Although detailed calculations have not been made it is recognised in the west that patients with cystic fibrosis do not usually die in childhood. Given the improved well being of Russian children with CF it is probably also the case now that a newly diagnosed patient, with good care, will probably live into early or middle adult life.

The Moscow CF Team involves hospital medical staff as well as academic university staff and research is an essential part of the enthusiastic combined service. Many projects have been carried out and many are in progress. Presentations at national and international conferences are now routine.

As the cystic fibrosis team in Moscow has consolidated its service it has also been able to improve other aspects of the well being of children in hospital. They have a beautiful brightly coloured ward with pictures and toys and an atmosphere where children are happy and their parents feel confident. Not only has this transformation occurred locally in the Republican Hospital but also it has now spread to the emerging cystic fibrosis clinics in over 20 other cities throughout Russia.

The Russian-Southampton CF collaboration has triggered twinning between other paediatric departments in Moscow and Southampton notably between the surgical and diabetic departments. Other CF twinings on a smaller scale have been set up between Omsk and Novosibirsk and Poole and Portsmouth in the UK. In addition Southampton has effectively used the same model in Albania and India.

Professor Kapranov and his dedicated team should be very proud of the success of their service. The struggle of the early years has paid off abundantly. They now have an internationally recognized service of excellence which is of benefit to children with cystic fibrosis throughout Russia and provides a model of good childcare which could provide lessons for any developing paediatric service.

© КАПРАНОВ Н.И., 2001

УДК [616.24-003.4-004]-07-08

Н.И.Капранов

УСПЕХИ И ПРОБЛЕМЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МУКОВИСЦИДОЗА В РОССИИ (10-летие Российского центра муковисцидоза)

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Муковисцидоз (МВ) — частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора МВ (МВТР), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз.

В развитых странах в последние годы отмечается рост числа больных МВ подросткового, юношеского возраста и взрослых, что свидетельствует о постепенной его трансформации из безусловно фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых.

МВ является важной медико-социальной проблемой, что связано с большими моральными, физическими и материальными затратами семьи, органов здравоохранения и общества в целом на диагностику, лечение, реабилитацию и социальную адаптацию больных. В России у большей части больных МВ не диагностируется или диагностируется поздно, нередко в запущенной стадии заболевания. В нашей стране число диагностированных больных МВ не превышает 1:100 000 населения, тогда как в индустриально развитых странах Европы — 7:100 000, а в США — 8:100 000; при этом число больных, переживающих возраст 18 лет, в России, не превышает 7%, в развитых странах — 20%, а в США — 32%.

МВ — это проблема, которая в последние годы находит решение в РФ не только в ранней диагностике, лечении, реабилитации, но и в научном, учебно-методическом и организационном аспектах.

В 1996 г. нами совместно с Н.В.Петровой были проведены специальные исследования по частоте МВ в России и установлено, что это тяжелое заболевание встречается в РФ значительно реже, чем в странах Западной Европы и Северной Америки (1:12 300 новорожденных).

Ген МВТР был изолирован в 1989 г. Он содержит 27 экзонов, охватывает 250 000 пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7-й хромосомы. На сегодняшний день выделено более 1000 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов МВ. Про-

веденные в 1999—2000 гг. мультицентровые исследования с участием отечественных ученых (Н.И.Капранов, Е.К.Гинтер, В.С.Баранов) охватили 17 стран Центральной и Восточной Европы, включая Россию. В результате этих исследований предложен список из 33 мажорных мутаций, характерных для этих стран. Среди них наиболее часто встречаются в России: $\Delta F508$ (53,0%), CFTRdele 2,3 (21kb) (6,4%), N1303K (2,6%), 2184insA (1,8%), 2143 Δ T (1,8%), W1282X (1,9%), G542X (2,0%), 3849+10kbC $\rightarrow$ T (1,9%), R334W (0,7%), S1196X (0,7%). Прогресс в генетике МВ очень важен не только в перспективе его генной терапии, но и возможности первичной профилактики, т.е. предупреждения рождения больного МВ в перспективных и информативных семьях, что в настоящее время может быть гарантировано в них в 100% случаев. Эффективная рододовая ДНК-диагностика осуществляется в Москве, Санкт-Петербурге. Кроме того, безусловно, ДНК-обследование помогает в дифференциальной диагностике сложных форм МВ.

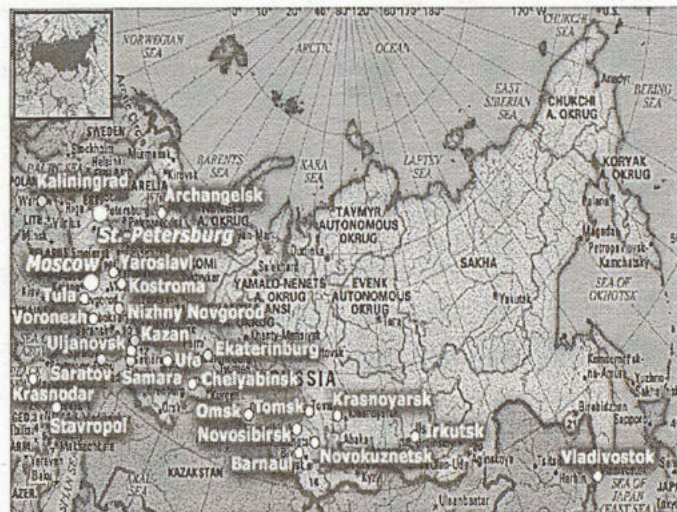


Рис. 1. Карта региональных центров по диагностике и лечению муковисцидоза.

Научные исследования преследуют цель изучения корреляции генотип/фенотип. В ряде работ было показано, что наиболее тяжелая и ранняя манифестация наблюдается у больных гомозигот по $\Delta F508$ (частота которой в среднем по России составляет 53%, а в Москве — 41%). Больные — гомозиготы по отсутствию $\Delta F508$ — отличаются наибольшим клиническим полиморфизмом, т.е. наряду с тяжелыми формами, ранней манифестацией и ранним неблагоприятным исходом наблюдаются относительно благоприятные формы болезни, диагностируемые в старшем детском и подростковом возрастах.

В 1998 г. начата и относительно успешно проводится (сдерживает финансовая сторона) работа по генной инженерии МВ совместной группой ученых и специалистов Москвы и Санкт-Петербурга.

За последние годы при активном участии Российского центра МВ создана сеть из 26 региональных центров по диагностике и лечению МВ не только в Европейской части России, но и в Сибири (Новосибирск, Омск, Иркутск и др.) и на Дальнем Востоке (Владивосток) (рис.1). Совершенствование диагностики и лечебно-реабилитационных мероприятий привело к тому, что определенная часть (более 150 больных) пациентов стали взрослыми. Эти больные передаются в Москве в центр при НИИ пульмонологии МЗ РФ (руководитель — акад. РАМН А.Г.Чучалин). Сотрудники Российского центра регулярно, 1—2 раза в месяц, выезжают в региональные центры для чтения лекций, проведения семинаров, а также консультаций больных с МВ и с подозрением на МВ. В рамках этих встреч проводятся рабочие совещания с губернаторами, мэрами и медицинской общественностью с целью поддержки работы региональных центров, а также ускорения решения вопроса о бесплатном обеспечении больных МВ жизненно важными медикаментами.

Сотрудники региональных (межрегиональных) центров приглашаются на рабочие места в Российский центр, а также на симпозиумы, конференции по актуальным проблемам МВ. В работе 5-го Национального конгресса по МВ, в рамках 10-го конгресса по заболеваниям органов дыхания (ноябрь, 2000 г., Санкт-Петербург) приняли участие более 150 врачей и специалистов из 23 регионов России.

Следует отметить, что работа существующих центров проводится при активном сотрудничестве общественных организаций (ассоциаций), родителей детей, больных МВ, и взрослых больных этим заболеванием, число которых растет из года в год, благодаря улучшению диагностики, а также постоянному совершенствованию лечебно-реабилитационных режимов.

За последние 10 лет сотрудниками Российского центра МВ и РДКБ опубликованы более 200 научных работ, в том числе и за рубежом, выпущены монография, 4 методических рекомендации и пособий для врачей и родителей; защищены 3 докторских и 12 кандидатских диссертаций под руководством сотрудников центра.

Как указывалось выше, подготовлена и представлена в МЗ РФ “Национальная программа по МВ”, пресле-

дующая цель совершенствование диагностики этого заболевания, лечения и профилактики на местах.

Кроме того, разработаны “Стандарты” диагностики, лечения, реабилитации для региональных центров МВ, одобренные рабочей группой отечественных и зарубежных экспертов в октябре 1998 г.

Лечение, реабилитация и медико-социальная адаптация больных МВ является важной задачей практического здравоохранения. Дети, больные МВ, являются инвалидами с рождения и нуждаются в постоянной опеке со стороны врачей и родителей.

В странах Западной Европы и США врачи достигли значительных успехов в лечении МВ благодаря раннему диагностированию и началу полноценной терапии. МВ, как никакое другое генетическое заболевание, поддается медикаментозной коррекции.

Ранние легочные изменения обычно появляются после 5—7 нед жизни ребенка в виде гипертрофии бронхиальных слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток. Результатом этих ранних изменений является обтурация периферических дыхательных путей. Вязкий бронхиальный секрет, представляющий собой очень концентрированный перенасыщенный раствор, тормозит движение ресничек эпителия бронхов, а его компоненты легко выпадают в осадок. В результате нарушается механизм самоочищения бронхов, что способствует росту патогенной флоры и развитию воспаления, бронхолита и бронхита. В течение 1-го года жизни или позднее, часто после вирусной инфекции, снижающей эффективность локальных механизмов противомикробной защиты, в нижние отделы респираторного тракта проникает большое количество различных патогенных микроорганизмов. Наиболее распространенными являются *Staphylococcus aureus* (*St. aur.*), *Haemophilus influenzae* (*H. infl.*) и *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aer.*) — мукоидный и немуконидный штаммы. В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia* (*B. cep.*), характеризующаяся полирезистентностью к антибиотикам.

Воспаление приводит в свою очередь к отеку слизистой, вторичному бронхоспазму и уменьшению просвета бронхов, а также к увеличению продукции вязкого бронхиального секрета, который накапливается вследствие замедленного оттока и вызывает закупорку бронхов слизисто-гнойными пробками. Таким образом, мукоцилиарный клиренс прогрессивно ухудшается и возникает “порочный круг” бронхиальной обструкции. При отсутствии адекватной терапии у больных развивается хронический с частыми рецидивами бронхолегочный процесс с постепенным развитием дыхательной и сердечной недостаточности. Без лечения продолжительность жизни больных с легочным сердцем не превышает 2 лет.

Лечение больных МВ предпочтительно проводить в специализированных центрах, где работают опытные медицинские работники. Терапия МВ не ограничивается рамками медикаментозного лечения больным МВ требуется комплексная медицинская помощь при активном участии не только врачей, но и медицинских сестер,

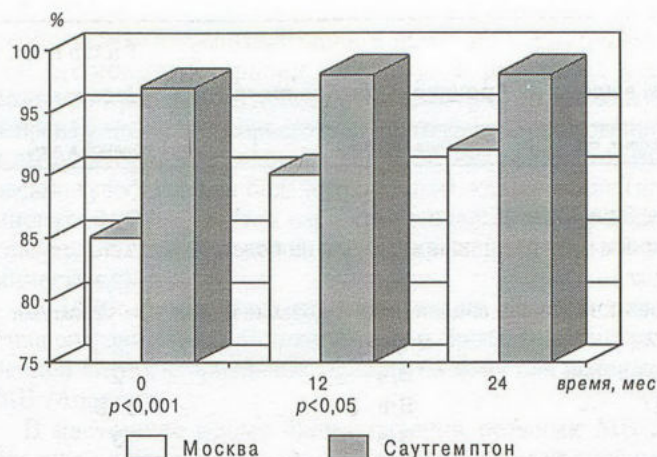


Рис.2. Сравнение весоростовых показателей больных муковисцидозом детей из Москвы и Саутгемптона (Великобритания) на фоне приема препарата КРЕОН.

диетологов, физиотерапевтов, психологов и социальных работников.

Основой терапии являются в настоящее время микросферические панкреатические ферменты, позволяющие скорректировать имеющийся у больных МВ синдром мальабсорбции и нормализовать физический статус (рис.2). Курсы антибактериальной терапии назначаются регулярно для борьбы с бронхолегочной инфекцией. Антибиотики выбираются в зависимости от конкретных причинно-значимых возбудителей инфекции, определяемых путем анализа микробного пейзажа бронхиального секрета больного (табл.1,2).

В нашей клинике в течение последних 2 лет успешно применялся препарат "Цефепим" (максипим) фирмы "Bristol-Myers Squibb" (США) — антибиотик из группы цефалоспоринов IV поколения. Его применяли у 23 (39 курсов) больных (в возрасте от 4 до 14 лет) с хронической колонизацией синегнойной палочки и

Т а б л и ц а 1

Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *St.aureus* и *H.influenzae*

Антибиотик	Доза для детей, сут	Доза для взрослых, сут	Путь введения	Число приемов в день
Профилактически или при нетяжелом обострении бронхолегочного процесса				
Amoxicillin	50—100 мг/кг	1 г 4 раза	Внутрь	3—4 раза
Azithromycin	Больше 6 мес — 10 мг/кг 15—25 кг — 200 мг 26—35 кг — 300 мг 36—45 кг — 400 мг	500 мг 1 раз в течение 3 дней	—"	1 раз 3—5 дней
Cefaclor	До 1 года — 125 мг 3 раза 1—7 лет — 250 мг 3 раза Больше 7 лет — 500 мг 3 раза	500 мг 3 раза	—"	3 раза
Cefixime	6 мес — 1 год — 75 мг 1—4 года — 100 мг 5—10 лет — 200 мг 11—12 лет — 300 мг	400 мг в день	—"	1—2 раза
Clarithromycin	Меньше 8 кг — 7,5 мг 2 раза 1—2 г — 62,5 мг 2 раза 3—6 лет — 125 мг 2 раза 7—9 лет — 187,5 мг 2 раза Больше 10 лет — 250 мг 2 раза	500 мг 2 раза	—"	2 раза
Clindamycin	20—30 мг/кг в сутки	600 мг 4 раза	—"	3—4 раза
Co-trimoxazole	6 нед — 5 мес — 120 мг 2 раза 6 мес — 5 лет — 240 мг 2 раза 6—12 лет — 480 мг 2 раза При тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	960 мг 2 раза	—"	2 раза
Erythromycin	30—50 мг/кг	1 г 2 раза	—"	2—4 раза
Oxacillin	100 мг/кг	2 г 3—4 раза	—"	4 раза
Flucloxacillin	50—100 мг/кг	1 г 4 раза	—"	3—4 раза
Rifampicin	10—20	0,6—1,2 г в день в 2—4 приема	—"	1—2 раза
Sodium Fusidat	40—60 мг/кг	0,75 г 3 раза	—"	3 раза
При тяжелом обострении бронхолегочного процесса				
Flucloxacillin	100 мг/кг	1—2 г 4 раза	Внутривенно	3—4 раза
Ceftriaxone	50—80 мг/кг	4 г в день	Внутримышечно	1—2 раза
Цефалоспориновые антибиотики 1—2-го поколения для внутримышечного и внутривенного введения в максимальных возрастных дозах				
Vancomycin	40 мг/кг в 4 введения	1 г 2 раза	Внутривенно	2—4 раза

Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *P.aeruginosa*

Антибиотик	Доза для детей, сут	Доза для взрослых, сут	Путь введения	Число приемов в день
Amikacin	30—35 мг/кг	350—450 мг 2 раза	В/в	2—3
Концентрация в сыворотке крови через 1 ч после введения не более 30 мкг/мл				
Gentamicin	8—12 мг/кг	10 мг/кг	В/в	1—2—3
Tobramycin	Концентрация в сыворотке крови через 1 час после введения 3—4 дозы не более 10—12 мкг/мл			
Ciprofloxacin	15—40 мг/кг	1,5—2 г	Внутрь	2
	10 мг/кг	400 мг 2 раза в день	В/в	2
Ceftazidime	150—300 мг/кг в день	6—9 г	В/в	2—3
Cefepime	150 мг/кг	6 г	В/в	3
Piperacillin	200—300 мг/кг	12—16 г	В/в	3
Piperacillin/Tazobactam			В/в	
Ticarcillin	200—400 мг/кг	12—16 г	В/в	4
Azlocillin	300 мг/кг	15 г	В/в	3—4
Carbenicillin	500 мг/кг		В/в	4
Aztreonam	150—250 мг/кг	8 г/сут	В/в	4
Imipenem	50—75 мг/кг	2—4 г/сут	В/в	3—4
Meropenem	60—120 мг/кг	3—6 г/сут	В/в	3
Colomycin	50 тыс ЕД/кг	2 млн ЕД 3 раза	В/в	3

Примечание. В/в — внутривенно.

тяжелым и среднетяжелым течением МВ в периоды обострений бронхолегочного процесса. Максипим применяли как в монотерапии, так и в комбинации с аминогликозидами. У всех больных, в том числе и у 12 больных при повторных курсах, получен отчетливый клинический эффект уже на 5—6-й день от начала терапии в виде улучшения функциональных проб (ФВД, ПФМ, сатурация кислорода) и клинических показателей: температурная реакция, одышка, характер кашля и мокроты, физикальные данные, динамика весоростового индекса и др.

Препарат “Меронем” (меропенем) фирмы “Astra-Zeneca” (Великобритания) зарекомендовал себя как новый высокоактивный антибиотик и применялся у тяжелых больных (ФЖЕЛ $\leq 40\%$) и в случаях неэффективности традиционных антибиотиков в качестве монотерапии. Меронем вводили в разовой дозе 20—40 мг/кг в 3 раза внутривенно капельно. Было проведено 26 курсов у 22 больных в возрасте от 6 до 16 лет. При этом не было выявлено побочных эффектов или случаев непереносимости препарата. У всех детей отмечены улучшение физикальной картины в легких, купирование симптомов интоксикации, достоверное повышение показателей функции внешнего дыхания (как объемных, так и скоростных) в среднем на $15 \pm 6\%$ от исходных цифр.

Для облегчения эвакуации из легких густого вязкого секрета в подавляющем большинстве регионов России применяются обычные муколитические средства (ацетилцистеин, 1—3% раствор поваренной соли, амброксолгидрохлорид и др.), которые, однако, не показали высокой эффективности в разжижении мокроты.

На Российском рынке 2 года назад появился принципиально новый, не имеющий аналогов, муколитический препарат “Пульмозим” (рекомбинантная человеческая ДНКаза), который дает выраженный муколитический и противовоспалительный эффект. Наши клиникофункциональные наблюдения за 60 больными, получающими пульмозим, доказали его высокую эффективность. У них снизилась (на 29%) частота респираторных эпизодов, уменьшились тяжесть течения бронхолегочных обострений, частота и длительность госпитализаций и курсов антибактериальной терапии. Отмечено клинически значимое увеличение весоростового индекса на 7%, улучшение показателей ФЖЕЛ и ОФВ₁ на 4 и 3% соответственно, при их ежегодном естественном снижении на 4—6%. На фоне терапии пульмозимом снизилась степень обсеменения мокроты *St.aur.* и *P.aerug.*

В 1998 г. в Москве приказом № 636 от 03.12.1998 г. “Об обеспечении лекарственными средствами детей, больных муковисцидозом, и их реабилитации в условиях детских городских поликлиник” была введена в действие программа по реабилитации и лекарственному обеспечению больных МВ. На основании этого приказа 99 больных Москвы получают по бесплатным рецептам жизненно необходимые лекарственные препараты: антибиотики, муколитики, микросферические ферменты поджелудочной железы, гепатопротекторы, витамины.

Дети находятся на активном диспансерном наблюдении: 4 раза в год проводятся плановые осмотры больных по протоколу.

В задачи врача при амбулаторном приеме входит коррекция проводимой терапии, решение вопроса о

необходимости госпитализации и проведения внутривенной антибиотикотерапии на дому. 1 раз в год все больные проходят углубленный осмотр по протоколу. К преимуществам активного систематического наблюдения в амбулаторных условиях следует отнести психологические (удобство для больного и семьи), клинические (во многих случаях удается избежать тяжелых обострений, связанных с перекрестной и суперинфекцией) и экономические факторы.

С 1996 г. в нашей клинике стали практиковать стационарзамещающую технологию — проведение внутривенной антибактериальной терапии на дому для больных МВ Москвы.

В настоящее время схема лечения больных МВ в Москве включает постоянный прием панкреатических микросферических ферментов (креон — 90%, панзитрат — 10%), ежедневные ингаляции пульмозима (69 больных в возрасте старше 5 лет, способных активно ингалировать препарат), ингаляции антибиотиков (гентамицин), прием муколитиков (амброксол, N-ацетилцистеин обычно в период обострения), проведение 2—3 раза в год 2—3-недельных курсов внутривенной антибиотикотерапии детям с хронической синегнойной инфекцией, постоянный прием гепатопротекторов (урсосан), прием витаминов (поливитамин с микроэлементами+ жирорастворимые витамины А, Д, Е), кинезитерапия, физические упражнения, спорт, лечение осложнений МВ.

Осложнения и их возможная терапия

Назальные полипы: типичное осложнение при МВ, часто протекающее бессимптомно. При назальной обструкции показаны назальные ингаляции стероидов. Хирургическое вмешательство в большинстве случаев не показано из-за частых рецидивов.

Пневмоторакс: эмфизематозное вздутие легких может сопровождаться пневмотораксом, значительно утяжеляющим проявления легочной недостаточности. Как и при других формах пневмоторакса, показана аспирация воздуха из плевральной щели и межреберное дренирование. При рецидивах можно вводить склерозирующие вещества в плевральную щель, однако применение этого метода полностью исключает возможность легочной трансплантации в будущем.

Кровотечение: кровохарканье или небольшое (не более 20 мл в сутки) кровотечение, которое часто наблюдается при бронхоэктазиях, хотя и пугает пациентов, не приводит к серьезным осложнениям. Экстренная медицинская помощь требуется при эпизодических обильных кровотечениях (250 мл и более в сутки) в результате разрывов варикозно-расширенных коллатеральных бронхиальных кровеносных сосудов. Затруднения с локализацией источника кровотечения могут возникать при невозможности контрастной радиографии. В специализированных центрах с помощью контрастной радиографии проводится эмболизация и окклюзия поврежденного сосуда. Если этот метод не эффективен или недоступен, показана хирургическая операция с наложением лигатуры и, по необходимости, иссечением пораженного сегмента или доли.

Гастроэзофагеальный рефлюкс: частое осложнение МВ, которое может стать причиной инфекционного поражения легких или развиваться на фоне инфекции. В тяжелых случаях противопоказан постуральный дренаж и назначаются прокинетические препараты, такие как цизаприд (табл.3).

Цизаприд должен назначаться с осторожностью, особенно взрослым больным, у которых имеется увеличение QT-интервала по данным ЭКГ. Следует следить, чтобы цизаприд не назначался пациентам, получающим эритромицин или итраконазол, которые довольно широко применяются у больных МВ.

Варикозно-расширенные вены пищевода: во время эндоскопических или радиологических исследований у больных с выраженными заболеваниями печени часто выявляются варикозно-расширенные вены пищевода. Они могут оставаться бессимптомными на протяжении всей жизни пациента. В случае кровотечения показано эндоскопическое склерозирование с последующей элективной терапией.

Холелитиаз: частое осложнение у больных МВ, обычно протекающее бессимптомно и в таких случаях не требующее терапевтического вмешательства. При необходимости хирургического вмешательства предпочтительны лапароскопические методики, сопровождающиеся минимальными (в отличие от полостных операций) послеоперационными осложнениями со стороны бронхолегочной системы.

Сахарный диабет: относится к поздним осложнениям экстенсивного разрушения паренхимы поджелудочной железы при МВ. Сахарный диабет выявляется у 20% взрослых больных МВ. Развитие сахарного диабета может быть спровоцировано стероидной терапией или высококалорийной пищей. Клинические проявления ти-

Таблица 3

Терапия гастроэзофагеального рефлюкса

Группа	Название	Способ применения
Антациды		
Магний- и алюминий-содержащие	Гавискон, маалокс	1—2 пакетика (таблетки) 4 раза в день
	Н ₂ -гистамино-блокаторы	Ранитидин (зантак) 5—6 до 10 мг/кг в сутки
Ингибиторы протонной помпы	Фамотидин (квamatел)	10—20—40 мг в сутки, 2 раза в день
	Омепразол (лосек)	1 мг/кг в сутки, однократно (до 20 мг в сутки)
Прокинетики		
Метоклопрамид	Церукал, реглан	5—10 мг 3 раза в день
Домперидон	Мотилиум	0,25 мг/кг в сутки (до 5—10 мг) 3—4 раза в день
Повышающие тонус гастроэзофагеального сфинктера		
Цизаприд	Перистил, координакс	От 0,2 мг/кг в сутки до 10 мг 3—4 раза в день

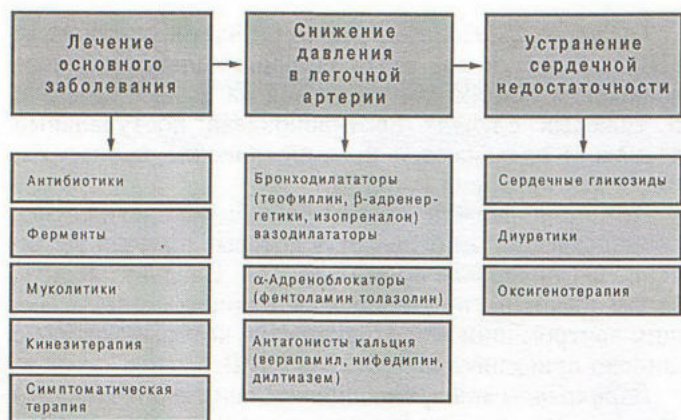


Рис.3. Схема лечения легочного сердца у больных муковисцидозом.

пичны для диабета — жажда, полиурия, полидипсия, снижение массы тела, за исключением кетоза, который при МВ встречается редко. Несмотря на эффективность оральных гипогликемических средств на первых этапах терапии диабета при МВ необходимо назначение инсулинотерапии.

Хроническое легочное сердце развивается на отдаленных этапах заболевания легких при МВ. Нами выделены 3 стадии легочного сердца: формирующееся, сформированное (компенсированное), декомпенсированное легочное сердце.

Терапия легочного сердца при МВ состоит из 3 основных частей (рис.3).

К назначению сердечных гликозидов, особенно к дигоксину, следует относиться с осторожностью. У больных МВ с хроническим декомпенсированным легочным сердцем на фоне хронической гипоксемии, гиперкапнии и ацидоза часто развивается аритмия и возникает повышенный риск дигиталисной непереносимости.

Диуретики, назначаемые длительно в небольших дозах (2—4 мг/кг/сут), дают хороший терапевтический эффект. Спиронолактон можно сочетать с фуросемидом или урегитом.

Наши наблюдения свидетельствуют о стабилизации состояния у большинства больных, тенденции к улучшению показателей ФВД и уменьшению частоты обострений бронхолегочного процесса у ряда больных. В Москве увеличился процент (26) больных МВ старше 18 лет (в России 7%), а также снизилось число летальных исходов за последний период. Если раньше количество умерших достигало 3—4 случаев в год, в последние 2 года — 1 больной в год. Важно заметить, что снижение частоты респираторных эпизодов соответственно ведет к уменьшению расхода антибиотиков.

Обнаружение гена МВ привело к всплеску энтузиазма, связанного с возможностью его генной терапии. Были изучены различные пути переноса нормального гена МВ в клетки легких: аденовирусы, аденоассоциированные вирусы и липосомы.

Исследования с аденовирусами показали, что повторные введения приводят к возникновению иммунного ответа и дозо-зависимой воспалительной реакции. Липосомы хотя и дают меньшую воспалительную

реакцию, но обладают меньшей эффективностью при переносе гена и внутриклеточном транспорте.

Проводимые в настоящее время исследования направлены на достижения более продолжительной генной выраженности, более высокой эффективности при повторных применениях и снижении иммунного ответа и воспалительных реакций.

В России, как указывалось выше, в Санкт-Петербурге и Москве так же ведутся работы по генной терапии МВ. Лидирует в настоящее время группа под руководством проф. В.С.Баранова (НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН), при этом найден оригинальный вектор переноса гена — синтетическая микросфера.

Терапевтическая стратегия, альтернативная генной инженерии, может заключаться в выявлении веществ, способных стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза — МВТР. В настоящее время исследуется ряд веществ: аминокликозидные антибиотики, глицерол, фенилбутират натрия, циклопентилксантин, генестин и др. (рис.4).

Антагонист натриевых каналов — амилорид ингибирует реабсорбцию Na клетками дыхательных путей у больных МВ [1]. Было показано, что амилорид, повышая в ингаляциях водный компонент, улучшает мукоцилиарный транспорт.

Активаторы альтернативных каналов хлора (уридинтрифосфат и аденозинтрифосфат) усиливают комбинированный эффект с амилоридом.

В настоящее время ведется поиск и других препаратов, способных эффективно разжижать мокроту у больных МВ. Природный фермент — гелъзолин разрушает внеклеточный ф-актин, который, подобно внеклеточной ДНК, высвобождается при дезинтеграции нейтрофилов в дыхательных путях при МВ, что увеличивает вязкоэластичные и адгезивные свойства мокроты. Исследования показали, что гелъзолин и ДНКаз (пульмозим) действуют синергично и уменьшают вязкость МВ мокроты.

Известно, что аминокликозиды плохо проникают в бронхиальный секрет при парентеральном введении, достигая там лишь 12% от сывороточной концентрации, поэтому привлекает внимание аэрозольное введение аминокликозидов, поскольку при этом можно достичь высоких концентраций препаратов непосредственно в очаге инфекции (просвете бронхов) без большой опасности системного воздействия. Это сводит к минимуму риск развития ото- и нефротоксичности. В нашем центре используются постоянные ингаляции гентамицина в дозе 80—160 мг/сут, что ведет к уменьшению частоты госпитализаций и респираторных эпизодов у части больных даже при хронической колонизации *Ps. aerug.* Это особенно интересно, так как установлено, что ряд аминокликозидов, в том числе и гентамицин, могут восстанавливать функцию дефектного МВТР-белка с мутациями 1-го типа (блок синтеза белка) [2], такие как G542X, W1282X и др. Есть данные об эффективном применении больших доз (300 мг 2 раза в сутки) специальной безсульфатной формы тобрамицина для

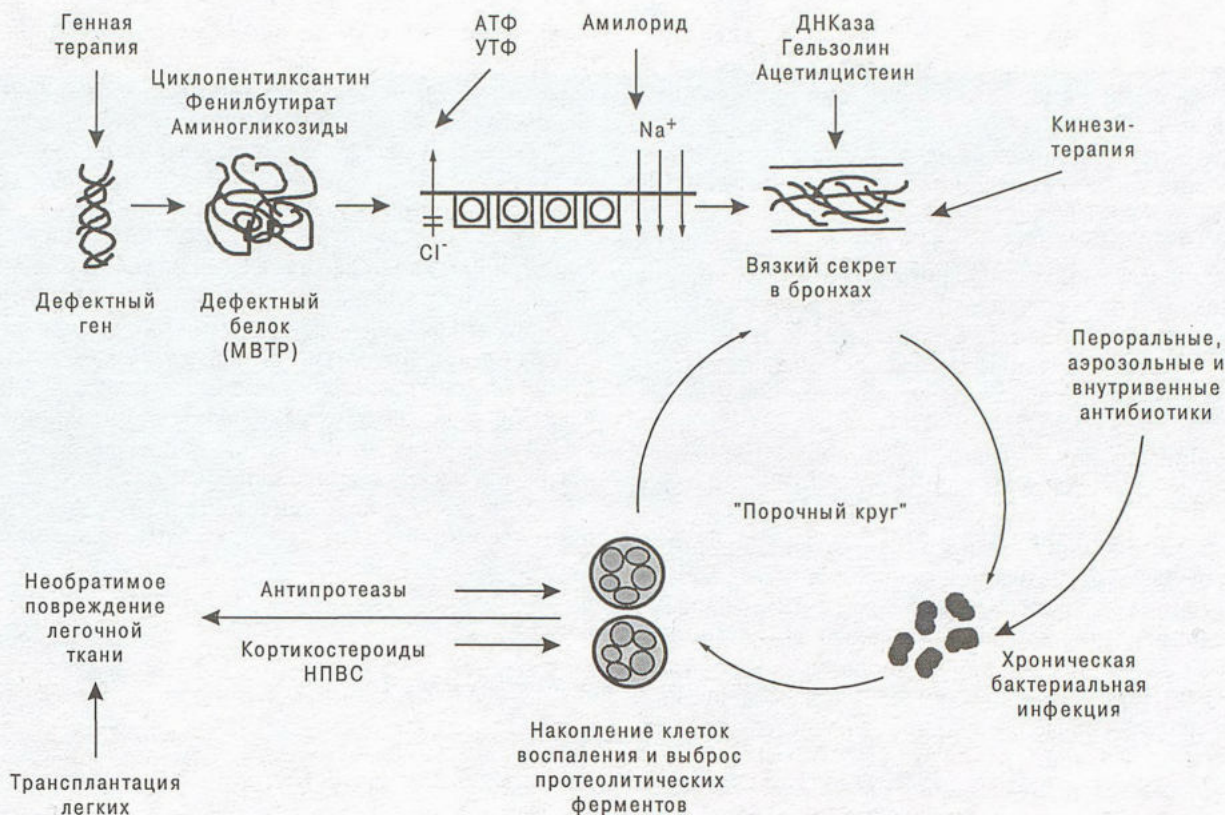


Рис.4. Подходы к терапии заболеваний легких при муковисцидозе.

ингаляций (TOBI — *Tobramycin Solution for Inhalation*), что позволяет достичь максимальных концентраций препарата в мокроте, оказывающих бактерицидное действие на все изоляты *Ps. aerug.*

Кинезитерапия является главным нефармакологическим методом улучшения проходимости дыхательных путей. Это ведущий и, что важно, малозатратный компонент ежедневного лечения больных МВ. Несмотря на то что было предложено много методик, стандартом кинезитерапии остается мануальная перкуссия и постуральный дренаж. Эта процедура занимает много времени и должна выполняться специально подготовленным лицом. В процессе совершенствования кинезитерапии были предложены альтернативные методики улучшения дренажа дыхательных путей: техника форсированного выдоха "хаффинг", самостоятельно выполняемый (аутогенный) дренаж, положительное давление на выдохе (PEP-системы), применение флаттера, корнета. Они позволяют добиться лучшего отхождения мокроты, чем при стандартной кинезитерапии, дают больному большую независимость от стационара и большую комфортность, что улучшает выполнение лечебных рекомендаций [3—5].

Поскольку выраженный воспалительный ответ обуславливает деструкцию легких, можно предположить, что мощная противовоспалительная терапия сможет улучшить состояние легких у больных МВ. В настоящее время в нашем центре более 50 детей в возрасте от 2 до 18 лет получают альтернирующие курсы преднизолна (0,3—0,5 мг/кг/сут через день), что улучшает

функциональные и клинические показатели у больных МВ при длительном применении (ряд больных получают преднизолон более 12 лет). Однако пероральное применение глюкокортикоидов даже в низких дозах может приводить к побочным эффектам, поэтому понятен интерес к ингаляционному введению стероидов. При ингаляционном введении глюкокортикоидов, по нашим данным, не происходит изменения уровней кортизола и АКГГ, что свидетельствует об отсутствии его влияния на гипоталамо-гипофизарную систему [6]. На фоне лечения ингаляционными стероидами выброс нейтрофилов в бронхоальвеолярную жидкость был меньше, снижались маркеры воспаления (эластаза, интерлейкин-8) [7]. В настоящее время мы проводим сравнительное изучение эффективности и безопасности ряда современных ингаляционных кортикостероидов (бекотид, пульмикорт-суспензия, пульмикорт-турбохалер).

В последние годы (*M.Konstan и соавт.*; *P.Davis и соавт.*, 1996, 1998) доказано выраженное противовоспалительное действие ибупрофена.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают специфической активностью, направленной против нейтрофилов, включая подавление их миграции и активации, и имеют благоприятный профиль переносимости. Но при назначении НПВП важен точный режим дозирования, так как низкие дозы могут повышать выброс нейтрофилов в дыхательные пути. Подавляющее действие ибупрофена на активность нейтрофилов наблюдается при пиковой концен-

трации в плазме крови 50—100 мкг/мл (диапазон, подавляющий миграцию нейтрофилов). Приемлемые пиковые концентрации были получены при режиме дозирования от 20 до 30 мг/кг/сут в 2 приема [8].

В нашем центре проведено исследование по изучению эффективности и безопасности применения НПВП найз (*Nise*) — нимесулида, фирма "Dr.Reddy's Laboratories" (Индия) — противовоспалительного, жаропонижающего, анальгетического средства, основным механизмом которого является селективное ингибирование циклооксигеназы II в воспаленной ткани, тормоз синтеза простагландинов и ряда провоспалительных ферментов и подавление образования свободных радикалов.

Найз применялся в дозе 3 мг/кг/сут в 3 приема у 14 детей в возрасте от 5 до 18 лет с МВ. Учитывая возможные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, в группу не включали детей с циррозом печени, активным гепатитом, язвенной болезнью, эрозивным гастритом, эзофагитом, подтвержденными данными гастроскопии. Противовоспалительный эффект оценивался по изменению маркеров воспаления в образцах мокроты и периферической крови. Для характеристики степени прогрессирования легочного процесса исследовались основные показатели ФВД (ФЖЕЛ и ОФВ₁) за 1 год до начала применения найза и в течение 6 мес его применения. Показатели ФВД в течение года, предшествовавшему началу применения найза, значительно снизились у всех детей — $p=0,028$ (для ФЖЕЛ) и $p=0,04$ (для ОФВ₁). Наиболее выраженное снижение показателей ФВД отмечено у детей с более тяжелым течением.

На фоне применения найза отрицательной динамики показателей ФВД не отмечалось. Это показывает, что применение найза позволило приостановить прогрессирование бронхолегочного процесса. В период исследования у всех больных отмечена тенденция к улучшению показателей весоростового индекса ($p=0,07$).

Известно, что главным ингибитором нейтрофильной эластазы является α_1 -антитрипсин (α_1 -антипротеаза — α_1 -АР). Он обеспечивает более 90% антиэластазной защиты. Хотя продукция α_1 -АР у больных МВ сохранена,

ее активность подавляется чрезмерным содержанием нейтрофильной эластазы в мокроте при МВ. Рекомбинантный α_1 -антитрипсин в аэрозоле может нейтрализовать чрезмерный выброс эластазы нейтрофилов.

Работы с секреторным лейкоцитарным ингибитором протеаз (SLPI) показали, что он повышает уровень глутатиона в бронхоальвеолярной жидкости, что увеличивает антиоксидантную способность легких. Это очень важно для больных МВ, так как защищает α_1 -АР легких от инактивации свободными радикалами [9].

Пентоксифиллин — коронарный вазодилататор может быть полезен при МВ, так как отмечено его воздействие на нейтрофилы путем блокирования TNF α — фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) (макрофагальные цитокины, являются хемотаксантами нейтрофилов и индукторами ИЛ-8) [10]. Вышеизложенное свидетельствует о значительном прогрессе в изучении проблемы МВ, в том числе и в России. Однако предстоит еще большие и углубленные исследования, прежде всего в области генной терапии данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Knowles M.R., Paradiso A.M., Boucher R.C. In vivo nasal potencial difference techniques and protocol for assenssing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum. Gene Ther.* 1995; 6: 445—455.
2. Bedvell D. et al. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 13 (suppl.): A175.
3. Williams M.T. Chest physiotherapy and cystic fibrosis. *Chest* 1994; 106: 1872—1882.
4. Bauer M.I., McDougal J., Schumacher R.A. Comparison of manual and mechanical chest percussion ia hospitalized patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1994; 124: 250—254.
5. Konstan M.W., Stern R.C., Docrshuk C.F. Efficacy of the flatter device for airway mucus clearance in patient with cystic fibrosis. *Ibid.* 689—693.
6. Wojtczak H.A. et al. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 13 (suppl): A414.
7. Kerby G. et al. *Ibid.* A413.
8. Konstan M.W., Byard P.I., Hoppel C.L. et al. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 848—854.
9. Belfour-Lynn J.M. *J. Roy. Soc. Med.* 1999; 92 (suppl.37): 23—30.
10. Яковлев С.В. Инфекции и антимикроб. тер. 1999; 2 (1): 13—14.

Поступила 25.06.01

© ПЕТРОВА Н.В., ГИНТЕР Е.К., 2001

УДК [616.24-003.4-004]-07

Н.В.Петрова, Е.К.Гинтер

ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА В МГНЦ РАМН

Медико-генетический центр РАМН, Москва

TEN YEARS OF MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS IN RUSSIAN PATIENTS

N.V.Petrova, E.K.Ginter

Summary

Since 1990 466 CF patients and more than 1000 members of their families which were clinically diagnosed in the Department of CF of the Research Centre for Medical Genetics have been examined for 20 mutations in the CFTR gene. More than 80% of the patients were originated from the European part of Russia. The relative frequencies of 13 screened CF mutations were as follows: $\Delta F508$ — 53%, CFTKdele2.3(21kb) — 6.4%, N1303K — 2.6%, G542X — 2.0%, W1282X — 1.9%, — 3849+10kbC-T — 1.9%, 2143 Δ T — 1.8%, 2184insA — 1.8%, R334W — 0.7%, S1196X — 0.7%, 394 Δ TT — 0.4%, 1677 Δ TA — 0.5%, G551D — 0.3%. Other screened mutations have not been identified in our sample. The above mentioned 13 mutations account for 75% of all CF alleles of Russian patients. It seems that it is possible to distinguish a nucleos of common "Slavic" mutations (CFTRdele2.3(21kb), 2143 Δ T, 21S4insA) but their origin and history of distribution should be clarified further. Still about 25% of CF alleles are remained to be identified in Russian population and only for 56% of CF patients the full CF genotype could be recognized. In families where one or both parents have unidentified mutations analysis of inter- and intragenic DNA markers have been exploited to complete genetic testing. As a result the informativity close to 100% could be obtained for all families with the CF child.

Резюме

Молекулярно-генетическое исследование больных муковисцидозом (МВ) проводится в лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ РАМН с 1990 г. К настоящему времени молекулярно-генетический анализ выполнен в 466 семьях, имеющих больного МВ ребенка. Предварительное клиническое обследование и постановка диагноза проводились в научно-клиническом отделении муковисцидоза МГНЦ РАМН. Более 80% пациентов проживали в Европейской части России, около 15% — из районов Сибири и Дальнего Востока. ДНК больных и их родителей проскринировали на 17 мутаций в гене CFTR. Относительные частоты 13 обнаруженных мутаций следующие: $\Delta F508$ — 53%, CFTRdele2,3(21kb) — 6,4%, N1303K — 2,6%, G542X — 2,0%, W1282X — 1,9%, 3849+10kbC-T — 1,9%, 2143 Δ T — 1,8%, 2184insA — 1,8%, R334W — 0,7%, S1196X — 0,7%, 1677 Δ TA — 0,5%, 394 Δ TT — 0,4%, G551D — 0,3%. Кажется вероятным, что возможно выделить ядро частых "славянских" мутаций в изученной выборке МВ хромосом: CFTRdele2,3(21kb), 2143 Δ T, 2184insA, но их происхождение и история распространения требуют дальнейшего исследования и уточнения. Примерно в 25% муковисцидозных хромосомах мутация остается неидентифицированной, поэтому в семьях, где один или оба родителя являются носителями неидентифицированных мутаций, проводится анализ внутри- и внегенных ДНК-маркеров для определения фазы сцепления мутантного МВ-аллеля. В результате информативность косвенного теста в семьях, имеющих больного МВ ребенка, достигает 100%.

Муковисцидоз (МВ) — наиболее распространенное тяжелое, аутосомно-рецессивное заболевание. Ген, ответственный за развитие заболевания, был картирован в 1989 г., а продукт его (белок) назван "муковисцидозный транс-мембранный регулятор проводимости муковисцидоза"

(*Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator — CFTR*) [1]. К настоящему времени обнаружены около 900 мутаций в гене *CFTR*, приводящих к развитию заболевания. По данным Международного консорциума, менее 10 мутаций в гене *CFTR* можно

считать часто встречающимися в мире [2]. Относительной частоты эти мутации в объединенной выборке МВ хромосом достигают следующих значений: $\Delta F508$ — 66%, $G542X$ — 2,2%, $G551D$ — 1,6%, $N1303K$ — 1,3%, $W1282X$ — 1,2%, $R553X$ — 0,7%, $621+1G-T$ — 0,7%, $1717-1G-A$ — 0,6%. Остальные являются распространенными лишь в некоторых популяциях, а многие уникальны, т.е. встречаются только в одной семье. Спектр и относительные частоты МВ мутаций существенно различаются в разных популяциях.

Молекулярно-генетическое обследование больных МВ проводится в МННЦ РАМН начиная с 1990 г. Первоначальной задачей было определение спектра МВ мутаций, характерных для российских больных. Совместно с Институтом биогенетики (Брест, Франция) обследованы выборки 38 больных МВ из Центральной России, изучались все 27 экзонов и области экзон-интронных соединений гена *CFTR* методом денатурирующего гель-электрофореза с последующим секвенированием фрагментов ДНК с аномальной подвижностью [3]. В результате работы были выявлены 18 различных мутаций в гене *CFTR*, 3 из них описаны впервые — $175\Delta C$, $624\Delta T$ и $D572N$, и определены мутации, которые могли считаться распространенными среди больных из России. К таким мутациям можно было отнести $F508\Delta$ (10-й экзон), $W1282X$ (20-й экзон), $2143\Delta T$ (13-й экзон), $2184insA$ (13-й экзон) и $3821\Delta T$ (19-й экзон). Более 25% МВ-аллелей остались неидентифицированными в исследованной выборке больных даже после изучения всей кодирующей последовательности гена *CFTR*. Это отличает популяцию России от большинства популяций Западной Европы, где более 95% мутантных аллелей гена *CFTR* обусловлено изменениями последовательности нуклеотидов в экзонах или местах сплайсинга.

Хотя более 95% мутаций в гене *CFTR* обусловлены заменой одного нуклеотида на другой, предполагается, что в популяциях, где не удается выявить полный спектр мутаций в кодирующей части гена, вероятно обнаружить протяженные делеции. В литературе опубликованы данные о 5 таких делециях, но оказалось, что они являются либо очень редкими мутациями, либо встречаются только в конкретных популяциях [4—8]. Недавно была обнаружена еще одна протяженная делеция, охватывающая экзоны 2 и 3 гена *CFTR* [9]. Несколько предварительных наблюдений доказывали возможность существования такой делеции. У некоторых больных МВ невозможно было амплифицировать 2-й и 3-й экзоны, используя стандартные методы. В последствии было показано, что эти больные являлись гомозиготами по данной делеции. У 3 больных из Германии, Канады и Испании, являющихся гетерозиготными компаундами по мутации предполагаемой делеции и $G551D$, $R347P$ и $\Delta F508$ соответственно, в половине мРНК транскриптов *CFTR*-гена было обнаружено комбинированное отсутствие 2-го и 3-го экзонов. Гель-электрофорез в пульсирующем поле (PFGE) с последующей блот-гибридизацией по Саузерну выявил aberrантные полосы в образцах некоторых больных МВ с неизвестными мутациями, согласующихся с

наличием геномной делеции размером 20—25 тыс.п.н. После определения точек разрыва оказалось, что делеция охватывает 21,08 тыс.п.н. и включает около 25% интрона 1, полностью экзон 2, интрон 2 и экзон 3 и примерно 45% интрона 3. Последовательности нуклеотидов в точках разрыва делеции негомологичны, за исключением короткого участка длиной 4 пиримидина ($5'-CTTT-3'$), идентичного в обеих точках разрыва. На уровне кДНК в результате данной делеции происходит сдвиг рамки считывания и образования терминирующего сигнала в 106-м кодоне в экзоне 4. В дальнейшем при использовании дуплексной ПЦР-амплификации была проведена обширная работа по определению встречаемости делеции, обозначенной как *CFTRdele2,3(21kb)*, в разных популяциях. В этой работе участвовали лаборатории из большинства европейских стран, а также лаборатории из Канады, США и Уругвая. Было показано, что данная мутация распространена у больных из Чехии, России, Белоруссии, Австрии, Германии, Польши, Украины, Словении и Словакии (6,4, 4,1—5,8, 3,3, 2,6, 0,5—2,5, 1,0—1,8, 1,2, 1,5 и 1,1 соответственно). Мутация *CFTRdele2,3(21kb)* является второй частой мутацией после $\Delta F508$ у больных МВ Центральной и Восточной Европы. Эта мутация sporadически встречается у больных Западной Европы и совершенно отсутствует у больных из Болгарии, Хорватии, Румынии и Сербии. Предполагается, что мутация имеет славянский источник происхождения, ее географическое распространение в Европе соответствует распространению славян в первом тысячелетии нашей эры.

В лаборатории генетической эпидемиологии выработана определенная стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ в семьях, имеющих больного ребенка. В результате двух мультиплексных ПЦР-реакций проводится анализ мутаций, суммарно составляющих около 65 МВ-аллелей встречающихся у больных из России. В дальнейшем проводится поиск некоторых менее распространенных мутаций. Анализ мутаций проводится методом анализа длин амплифицированных фрагментов ДНК, гетеродуплексных полос, образующихся при амплификации гетерозиготных образцов и рестрикционного анализа. В лаборатории проводится рутинный поиск 20 мутаций в гене *CFTR* как характерных для больных из России, так и часто встречающихся в мировой выборке больных МВ.

К настоящему моменту молекулярно-генетический анализ выполнен для 466 пациентов и их родителей. Предварительное клиническое обследование и постановка диагноза проводили в научно-клиническом отделении муковисцидоза МННЦ РАМН и некоторых медико-генетических консультациях региональных центров. Более 80% обследованных пациентов проживали в европейской части России, около 15% из районов Сибири и Дальнего Востока и менее 5% из сопредельных государств. В исследованной выборке обнаружены 13 частных мутаций в гене *CFTR*, их относительная частота приведена в табл., а суммарная доля составляет около 75%. Мутации $I507\Delta$, $R347P$, $R553X$, $621+1G-T$, $E85Q$, $R1162X$ и $1717-1G-A$ в нашей выборке не

Относительная частота CFTR-мутаций у больных МВ из России

Мутация	Число мутаций/число хромосом	Частота в МВ хромосомах, %	Экзон (Э)/Инtron (И)
ΔF508	494/932	53,0	Э10
CFTRdele2,3(21kb)	46/337*	6,4	0,25И1-Э2-И2-Э3-0,45И3
N1303K	18/331*	2,6	Э21
G542X	14/331*	2,0	Э11
W1282X	13/327*	1,9	Э20
3849+10kbC-T	7/172*	1,9	И19
2143ΔT	13/333*	1,8	Э13
2184insA	13/333*	1,8	Э13
R344W	5/329*	0,7	Э7
S1196X	5/332*	0,7	Э19
1677ΔTA	5/438*	0,5	Э10
394ΔTT	3/340*	0,4	Э3
G551D	2/331*	0,3	Э11
Неидентифицированы		26,0	

Примечание. * — количество исследованных МВ не-ΔF508-хромосом.

обнаружены. Наиболее распространенной, как и в большинстве европейских популяциях, является мутация F508Δ. Значение доли этой мутации среди всех МВ мутаций для России мало отличается от значений, полученных для стран Восточной Европы, где проживают в основном этнические группы, имеющие славянское происхождение. И следовательно, можно предполагать, что для всех славянских народов характерна более низкая доля мутации ΔF508, чем для народов Северо-Западной Европы. Второй по распространенности в исследуемой выборке была мутация CFTRdele2,3(21kb). Ее относительная частота превысила значение, полученное в предварительном исследовании [3]. Считается, что эта мутация имеет славянское происхождение, но нами она была обнаружена и у больных других национальностей. Две мутации в 13-м экзоне гена CFTR, 2143ΔT и 2184insA являются относительно частыми в исследованной выборке, их суммарная доля составляет около 3,3—4%. Недавно обнаружено, что эти мутации достаточно часты среди больных Чехии и Польши, что позволяет предположить их славянское происхождение. Кажется вероятным, что возможно выделить ядро частых "славянских" МВ мутаций, но их происхождение и история распространения требуют дальнейшего исследования и уточнения.

Суммарная доля идентифицированных мутаций в исследованной нами выборке больных МВ из России составляет около 75% от общего количества МВ хромосом, т.е. примерно у 55% больных удается определить обе мутации в гене CFTR, у 38,5% больных идентифицирована одна мутация, а у 6,5% обе мутации не идентифицированы. Поэтому в семьях, где один или оба родителя являются носителями неидентифицированных мутаций в гене CFTR, проводится анализ внутрисемейных и внегемных полиморфных ДНК-

маркеров для определения фазы сцепления мутантного аллеля гена CFTR. Для косвенного тестирования мы используем 4 внутрисемейных (динуклеотидных CA/GT повторы в 1, 8, 17B-интронах и тетрауклеотидные GATT повторы в 6A-интроне гена CFTR: IVS1CA, IVS8CA, IVS17BCA, INS6aGATT соответственно) и 4 внегемных (XV2c, KM19, CS7 и J3.11) полиморфизма. Более предпочтительным в качестве маркеров является использование внутрисемейных полиморфизмов, так как в этом случае вероятность кроссинговера между полиморфным сайтом и сайтом мутации практически исключена. Наиболее информативным в исследованной выборке МВ семей оказался полиморфизм INS1CA, около 62,5% семей полностью информативны по этому маркеру. При совместном использовании всех маркеров информативность теста достигает 100% практически во всех семьях, имеющих больного МВ ребенка. В МГНЦ РАМН проведены 53 пренатальных диагностики МВ в семьях высокого риска в первом триместре беременности. 33 диагностики проведены методом прямой идентификации родительских МВ мутаций у плода (ДНК ворсин хориона), в 16 случаях выявляли известную мутацию одного родителя и использовали информативные ДНК-маркеры для определения мутантной хромосомы другого родителя, 4 диагностики проведены косвенным методом с использованием маркерных систем. В 13 случаях плод унаследовал только нормальные хромосомы родителей, в 27 являлся здоровым носителем одной мутации и в 13 случаях плод был поражен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B.Sh. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989; 245: 1066—1073.

2. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Hum. Mutat.* 1994; 4: 167—177.
3. Verlinguer C., Kapranov N.I., Mercier B. et al. Complete screening of mutations in the coding sequence of the CFTR gene in a sample of CF patients from Russia: Identification of three novel alleles. *Hum. Mutat.* 1995; 113: 205—209.
4. Morral N., Nunes V., Casals T. et al. Uniparental inheritance of microsatellite allerts of the cystic fibrosis gene (CFTR): identification of a 50 kilobase deletion. *Hum. Mol. Genet.* 1993; 2: 677—681.
5. Magnani C., Cremonesi L., Giunta A. et al. Short direct repeats at the breakpoints of a novel large deletion in the CFTR gene suggest a likely slipped mispairing mechanism. *Hum. Genet.* 1996; 98: 102—108.
6. Chevalier-Porst F., Bonardot A.M., Chazalotte J.P. et al. 40Kilobase deletion (CF44dele4-10) removes exons 4-10 of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Hum. Mutat.* 1998; suppl.1: 291—294.
7. Mickle J.E., Macek M.Jr., Fulmer-Smentek S. et al. A mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene associated with elevated sweat chloride concentrations in the absence of cystic fibrosis. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7:729—735.
8. Lerer I., Laufer-Cahana A., Rivlin J.R. et al. A large deletion mutation in the CFTR gene (3120+1kdel8, 6kb): a founder mutation in the Palestinian Arabs. *Hum. Mutat.* 1999; 13: 337.
9. Dork T., Macek M.Jr., Mekus F. et al. Characterization of a novel 21-kb deletion, CFTRdele2,3(21kb), in the CFTR gene: a cystic fibrosis mutation of Slavic origin common in Central and East Europe. *Hum. Genet.* 2000; 106: 259—268.

Поступила 25.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-082

З.А.Блистонова, В.А.Прошин, Н.И.Капранов, Н.Ю.Каширская

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Комитет здравоохранения Москвы;
Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

MEDICAL AND SOCIAL PROVISION OF CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Z.A.Blistinova, V.A.Proshin, N.I.Kapranov, N.Yu.Kashirskaya

Summary

The article represents a positive experience of the cooperation between the Russian Cystic Fibrosis Center, the Moscow Department of the Public Health and an Association of Cystic Fibrosis Childrens' Parents. Such joint work made possible to develop individual treatment schemes and to organize timely outpatient observation of these patients, to provide a treatment continuity of cystic fibrosis patients between the Russian Cystic Fibrosis Center and paediatric outpatient departments as well as Adult Cystic Fibrosis Patients' Center. It also permitted to arrange a distinct scheme for the full medicine provision and rehabilitation of cystic fibrosis patients and to improve their quality of life, to control precisely and to diminish financial expenses for cystic fibrosis patients' treatment; to train doctors and nurses of Moscow outpatient departments in cystic fibrosis patients' management and to improve a quality of outpatient medical care for cystic fibrosis patients.

Резюме

В статье представлен положительный опыт совместной работы Российского центра муковисцидоза, Комитета здравоохранения Москвы и Ассоциации родителей детей, больных муковисцидозом, позволивший разработать индивидуальные схемы лечения и своевременное диспансерное наблюдение больных, обеспечить преемственность в лечении больных муковисцидозом между Российским центром муковисцидоза и детскими городскими поликлиниками, а также центром для взрослых больных муковисцидозом, наладить четкую схему полного лекарственного обеспечения и реабилитации больных муковисцидозом, улучшить качество жизни больных, обеспечить четкий контроль за финансовыми затратами и уменьшить экономические расходы на лечение больных муковисцидозом, обеспечить повышение уровня знаний врачей и среднего медицинского персонала амбулаторно-поликлинических учреждений Москвы по проблеме муковисцидоза и повысить качество оказания медицинской помощи больным муковисцидозом в амбулаторно-поликлинических условиях и в условиях дневного стационара.

Муковисцидоз является важной медико-социальной проблемой, что связано с большими моральными, физическими и материальными затратами органов

здравоохранения, семьи и общества в целом на диагностику, лечение, реабилитацию и социальную адаптацию больных [3].

Муковисцидоз, или кистозный фиброз поджелудочной железы, характеризуется недостаточностью внешне-секреторной функции поджелудочной железы, изменениями бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, а также в той или иной степени поражением всего организма в целом. Болезнь поражает различные системы организма и имеет разнообразную симптоматику, но продолжительность жизни больных в основном обусловлена степенью прогрессирования поражения легких [5]. В основе поражения легких лежат 2 основных фактора: высокая вязкость мокроты и воспалительная реакция на хроническую инфекцию [1].

Муковисцидоз — одно из наиболее частых аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний. Каждый 20-й житель планеты является носителем дефектного гена. В 1989 г. был выделен и локализован ген заболевания, расположенный на длинном плече хромосомы 7. Вслед за этим был выделен закодированный им белок, названный "*Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator*" — CFTR [1]. Несмотря на то что муковисцидоз является наследственным заболеванием, в соответствии с МКБ-10 заболевание "Муковисцидоз" относится к IV классу болезней "Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ" (E-84.0 — E-84.9 — Кистозный фиброз).

Раньше муковисцидоз считался фатальным заболеванием, так как большинство детей не переживало 5-летнего возраста. В настоящее время благодаря лучшему пониманию патогенеза заболевания, ранней диагностике, совершенствованию лечебно-реабилитационных мероприятий средняя продолжительность жизни увеличивается до 30 лет. На сегодняшний день продолжительность жизни больных с муковисцидозом в России равняется 16 годам, а в Великобритании, Канаде, США — до 30 лет, в Дании — до 40 лет [2,7]. В последние годы продолжительность жизни больных в Москве также увеличивается и составляет 22—23 года.

Более 30 лет назад были заложены основы лечения больных муковисцидозом, принятые и сегодня, и основанные на борьбе с легочными инфекциями, улучшением дренирования бронхов и особом внимании к питанию больного. В настоящее время основной целью является использование новых методов лечения для сохранения структуры, функции легких к тому времени, когда будут применимы и доступны генетические методы лечения [1].

Больные муковисцидозом нуждаются в комплексной медицинской помощи при активном участии врачей разных специальностей: пульмонологов, гастроэнтерологов, физиотерапевтов, диетологов, а также среднего медицинского персонала, психологов и социальных работников.

Особенно важна сегодня своевременная медико-социальная помощь больным муковисцидозом, которая обеспечивает качество жизни как самим больным, так и семьи в целом.

В последние годы значительно изменилось понимание проблемы муковисцидоза среди медицинских работников и организаторов здравоохранения. Это происходит

благодаря активной работе Российского центра муковисцидоза, тесному взаимодействию центра с Международной ассоциацией по муковисцидозу (МАМ). Используя опыт МАМ, мы совершенствуем систему оказания медико-социальной помощи в Российской Федерации и Москве. В настоящее время расширяется сеть Республиканских и региональных центров муковисцидоза — более 20 в Российской Федерации. Создана ассоциация родителей больных детей, которая совместно с Российским центром муковисцидоза проводит большую просветительскую, психологическую, правовую работу по разъяснению проблемы муковисцидоза и важности участия родителей в процессе лечения, реабилитации, адаптации к современным условиям жизни больных детей.

Больной муковисцидозом ребенок должен иметь такие же возможности для развития своих способностей, как и здоровые дети [4]. Исследования, проведенные сотрудниками Российского центра муковисцидоза, показали, насколько важна постановка задачи перед больным и родителями для достижения эффекта от проводимой терапии. Необходимо активное общение детей и подростков со сверстниками, их профориентация. Дети, страдающие муковисцидозом, имеют высокий уровень одаренности, выше своего физиологического возраста по пониманию людей. Вместе с тем, как больные дети, так и их родители, подвержены хроническому нервному стрессу и различным психическим расстройствам, связанным с тяжестью течения, неблагоприятным прогнозом заболевания и необходимостью ежедневного систематического проведения активного лечения самим больным (регулярный прием ферментов, муколитиков, антибиотиков и других лекарственных препаратов, проведение кинезитерапии), а также участия родителей и других членов семьи в этом процессе [6]. Дети, страдающие муковисцидозом, являются инвалидами и нуждаются в постоянной опеке родителей.

Комитет здравоохранения, понимая сложность сегодняшней социально-экономической ситуации, пытается максимально решать проблемы больных муковисцидозом, работая в тесном контакте с Российским центром муковисцидоза, ассоциацией родителей детей, страдающих муковисцидозом.

Таблица 1

Распределение больных муковисцидозом по возрасту и полу (в % от общего количества больных)

Возраст больных, годы	Всего		Мальчики		Девочки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0—3	7	7,3	5	5,2	2	2,0
3—7	19	19,8	9	9,4	10	10,4
7—15	43	44,8	29	30,2	14	14,6
15—18	15	15,6	9	9,4	6	6,2
Старше 18	12	12,5	7	7,3	5	5,2
Всего...	96	100	59	61,5	37	38,5

Таблица 2

Сроки установления диагноза "муковисцидоз" у больных в Москве

Возраст постановки диагноза	Число больных	%
До 1 года	42	46,7
1—3 года	21	23,3
3—5 лет	9	10
5—7 лет	6	6,7
7—10 лет	4	4,4
Старше 10 лет	8	8,8

В Москве состоят на учете 96 больных, из них 84 человека до 18 лет и 12 старше 18 лет (данные на январь 2001 г.).

В общей структуре больных муковисцидозом дети школьного возраста (7—18 лет) составляют более 60%; во всех возрастных группах преобладают мальчики (табл.1).

Определяющими моментами при муковисцидозе являются ранняя диагностика заболевания, адекватное лечение и реабилитация, обеспечивающие более высокий терапевтический эффект, и увеличение продолжительности жизни больных.

Несмотря на достаточную сеть квалифицированных лечебно-профилактических учреждений, высококвалифицированных специалистов в Москве, диагноз "муковисцидоз" более чем в половине случаев устанавливается в возрасте старше 1 года, нередко в школьном, а в ряде случаев в подростковом и юношеском возрасте (табл.2).

В США у 70% больных муковисцидоз диагностируется в возрасте до 1 года, а к 8-и годам выявляется у 90% [7].

Предполагаемая рождаемость детей с муковисцидозом в Москве — 10 детей в год, а на диспансерный учет с впервые установленным диагнозом были взяты в 1998 г. 7 человек, в 1999 г. 5, в 2000 г. 4. При этом диагноз был установлен в ряде случаев также в школьном возрасте (табл.3).

Несмотря на то что первые проявления кишечного синдрома у больных в большинстве случаев отмечались до 6 мес жизни, респираторного синдрома — до 1 года, установление диагноза "муковисцидоз" запаздывает, что указывает на недостаточные знания по данной проблеме и отсутствие настороженности в плане наследственной патологии у врачей как первичного звена (амбулаторно-поликлинической службы), так и стационаров.

Комитет здравоохранения совместно с Российским центром муковисцидоза с учетом накопленного опыта работы ежегодно проводит научно-практические конференции с целью повышения знаний по проблеме муковисцидоза для врачей-педиатров, врачей-специалистов; лекции, семинары — для средних медицинских работников детских городских поликлиник и больниц.

Основная социальная льгота детей-инвалидов — это бесплатное лекарственное обеспечение. Перечень

Таблица 3

Возраст больных, взятых на учет в 1998—2000 гг., с впервые установленным диагнозом "муковисцидоз"

Возраст больных	1998 г. (n=7)		1999 г. (n=5)		2000 г. (n=4)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 1 года	3	42,8	4	80	2	50
1—3 года	2	28,6				
3—5 лет	2	28,6				
6 лет			1	20		
11 лет					1	25
13 лет					1	25

лекарственных средств и изделий медицинского назначения, отпускаемых по рецептам врачей бесплатно или со скидкой в Москве, утвержден распоряжением Мэра Москвы от 20.08.99 г. № 900-РМ и соответствующим приказом Комитета здравоохранения.

Дети-инвалиды включены в перечень категорий населения, имеющих право на бесплатное обеспечение лекарственными средствами в амбулаторных условиях. Кроме того, заболевание "Муковисцидоз" (у детей) включено в перечень заболеваний, дающих право на выписку льготных рецептов на ферменты.

В целях улучшения обеспечения лекарственными средствами детей больных муковисцидозом и их реабилитации в условиях детских городских поликлиник нормативными документами Комитета здравоохранения регламентирован перечень и среднемесячная потребность жизненно необходимых лекарственных препаратов, а также закреплена отдельная аптека.

Специалистами Российского центра муковисцидоза разработаны индивидуальные схемы лечения детей больных муковисцидозом с учетом утвержденного перечня лекарственных средств. Ежеквартально формируется заявка на жизненно необходимые лекарственные препараты для больных муковисцидозом в соответствии с потребностями и числом больных, состоящих на учете, и утвержденным перечнем лекарственных средств.

Лечение является комплексным и дорогостоящим и включает целый ряд лекарственных препаратов: анти-

Таблица 4

Стоимость лечения больных муковисцидозом в различных странах

Страна	Стоимость лечения в год, USD
США	15 000
Великобритания	18 700
Россия	
в существующих 29 центрах	3 000
В том числе Москва	10 000

Таблица 5

Продолжительность жизни больных муковисцидозом в Европейских странах, Российской Федерации, Москве

Страна	Число больных	Медиана выживаемости, годы	Процент больных старше 15 лет
Нидерланды	954	27	42
Германия	2447	Н/д	38
Дания	330	>40	47
Великобритания	5200	27	41
Швеция	408	>25	Н/д
Италия	3046	>25	40
Россия	1460	Н/д	12
в том числе Москва	96	Н/д	26

Примечание. Н/д — нет данных.

биотики, муколитики, бронхолитики, ферменты поджелудочной железы, гепатопротекторы и витамины (табл.4).

Понимая важность наблюдения ребенка у одного врача с рождения до совершеннолетия, особенно тяжело больного ребенка, каким является больной муковисцидозом, соответствующим приказом Комитета здравоохранения с марта 1999 г. больные муковисцидозом в возрасте до 18 лет оставлены под наблюдение в детских городских поликлиниках (до выхода приказа Министерства здравоохранения РФ от 05.05.99 г. № 154 "О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста").

Больные Москвы до 18 лет находятся на активном диспансерном наблюдении в Научно-клиническом отделе муковисцидоза МГНЦ РАМН на базе Российской детской клинической больницы, старше 18 лет — в НИИ пульмонологи МЗ России на базе городской клинической больницы № 57.

В соответствии с протоколом лечения 4 раза в год проводятся плановые медицинские осмотры больных, коррекция проводимой терапии, определяются показания к госпитализации и проведению внутривенной антибиотикотерапии на дому, в условиях дневного стационара. Кроме того, один раз в год все больные проходят углубленный медицинский осмотр (при необходимости госпитализируются) и им выдается годовое заключение. К преимуществам активного систематического наблюдения в амбулаторных условиях следует отнести: четкий контроль за качеством, эффективностью лечения, финансовыми затратами на лечение, бесперебойное, регулярное лечение и своевременная его коррекция с целью предупреждения тяжелых осложнений, связанных с перекрестной и суперинфекцией, положительное психологическое воздействие на больного и семью в целом.

Реализация нормативных документов Комитета здравоохранения, утвердивших перечень жизненно необходимых лекарственных средств для больных муко-

висцидозом, позволила обеспечить бесплатное, своевременное лечение больных и улучшить материальное положение семей имеющих больных муковисцидозом.

В развитых странах в последние годы отмечается увеличение продолжительности жизни больных муковисцидозом в связи со своевременной диагностикой и адекватным лечением (табл.5).

Активное сотрудничество и четкое взаимодействие Комитета здравоохранения Москвы, Российского центра муковисцидоза и Ассоциации родителей детей больных муковисцидозом позволило обеспечить создание регистра больных муковисцидозом в Москве; разработать индивидуальные схемы лечения и своевременное диспансерное наблюдение больных; коррекцию терапии в зависимости от изменения состояния больного; обеспечить преемственность в лечении больных муковисцидозом между Российским центром муковисцидоза и детскими городскими поликлиниками Москвы, а также центром для взрослых больных муковисцидозом; наладить четкую схему лекарственного обеспечения и реабилитации больных муковисцидозом; обеспечить четкий контроль за финансовыми затратами и уменьшить экономические расходы на лечение больных муковисцидозом; улучшить качество жизни больных; обеспечить повышение уровня знаний врачей и среднего медицинского персонала амбулаторно-поликлинических учреждений по проблеме муковисцидоза и повысить качество оказания медицинской помощи больным муковисцидозом в амбулаторно-поликлинических и в условиях дневного стационара.

Положительный опыт работы Российского центра муковисцидоза и Комитета здравоохранения Москвы по гарантированному обеспечению больных муковисцидозом жизненно необходимыми лекарственными средствами в настоящее время используется руководителями органов здравоохранения в Московской области и в ряде регионов Российской Федерации.

Помимо бесплатного лекарственного обеспечения, больные муковисцидозом имеют ряд других социальных льгот: пенсионные льготы, льготы по трудовому законодательству, по воспитанию и обучению детей-инвалидов, транспортные льготы, по медицинскому, санаторно-курортному и протезно-ортопедическому обслуживанию, льготы по подоходному налогу, жилищные льготы, которые подробно изложены в информационном бюллетене Российского центра муковисцидоза "Муковисцидоз", 2000 г., рекомендованном для родителей, медицинских работников, социальных работников, педагогов школ, сотрудников детских дошкольных учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дов Вигилис, Арье Угертен, Амир Шинтерг, Яков Яав. Муковисцидоз, новый подход к лечению поражения легких. *Международ. мед. журн.* 1998; 1: 56—58.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Шабалова Л.А. Актуальные проблемы муковисцидоза в России на современном этапе. Республиканская программа по совершенствованию диагностики, лечения и медико-социальной помощи больным муковисцидозом (на 1998—2000 гг.). М.; 1998. 5—8.

3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Блистинова З.А. Опыт совершенствования терапии и реабилитации больных муковисцидозом. В кн.: Современные проблемы стационарной помощи детям: Материалы научн.-практ. конференции, посвящ. 15-летию РДКБ. М.; 2000. 182—183.
4. Муковисцидоз (информ. бюл.) / Осипова И.А., Воронкова О.Ю., Капранов Н.И. и др. М.: Мед. практика; 2000. 5.
5. Муковисцидоз (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация): Метод. рекомендации / Орлов А.В., Салова Н.Н., Алферов В.П. и др. СПб; 1997. 3.
6. Симонова О.И., Волкова Е.П., Капранов Н.И. и др. Психологические особенности у детей с муковисцидозом. Дет. доктор 1999; 5: 24—28.
7. Cystic fibrosis. Second ed. / Ed. M.E.Hodson, D.M.Geddes. London: Arnold; 2000. 2—23.

Поступила 25.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-07:616.23-018.7-092

Е.Н.Миткина, Т.Е.Гембицкая, Л.А.Желенина, А.Г.Черменский, А.В.Орлов, Е.К.Доценко

БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭПИТЕЛИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П.Павлова

BIOELECTRIC PROPERTIES OF RESPIRATORY EPITHELIUM IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

E.N.Mitkina, T.E.Gembitskaya, L.A.Zhelenina, A.G.Chermensky, A.V.Orlov, E.K.Dotsenko

Summary

Cystic fibrosis (CF) is characterized by disorders of chloride secretion and sodium absorption in exocrine epithelium. A crucial location of these ion disorders is the respiratory epithelium. Such ion pathology forms a transepithelial electric potential difference. It is hard to measure tracheobronchial electric potential difference, so a method for measuring nasal potential difference (NPD) was created.

We measured baseline values of NPD in 100 patients (including 45 CF patients) and in 15 healthy volunteers. More significant negative values of the average baseline NPD were registered in the CF patients (42.2 ± 1.4 mV) compared with healthy and COPD persons (-18.3 ± 1.8 and 19.2 ± 0.6 mV accordingly, $p < 0.0001$). NPD values in 6 (13%) CF patients with typical clinical features, normal or boundary sweat test results and CF gene confirmation were compatible with CF bioelectric profile. Meantime 3 COPD patients had increased sweat test results and a low NPD level.

Under amiloride hydrochloride blocking sodium channels the basal NPD was inhibited greatly (up to 66%) in CF patients, whereas the same value in COPD patients was 36.7%. Therefore, the NPD reflects the principal CF disorder. Its increase under the amiloride influence more than 60% is thought to be used as an additional diagnostic test.

Резюме

Муковисцидоз (МВ) характеризуется нарушением секреции ионов хлора и абсорбции ионов натрия в эпителии экзокринных желез. Критическим местом, где реализуются эти нарушения, является респираторный эпителий. Снижение секреции ионов хлора и гиперабсорбция ионов натрия формируют трансэпителиальную разность электрических потенциалов. Измерение трахеобронхиальной разности электрических потенциалов сопряжено с рядом трудностей, поэтому был разработан метод измерения разности назальных потенциалов (РНП).

Нами были измерены базальные величины РНП у 100 больных, из которых 45 болели МВ, а также у 15 здоровых добровольцев. Средние базальные величины РНП у больных МВ имели более выраженные отрицательные значения, чем у здоровых лиц и у больных ХНЗЛ ($-18,3 \pm 1,8$ и $19,2 \pm 0,6$ мВ соответственно, $p < 0,0001$), и составили $-42,2 \pm 1,4$ мВ. У 6 (13%) больных, имеющих типичную клинику МВ и нормальные или пограничные значения хлоридов пота, РНП была сравнима с «биоэлектрическим профилем», характерным для МВ. Позже диагноз МВ у них был подтвержден генетически. В то же время у 3 больных ХНЗЛ с повышенными значениями хлоридов потовой жидкости РНП была низкой.

Под действием амилорида гидрохлорида, блокирующего натриевые каналы, наблюдалось значительная ингибция (на 66%) базальной РНП у больных МВ, в то время как у больных ХНЗЛ — только на 36,7%. Таким образом, РНП отражает основной дефект МВ. Повышение РНП под влиянием блокатора натриевых каналов амилорида более чем на 60% может использоваться в качестве дополнительного диагностического теста.

Муковисцидоз (МВ) характеризуется нарушением ионного транспорта в эпителии экзокринных желез организма, причиной которого являются мутации гена МВ, приводящие к изменению структуры и функции трансмембранного регуляторного белка МВ (ТРБМ), локализующегося в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки поджелудочной железы, кишечника, бронхолегочной системы, урогенитального тракта.

Благодаря современным методам с использованием микроэлектродов, клампирования клеточных мембран и др., позволяющим изучать ионные каналы в действии, сейчас уже хорошо известно, что проницаемость апикальной мембраны для ионов хлора Cl^- при МВ составляет 1/15 от нормальной, в то время как проницаемость для ионов натрия Na^+ увеличена почти в 4 раза, а отношение сопротивлений апикальной и базолатеральной мембран в 2 раза оказывается выше, чем в здоровых клетках, и подтверждает положение о преимущественных нарушениях ионного транспорта в апикальной мембране клеток экзокринных органов (рис.1) [2,8].

Также уже доказано существование по крайней мере двух видов альтернативных хлорных каналов, которые наряду с ТРБМ осуществляют секрецию ионов хлора Cl^- и не являются цАМФ-зависимыми. Взаимное влияние этих каналов является сложным и находится в процессе изучения.

Респираторный эпителий при МВ является критическим местом, где реализуются вышеупомянутые процессы нарушения ионного транспорта.

Измененная секреция ионов хлора Cl^- и гиперабсорбция ионов натрия Na^+ в респираторном эпителии приводит к изменению электролитного состава секрета и к дегидратации и его сгущению, нарушению мукоцилиарного клиренса, рецидивирующему инфицированию дыхательных путей, деструкции бронхов и эластической стромы легких, к прогрессирующему снижению вентиляционной функции легких [5].

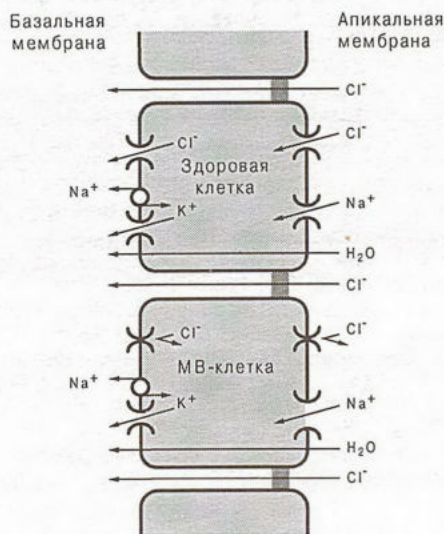


Рис.1. Механизмы секреции и абсорбции в эпителии дыхательных путей в норме и при муковисцидозе.

Отсутствие или снижение цАМФ-зависимой секреции ионов хлора Cl^- и гиперабсорбция ионов Na^+ является электрогенным процессом и формирует трансэпителиальную разность электрических потенциалов, являющуюся измеряемым параметром. Изменение биоэлектrogenеза в эпителии дыхательных путей можно определить на поверхности слизистой носа, так как измерение непосредственно трахеобронхиальной разности электрических потенциалов сопряжено с рядом трудностей (выполняется через бронхоскоп с использованием местной анестезии, без возможности выполнить повторное измерение, в условиях инфицированного секрета и др.) [3].

Впервые метод измерения разности назальных потенциалов (РНП) был предложен *M.R.Knowles* в 1981 г. Этот метод представляет собой измерение разности электрических потенциалов между относительным электродом в контакте с предплечьем, предварительно очищенным с помощью скраба, и измеряющим электродом на поверхности слизистой дна нижнего носового хода. Такая локализация была выбрана не случайно. В данном участке фиксируется максимальная РНП и определяются корреляции между величиной РНП и процентом реснитчатых клеток. *M.R.Knowles и соавт.* описали, что в этом месте носовой полости слизистая содержала до 78% цилиарных клеток, в то время как на медиальной поверхности нижнего носового хода часто имеется кубоидальная метаплазия и эпителий несет лишь 40—42% реснитчатых клеток [1,6].

Нами впервые на российской популяции были измерены базальные величины РНП с помощью этого метода в модификации *E.W.F.W.Alton (E.W.F.W.Alton и соавт. [2,1] Eur. Respir. J. 1990; 3: 922—926)*. Было обследовано 100 больных, из которых 45 были больны МВ, диагноз был подтвержден клиническим, генетическим исследованиями, неоднократным измерением хлоридов потовой жидкости, у 55 больных диагностированы хронические неспецифические заболевания легких — ХНЗЛ (хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, облитерирующий бронхолит), а также 15 здоровых волонтеров.

Нами записывалось стабильное, максимальное значение РНП, повторимый результат. Больные на момент

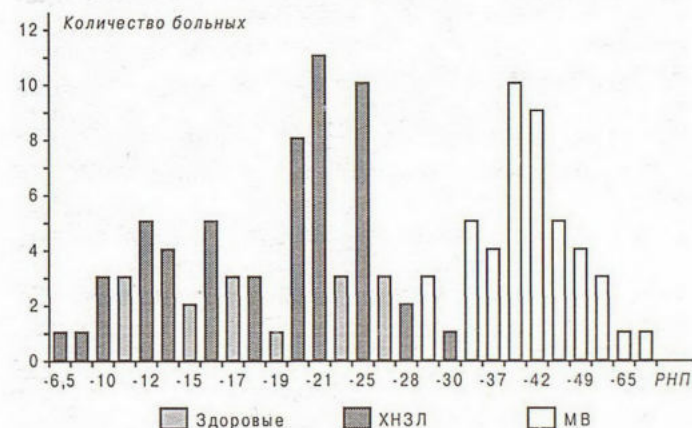


Рис.2. Базальные величины РНП в группах больных МВ, ХНЗЛ и здоровых лиц.

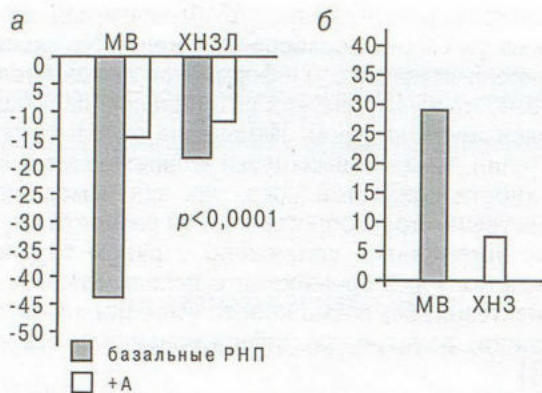


Рис.3. Изменения базальных величин РНП, вызванное перфузией (ингаляцией) 10^{-3} М раствора амилорида у больных ХНЗЛ и МВ ($p < 0,0001$).

а) абсолютный эффект; б) Δ РНП в исследуемых группах больных.

исследования были без признаков острой респираторной вирусной инфекции и травм носовой полости. Показания между значениями, полученными из правой и левой половин носа, не отличались более чем на 3,6 мВ. Исключение составили случаи, когда в носовой полости определялись полипы, а также в случаях обострения хронического гайморита, что снижало величины РНП. Ее показатели не зависели от получаемой больными терапии (бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды, ингаляционные антибактериальные препараты, муколитики). Не было получено и значительных различий в значениях РНП у мужчин и женщин, у исследуемых разного возраста во всех группах.

Средние базальные величины РНП у больных МВ имели более выраженные отрицательные значения, чем у здоровых и больных ХНЗЛ ($-18,3 \pm 1,8$ и $19,2 \pm 0,6$ мВ), соответственно и составили $-42,2 \pm 1,4$ мВ (от $-28,7$ до $-68,9$ мВ); $p = 0,0001$ (рис.2).

Заслуживает внимания тот факт, что у 6 (13%) больных с МВ, имеющих типичную клинику хронического воспалительного процесса в легких и недостаточности поджелудочной железы, хлориды пота имели нормальные или пограничные значения (от 24 до 62 ммоль/л), что затрудняло верификацию диагноза на начальном этапе. Значения РНП у этих больных были сравнимы с "биоэлектрическим профилем", характерным для МВ, от $-32,5$ до $-68,9$ мВ. После выполнения генетического исследования оказалось, что 1 больной был гомозиготой по $\Delta F508$, 4 больных имели в генотипе мутацию $\Delta F508$ в комплаунде с 1366 Δ 5, 3849+10 kbC-T, unknown, 1 больной имел мутацию N1303K в комплаунде с 2143 Δ T. В то же время у 3 больных ХНЗЛ (2 больных бронхиальной астмой и 1 больной бронхоэктатической болезнью) были зарегистрированы повышенные значения хлоридов потовой жидкости (66—74 ммоль/л), однако значения РНП у них были низкими ($-6,8$ до -22 мВ).

Нами также было оценено изменение величин РНП у больных МВ и сравнение с таковым у больных ХНЗЛ под действием блокатора натриевых каналов после

перфузии 10^{-3} М раствора амилорида гидрохлорида. После маневра с амилоридом наблюдалась значительная супрессия величин базальной РНП у больных МВ. Повышение величин РНП, обусловленное блокадой натриевых каналов, и как следствие гиперabsорбции ионов Na^+ , которая отвечает за формирование РНП, значительно отличалось от такового у больных ХНЗЛ. У больных МВ наблюдалась ингибция базальных величин на 66,6%, в то время как у больных ХНЗЛ этот эффект от действия амилорида был значительно ниже $-36,7\%$ (рис.3).

На сегодняшний день измерение хлоридов пота является основным, единственным практически доступным методом диагностики МВ. Но учитывая ситуации, когда хлориды пота имеют нормальные или пограничные значения у больных МВ, а также высокие величины у больных ХНЗЛ, возникает необходимость более чувствительных диагностических тестов. Трансэпителиальная разность электрических потенциалов, измеренная с поверхности слизистой носа, отражает основной дефект МВ, а также повышение величин РНП более чем на 60% под действием блокатора натриевых каналов амилорида, следовательно, они могут являться дополнительными методами диагностики МВ.

Более того, РНП является высокоэффективным методом мониторинга эффективности современных методов лечения МВ, как фармакологических — путем не только блокирования гиперabsорбции ионов натрия Na^+ , но и воздействуя на альтернативную секрецию ионов хлора Cl^- экстрацеллюлярными нуклеотидами (АТФ/УТФ), через вторичные внутриклеточные мессенджеры, так и в качестве "индекса коррекции" генной терапии, и модуляторов активности секреции ионов хлора Cl^- через ТРБМ, таких как ингибиторы III класса фосфодиэстераз, замещенных бензимидазолонов, и ряда других [4,7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Миткина Е.Н., Гембицкая Т.Е., Фокина А.А. и др. Измерение разности назальных потенциалов — новый, информативный тест для диагностики муковисцидоза. Пульмонология 1999; 3: 48—51.
2. Орлов С.Н., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Внутриклеточные системы сигнализации и патология легких. Транспорт ионов в клетках эпителия дыхательных путей. Там же. 1: 77—84.
3. Boucher R.C. Human airway ion transport. Part II. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 581—593.
4. Boucher R.C. Status of gene therapy for cystic fibrosis lung disease. J. Clin. Invest. 1999; (103) 4: 441—445.
5. Davis P.B., Drumm M., Konstan M. Cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1229—1256.
6. Knowles M.R., Carson J.L., Collier A.M. Measurements of nasal transepithelial electric potential differences in normal subjects *in vivo*. Am. Rev. Respir. Dis. 1981; 124: 484—490.
7. Knowles M.R., Olover K.N., Hohnke R.W. et al. Pharmacologic treatment of abnormal ion transport in airway epithelium in cystic fibrosis. Chest. 1995; 107 (suppl.2): 71S—76S.
8. Quinton P.M. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 1990; 4: 2709—2717.

Поступила 18.12.2000

И.А.Осипова, З.А.Блистонова, А.Н.Капранов, С.В.Пятова

ОПЫТ ВНУТРИВЕННОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ДОМУ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

AN EXPERIENCE OF INTRAVENOUS ANTIBACTERIAL THERAPY AT HOME IN CYSTIC FIBROSIS CHILDREN

I.A.Osipova, Z.A.Blistinova, A.N.Kapranov, S.V.Pyatova

S u m m a r y

Health care generally changes its tendency from expensive hospitals to cheaper outpatient conditions. Advantages of a home treatment are an absence of cross- and super-infection risks and of phycologic problems linked to a hospitalization, an economic reasonability. Since February, 1996 the Russian Cystic Fibrosis Center has been practising an antibacterial therapy at home. We performed 189 courses of such the treatment in 44 cystic fibrosis children during this period. The presence of an intravenous catheter did not disturb a normal life activity of a child and his family, including attendance a school. In 2000 the Moscow Public Health Department and the Russian Cystic Fibrosis Center performed the nurse training in 163 paediatric outpatient departments regarding a care for a peripheral intravenous catheter and infusing through it.

Р е з ю м е

Ориентиры в оказании медицинской помощи населению смещаются от дорогостоящей стационарной к менее затратной амбулаторно-поликлинической. Преимуществами переноса лечения из больницы в дом пациента являются отсутствие риска перекрестной и суперинфекции, снятие психоэмоциональных проблем, связанных с госпитализацией, экономическая целесообразность. С февраля 1996 г. в Российском центре муковисцидоза практикуется проведение внутривенной антибактериальной терапии на дому. За этот период было проведено 189 курсов такого лечения 44 детям больным муковисцидозом. Наличие катетера в периферической вене не мешало нормальной жизнедеятельности ребенка и его семьи, включая посещение школы. В 2000 г. Комитет здравоохранения Москвы совместно с Российским центром муковисцидоза провели циклы подготовки процедурных медицинских сестер из 163 детских городских поликлиник по уходу за периферическим венозным катетером и проведению через него инфузий.

Традиционно в России внутривенная терапия считалась стационарным делом, что вело к необходимости частых и длительных госпитализаций больных. Пребывание в больнице обычно отягощается рядом неблагоприятных факторов, особенно значимых для ребенка, — стрессом, отрывом от сложившейся системы взаимоотношений, возникновением ряда психологических проблем, пропуском школьных занятий, риском перекрестного и суперинфицирования резистентными к антибиотикам штаммами микроорганизмов. Кроме того, пребывание больного в стационаре значительно дороже, чем амбулаторное лечение.

Катетеризация вен давно стала рутинной медицинской процедурой, за 1 год в мире для обеспечения различных видов внутривенной терапии устанавливается более 500 млн периферических венозных катетеров. Однако эта процедура требует повышенной осторожности от медицинского персонала и от пациента, так как связана с вмешательством в целостность сердечно-сосудистой системы и несет высокий риск осложнений. Проведение внутривенной терапии через перифери-

ческий венозный катетер может стать практически безопасным, если будут соблюдены основные условия: метод должен применяться не от случая к случаю, а стать постоянным и привычным в практике, должен быть обеспечен безупречный уход за катетером.

Исходя из вышеизложенного, во многих странах получила распространение практика переноса части традиционно госпитальных процедур в амбулаторные условия, т.е. ориентиры в оказании помощи смещаются от дорогостоящей стационарной к менее затратной и эффективной амбулаторно-поликлинической. В России эти перемены в первую очередь должны коснуться хронических больных, которые постоянно нуждаются в медицинской помощи для выполнения ежедневных процедур. Стратегическая задача отечественного здравоохранения — комплексное лечение по месту жительства находит решение при ряде сложных хронических патологий, включая муковисцидоз.

Лечение больных муковисцидозом носит комплексный характер и включает в себя частые лечебные и профилактические курсы антибактериальной и муколити-

ческой терапии. В среднем каждый больной с хронической синегнойной инфекцией получает 3—4 курса такого лечения в год, иногда чаще. Некоторые антибиотики могут назначаться внутрь, но их выбор ограничен, учитывая полирезистентность к антибиотикам наиболее распространенного микробного патогена *Pseudomonas aeruginosa*. В большинстве случаев назначаемые препараты требуют внутривенного введения.

С февраля 1996 г. в Республиканском центре муковисцидоза (Москва) проводится внутривенная антибактериальная терапия детям в домашних условиях. Этот режим в последние годы широко применяется во всех специализированных центрах муковисцидоза Европы и Северной Америки.

Среди больных из Москвы около 40 больных получают повторные (2—3 курса по 2—3 нед в год) курсы антибактериальной терапии с обязательной постановкой периферического венозного катетера.

Возможность проведения курса на дому обсуждается родителями больного ребенка с лечащим врачом и медсестрой. Учитываются различные факторы: состояние ребенка, место жительства семьи, возможность поддержки специалистами центра, возможности семьи в проведении курса на дому (обеспечение необходимым оснащением), уровень коммуникабельности и образованности родителей ребенка.

При проведении внутривенной антибактериальной терапии на дому главным залогом успешного лечения становится правильный уход за катетером, который осуществляют родители ребенка, обученные в Центре муковисцидоза. Занятие по обучению технологии процедуры — разведению и введению антибиотиков, а также правилам ухода за катетером — проводит медсестра с высшим образованием с каждой семьей индивидуально. Иногда требуется несколько занятий. Тщательная подготовка приносит большую пользу. Главная цель обучения — уверенность в компетентности родителей перед началом курса. Во время обучения некоторые родители решают, что предлагаемая методика слишком сложна, тогда предпочтение отдается стационарному лечению. Если же обучение было успешным, начинается подготовка всего необходимого. Родители закупают или получают по рецептам необходимое оборудование, согласно методическим рекомендациям (памятке), которую они получают в Центре муковисцидоза. Родителям даются номера телефонов центра и медсестры, по которым всегда можно получить ответы на возникающие вопросы. Родители получают объективную информацию о возможных местных осложнениях катетеризации и путях их решения. Перед курсом внутривенной терапии больной ребенок вместе с родителями приглашается в центр, где наряду с осмотром проводится обязательное первичное обследование (антропометрия, исследование функции внешнего дыхания, пульсоксиметрия, микробиологическое исследование мокроты, клинический анализ крови), ставится периферический венозный катетер. Первое введение препарата проводится под наблюдением специалиста Центра муковисцидоза. Патронаж медсестрой центра проводится в среднем 3 раза в 2 нед стандарт-

ного курса лечения. Наблюдение фиксируется в специально разработанном листе патронажа. Во время лечения больные ведут процедурный лист, копия которого направляется в районную поликлинику по месту жительства. По окончании лечения проводятся повторный врачебный осмотр, необходимые обследования и удаление катетера.

За период 1996—2001 гг. специалистами Республиканского центра муковисцидоза было проведено 189 курсов внутривенной антибактериальной терапии на дому 44 больным. У всех больных лечение было успешно закончено. Ни у одного больного не было необходимости в госпитализации с целью продолжения терапии. Нами отмечен 1 случай генерализованной побочной реакции в виде аллергической сыпи на назначенный антибиотик. Родители, среди которых не было ни одного медицинского работника, правильно проводили манипуляции. Все больные и их родители приветствовали эту стационарзамещающую технологию и высказали заинтересованность в продолжении такой практики.

Для обеспечения частых курсов внутривенной терапии у больных муковисцидозом в России используются периферические венозные катетеры.

Материал, из которого изготовлен катетер, имеет существенное значение при внутривенной терапии. Отечественные (российские) катетеры делают только из полиэтилена. Это самый простой в обработке материал, но он обладает повышенной тромбогенностью, вызывает раздражение внутренней оболочки сосудов, из-за своей жесткости способен перфорировать сосудистую стенку. При выборе оборудования для катетеризации вен предпочтение отдается полиуретановым катетерам, применение которых существенно снижает частоту тромбозов и перфорацию сосуда.

Методика катетеризации

Катетеризация вен и первое введение препарата проводятся только в условиях стационара под наблюдением специалистов Центра муковисцидоза. Стерильный набор для проведения катетеризации включает стерильный лоток, силиконовый катетер необходимого размера, переходник к катетеру, ножницы, стерильные ватные шарики и салфетки, специальную липкую фиксирующую повязку, 70% спирт для обработки места пункции, стерильные перчатки, жгут, бинты, пленку, шприц с гепаринизированным раствором (1 часть гепарина на 100 частей физиологического раствора).

Перед постановкой катетера обрабатывают руки, надевают стерильные перчатки, выбирают подходящую вену. Правильно выбранный венозный доступ является существенным моментом внутривенной терапии. Учитывается простота доступа к месту пункции и пригодность сосуда для катетеризации. Предпочтение отдается более дистальным венам (предплечье, кисть). Переходник и катетер заполняются гепаринизированным раствором. На плечо выше локтевого сгиба накладывается жгут. Место пункции тщательно обрабатывается спиртом, площадью чуть больше той,

которую закрывает фиксирующая повязка. Захват катетера осуществляется тремя пальцами, после прокола кожи канюлю вводят в сосуд. О попадании кончика канюли в вену сигнализирует появление крови в индикаторной камере катетера. Жгут снимается, стилет фиксируется, а пластиковая часть канюли медленно до конца сдвигается в вену. Стиллет удаляется и вена пережимается на протяжении для снижения кровотечения, затем присоединяется переходник. Кожу руки очищают от крови. На место пункции накладывается фиксирующая повязка. Катетер забинтовывается стерильным бинтом, переходник с заглушкой при этом остается на поверхности. Сверху накладывается еще одна повязка, закрывающая переходник, которая снимается перед каждым введением препарата. Если катетер находится в области лучезапястного сустава, кисть фиксируется лангетой.

Замена катетера производится по мере необходимости, т. е. катетер сохраняется на весь курс или до тех пор, пока он не инфицирован и нормально функционирует в вене. Используя высококачественные периферические катетеры, а также обеспечив качественный уход за катетером в домашних условиях, мы добились отличных результатов — за 2 нед стандартного курса лечения у 37% детей смены катетера не требовалось. При четком постоянном соблюдении инструкций по уходу за периферическим венозным катетером выполнение родителями инфузий антибактериальных препаратов происходит без осложнений и технических трудностей.

Родителям, проводящим курс внутривенной терапии на дому, предлагаются следующие рекомендации.

Введение препарата

Убедитесь в полном понимании того, что Вы будете делать. В случае возникновения вопросов обязательно обратитесь за советом к медицинской сестре Центра муковисцидоза лично или по телефону.

Проверьте срок годности всех изделий и препаратов.

Дважды тщательно вымойте руки с мылом. Особое внимание уделяйте ногтевым пластинкам и межпальцевым промежуткам.

Постелите на стол чистую, свежую пеленку или полотенце.

Приготовьте 3 шприца с растворами: в 20-миллилитровый шприц наберите антибиотик, в 10-миллилитровый — физиологический раствор, в 5-миллилитровый — гепаринизированный раствор. При вертикальном положении шприцов удалите из них воздух.

Протрите руки спиртом.

Снимите верхний бинт и протрите наружную поверхность заглушки катетера спиртом.

Внимательно осмотрите переходник катетера, убедитесь в отсутствии в нем пузырьков воздуха.

Снимите заглушку и осторожно положите ее, не касаясь внутренней поверхности, в стерильный пакет от шприца или прикрутите к стерильной иглке.

Из шприца с физиологическим раствором осторожно введите в переходник небольшое количество жидкости, убедитесь, что катетер проходим и не подтекает.

Если нарушений со стороны катетера не обнаружено, продолжайте вводить в переходник физиологический раствор, пока не введете 5 мл, т.е. половину объема.

Смените шприц и медленно введите антибиотик.

Снова смените шприц и введите оставшийся объем физиологического раствора.

По окончании сделайте "гепариновую пробку" — введите в переходник 2—3 мл гепаринизированного раствора (Раствор готовится из расчета 1 часть гепарина на 100 частей физиологического раствора, храниться в холодильнике в течение суток, затем готовится новый раствор).

Осторожно плотно прикрутите заглушку к переходнику.

Закройте переходник повязкой.

Выбросите мусор в недоступное для детей место.

Ежедневный уход за катетером

Помните, что только качественный уход за катетером и Ваше внимание являются главными условиями успешности проводимого лечения. Время, потраченное на тщательную подготовку, никогда не бывает потраченным!

1. Каждое соединение катетера — это ворота для проникновения инфекции. Избегайте многократного прикосновения руками к оборудованию. Соблюдайте стерильность.
2. Чаще меняйте стерильные заглушки, никогда не пользуйтесь заглушками, внутренняя поверхность которых была инфицирована.
3. Для продления функционирования катетера в вене дополнительно промывайте катетер физиологическим раствором днем, между утренним и вечерним введениями антибиотика. После введения физиологического раствора не забудьте ввести гепаринизированный раствор.
4. Внутреннюю и наружную повязки меняйте ежедневно.
5. Регулярно осматривайте место пункции во избежание возникновения осложнений со стороны катетера. При появлении отека, покраснения, местного повышения температуры, непроходимости, подтекания, а также при болезненных ощущениях при введении препаратов свяжитесь с медсестрой Центра муковисцидоза, прекратите введение препарата. Ни при каких обстоятельствах не пытайтесь промыть катетер самостоятельно, так как кончик катетера может оказаться закупоренным тромбом и оторвавшийся тромб попадет в кровеносное русло. Снять катетер и заменить его на новый может только медицинский работник в условиях стационара!
6. При смене лейкопластырной повязки запрещается пользоваться ножницами. Существует опасность

для катетера быть отрезанным, что приведет к попаданию катетера в кровеносную систему.

7. Для профилактики тромбоза в вену выше места пункции ежедневно после вечернего введения препарата тонким слоем накладывайте мази "Траумель", "Гепариновая", "Троксевазин".
8. Внимательно следите за маленьким ребенком, который неосознанно может снять повязку и повредить катетер.
9. Предупредите воспитателя или учителя, если ребенок будет посещать детский сад или школу, объясните им суть проводимого лечения.
10. После удаления катетера на место пункции накладывается небольшая стерильная повязка. Не удаляйте повязку и не мочите место катетеризации в течение суток.
11. При появлении побочных реакций на препарат (бледность, тошнота, сыпь, затруднение дыхания, подъем температуры) — вызовите скорую помощь и свяжитесь с лечащим врачом и медсестрой Центра муковисцидоза.
12. Во время курса внутривенной антибактериальной терапии на дому не забывайте вести процедурный лист, полученный в Центре муковисцидоза.

Нам представляется совершенно необходимым подчеркнуть как достоинства, так и недостатки внутривенной антибактериальной терапии на дому.

Достоинства

Любая возможность избежать госпитализации и проведения лечения в амбулаторных условиях имеет множество неоспоримых преимуществ, при условии, что качество лечения не страдает.

Первое преимущество — психологическое

Пребывание ребенка в больнице обычно отягощается рядом неблагоприятных факторов: стрессом, отрывом от сложившейся системы взаимоотношений, возникновением ряда психологических проблем, пропуском школьных занятий. Хорошо известен термин "госпитализм", обычно применяемый для комплекса нарушений психоэмоционального развития детей, перенесших длительные и/или частые госпитализации, особенно без сопровождения родителей. Именно поэтому в наше отделение больные муковисцидозом госпитализируются с родителями, чаще с матерью. Можно встретить и другие неблагоприятные психологические последствия госпитализации. Может сформироваться неадекватное представление о болезни и своем состоянии, возникшее в процессе общения и наблюдения за другими больными детьми, которое затрудняет процесс лечения, особенно у подростков. Обсуждение состояния ребенка, его прогноза и лечения в его присутствии, очень часто пугает детей. Присутствие ребенка при случаях смерти или возникновении тяжелых осложнений также нельзя отнести к разряду положительных эмоций.

Частые пропуски школьных занятий приводят к трудностям в школьном коллективе, изолированности от сверстников, невозможности поддерживать дружеские отношения, плохой успеваемости и вследствие всего этого низкой самооценке и депрессии. Плохая успеваемость нередко может служить барьером к получению дальнейшего образования и профессии.

Второе — клиническое

При сравнении с контрольной группой детей, получавших внутривенную терапию в стационаре, мы выявили:

- отсутствие перекрестной инфекции в основной группе (важно отметить, что среди всех больных, наблюдающихся в Республиканском центре муковисцидоза, *Pseudomonas aeruginosa* встречается у 74%, в то время как у детей, находившихся на активном диспансерном наблюдении с проведением антибактериальной терапии на дому, высеиваемость *Pseudomonas aeruginosa* снизилась до 36%);
- одинаковую положительную динамику со стороны бронхолегочной системы (по аускультативным данным, клиническому анализу крови и показателям ФВД — функция жизненной емкости легких, объем форсированного выдоха за 1 секунду, пикфлоуметрия продемонстрировали аналогичную тенденцию — улучшение показателей после лечения при отсутствии разницы между стационарной и амбулаторной помощью);
- большую прибавку (на 17%) в массе тела в амбулаторной группе по сравнению со стационарной;
- продолжительность функционирования в вене периферического катетера в амбулаторной группе было длительнее, чем в контроле.

Таким образом, внутривенное введение антибиотиков в домашних условиях оказалось равноценным по эффективности со стационарным. При этом стоимость курса лечения на дому более чем в 2 раза дешевле стационарного.

Недостатки

Плохое оснащение службы внутривенной антибактериальной терапии на дому (опыт нашего центра убеждает в необходимости использования специального автотранспорта, закрепленного за этой службой; широкое и прочное внедрение этого метода в жизнь предполагает дополнительное финансирование и введение ряда штатных единиц).

Отказ родителей и ребенка от госпитализации даже при тяжелых обострениях (родители неадекватно оценивают тяжесть состояния и опасность последствий обострения).

Юридическая неопределенность статуса методики.

Отсутствие тесной связи с поликлиникой по месту жительства ребенка.

В связи с этим в сентябре 2000 г. согласно распоряжению Комитета здравоохранения Москвы была проведена очередная городская конференция для педиатров городских поликлиник, на которой было уделено большое внимание накопленному опыту и пропа-

ганде внутривенной антибактериальной терапии на дому.

В октябре—ноябре 2000 г. согласно распоряжению № 353-р «О проведении подготовки средних медицинских работников детских городских поликлиник по повышению качества оказания медицинской помощи больным муковисцидозом в амбулаторно-поликлинических условиях, в условиях "дневного стационара"» Комитет здравоохранения совместно с Российским центром муковисцидоза провел циклы подготовки процедурных медицинских сестер 163 детских городских поликлиник Москвы. В программу подготовки сестер были включены следующие темы:

Опыт активного диспансерного наблюдения больных муковисцидозом в городе Москве.

Показания для проведения курсов внутривенной антибактериальной терапии больным муковисцидозом в амбулаторно-поликлинических условиях и условиях "дневного стационара".

Устройство и виды периферических венозных катетеров, стандартный набор для катетеризации периферической вены и алгоритм постановки периферического венозного катетера и его удаления в условиях стационара.

Проведение инфузий через периферический венозный катетер.

Уход за периферическим венозным катетером и профилактика осложнений катетеризации.

Патронаж больного муковисцидозом, получающего курс внутривенной антибактериальной терапии в условиях дневного стационара.

Были проведены практические занятия по уходу за периферическим венозным катетером и проведением через него инфузий. По окончании циклов подготовки процедурные медицинские сестры получили сертификаты.

В настоящее время разрабатывается указание Комитета здравоохранения Москвы, которое придаст юридический статус стационарзамещающей технологии — внутривенной антибактериальной терапии на дому с привлечением к активной работе процедурных медицинских сестер городских поликлиник.

Конечно, необходимы дальнейшие исследования для оценки индивидуальных и экономических преимуществ проведения домашнего внутривенного антибактериального лечения, но уже сейчас на основании нашего опыта можно сказать, что введение антибиотиков больным муковисцидозом на дому — это экономически

целесообразная, эффективная, безопасная стационарзамещающая технология в терапии больных муковисцидозом. Такой вариант лечения положительно воспринимается больными детьми и их родителями и может применяться для лечения нетяжелых обострений бронхолегочного процесса и плановых профилактических курсов у больных в организованных в настоящее время 26 региональных центрах по диагностике и лечению муковисцидоза. Организация внутривенной антибактериальной терапии на дому в рамках активного диспансерного наблюдения окажет положительное влияние на улучшение лечебно-реабилитационной и медико-социальной помощи этим больным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Breier S. Home intravenous therapy down under. *J. Intraven. Nurs.* 1999; 22 (Jul.-Aug., suppl.4): 187—193.
2. Loader J., Sewell G., Gammie S. Survey of home infusion care in England. *Am. J. Hlth Syst. Pharm.* 2000; 57 (Apr., suppl.8): 763—766.
3. Poole S.M., Nowobilski-Vasilios A., Free F. Intravenous push medications in the home. *J. Intraven. Nurs.* 1999; 22 (Jul.-Aug., suppl.4): 209—215.
4. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. *Пульмонология* 1997; 4: 7—17.
5. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Шабалова Л.А. Актуальные проблемы муковисцидоза в России на современном этапе. Республиканская программа по совершенствованию диагностики, лечения и медико-социальной помощи больным муковисцидозом (на 1998-2000 гг.). М., 1998.
6. Окунская Т.В. Сестринское вмешательство на центральной вене. *Мед. помощь* 1996; 9: 33—35.
7. Крапивина Г.А., Путятина О.Б. Постановка и использование силиконовых катетеров при лечении новорожденных. Там же 1998; 5: 32—33.
8. Шабалова Л.А., Семькин С.Ю., Иванов В.А. и др. Опыт антибактериальной терапии муковисцидоза у детей. *Международ. мед. журн.* 1998; 11-12: 986—999.
9. Осипова И.А., Капранов Н.И., Иванов В.А., Стукалова А.И. Опыт организации внутривенной антибактериальной терапии на дому у больных муковисцидозом: Материалы симпозиума "Муковисцидоз-96". *Педиатрия* 1997; Прил.: 34—40.
10. Осипова И.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Иванов В.А. Организация и проведение внутривенной антибактериальной терапии на дому детям, больным муковисцидозом. В кн.: Материалы Пятого Конгресса педиатров России. М., 1999. 350—351.
11. Осипова И.А. и др. Внутривенная антибактериальная терапия у детей, больных муковисцидозом. *Мед. сестра* 1999; 3: 10—12.
12. Осипова И.А. Катетеризация периферических вен. Там же 2000; 4: 35—39.

Поступила 26.06.01

Новости от компании ГлаксоСмитКляйн

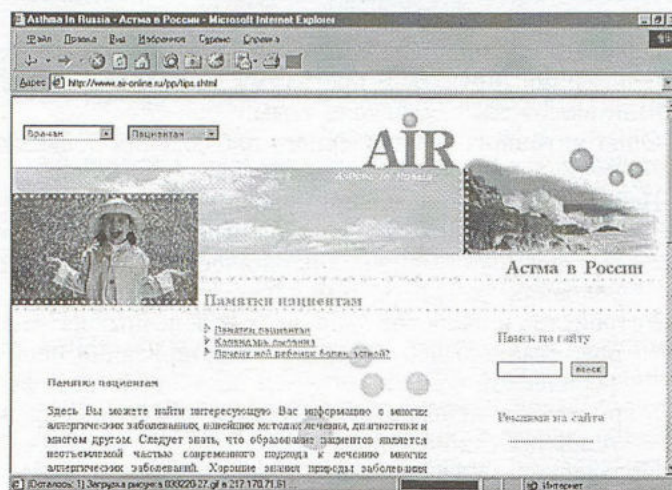
При поддержке компании ГлаксоСмитКляйн открыт новый русскоязычный сайт www.air-online.ru — АСТМА В РОССИИ — "AIR" (Asthma in Russia)

На крупном форуме, посвященном роли технологии Интернет в современной системе здравоохранения, который проходил в сентябре 2000 г. в Вашингтоне (*Internet Health Care Forum 2000*), все специалисты пришли к единому мнению, что пользователи Интернет хотят получать объективную, надежную и современную медицинскую информацию, которая может служить "руководством к действию". Доступным источником тематической информации и новостей с практически мгновенным доступом является Интернет. Именно поэтому интернет-компании, предоставляющие современную, систематизированную и достоверную медицинскую информацию, такие как MDCONSULT, MEDSCAPE и др., а также специализированные сайты пользуются большой популярностью среди врачей, которые обращаются к ним не только в процессе повседневной работы, но и при получении медицинского образования и сертификации.

www.air-online.ru — первый профессиональный русскоязычный интернет-ресурс, ориентированный на врачей-аллергологов, пульмонологов, терапевтов и педиатров и на пациентов, больных бронхиальной астмой.

Структура раздела информации для врачей

1. **Новости.** Последние сообщения ведущих медицинских информационных агентств AZ-AIR Newsletter, Doctors' Guide (с тематической настройкой), Medscape, анонсы медицинских журналов.
2. **Документы.** В подразделе размещены электронные версии национальных и зарубежных руководств по астме, рекомендации ведущих профессиональных организаций по проведению диагностических процедур.
3. **Препараты.** Размещена информация о препаратах, применяемых в терапии бронхиальной астмы и сопутствующих аллергических заболеваний. Представлены как информационные листки, так и полнотекстовые пособия по клинической фармакологии и особенностям применения препаратов.
4. **Форумы.** Данная рубрика дает возможность любому посетителю создать свой собственный форум, стать его модератором и сообщать через лист рассылки о проблемах, поднимаемых на форуме.
5. **Исследования** в области бронхиальной астмы. Здесь можно не только познакомиться с результатами, но и получить информацию о выполняющихся или планирующихся исследованиях, найти партнеров для их проведения, представить информацию о собственных работах, интересах, планах.
6. **Наши работы.** Здесь любой посетитель может разместить свои публикации (статьи, методические пособия и т.д.).
7. **WWW-ссылки.** Список аналогичных и родственных русскоязычных и англоязычных ресурсов. Ссылки на системы поиска медицинской информации, в том числе полнотекстовой.
8. **Лист рассылки новостей.** Лист рассылки новостей поддерживает обратную связь, поэтому любой подписчик может общаться с другими участниками листа рассылки. Данные, представленные при регистрации, используются для формирования реестра специалистов.



Структура раздела информации для пациентов

1. **Памятки для пациентов.** Подраздел является официальным переводом памяток крупнейшей профессиональной организации клиник аллергологов/иммунологов Американской академии астмы, аллергологии, иммунологии.
2. **О препаратах.** Данный подраздел содержит популярную информацию о препаратах, применяемых для лечения астмы и сопутствующих аллергических заболеваний.
3. **Календарь пыления.** В данном подразделе представлены данные о пылении ветроопыляемых растений, пыльца которых является аллергенной. Данные сгруппированы по регионам России.
4. **Реестр специалистов.** Возможен поиск врача аллерголога/пульмонолога по регионам.
5. Подраздел **"Почему мой ребенок болен астмой?"**
6. **Региональные астма-центры.** В подразделе представлена информация о работе региональных астма-центров с указанием адреса, фамилий врачей и графика работы.
7. **Форум вопрос-ответ.** В on-line форуме вопрос-ответ размещаются вопросы пациентов и ответы на них. Можно задать вопрос конфиденциально через обычный почтовый ящик.
8. **Лист рассылки новостей.** Лист рассылки новостей с возможностью обратной связи служит для рассылки различных новостей, сообщений и для общения участников листа рассылки между собой.
9. **WWW-ссылки.** База данных по аналогичным и родственным ресурсам.

www.air-online.ru — первый русскоязычный интернет-ресурс для всех, кто хочет узнать больше о бронхиальной астме, методах диагностики, профилактики и лечения данного заболевания.

"АСТМА В РОССИИ" — первая помощь при АСТМЕ!

Контроль астмы,

дающий свободу



Серетид[™] Мультидиск[™]

Сальметерол/Флутиказона пропионат

Формы выпуска: Порошковый ингалятор "Мультидиск" в дозировках: 50 мкг сальметерола (в виде сальметерола ксинафата) и 100, 250 или 500 мкг флутиказона пропионата в одной дозе; 60 доз.

Показания: Базисная терапия заболеваний, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС): пациентам, получающим поддерживающую терапию агонистами β_2 -адренорецепторов длительного действия и ингаляционными ГКС, пациентам, у которых на фоне терапии ингаляционными ГКС сохраняются симптомы заболевания, пациентам, регулярно использующим бронходилататоры короткого действия, которым показана терапия ингаляционными ГКС.

Дозировки и способ применения: Начальную дозу Серетид Мультидиска определяют на основании дозы флутиказона пропионата, которая рекомендуется для лечения заболевания данной степени тяжести. Затем начальную дозу препарата следует постепенно снижать до минимальной эффективной дозы.

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки, или 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки, или 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки.

Дети в возрасте 4 лет и старше: 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки. Данных о применении Серетид Мультидиска у детей младше 4 лет нет.

Противопоказания: Гиперчувствительность.

Предупреждения: Серетид Мультидиск предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Резко прекращать лечение Серетидом Мультидиском не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность при лечении ингаляционными ГКС пациентов с активной или неактивной формами туберкулеза легких. Серетид Мультидиск необходимо применять с осторожностью у пациентов с тиреотоксикозом. Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих ингаляционные ГКС в течение длительного времени.

Применение при беременности и лактации: Серетид Мультидиск можно назначать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода или ребенка.

Побочные эффекты: Поскольку Серетид Мультидиск содержит сальметерол и флутиказона пропионат, его побочные эффекты характерны для каждого из этих препаратов. Одновременное их применение не вызывает дополнительных побочных эффектов. Редко возникают тремор, сердцебиение, головная боль, охриплость голоса и кандидоз полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм.

- Препарат нового тысячелетия в терапии бронхиальной астмы
- Комплементарность действия компонентов обеспечивает контроль симптомов, воспаления и обострения в одном ингаляторе
- Удобство и простота приема
- Повышение приверженности терапии бронхиальной астмы
- Уникальная система доставки
- Полный контроль бронхиальной астмы

gsk GlaxoSmithKline

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу: Россия, 117418 Москва, Новочеремушкинская ул., д. 61
Тел.: (095) 777 8900, факс: (095) 777 8901



Форадил[®] формотерол[®]

УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БРОНХОСПАЗМОМ!

Исследования показали: эффект Форадила проявляется через 1-3 минуты после применения, длится 12 часов.

ФОРАДИЛ[®] (FORADIL[®])

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Селективный бета2-адреномиметик.

Состав и форма выпуска

Формотерола фумарат.

Порошок для ингаляций в капсулах. 1 капсула - 12 мкг.

Показания

Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимым обструктивным заболеванием дыхательных путей, таким как бронхиальная астма. Профилактика бронхоспазма, вызванного вдыхаемыми аллергенами, холодным воздухом или физической нагрузкой.

Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с обратимыми или необратимыми хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), в том числе хроническим бронхитом и эмфиземой.

Дозирование

Для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. При бронхиальной астме в случае необходимости дополнительно можно применить 12-24 мкг в день, но не чаще, чем два дня в неделю. С целью профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или аллергенами, за 15 минут до предполагаемого контакта с аллергеном или до нагрузки следует ингалировать 12 мкг препарата. Детям в возрасте 5 лет и старше для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг два раза в день. В случае необходимости дополнительно можно применить 12-24 мкг в день, но не чаще, чем два дня в неделю. Для профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или воздействием аллергена, следует ингалировать 12 мкг препарата за 15 минут до ожидаемого бронхоспазма.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе.

Предостережения

После начала терапии Форадилом больным бронхиальной астмой следует продолжать противовоспалительную терапию, в частности, глюкокортикоидами, без изменения режима дозирования. Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Избегать применения в периоды беременности и кормления грудью.

Взаимодействия

Хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы MAO, симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты дигиталиса, бета-адреноблокаторы.

Побочные действия

Иногда: тремор, сердцебиение, головная боль. Редко: судороги в мышцах, миалгии, тахикардия, возбуждение, головокружение, нервозность, бессонница, усиление бронхоспазма, раздражение ротоглотки. В отдельных случаях: реакции гиперчувствительности, в том числе тяжелая артериальная гипотензия, ангионевротический отек.

Упаковка

30 капсул в упаковке в комплекте с Аэролайзером[®].

**МГНОВЕННЫЙ эффект
при ДЛИТЕЛЬНОМ действии**



 NOVARTIS

Полную информацию о препарате можно получить в Новartis Фарма Сервисес Инк. по адресу: 103104 Москва, Большой Палашевский пер., д. 15; телефон 969-21-75.

Aventis Pharma



УДОБНЫЙ АНТИБИОТИК.

 **ТАВАНИК**
(левофлоксацин)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДТВЕРЖДЕНА
У 150,000,000 ПАЦИЕНТОВ.

Дитек®

Комбинированное профилактическое
и противовоспалительное средство



Дитек®

Содержит в одной дозированной ингаляции полную терапевтическую дозу противовоспалительного препарата динатрия хромогликата (1,00 мг) и сниженную дозу бронхолитического препарата фенотерола гидробромида (50 мкг)

Рациональное сочетание компонентов обеспечивает Дитеку расширенный терапевтический профиль, включающий:

- **Противовоспалительное действие**, являющееся основой плановой терапии бронхиальной астмы по мировым и российским рекомендациям 1992-1996 гг.
- **Профилактический эффект**, превосходящий действие каждого из компонентов в отдельности
- **Дополнительный бронхолитический эффект**, позволяющий купировать нетяжелый приступ без использования дополнительных аэрозолей
- **Высокую безопасность** длительной терапии, за счет минимального содержания бета-симпатомиметика
- **Удобство и экономичность** лечения, по сравнению с использованием двух отдельных аэрозолей

Состав: 1 доза аэрозоля содержит: фенотерола гидробромида – 0,05 мг, динатрия хромогликата – 1,00 мг

Показания: Для лечения и профилактики удушья при бронхиальной астме и других заболеваниях, сопровождающихся обратимым сужением дыхательных путей.

Противопоказания: Идиопатический субаортальный стеноз, тахикардия; повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, динатрия хромогликату или неактивным составляющим препарата. Дитек не следует использовать у больных с анамнестическими указаниями на гиперчувствительность к лецитину сои или таким пищевым продуктам, как соевые бобы и земляной орех.

Форма выпуска: Дитек дозированный аэрозоль по 10 мл с мунштуком (200 доз аэрозоля).

Дополнительное указание: Пожалуйста, прочтите подробную информацию на листке-вкладыше к препарату.

Представительство "Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ"
117049, Москва, ул. Донская 29/9, стр 1
Тел. (095) 788 61 40, факс (095) 788 61 41

 **Boehringer
Ingelheim**

Никакой аллергии! Никаких запретов!

Для взрослых и детей
старше месяца



Супрастин®

гидрохлорид клоропирамина

20 мг в 1 ампуле (1 мл)
25 мг в 1 таблетке

ПОМОЖЕТ ПРИ ЛЮБОЙ АЛЛЕРГИИ

- ✓ острая аллергология
- ✓ атопические дерматиты
- ✓ поллинозы
- ✓ профилактика аллергических осложнений при вакцинации и применении антибактериальных средств
- ✓ острые респираторные заболевания*
- ✓ аллергия на домашнюю пыль
- ✓ шерсть домашних животных
- ✓ укусы насекомых

*В.Ф. Учайкин. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей (стандарты терапии). Детский доктор, 1999, №1.

АО «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД ЭГИС» (Венгрия)

Генеральное представительство в России: 123376 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7, тел.: (095) 363-3966, факс: (095) 956-2229, <http://www.egis.ru>, E-mail: moscow@egis.ru

Региональные представительства:

Санкт-Петербург: (812) 444-1391, Ростов-на-Дону: (8632) 64-6850, Новосибирск: (3832) 16-6533

Богатый врачебный опыт применения СУПРАСТИНА позволяет рассматривать его как жизненно необходимый препарат в перечне лекарственных средств, используемых для лечения больных любыми аллергическими заболеваниями.

СУПРАСТИН абсолютно незаменим при лечении острых аллергических состояний, требующих парентерального введения препарата. Очевидным преимуществом СУПРАСТИНА является существование двух лекарственных форм: таблеток и раствора для инъекций.

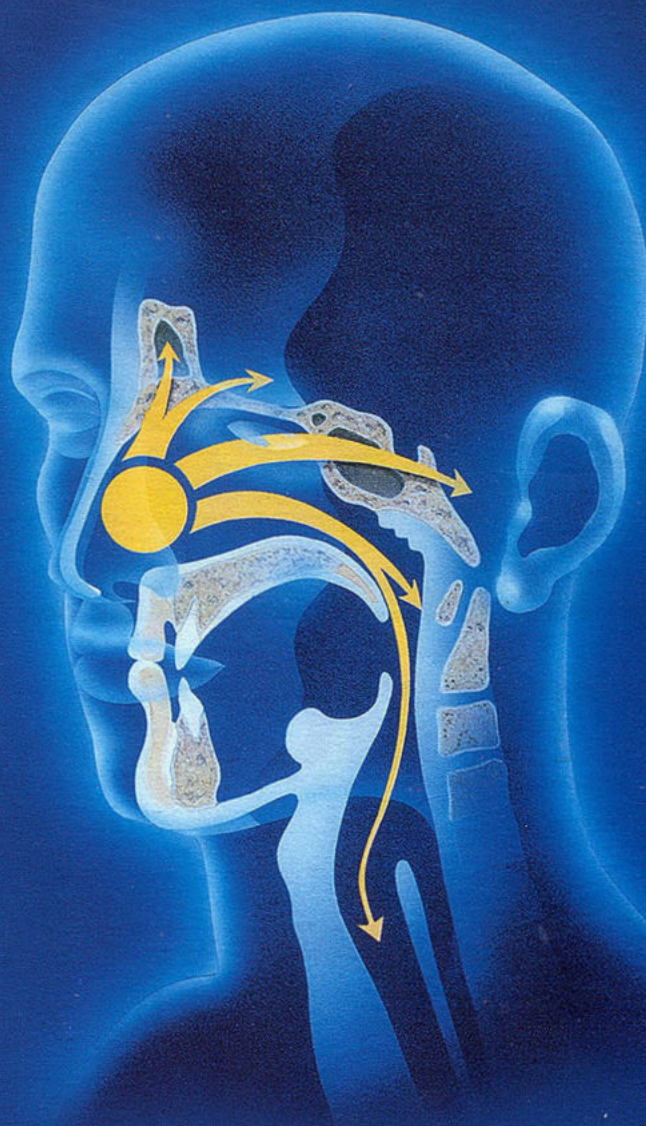
Седативное действие СУПРАСТИНА является необходимым для уменьшения изнурительного зуда при кожных аллергических реакциях, что способствует нормализации нарушенного сна.

Гущин И.С.,
член-корр. РАМН,
д.м.н., профессор



ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- ОТИТ
- ринит
- синусит
- ларингит и трахеит
- фарингит,
ринофарингит
- ТОНЗИЛЛИТ
- бронхит
- вазомоторный ринит
- предоперационная
подготовка
- послеоперационный
период



**SOLVAY
PHARMA**

121099, Москва, Новинский бульвар, 3 стр. 1
тел.: (095) 795-0956; факс: (095) 795-0959
<http://www.solvay-pharma.ru>
E-mail: moscow.office@solvay-pharma.ru

Сумамед®

азитромицин



1-2-3 Три легких шага

Единственный пероральный
антибиотик, который
принимают 1 раз в сутки
в течение только трех дней
при лечении инфекций
дыхательных путей



ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

 **PLIVA**

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В РОССИИ: 117330, Москва, Ломоносовский пр-т., дом 38, оф. 3. Тел./факс: (095) 232 1549, 143 0390, 956-2973

<http://www.pliva.ru>, e-mail: moscow@pliva.ru

эреспал®

фенспирид

**Новое эффективное
противовоспалительное средство**

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхоконстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса



И.Г.Даниляк

КАШЕЛЬ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Кафедра внутренних болезней № 2 лечебного факультета ММА им. И. М. Сеченова

COUGH: AETIOLOGY, NATURAL HISTORY, DIAGNOSIS, THERAPY

I.G.Danilyak

Summary

The article constitutes a literal review and an analyze of the author's private experience in this field. A classification of cough, main causes of its appearance and its complications have been shown. Approaches to the cough diagnosis have been given in detail. It is emphasized that a cough cause is necessary to be estimated. The algorithm for the cough cause recognition developed by the author has been demonstrated. Treatment approaches to a coughing patient have been considered according to the cough aetiology and natural history, and the cough character (productive or non-productive). Finally the author noted that detection of the cough mechanisms and peculiarities allows choosing an efficient therapy for the cough removal or control.

Резюме

Статья представляет собой обзор литературы и анализ личного опыта автора по данной проблеме. Приводится классификация кашля, перечисляются причины его возникновения и осложнения. Подробно излагаются подходы к диагностике кашля, а также необходимость обязательного установления причины кашля. Приводится составленный автором алгоритм по распознаванию причины возникновения кашля. Рассматриваются подходы к лечению кашляющего пациента в зависимости от этиологии и патогенеза кашля, его характера (продуктивный или непродуктивный). В заключении автор указывает на необходимость установления причины кашля, механизмов возникновения и его особенностей, что позволяет подобрать пациенту эффективную терапию, позволяющую либо ликвидировать кашель, либо управлять им.

Кашель — защитный рефлекс, служащий для удаления чужеродных веществ и патологического секрета из дыхательных путей.

Его возникновение обусловлено раздражением кашлевых рецепторов носа, ушей, задней стенки глотки, трахеи, бронхов, плевры, диафрагмы, перикарда, пищевода. Внешние и внутренние факторы (колебания температуры и влажности воздуха, аэрополлютанты, табачный дым, назальная слизь, мокрота, воспаление слизистых дыхательных путей и т. д.) возбуждают кашлевые рецепторы, подразделяющиеся на ирритантные, быстро реагирующие на механические, термические, химические раздражители и С-рецепторы, преимущественно стимулирующиеся медиаторами воспаления (простагландинами, брадикининами, субстанцией Р и др.). Возникающий при этом импульс передается через афферентные волокна блуждающего нерва в "кашлевой" центр, расположенный в продолговатом мозге. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами блуждающего, диафрагмального и спинальных нервов, идущих к мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса, сокращение которых приводит к закрытию голосовой щели с последующим ее открытием и выталкиванием с большой скоростью воздуха, что сопровождается кашлем [1,8].

Кашель классифицируется по характеру (непродуктивный, или сухой, и продуктивный, или влажный), по интенсивности (покашливание, легкий и сильный), по продолжительности (эпизодический кратковременный или приступообразный и постоянный), по течению (острый — до 3 нед, затяжной — более 3 нед и хронический — 3 мес и более).

Для измерения частоты кашля используются специальные методы: субъективные основываются на оценке кашля пациентом путем регистрации кашлевых толчков на так называемой визуальной шкале либо в дневнике кашля, либо с помощью балльных шкал кашля; инструментальные методы позволяют объективно оценивать кашель. К ним относятся магнитофонная запись кашля, холтеровское мониторирование со специальным датчиком для регистрации кашля, туссография и др. [1,8].

Причины появления кашля разнообразны. А.Г.Чучалин и соавт. [8] (2000) указывают на 53 возможные причины его возникновения. Для врача наибольшее значение имеет выяснение этиологии затяжного и хронического кашля. Анализ специально проведенных исследований показал, что самыми частыми причинами такого кашля являются постназальный затек, бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс. Среди

других часто встречающихся причин указываются перенесенные респираторные инфекции, хронический бронхит (курение) и бронхоэктазия [10,14]. Подчеркивается нередкая связь кашля с лечением лекарственными препаратами — ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [13]. Другие причины кашля встречаются реже. Это относится к более редкой патологии органов дыхания (плеврит, инородное тело в дыхательных путях, опухоли, интерстициальные болезни легких и др.). Кашель может быть следствием патологии уха, горла и носа (длинная увула, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, рак гортани, серная пробка в ухе). Патология сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, аневризма аорты, тромбоэмболия легочной артерии, пороки сердца, перикардит), желудочно-кишечного тракта (кроме уже указанного гастроэзофагеального рефлюкса, постхолецистэктомический синдром, поддиафрагмальный абсцесс) и диффузные болезни соединительной ткани (сухой синдром, системная склеродермия и др.), а также метаболические нарушения (респираторный оксалоз, подагра) могут быть причинами возникновения кашля. Как достаточно редкими причинами называются ятрогенные (бронхоскопия, ларингоскопия, интубация, амиодоронное легкое, вдыхание порошковых лекарственных форм) и очень редкими зоб, менингит, психогенные, высокогорная болезнь [6,8]. В большинстве случаев причина, вызвавшая кашель, бывает единственной, но указывается на возможность сочетания 2 и даже 3 этиологических факторов возникновения кашля [10,14].

Эпизодический нетяжелый кашель может не сказываться на общем состоянии больного. Однако мучительный приступообразный, или хронический, кашель ухудшает качество жизни пациента, нарушает его сон, снижает физическую и интеллектуальную активность и может явиться причиной осложнений, среди которых одним из наиболее грозных является спонтанный пневмоторакс, особенно у больных с буллезной эмфиземой. Сильный кашель может быть причиной кровохарканья, миалгий в области грудной клетки и брюшного пресса, перелома ребер, осложняться рвотой, недержанием мочи. Хронический кашель, повышающий внутрибрюшное давление, способствует формированию диафрагмальной и увеличению паховых грыж. Подъем внутригрудного давления затрудняет приток крови к сердцу, приводит к снижению артериального и повышению венозного давления крови. Указывается на возможность нарушения ритма сердца. Ухудшение церебральной гемодинамики вследствие кашля может быть причиной головных болей, как редкие осложнения описываются кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза у пациентов, имеющих сосудистую патологию [6,8].

Диагностический поиск у больного с кашлем зависит прежде всего от того, возник кашель остро или существует длительно, и насколько он поддается лечению. Так, в случаях острой респираторной инфекции с поражением как верхних, так и нижних дыхательных путей, особенно во время эпидемий, причина

кашля обычно не вызывает сомнений. При необходимости диагноз уточняется консультацией врача-оторинголога и подтверждается эффективностью проводимой терапии или проведенным по показаниям рентгенологическим исследованием (например, у больных пневмонией).

Трудности, как правило, возникают при распознавании хронического, особенно некорригируемого кашля [1,15,16]. У больных с неясной причиной кашля необходим тщательный анализ его особенностей, что иногда помогает установить его этиологию (например, непродуктивный битональный кашель характерен для экспираторного стеноза трахеи, “лающий” — для отека гортани, приступообразный — для бронхиальной астмы и т.д. [8,12]).

Во многих случаях установить причину кашля позволяет изучение анамнеза. Так, при появлении кашля после назначения препаратов ангиотензинпревращающего фермента следует прежде всего исключить его связь с их применением, наличие кашля с раннего детского возраста может свидетельствовать в пользу генетической патологии органов дыхания. Для постановки правильного диагноза большое значение имеет анализ результатов клинического обследования пациента. Найденные при этом признаки патологии органов дыхания будут указывать на бронхолегочное происхождение кашля. Наличие упорного кашля у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при отсутствии других причин может свидетельствовать о вероятной его связи с этой патологией.

Выяснению этиологии кашля способствуют также лабораторное (анализ мокроты) и инструментальное обследования (функция внешнего дыхания, рентгенография органов грудной клетки, трахеобронхоскопия, по показаниям суточная пищеводная рН-метрия), а также при необходимости консультация отоларинголога. *Г.И.Лукомский и соавт.* [5] доказали особую важную роль бронхоскопии в случаях упорного некорригируемого кашля, когда анализ данных общеклинического и рентгенологического обследований не позволяет установить причину кашля. У 714 из 743 больных только в результате бронхоскопии была выявлена патология, ведущим симптомом которой был кашель: у 304 — рак легких, у 307 — хронический бронхит и дискинезия трахеи и крупных бронхов, у 48 — стеноз крупного бронха, у 16 — бронхиальный свищ, у 5 — инородное тело, у 4 — доброкачественная опухоль. Лишь у 29 пациентов причина кашля не установлена.

Нами составлен алгоритм, отражающий рациональные подходы к этиологической диагностике кашля (см. схему).

Хорошо известно, что своевременный и правильный диагноз, поставленный с учетом этиологии, патогенеза, особенностей течения и симптоматики патологического процесса, является залогом успешной терапии. Это относится и к кашляющим больным [8,16].

При лечении кашля учитывается прежде всего его этиология, а также особенности патогенеза (воспаление, бронхоспазм и др.) и характер (продуктивный или

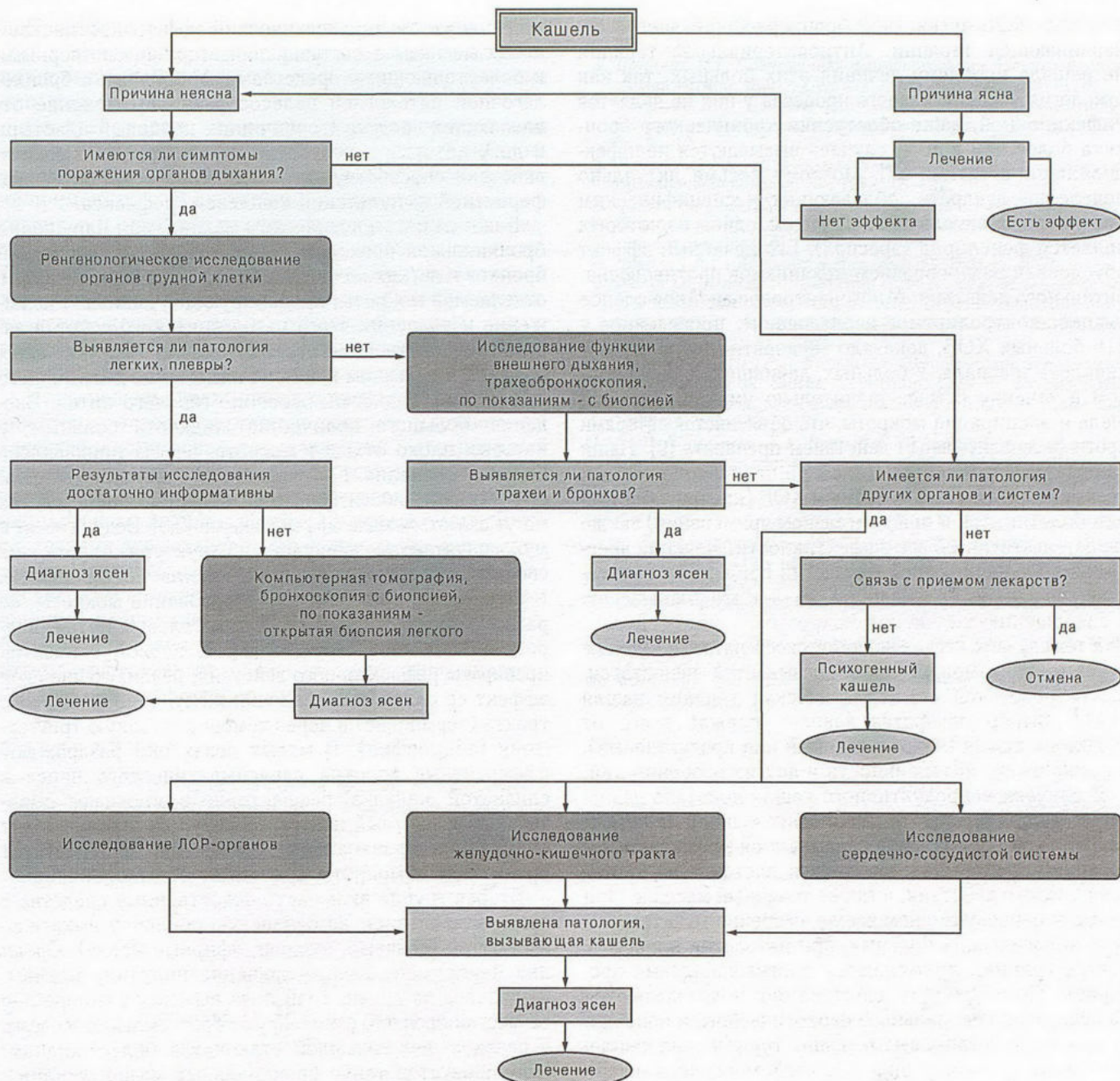


Рис.1. Схема алгоритма по распознаванию причины кашля.

непродуктивный). Наиболее эффективной оказывается этиологическая терапия кашля, которая предполагает либо устранение причины кашля (отмена лекарств, вызывающих кашель, отказ от курения, удаление серной пробки из уха, устранение контакта с аллергеном и др.), либо ликвидацию патологического процесса, приведшего к кашлю (антибактериальная терапия пневмонии и других респираторных инфекций, результативная терапия гастроэзофагеального рефлюкса, сердечной недостаточности и др.) [10,14].

Предлагается различать понятия "лечение кашля" и "управление кашлем" [8]. Лечение кашля предполагает его ликвидацию. Так, эффективная терапия острой патологии органов дыхания приводит к полному

прекращению кашля. У больных с хроническими заболеваниями бронхов и легких осуществляется управление кашлем — возможность контролировать его и процесс отхождения мокроты. В таких случаях может быть применена патогенетическая терапия (по показаниям бронхорасширяющие лекарства, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты и др.).

Нередко большие трудности возникают при управлении кашлем у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания, в частности у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ). К сожалению, немногие из них отказываются от курения. Определенный успех достигается при назначении

больным ХОБ адекватной бронхорасширяющей и отхаркивающей терапии. Антибактериальная терапия не решала проблему лечения этих больных, так как этиология воспалительного процесса у них не является инфекционной, даже обострения хронического бронхита более чем в 50% случаев вызываются неинфекционными агентами [7]. Поэтому весьма актуально появление лекарств, обладающих неспецифическим противовоспалительным действием, одним из которых является фенспирид (эrespал). Его лечебный эффект обусловлен разнообразием механизмов противовоспалительного действия. Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное у 216 больных ХОБ, доказало терапевтическую эффективность эrespала. У больных, лечившихся фенспиридом в течение 6 мес, значительно уменьшились кашель и экспирация мокроты, что объясняется авторами противовоспалительным действием препарата [9]. Наши данные по лечению эrespалом 48 пациентов острыми респираторными инфекциями и ХОБ (как при обострении болезни, так и при длительном применении) также свидетельствуют об его эффективности. Лечение эrespалом в случаях острой патологии приводило к исчезновению кашля, а у больных ХОБ — к его уменьшению и сокращению выделения мокроты.

В тех случаях, когда этиологическое и патогенетическое лечение невозможно либо оказывается недостаточным, проводится симптоматическая терапия кашля [8,11]. Выбор лекарства зависит прежде всего от характера кашля (непродуктивный или продуктивный), а также от его интенсивности и других особенностей.

В случаях непродуктивного кашля показано назначение медикаментов, подавляющих кашель. В легких случаях при сухом кашле оказываются эффективными сосание специальных пастилок и настои трав противокашлевого действия, а также точечный массаж. При сильном непродуктивном кашле, особенно мучительном (у онкологических больных, при патологии плевры, в начале гриппа), применяются противокашлевые препараты. По механизму действия они подразделяются на лекарства центрального наркотического и ненаркотического действия, вызывающие торможение кашлевого центра, и периферического действия, снижающие чувствительность кашлевых рецепторов (местные анестетики, препараты комбинированного действия и лекарства, подавляющие высвобождение нейропептидов путем ингибирования проведения нервных импульсов по С-волокам). Наиболее известным противокашлевым препаратом наркотического действия является кодеин. Резко ограничивает его применение, как и других медикаментов этой группы, привыкание к ним. В настоящее время они назначаются главным образом онкологическим больным. Ненаркотический препарат центрального действия глауцин не вызывает привыкания и не угнетает дыхания, но его подавляющее кашель действие выражено слабее. Имеются указания на хороший противокашлевой эффект препаратов периферического действия, особенно лекарств, ингибирующих проведение нервных импульсов по С-волокам.

Усиливается терапевтический эффект противокашлевых медикаментов транквилизаторами, снотворными и болеутоляющими средствами. У больных с бронхолегочной патологией целесообразно применение отвлекающих средств (горчичники, перцовый пластырь и др.), которые в результате местно-раздражающего действия способствуют уменьшению восприятия афферентной импульсации кашлевого рефлекса.

Важным патогенетическим механизмом нарушения бронхиальной проходимости у больных с патологией бронхов и легких является образование вязкой трудно отделяемой мокроты, провоцирующей кашель. Разжижение и удаление этого патологического секрета занимает существенное место в терапии таких больных [4]. С этой целью им показано назначение достаточного количества жидкости, особенно горячего питья. Введению большого количества жидкости больным, у которых плохо отходит мокрота, всегда придавалось большое значение. Как указывают специалисты, если об этом не позаботиться, то и отхаркивающие средства могут оказаться мало эффективными [2,3]. Воду относят к мукогидратантам, внедряясь в структуру секрета, она способствует его разжижению и облегчает отхаркивание.

Лекарства, влияющие на образование мокроты, ее разжижение и выведение из дыхательных путей, подразделяются на 4 группы [3]. К первой относятся препараты рефлекторного действия, реализующие свой эффект со слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (термопсис) и через хеморецепторную триггер-зону (апоморфин). В малых дозах они раздражают афферентные волокна парасимпатического нерва в слизистой желудка, рефлекторно возбуждают дыхательный и рвотный центры. В результате происходит стимуляция бронхиальных желез, что способствует продвижению мокроты и лучшему ее отхаркиванию.

Вторая группа включает лекарственные средства с прямым действием на слизистую оболочку дыхательных путей (солевые, щелочи, эфирные масла). Среди них наибольшее распространение получили йодиды. Выделяясь из крови, соли йода вызывают гиперемия слизистой бронхов, стимулируют бронхиальные железы, в связи с чем золь-слой становится более жидким. Нормализуется тонус бронхиальных мышц, усиливается активность ресничек эпителия, что приводит к улучшению выделения секрета.

При повышенной вязкости мокроты либо необходимо гидратировать слизь, либо разрушить комплекс молекулярных связей химическим путем. Такой эффект оказывают препараты третьей группы муколитического действия — протеолитические ферменты, дезоксирибонуклеаза, карбоцистеин, ацетилцистеин. При назначении лекарств этой группы целесообразно ориентироваться на качественный состав мокроты. Так, протеолитические ферменты рекомендуется назначать при гнойном отделяемом. Препараты дезоксирибонуклеазы показаны больным муковисцидозом.

Наконец, четвертую группу составляют лекарства, действие которых осуществляется главным образом благодаря стимуляции продукции сурфактанта (амброксол и его производные).

При назначении противокашлевых и отхаркивающих медикаментов следует учитывать возможное возникновение побочных эффектов и противопоказания к их назначению.

Следует указать, что у ряда больных с хроническим редким малопродуктивным кашлем, который мало обременяет больного, медикаментозная терапия может не применяться. В случаях несостоятельного кашля у стариков и ослабленных больных используются средства, усиливающие кашель и выделение мокроты. Подчеркивается большое значение для эффективной терапии кашляющего больного его обучение и установление кооперативных отношений между ним и врачом. Просвещение пациента и выполнение им предписаний врача — залог его эффективного лечения [8].

Итак, кашель, являющийся одним из самых частых симптомов патологии органов дыхания, ухудшающий качество жизни пациентов и могущий быть причиной серьезных осложнений, требует пристального внимания врача. Кашляющие больные нуждаются в тщательном клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании для установлении причины возникновения кашля. Наш многолетний врачебный опыт и специальные исследования позволяют утверждать, что с учетом причины возникновения кашля, его характера и особенностей течения назначенное лечение оказывается весьма эффективным и позволяет либо ликвидировать кашель, либо эффективно управлять им.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.В. Методологические подходы к диагностике и терапии хронического кашля: Дис.... канд. мед. наук. М.; 1999.

2. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. М.; 1965. 428—433.
3. Даниляк И.Г. Современная фармакотерапия больных бронхиальной астмой: Дис.... д-ра мед. наук. М.; 1983. 155—175.
4. Даниляк И.Г. Лечение разжижающими и отхаркивающими мокроту лекарственными средствами. Моск. мед. журн. 1997; 3: 15—17.
5. Лукомский Г.И., Шулуто М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопульмонология. М.; 1982. 18—22.
6. Сильвестров В.П. Кашель. Тер. арх. 1992; 64 (3): 136—139.
7. Синопальников В.И. Фармакотерапия хронического обструктивного бронхита. М.; 1997.
8. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Рязань; 2000.
9. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effet de fenspiride sur la fonction respiratoire et la gazometrie de patients presentant une bronchopathie chronique obstructive stadle. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (Rev. 2): 51—65.
10. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141 (3): 640—647.
11. Irwin R.S., Curley F.J., Bennett F.M. Appropriate use of antitussive agents and protussives. Drugs 1993; 46 (1): 80—91.
12. Johnson D., Osborn L.M. Cough variant asthma: A review of the clinical literature. J. Asthma 1991; 28 (2): 85—90.
13. Lacourciere Y., Brunner H., Irwin R. et al. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. J. Hypertens. 1994; 12 (12): 1387—1393.
14. Mello C.J., Irwin R.S., Curley F.J. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. Arch. Intern. Med. 1996; 156 (9): 997—1003.
15. Patrick H., Patrick F. Chronic cough. Med. Clin. N. Am. 1995; 79 (2): 361—372.
16. Weinberger S.E. Evaluation of chronic cough. UpToDate 1998; 6 (3). (CD-ROM).

Поступила 28.06.01

М.Н.Зубков, В.А.Самойленко, Е.Н.Гугунидзе, А.Г.Чучалин

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

M.N.Zubkov, V.A.Samoylenko, E.N.Gugunidze, A.G.Shushalin

MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF ETIOLOGY AND ANTIMICROBIAL THERAPY OF BRONCHOPULMONARY INFECTION IN CYSTIC FIBROSIS ADULTS

Summary

We studied microbiology contamination of bronchial sputum in the 68 sample and other parameters (infectivity, constancy, ecological likeness of bacterias) in 21 adult patients with cystic fibrosis (CF) exasperation. There were *P.aeruginosa*, *St.aureus* and *Candida spp.* as more often cultures. *P.aeruginosa* and *St.aureus* sensitiveness was investigated and we consider that empiric antimicrobial therapy adults patients with exasperation of CF should consist (include): meropenem (or ceftasidi + netylmicin) + vancomycinum (or rifampicinum) ± fluconasol.

Резюме

Изучен состав микрофлоры 68 проб бронхиального секрета и другие микробиологические показатели (заражаемость, постоянство, экологическое сходство бактерий) у 21 взрослого больного муковисцидозом (МВ) в периоды обострений. *P.aeruginosa*, *S.aureus* и *Candida spp.* занимали ведущее положение среди выделенных культур, а наивысшая экологическая общность (мутуализм), согласно коэффициенту Жаккарда (g), наблюдалась у *P.aeruginosa/S.aureus* (g 83%), синергические взаимоотношения отмечены у *P.aeruginosa/Candida* (g 57%) и *S.aureus/Candida* (g 50%). Изучена чувствительность клинических изолятов *P.aeruginosa* и *S.aureus* к антибиотикам, предложены варианты комбинированной эмпирической антибактериальной терапии МВ у взрослых: меропенем (или цефтазидим + нетилмицин) + ванкомицин (или рифампицин) ± флуконазол.

Муковисцидоз (МВ) относится к генетическим заболеваниям, угрожающим жизни. Его прогноз в первую очередь зависит от тяжести поражения органов дыхания, в патогенезе которых огромную роль играют инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* (последние 2 возбудителя выделяются преимущественно у детей до 9 лет), реже — представителями семейства *Enterobacteriaceae* [3,5]. У больных старше 20 лет инфекционный процесс может быть обусловлен *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, грибами родов *Candida* и *Aspergillus* [2,4]. Однако во всех возрастных группах больных МВ лидируют *P.aeruginosa* и *S.aureus*. Наиболее неблагоприятно протекает синегнойная инфекция, обусловленная мукоидными штаммами, продуцирующими алгинат — экзополисахарид, являющийся важнейшим фактором вирулентности этих бактерий. Микроколонии *P.aeruginosa*, покрытые алгинатом, становятся труднодоступными действию антибиотиков, что значительно затрудняет лечение и ухудшает прогноз заболевания

[6]. Штаммы золотистого стафилококка, выделяемые от больных МВ, в отличие от изолятов *S.aureus* при другой легочной патологии или у здоровых лиц обладают выраженным тропизмом к эпителию воздухоносных путей за счет продукции адгезинов — белковых поверхностных структур, обеспечивающих достаточно прочное прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам. Эта способность не зависит от пола, возраста пациентов, тяжести заболевания, сопутствующей микрофлоры бронхиального секрета и вырабатывается предположительно либо благодаря селекции адгезивных штаммов, либо путем индукции соответствующего фенотипа *S.aureus* некими факторами, присутствующими в воздухоносных путях больных МВ [8]. В связи с тем что из бронхиального секрета часто выделяют оба вида бактерий (одновременно или раздельно при повторных исследованиях), возникает вопрос о характере симбиотических отношений между этими микроорганизмами в бронхолегочной экосистеме.

Целью настоящего исследования явилось изучение экологического сходства между ведущими возбудителями

легочной инфекции при МВ у взрослых и микробиологическое обоснование выбора тактики антимикробной терапии.

Проведено микробиологическое исследование 68 проб бронхиального секрета (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж) у 8 мужчин и 13 женщин в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $21,4 \pm 2,9$ года) с МВ, сопровождающимся тяжелым поражением бронхолегочной системы в виде хронического гнойно-обструктивного бронхита, бронхиоло- и бронхоэктазов, с развитием хронического легочного сердца при наличии хронического панкреатита с ферментативной недостаточностью. Диагноз верифицирован на основании семейного анамнеза, клинико-лабораторных данных, положительного потового теста, положительных результатов генетической диагностики.

Больных обследовали стационарно в периоды обострений заболевания (с интервалами от 3 мес до 1,5 года) в виде увеличения количества гнойной мокроты, усиления одышки, появления симптомов интоксикации и субфебрилитета.

Для установления этиологии инфекции проводили посев бронхиального секрета с определением диагностических титров выделенной микрофлоры ($\geq 10^6$ клеток в 1 мл мокроты и $\geq 10^4$ клеток в 1 мл бронхиальных смывов). Чувствительность бактерий к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтон.

Для характеристики симбиозов микробных изолятов определяли коэффициент Жаккарда, являющийся наиболее достоверным показателем экологического сходства различных видов микроорганизмов [1]. Для этого использовали формулу

$$g = [c : (a + b + c)] \cdot 100,$$

где g — коэффициент Жаккарда, a — число выборок с видом А, b — число выборок с видом В, c — число выборок, содержащих оба вида микроорганизмов.

Если $g < 30\%$ — условия в биотопе антагонистические, т.е. не позволяют существовать обоим видам; при g до 70% бактерии способны к сосуществованию, а их экологическая общность велика (синергизм); при g более 70% возможно только совместное существование (мутуализм).

Статистическую обработку результатов проводили общепринятыми методами.

При исследовании 68 проб бронхиального секрета у 21 больного МВ в диагностических концентрациях было выделено 120 штаммов разных видов микроорганизмов (рис.1). *P.aeruginosa* (как правило, мукоидные варианты) и *S.aureus* занимали практически одинаковый удельный вес в структуре микрофлоры бронхиального секрета, представляя суммарно более половины (59,1%) изолятов. Третье место по частоте выделения занимали грибы (18,3%) с преобладанием *Candida spp.* (19 штаммов) над *Aspergillus spp.* (3 штамма). Неферментирующие бактерии (НФБ) (12,5% суммарно) были представлены в порядке убывания (в скобках указано число штаммов) *S.maltophilia* (4), *Alcaligenes spp.* (4), *B.cepacia* (3), *Pseudomonas stut-*

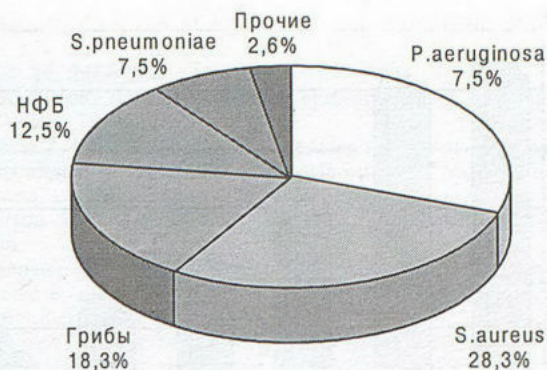


Рис.1. Состав микрофлоры бронхиального секрета при муковисцидозе у взрослых (n=120).

zeri (1), *P.mendocina* (1), *P.fragilis* (1), *Acinetobacter anitratus* (1). Удельный вес пневмококков составил 7,5%. В разряд прочих (2,6%) отнесены по 1 штамму *Enterobacter spp.*, *H.influenzae* и *Enterococcus spp.*

Однако показатели удельного веса разных микробных видов в общей структуре выделенной микрофлоры не вполне адекватно отражают их этиологическую роль в развитии инфекции. Более наглядным является так называемый показатель заражаемости — % больных, в материале которых на любом из этапов обследования (в любой из периодов обострений) хотя бы 1 раз выявлен тот или иной возбудитель. Так, *P.aeruginosa*, *S.aureus* и *Candida spp.* выделены у 81—67% больных (рис.2), что в целом согласуется с данными литературы [5]. НФБ обнаружены почти у половины пациентов, пневмококки — у 1/4 больных.

Дополнительной характеристикой этиологической значимости клинических изолятов является показатель постоянства — доля проб бронхиального секрета, содержащих определенный вид микроорганизмов. У *P.aeruginosa* и *S.aureus* он составил 54 и 50%, у *Candida spp.* — 32% (рис.3), что послужило основанием для оценки экологического сходства этих изолятов с помощью коэффициента Жаккарда. Наивысшая экологическая общность (мутуализм) наблюдалась у *P.aeruginosa/S.aureus* (g 83%), синергические взаимоотношения отмечены у *P.aeruginosa/Candida* (g 57%)

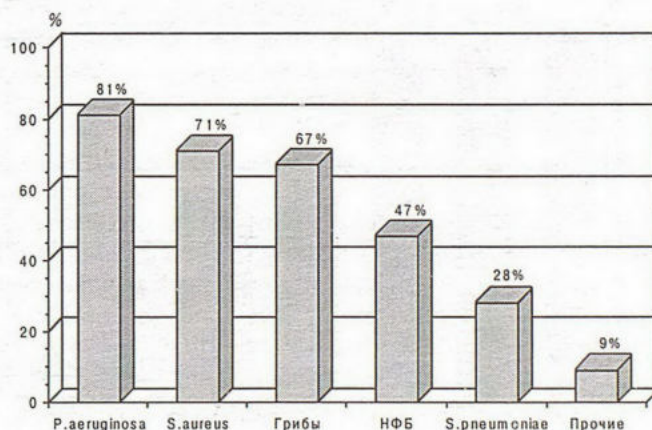


Рис.2. Показатели заражаемости при муковисцидозе у взрослых (пояснение в тексте).

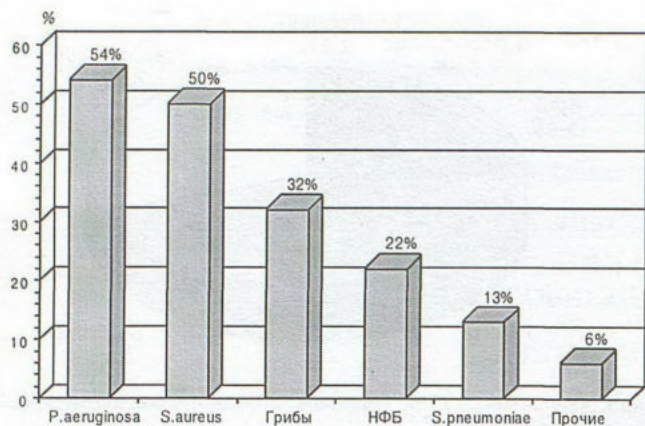


Рис.3. Показатели постоянства микрофлоры бронхального секрета при муковисцидозе у взрослых (n=68).

и *S.aureus/Candida* (г 50%). Отсюда следует, что при МВ у взрослых пациентов сосуществование синегнойной палочки и золотистого стафилококка в бронхолегочном биотопе является закономерным, поэтому при обнаружении в патологическом материале лишь одного из указанных возбудителей антимикробная терапия должна охватывать оба вида бактерий, подразумевая наличие невыявленного по тем или иным причинам второго патогена. В этом случае выбор антибиотиков отчасти является эмпирическим и должен осуществляться с учетом общих сведений об активности препаратов против *P.aeruginosa* и *S.aureus*.

По нашим данным, изоляты *P.aeruginosa* были чувствительны к меропенему, цефтазидиму и нетилмицину (рис.4). Заметно меньшую антисинегнойную активность проявляли амикацин и цiproфлоксацин, чувствительность к гентамицину была слабо выражена и отсутствовала к карбенициллину. Из числа активных антибиотиков следует особо выделить нетилмицин (более известный под торговым названием "Нетромин"), так как в сравнении с другими аминогликозидами он дает наименьший нефро- и ототоксический эффект (что особенно важно при осуществлении длительной антибиотикотерапии МВ) и в отличие от карбапенемов и антисинегнойных цефалоспоринов су-

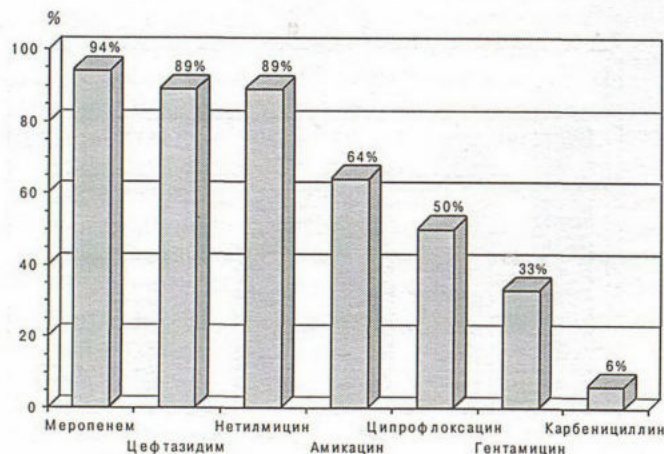


Рис.4. Чувствительность *P.aeruginosa* к антимикробным препаратам.



Рис.5. Чувствительность *S.aureus* к антимикробным препаратам.

точную дозу можно вводить однократно (в/в или в/м), что имеет дополнительные преимущества, особенно при лечении пациентов на дому.

При изучении антибиотикочувствительности *S.aureus* обращает внимание высокий удельный вес метициллинрезистентных стафилококков (MRSA) — до 60% изолятов, характеризующихся устойчивостью ко всем β-лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам) и перекрестной резистентностью к препаратам других групп (рис.5). Все стафилококки были чувствительны к ванкомицину и в 82% случаев к рифампицину, что позволяет рассматривать этот препарат в качестве альтернативы при лечении стафилококковой инфекции (к числу его достоинств относится возможность проведения ступенчатой терапии, т.е. переход с парентерального применения на прием внутрь).

Таким образом, исходя из микробиологических предпосылок, антимикробная терапия обострений бронхолегочной инфекции при МВ у взрослых пациентов должна быть основана на сочетанном применении антибиотиков с антистафилококковой и антисинегнойной активностью (с добавлением по показаниям противокандидозных препаратов, среди которых наиболее эффективным и наименее токсичным является флуконазол, более известный как дифлюкан, выпускаемый в двух формах — для парентерального введения и для приема внутрь). Возможны следующие варианты эмпирической антибиотикотерапии: меропенем (или цефтазидим + нетилмицин) + ванкомицин (или рифампицин) ± флуконазол. Последующая коррекция лечения осуществляется с учетом индивидуальной чувствительности клинических изолятов. Поскольку у больных МВ по сравнению с другими лицами повышены метаболизм и скорость выведения антимикробных препаратов, дозы антибиотиков в 2—3 раза должны превышать рекомендуемые возрастные дозировки [7]. Продолжительность курсов лечения определяется тяжестью заболевания, объемом легочных процессов, сроками эрадикации возбудителей и может варьировать от 2 нед до нескольких месяцев с кратковременными перерывами. Длительную антибак-

териальную терапию, по возможности, следует проводить в домашних условиях, что наряду с улучшением качества жизни пациента (привычная среда обитания, питание, уход и др.) позволяет избежать перекрестного инфицирования госпитальными штаммами среди больных в условиях стационара, предотвращает распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов (MRSA, грамотрицательных бактерий).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубков М.Н., Меньшиков Д.Д., Гугуцидзе Е.Н. и др. Микробиологическая диагностика смешанных анаэробно-аэробных инфекций в хирургии. Антибиотики и химиотер. 1995; 2: 46—50.

2. Fahy J.V., Keoghan M.T., Crummy E.J., Fitzgerald M.X. Bacteraemia and fungaemia in adults with cystic fibrosis. J. Infect. 1991; 22: 241—245.
3. FitzSimmons S.C. The changing epidemiology of cystic fibrosis. J. Pediatr. 1993; 122: 1—9.
4. Govan J.R.W., Brown P.H., Maddison J. et al. Evidence for transmission of *Pseudomonas cepacia* by social contact in cystic fibrosis. Lancet 1993; 342: 15—19.
5. Hodson M.E., Geddes D.M. Cystic fibrosis. London: Chapman; 1995.
6. Hoiby N., Doring G., Schiøtz P.O. Pathogenic mechanisms of chronic *P.aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. Antibiot. Chemother. 1987; 39: 69—76.
7. Pedersen S.S. Prevention early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection. Copenhagen: Righospitalet; 1992.
8. Schwab U.E., Wald A.E., Carson J.L. et al. Increased adherence of *Staphylococcus aureus* from cystic fibrosis lungs to airway epithelial cells. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 365—369.

Поступила 19.04.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-053.2-[085.33:577.182.62].015.3

Т.В.Лубская, Н.И.Капранов, Н.Ю.Каширская, Л.А.Шабалова, А.Л.Пухальский,
Г.В.Шмарина, С.Н.Кокаровцева

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МАЛЫХ ДОЗ МАКРОЛИДОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

LONG-TERM LOW-DOSE THERAPY WITH MACROLIDES IN CYSTIC FIBROSIS

T.V.Lubskaya, N.I.Kapranov, N.J.Kashirskaya, L.A.Shabalova, A.L.Pukhalsky, G.V.Shmarina, S.N.Kokarovtseva.

Summary

Background — Modulation of the immune response is an attractive alternative approach to therapy in CF. In this regard macrolides with their additional anti-inflammatory properties may be useful in the treatment of CF lung disease.

Objective — to assess action and potential mechanisms of long-term low-dose therapy with 15- and 14-member lactone ring macrolides in children with CF.

Methods — Twenty-five CF patients (14 m, 11f; age range 6.5—16 yrs) were treated with azithromycin (SUMAMED®) in the dose 250 mg 2 times a week or clarithromycin in dose 250 mg every other day and basic therapy (enzymes; mucolytics, including rhDNase; vitamins). The patients were routinely evaluated every three months. This evaluation included anthropometric measurements (Wt/Ht, %), physical examination, pulmonary function test (FEV₁, FVC), microbiology of sputum (respiratory cultures), inflammatory markers in the sputum samples (neutrophil elastase activity, TNF-α, IL-4, IL-8, IFNγ concentrations) and in peripheral blood (sensitivity of lymphocytes to antiproliferative effect of glucocorticoids).

Results — During the six-month period before the start of macrolides most patients had experienced a decline in FVC and FEV₁ (−3.3±2% and −2±1.5% predicted, respectively). Following the treatment the lung disease progression became slower (FVC: 7.0±2.1% and FEV₁: 7.1±2.1%, both *p*=0.02). The effect was more pronounced in the patients with FVC<70 %. Before macrolides treatment this subjects showed a loss of the mean semiannual changes in FVC (−6.0±3.0%) and FEV₁ (−3.3±2.4%). After six month treatment with macrolides we noticed a significant improvement in lung function (FVC: 8.6±3.6 %, FEV₁: 9.4±3.0%, both *p*=0.03). The patients with poor lung function showed an essential elevation of neutrophil elastase activity (from 60.0±15.1 to 130.1±30.4 U/mg protein; *p*=0.05) and decrease of TNF-β (from 68.0±34.1 to 9.3±2.3 IU/mg protein; *p*=0.02) in their sputum. Authors postulate that elastase activity elevation is associated with destruction of neutrophils following the antiinflammatory treatment.

Discussion — Our preliminary findings suggest some potential mechanisms, by which long-term low-dose 15- and 14-member lactone ring macrolides therapy may be beneficial in CF.

Использование в терапии больных муковисцидозом МВ препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, является привлекательной альтернативой. Как потенциальные иммуномодуляторы в современных исследованиях рассматриваются макролиды. В нашем исследовании 25 детям больным МВ к индивидуально подобранной базисной терапии был добавлен азитромицин (Сумамед®) в дозе 250 мг через 2 дня или кларитромицин (Клацид®) в дозе 250 мг через день в течение 6 мес и более. Результаты оценивались ежеквартально по клинической картине с учетом количества и степени тяжести обострений хронического бронхолегочного процесса, числа эпизодов ОРВИ, курсов антибактериальной терапии, по показателям функции внешнего дыхания (ФВД) — ФЖЕЛ и ОФВ₁, маркерам воспаления в мокроте — активность нейтрофильной эластазы, интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерферон-γ (ИФγ), фактор некроза опухоли α (ФНОα) и в крови — чувствительность лимфоцитов к антипролиферативному действию дексаметазона, а также степени обсемененности мокроты *Pseudomonas aeruginosa* с определением чувствительности ее к антибиотикам (антибиотикограмма). В течение 6 мес до начала исследования большинство пациентов имели снижение показателей ФВД: среднее полугодовое изменение ФЖЕЛ $-3,3 \pm 2\%$ в целом по группе, а ОФВ₁ $-2,0 \pm 1,5\%$. За 6 мес исследования среднее полугодовое изменение ФЖЕЛ и ОФВ₁ достоверно улучшилось (соответственно $7,0 \pm 2,1$ и $7,1 \pm 2,1\%$; $p=0,02$ для обоих показателей). Эффект был более выраженным у пациентов с ФВД < 70%. Через 3 и 6 мес получено достоверное снижение уровня ФНОα в мокроте. В группе больных с ФЖЕЛ < 70% на фоне снижения уровня ФНОα в мокроте произошло значимое повышение активности нейтрофильной эластазы, что, по-видимому, является результатом массовой гибели нейтрофилов вследствие депривации факторов роста, в частности снижения уровня провоспалительных цитокинов. Произошло значимое повышение чувствительности лимфоцитов крови к действию глюкокортикоидов, что указывает на позитивные изменения в очаге воспаления в легких.

Муковисцидоз (МВ) — наследственное, аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (трансмембранный регулятор МВ). Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка МВТР, который локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток и регулирует электролитный (преимущественно хлоридный) обмен между этими клетками и межклеточной жидкостью. Нарушение электролитного обмена приводит к повышению вязкости секретов и дисфункции жизненно важных органов. В результате нарушения механизмов самоочищения в бронхолегочной системе создаются условия для инфицирования (преимущественно золотистым стафилококком и синегнойной палочкой), развивается хроническое гнойное воспаление, приводящее к нарушению легочной функции, деструкции бронхов, диффузному пневмофиброзу и дыхательной недостаточности.

Многие годы лечение легочных проявлений МВ фокусировалось на уменьшении воспаления дыхательных путей посредством контроля бактериальной инфекции и эффективного туалета бронхиального дерева путем мобилизации вязкого слизистого секрета. Современная этиопатогенетическая концепция поражения легких при МВ предполагает, что в разрушение легочной ткани больший вклад вносит чрезмерный иммунный ответ организма, а не прямое повреждающее действие микробных агентов. Иммунологические нарушения значительно возрастают при длительной колонизации синегнойной палочкой, способной формировать на поверхности клеток дыхательных путей микроколонию, которые образуют вокруг себя биопленку (мукоид), охраняющую их от действия защитных факторов макроорганизма и противосинегнойных препаратов. В процессе своего размножения микроколонию продуцируют вирулентные факторы, которые повреждают клетки макроорганизма, стимулируют выработку медиаторов

воспаления, повышают проницаемость капилляров, вызывают лейкоцитарную инфильтрацию [10].

В такой ситуации лечение антибиотиками малоэффективно, приводит лишь к некоторому клиническому улучшению и снижению степени микробной обсемененности, но не способно искоренить синегнойную инфекцию и подавить чрезмерный иммунный ответ. Таким образом, использование в терапии больных МВ препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, является привлекательной альтернативой [8].

В современных исследованиях макролиды рассматриваются как потенциальные иммуномодуляторы. Способность макролидов ослаблять воспалительный ответ обсуждалась еще 20 лет назад, когда было показано благоприятное влияние эритромицина на течение тяжелой стероидозависимой бронхиальной астмы. Недавно была продемонстрирована эффективность этих антибиотиков в лечении диффузного панбронхиолита — заболевания, характеризующегося хроническим воспалением бронхиол и также нередко сочетающегося с хронической колонизацией синегнойной палочкой.

Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие макролидов связывают с их способностью влиять на хемотаксис нейтрофилов, воздействовать на выработку воспалительных цитокинов, увеличивать эндогенную продукцию глюкокортикоидов и антиоксидантными свойствами [1].

Макролиды тормозят образование альгината биопленок путем ингибирования гуанозин-D-маннозадегидрогеназы — одного из ферментов, необходимого для синтеза альгината. Предполагают, что макролиды наряду с препятствием адгезии *Ps. aeruginosa*, подавляют образование биопленки синегнойной палочкой, облегчая фагоцитирование бактерий нейтрофилами и повышая чувствительность микроорганизмов к бактерицидному действию сыворотки [1].

Характеристика больных

Возраст, годы	МРИ, %	Мутация гена CFTR	ФЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %	Флора, выделяемая при бактериологическом исследовании мокроты
7	98	ΔF508/CFTRdele2,3(21kb)	82,2	71,8	<i>Ps.aer.muc.</i> (хронич.)
14	98	ΔF508/ΔF508	89,3	77,8	То же
11	75	ΔF508/W1282X	57,5	43,4	" "
8	89	ΔF508 / —	81,4	74,5	" "
11	85	W1282X/ —	85,4	55,8	" "
16	70	ΔF508 / —	56,0	40,3	" "
10	72	G542X/—	35,1	32,6	" "
12	84	ΔF508 / —	68,3	54,1	<i>Ps.aer.muc.</i> (хронич.), <i>St.aureus</i>
10	91	ΔF508/CFTRdele2,3(21kb)	78,5	65,9	То же
6	87	ΔF508 / —	67,8	64,2	" "
8	86	3821ΔT(19ex)/—	65,7	61,4	" "
15	71,5	ΔF508/N1303K	46,9	39,0	" "
14	80	ΔF508 / F508del	48,7	40,3	" "
14	91	2184insA/ —	43,1	52,2	<i>Ps.aer.</i> (нерегул.), <i>Sten.malt.</i> , <i>St.aur.</i>
16	8,1	ΔF508 / ΔF508	94,8	91,6	<i>Ps.aer.</i> (нерегул.), <i>St.aureus</i>
10	93	ΔF508/CFTRdele2,3(21kb)	80,9	76,4	То же
10	97	ΔF508 / —	101,2	96,9	" "
13	87	—/—	88,3	74,1	" "
14	81	—/—	77,7	58,0	<i>Alcaligenes x/xylosoxidans</i>
12	78	ΔF508 / —	66,5	44,9	<i>Sten.maltoph.</i> , <i>St.aureus</i>
16	94	—/—	54,1	45,4	То же
16	86	—/—	81,8	89,4	<i>St.aureus</i>
10	95	ΔF508 / ΔF508	88,9	74,9	То же
13	120	ΔF508 / —	99,4	113,4	" "
10	101	—/—	117,1	102,8	" "

В нашем исследовании у детей больных МВ к индивидуально подобранной базисной терапии был добавлен азитромицин (Сумамед®) в дозе 250 мг через 2 дня или кларитромицин (Клацид®) в дозе 250 мг через день в течение 6 мес и более. Азитромицин и кларитромицин — полусинтетические производные эритро-

мицина А. Азитромицин является первым представителем подкласса азалидов, разработан фармацевтической компанией "Pliva" (Хорватия) путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9-м и 10-м атомами углерода, превращая кольцо в 15-атомное. Кларитромицин — 6-о-метилэритромицин

Таблица 2

Характеристика изменения показателей ФВД за 6 мес до и через 6 мес после начала приема макролидов по группам больных

Показатель	Средняя величина изменения ФЖЕЛ (%Д)		Средняя величина изменения ОФВ ₁ (%Д)	
	за 6 мес до начала исследования (1)	за 6 мес после начала исследования (2)	за 6 мес до начала исследования (1)	за 6 мес после начала исследования (2)
Группа больных в целом	-3,3±2%	+7,0±2,1% $p_{1,2}=0,02$	-2,0±1,5%	+7,1±2,1% $p_{1,2}=0,02$
Группа больных с хроническим высевом <i>Ps.aer.</i>	-5,3±2,5%	+9,2±4,0%	-5,0±2,5%	+10,1±3,0%
Группа больных с нерегулярным высевом <i>Ps.aer.</i>	-1,8±2,5%	+5,4±2,0%	+0,2±2,5%	+5,0±2,5%
Группа больных с ФЖЕЛ < 70%	-6,0±3,0%	+8,6±3,6% $p_{1,2}=0,03$	-3,3±2,4%	+9,4±3,0% $p_{1,2}=0,03$
Группа больных с ФЖЕЛ > 70%	-0,2±2,6%	+5,2±2,2%	-0,5±3,0%	+4,7±2,9%

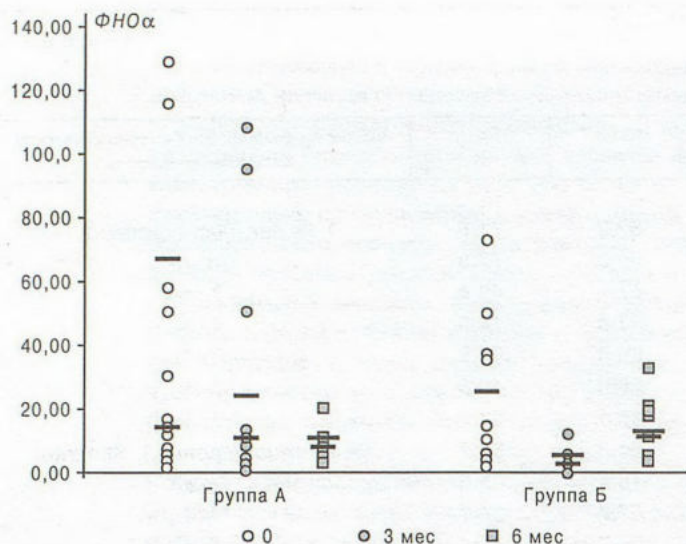


Рис. 1. Изменение концентрации ФНОα в мокроте больных МВ на фоне длительного приема малых доз макролидов.

Каждая точка соответствует отдельному наблюдению. Горизонтальные широкие линии — средние значения, горизонтальные узкие линии — медианы ($p_{1,2}=0,3$; $p_{1,3}=0,02$; $p_{5,7}=0,3$). Группа А — больные МВ с ФЖЕЛ <70%. Группа Б — больные МВ с ФЖЕЛ >70% — здесь и на рис.2,3.

отличается от эритромицина наличием метоксигруппы в позиции 6-го лактонного кольца и является 14-членным макролидом. Оба препарата сходны по характеру сахаров (дезозаминоза и кладиноза), составляющих боковые цепи, которые определяют действие макролидов на синегнойную палочку [1,8].

Исследуемую группу составили 25 детей в возрасте от 6 до 16 лет (14 мальчиков и 11 девочек). Одним из главных критериев при отборе кандидатов было наличие синегнойной палочки в мокроте. У 13 больных более 2 лет при бактериологическом исследовании мокроты выделялась мукоидная форма синегнойной палочки (хроническая колонизация *Pseudomonas aeruginosa* *muc.* — *Ps. aer. muc.*), у 5 больных наблюдался нерегулярный высеив *Pseudomonas aeruginosa* в сочетании с другой грамотрицательной флорой (*Pseudomonas species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xyl/xylo-oxidans*) или золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*). В группу также вошло 7 детей без синегнойной инфекции. Больные различались как по показателям функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ от 35,1 до 117,1%Д; ОФВ₁ от 32,6 до 113,4%Д), так и по массоростовому индексу (МРИ). Это разнообразие возможно связано с генетическими факторами, длительностью заболевания, различной степенью тяжести его течения, обусловленной как индивидуальными особенностями организма, так и социальными причинами. Характеристика больных приведена в табл.1.

Результаты оценивались ежеквартально по клинической картине с учетом количества и степени тяжести обострений хронического бронхолегочного процесса, числа эпизодов ОРВИ, курсов антибактериальной терапии, в том числе и профилактических, показателям ФВД — ФЖЕЛ и ОФВ₁, маркерам воспаления: в мокроте — активность нейтрофильной эластазы, интер-

лейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерферон-γ (ИФγ), фактор некроза опухоли α (ФНОα) и в крови — чувствительность лимфоцитов к антипролиферативному действию дексаметазона, а также степени обсемененности мокроты *Pseudomonas aeruginosa* с определением чувствительности ее к антибиотикам (антибиотикограмма).

Определение ФВД осуществляли на аппарате "Eutest" регулярно до начала исследования и затем (не реже 1 раза в 3 мес). Маркеры воспаления в мокроте и в крови определяли в Лаборатории иммуногенетики МГНЦ РАМН. Материал собирали у больных в стадии клинической ремиссии хронического бронхолегочного процесса или после курса интенсивной внутривенной антибактериальной терапии. Больные вели индивидуальные ежедневные дневники наблюдения по основным параметрам (температура тела, частота дыхания, частота пульса, интенсивность кашля, количество мокроты, частота и характер стула, боли в животе, дни приема антибиотиков).

При анализе было выявлено, что в течение 6 мес до начала исследования большинство пациентов имели снижение показателей ФВД: среднее полугодовое изменение ФЖЕЛ $-3,3 \pm 2\%$ в целом по группе, а ОФВ₁ $-2,0 \pm 1,5\%$. За 6 мес исследования среднее полугодовое изменение ФЖЕЛ и ОФВ₁ достоверно улучшилось (соответственно $7,0 \pm 2,1$ и $7,1 \pm 2,1\%$; $p=0,02$ для обоих показателей). Эффект был более выраженный у пациентов с ФВД <70%. До начала приема макролидов у этой группы больных ФЖЕЛ в среднем снизилась на $6,0 \pm 3,0\%$ и ОФВ₁ на $3,3 \pm 2,4\%$ за 6 мес. Через полгода на фоне приема макролидов отмечено достоверное улучшение функции легких: ФЖЕЛ на $8,6 \pm 3,6\%$, ОФВ₁ на $9,4 \pm 3,0\%$ ($p=0,03$ для обоих показателей). Эти данные представлены в табл.2.

Положительная динамика выявлена при анализе факторов воспаления в мокроте и крови, в частности содержание ФНОα в мокроте и чувствительность лимфоцитов периферической крови к антипролиферативному действию дексаметазона.

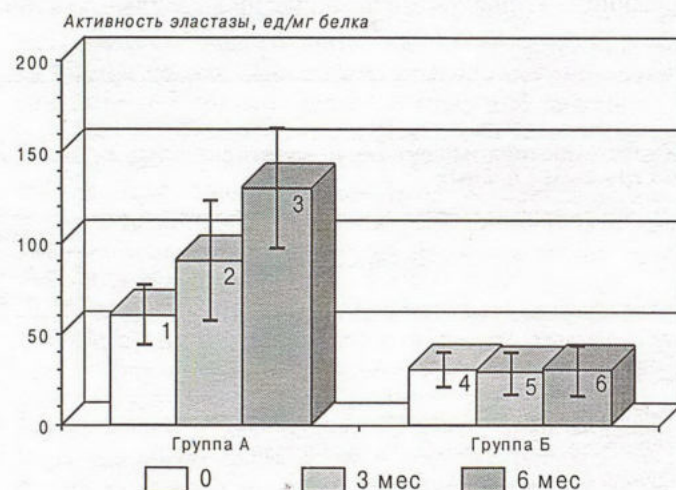


Рис. 2. Изменение средних значений активности нейтрофильной эластазы в образцах мокроты больных МВ при длительном приеме малых доз макролидов ($p_{1,2}=0,3$; $p_{1,3}=0,05$; $p_{4,5}=0,8$; $p_{5,6}=0,9$).

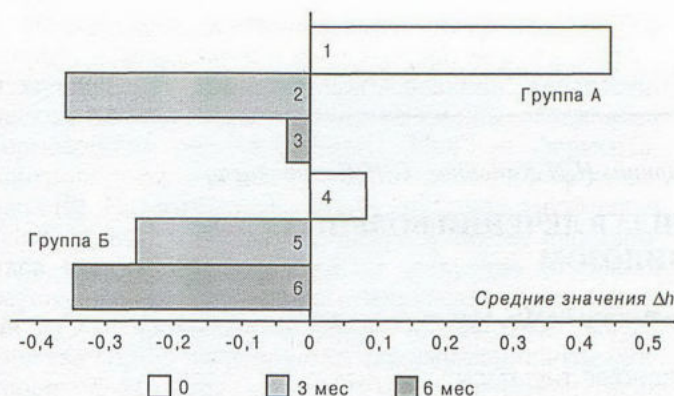


Рис.3. Чувствительность лимфоцитов периферической крови к антипролиферативному действию дексаметазона у больных МВ на фоне длительного приема малых доз макролидов. Результаты представлены в виде средних значений величины Δh .

ФНО α является цитокином широкого спектра действия, который способен оказывать как физиологические, благоприятные, так и патологические эффекты. Источником ФНО α в дыхательных путях являются макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и эпителиальные клетки. К факторам, стимулирующим синтез ФНО α , относятся бактериальные эндотоксины, липополисахариды бактериальных стенок, вирусные антигены, иммунные комплексы. Основные благоприятные эффекты ФНО α состоят в стимуляции механизмов специфической и неспецифической защиты (активация макрофагальной системы), поддержании тканевого гомеостаза (регуляции клеточного роста). При респираторной патологии ФНО α играет ключевую роль в воспалительной реакции, так как способствует экспрессии некоторых молекул, запускающих воспалительный ответ, и обеспечивает миграцию клеток (в частности, нейтрофилов) в очаг воспаления [4].

Через 3 и 6 мес получено достоверное снижение уровня ФНО α в мокроте. Данные представлены на рис.1.

В группе больных с ФЖЕЛ<70% на фоне снижения уровня ФНО α в мокроте произошло значимое повышение активности нейтрофильной эластазы (рис.2), что, по-видимому, является результатом массовой гибели нейтрофилов вследствие депривации факторов роста, в частности снижения уровня провоспалительных цитокинов.

Для выявления системного действия макролидов оценивали чувствительность лимфоцитов периферической крови к действию глюкокортикоидов. Лимфоциты, выделенные из венозной крови больных, стимулировали фитогемагглютинином (ФГА) и инкубировали в присутствии различных концентраций дексаметазона. Интенсивность пролиферативного ответа оценивали по включению 3H -тимидина. Результаты выражали в виде величины Δh , представляющей интегративный показатель чувствительности клеток к антипролиферативному действию глюкокортикоидных гормонов [2]. Положительные значения Δh свидетельствуют о резис-

стентности лимфоцитов к действию глюкокортикоидов, т.е. о наличии в периферической крови большого количества активированных лимфоцитов. Так, в начале исследования величина Δh (среднее значение по группе в целом) была положительной ($+0,11 \pm 0,17$). Через 6 мес ее значения переместились в область отрицательных величин ($-0,20 \pm 0,2$; $p=0,04$), т.е. в периферической крови стали преобладать покоящиеся лимфоциты, чей пролиферативный ответ на стимуляцию ФГА может быть легко заблокирован глюкокортикоидами. В первые 3 мес эффект был более выраженным в группе больных с ФЖЕЛ<70%. Среднее значение величины Δh изменилось от $0,44 \pm 0,2$ до $-0,35 \pm 0,3$. Данные представлены на рис.3. Значительное повышение чувствительности клеток указывает на позитивные изменения в очаге воспаления в легких.

Выводы

1. Длительный прием малых доз макролидов замедляет прогрессирование хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом (по данным клинико-функциональных показателей и маркеров воспаления).
2. Анализ маркеров воспаления (снижение уровня ФНО α , повышение чувствительности лимфоцитов к антипролиферативному действию дексаметазона) у больных муковисцидозом на фоне приема малых доз макролидов свидетельствует об их противовоспалительном действии.
3. Полученные результаты позволяют рекомендовать длительное применение малых доз макролидов больным муковисцидозом особенно с хронической колонизацией синегнойной палочкой и низкими показателями функции внешнего дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.
2. Певницкий Л.А., Пухальский А.Л., Капранов Н.И. и др. Иммунологический мониторинг больных муковисцидозом. Значение различных лабораторных показателей. Вестн. РАМН 2000; 5: 40—46.
3. Самсыгина Г.А. Макролиды. В мире лекарств 1999; 3—4: 67—72.
4. Чучалин А.Г. Актуальные проблемы пульмонологии. В кн.: Сборник трудов Всероссийского науч. о-ва пульмонологов. М.; 2000. 362—373.
5. Labro M. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? J. Antimicrob. Chemother. 1998; 41 (suppl.B): 37—46.
6. Anstead M., Kuhn R., Hartford L. et al. Effect of chronic azithromycin on lung function in cystic fibrosis. In: North American on cystic fibrosis conference. Berlin; 1999. Abstr. 421.
7. Pirzada O., Taylor C. Long term macrolide antibiotics improve pulmonary function in cystic fibrosis. Ibid. Abstr. 348.
8. Warner J.O. Immunology of cystic fibrosis. Br. Med. Bull. 1992; 48 (4): 893—911.
9. Hoiby N. Pseudomonas in cystic fibrosis: past, present, future: The Joseph Levy Memorial Lecture. Montreal; 1998.

Поступила 25.06.01

А.Л.Пухальский, Л.А.Шабалова, Г.В.Шмарина, Н.И.Капранов, С.Н.Кокаровцева

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИМЕСУЛИДА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

NIMESULIDE IN CYSTIC FIBROSIS TREATMENT

A.L.Pukhalsky, L.A.Shabalova, G.V.Shmarina, N.I.Kapranov, S.I.Kokarovtseva

S u m m a r y

Cystic fibrosis (CF) is a serious autosomal recessive genetic disorder, which characterized by recurrent and persistent respiratory infections. Many CF patients demonstrate strong but ineffective immune response with a marked influx of inflammatory cells into the lung.

The purpose of our study was to examine the antiinflammatory effect of nimesulide the novel selective cyclooxygenase-2 inhibitor. Fifteen CF patients (the mean age 11.9 years) were treated with basic therapy and nimesulide in the daily dose of 3 mg per kg of the body weight. Inflammatory markers in the sputum samples (neutrophil elastase activity, TNF- α and IL-8 concentrations) and in peripheral blood (sensitivity of lymphocytes to antiproliferative effect of glucocorticoids and plasma TNF- α level) have been determined. During the six-month period before the start of Nimesulide, most patients had experienced a decline in FEV₁ and FVC. Following the nimesulide treatment the lung disease progression became slower. The patients with poor lung function showed an essential elevation of neutrophil elastase activity and decrease of TNF- α in their sputa. Authors postulate that elastase activity elevation is associated with the destruction of neutrophils following the antiinflammatory treatment. Decrease in plasma concentrations of TNF- α as well as in the number of activated lymphocytes in peripheral blood is an evidence of the systemic antiinflammatory effect of nimesulide.

Р е з ю м е

Муковисцидоз (МВ) — тяжелое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением хронического бронхолегочного процесса с частыми рецидивами респираторной инфекции. У многих больных МВ с присоединившейся оппортунистической (обычно хронической синегнойной) инфекцией отмечается выраженный, но малоэффективный иммунный ответ, сопровождающийся интенсивной миграцией клеток воспаления в легкие.

Целью настоящей работы было исследование у больных МВ противовоспалительного действия нимесулида — нового селективного ингибитора циклооксигеназы-2. Исследование было проведено у 15 больных МВ (средний возраст 11,9 года). У 9 больных (группа А) отмечены тяжелое течение бронхолегочного процесса на фоне хронической синегнойной инфекции и низкие показатели функции внешнего дыхания (ФВД). У 6 больных (группа Б) заболевание протекало более благоприятно и функция легких была относительно сохранна. Помимо общепринятой базисной терапии, больные ежедневно в 2 приема получали препарат нимесулид в суточной дозе 3 мг на 1 кг массы тела. У больных до и через 3 и 6 мес после начала лечения исследовали маркеры воспаления. Исследования проводили в мокроте (содержание фактора некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкина-8 (ИЛ-8), а также активность нейтрофильной эластазы) и периферической крови (чувствительность лимфоцитов к антипролиферативному действию глюкокортикоидов и содержание ФНО α). В течение полугодового периода, предшествовавшего назначению нимесулида, у большинства пациентов наблюдалось устойчивое снижение показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и ФЖЕЛ). Регулярный прием нимесулида больными МВ сопровождался замедлением прогрессирования бронхолегочного процесса и стабилизацией показателей ФВД. У больных группы А терапия нимесулидом сопровождалась заметным повышением активности эластазы в мокроте, а также снижением содержания ФНО α . Авторы полагают, что наблюдаемое повышение активности эластазы является следствием деструкции нейтрофилов на фоне противовоспалительной терапии. Снижение концентрации ФНО α в плазме, а также уменьшение количества активированных лимфоцитов в периферической крови свидетельствуют о наличии системного противовоспалительного эффекта нимесулида.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко используются в медицине при лечении острых и хронических воспалительных реакций. Терапевтический эффект препаратов этой группы обусловлен торможением циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, контролирующего синтез простагландинов и тромбоксана [8]. Известны 2 изоформы ЦОГ: конститутивная (ЦОГ-1), ответственная за базовый синтез простаноидов, и индуцибельная (ЦОГ-2). Индукция последней осуществляется в ответ на стимуляцию эндотоксинами и/или провоспалительными цитокинами. Запуск синтеза ЦОГ-2 регулируется транскрипционным фактором NF- κ B, который участвует в активации генов разных провоспалительных цитокинов, в том числе генов фактора некроза опухолей α (ФНО α) и интерлейкина (ИЛ)-1 β . Недавние исследования показали, что противовоспалительное действие НПВС связано с предотвращением активации NF- κ B и, как следствие, нарушением экспрессии гена для ЦОГ-2 [9]. НПВС обладают выраженным противовоспалительным действием, однако их длительное применение повышает риск развития пептических язв желудка, нефротического синдрома, острого интерстициального нефрита [3]. Эти побочные эффекты являются следствием ингибции ЦОГ-1, ответственной за синтез протективных простагландинов [2].

В последнее время созданы селективные ингибиторы ЦОГ-2, не оказывающие побочного действия на почки и желудок. К препаратам этой группы относится нимесулид, обладающий таким же анальгезирующим и противовоспалительным эффектом, как и классические НПВС [5]. Помимо избирательного подавления ЦОГ-2, нимесулид защищает ткани от повреждающего действия свободных радикалов и протеаз [4]. Подобное фармакологическое действие особенно привлекает при лечении хронических воспалительных состояний, при которых преобладает инфильтрация нейтрофилами. К такого рода заболеваниям относятся, в частности, формы МВ — тяжелого аутосомно-рецессивного наследственного заболевания, протекающие с инфекционно-воспалительным поражением бронхолегочной системы. Больные МВ, как правило, страдают рецидивирующими респираторными инфекциями, протекающими в форме бронхитов, бронхиолитов и пневмоний. Воспалительный процесс в легких больного МВ характеризуется бурной воспалительной реакцией, сопровождающейся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и выраженной нейтрофильной инфильтрацией.

Целью нашего исследования было изучение терапевтического и противовоспалительного эффектов нимесулида у больных МВ.

Исследование проводилось у 15 больных (средний возраст 11,9 года). Диагноз МВ ставился на основании повышения концентрации хлоридов (>60 мМ/л) при проведении потовой пробы и типичной клинической картины. Верификация диагноза проводилась путем обнаружения мутаций в обоих аллелях гена *CFTR*. Оценку таких показателей ФВД, как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), проводили на основе

должных величин. Для исследования были отобраны больные МВ старше 5 лет, имеющие ФЖЕЛ и ОФВ₁ $>40\%$. Учитывая возможные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, в группу не включали детей с циррозом печени, активным гепатитом, язвенной болезнью, эрозивным гастритом и эзофагитом. В соответствии с показателями ФВД больные были разбиты на 2 группы: группа А — больные со сниженной функцией легких (ФЖЕЛ и ОФВ₁ $<70\%$) и группа Б — больные с относительно сохранной функцией легких (ФЖЕЛ и ОФВ₁ $>70\%$). Помимо базисной терапии (микросферические панкреатические ферменты, муколитики, бронхолитики, антибиотики при обострении бронхолегочного процесса), больные ежедневно получали нимесулид в дозе 3 мг/кг (суточная доза делилась на 2 приема). Исследования проводили в течение 6 мес до начала приема препарата и спустя 3 и 6 мес после назначения препарата. У больных исследовали показатели ФВД, а также собирали мокроту и брали кровь из вены. В жидкой фракции мокроты исследовали активность нейтрофильной эластазы, а также содержание ФНО α и ИЛ-8. О системном эффекте нимесулида судили по изменению концентрации ФНО α в плазме, а также по количеству активированных лимфоцитов в периферической крови, для чего оценивали чувствительность клеток к антипролиферативному действию глюкокортикоидов. С этой целью лимфоциты, выделенные из периферической крови, стимулировали фитогемагглютинином и инкубировали в присутствии различных концентраций дексаметазона. Интенсивность пролиферативного ответа оценивали по включению ³H-тимидина. Результаты выражали в виде величины Δh [1,7]. Положительные значения Δh свидетельствуют о высокой степени резистентности лимфоцитов к действию глюкокортикоидов, т.е. о наличии значительного количества активированных клеток среди лимфоцитов периферической крови. Через 6 мес терапии нимесулидом проводился анкетный опрос больных МВ и их родителей об эффективности и безопасности применения препарата. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Настоящее исследование проведено с одобрения Этической комиссии при Республиканской детской клинической больнице (Москва).

Мнения родителей об эффективности применения нимесулида распределились следующим образом: 11 считали препарат эффективным, 1 — неэффективным и 3 затруднились дать определенный ответ. В течение полугодового периода, предшествовавшего назначению нимесулида, большинство пациентов демонстрировали устойчивое снижение показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Контроль ФВД, проведенный через 6 мес после начала регулярного приема препарата, показал, что прогрессирование легочного процесса замедлилось. Это особенно заметно в группе А, где отрицательная динамика показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ сменялась на положительную. В группе Б можно было наблюдать аналогичные изменения, однако полученные различия были статистически незначимы (рис.1).

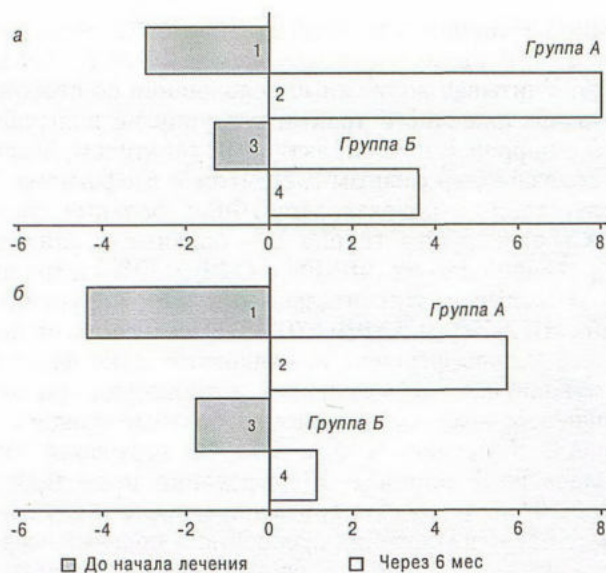


Рис. 1. Показатели ФВД за 6 мес до и через 6 мес после начала приема нимесулида.

а — ОВФ₁: $p_{1,2}=0,06$; $p_{3,4}=0,28$; б — ФЖЕЛ: $p_{1,2}=0,006$; $p_{3,4}=0,42$.

Свидетельством местного противовоспалительного эффекта нимесулида является значимое снижение содержания ФНО α в мокроте больных группы А, в течение 3 мес регулярно получавших этот препарат (рис. 2). В мокроте больных отмечены также заметные индивидуальные колебания содержания ИЛ-8, однако терапия нимесулида не оказывала существенного влияния на концентрацию этого цитокина.

До начала лечения активность эластазы в мокроте больных обеих групп статистически не различалась. Однако после курса нимесулида у больных группы А отмечалось характерное повышение активности нейтрофильной эластазы (рис. 3). В то же время у всех

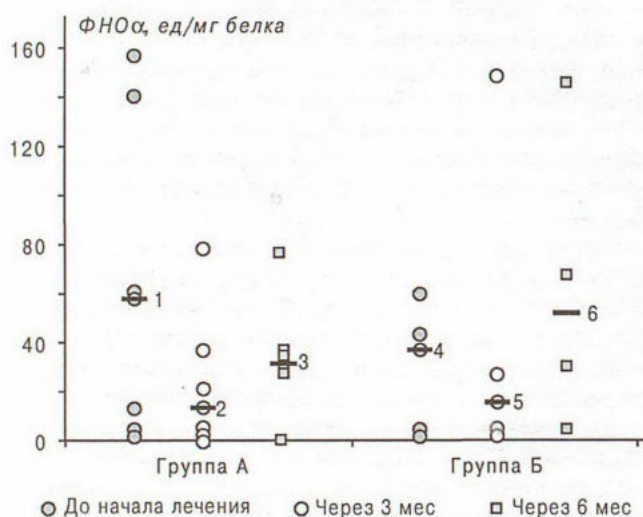


Рис. 2. Концентрация ФНО α в мокроте больных МВ в процессе лечения нимесулидом.

Точки соответствуют отдельным наблюдениям. Горизонтальными линиями обозначены медианы; $p_{1,2}=0,05$.

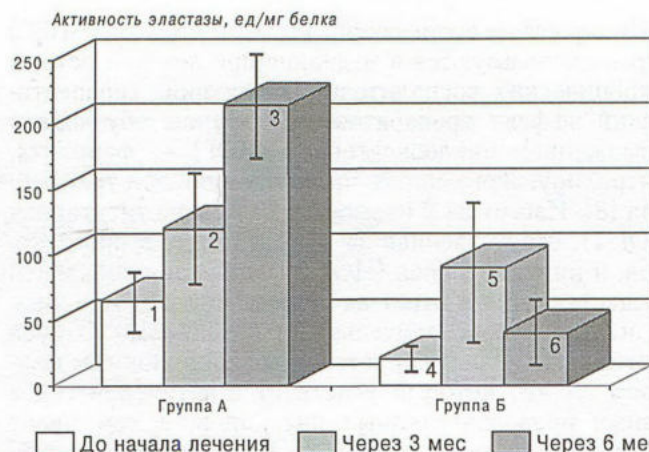


Рис. 3. Активность нейтрофильной эластазы в образцах мокроты больных МВ, леченных нимесулидом ($p_{4,5}=0,06$; $p_{4,6}=0,01$; $p_{3,6}=0,002$).

больных, которые принимали нимесулид более полу-года, этот показатель обнаруживал выраженную тенденцию к снижению (рис. 4).

Одним из показателей системного действия нимесулида является изменение концентрации ФНО α в плазме периферической крови. Как видно из таблицы, у больных группы А прослеживается тенденция к снижению уровня этого цитокина, однако эти изменения статистически не значимы ($p=0,076$). В то же время только у 1 из 7 больных наблюдалось повышение уровня ФНО α . Возможно, в этом случае мы имеем дело с особым типом реакции иммунной системы больного на нимесулид, обусловленной подавлением продукции ПГЕ₂. В результате продукция ФНО α будет усиливаться [10]. После исключения этого больного из анализа снижение содержания ФНО α в крови больных группы Б приобретает высокую степень значимости (см. таблицу).

Еще одним важным свидетельством системного эффекта нимесулида является повышение чувствитель-



Рис. 4. Результаты длительного наблюдения (более 6 мес) за изменениями активности нейтрофильной эластазы в мокроте больных МВ, получавших нимесулид.

Кривые соответствуют определенному больному.



Рис.5. Чувствительность лимфоцитов периферической крови к антипролиферативному действию дексаметазона у больных МВ. Результаты представлены в виде средних значений величины Δh . Все больные были разделены на 2 подгруппы в соответствии с величиной исходного показателя Δh ; $p_{4,6}=0,045$.

ности лимфоцитов периферической крови к антипролиферативному действию глюкокортикоидов (рис.5).

Улучшение показателей ФВД у больных группы А сопровождалось заметными изменениями лабораторных параметров, характеризующих течение воспалительного процесса *in situ*, — концентрации ФНО α и активности нейтрофильной эластазы. При этом наблюдалась, на первый взгляд, парадоксальная картина, когда на фоне снижения уровня ФНО α происходит значимое повышение протеазной активности. Следует думать, что интенсивная противовоспалительная и/или антибактериальная терапия подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, служащих факторами выживания для нейтрофильных лейкоцитов. Таким образом, повышение активности эластазы является, по нашему мнению, результатом массовой гибели нейтрофилов,

в алгинатной пленке (биофильме), являющейся продуктом жизнедеятельности синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), колонизирующей на эпителии бронхов у всех больных группы А. Аналогичная картина наблюдалась нами и ранее. Так, антибиотикотерапия обострений бронхолегочного процесса у больных МВ с длительной персистенцией *P. aeruginosa* приводила к заметному повышению активности эластазы в мокроте на фоне выраженного клинического улучшения [1,7]. Длительное наблюдение за больными (более полугода) показало, что повышение активности эластазы носит транзитный характер (см.рис.4), что вполне укладывается в наши представления о характере этого феномена.

Несмотря на то что все больные обследовались нами в период клинической ремиссии, когда большая часть признаков, указывающих на наличие воспалительного процесса, слабо выражены или вообще отсутствуют, нам удалось обнаружить системный противовоспалительный эффект нимесулида. Интенсивность процесса воспаления, протекающего в локальном очаге, можно оценить путем измерения чувствительности лимфоцитов периферической крови к антипролиферативному действию глюкокортикоидных гормонов [1,6,7]. Известно, что дексаметазон тормозит синтез мРНК для ИЛ-2. У лимфоцитов, активированных в очаге воспаления, мРНК для ИЛ-2 уже синтезирована и клетки, таким образом, становятся резистентными к антипролиферативному действию глюкокортикоидов. Приведенные данные показывают, что лечение нимесулидом больных МВ, лимфоциты которых резистентны к антипролиферативному действию дексаметазона ($\Delta h > 0$), приводит к значимому повышению чувствительности клеток (см.рис.4). Эти результаты указывают на позитивные изменения в очаге воспаления в легких. Следует иметь в виду, что именно этот очаг

Т а б л и ц а

Изменение концентрации ФНО α (нг/мл) в плазме больных МВ в процессе лечения нимесулидом

Группа А				Группа Б			
№ больного	до лечения	через 3 мес	через 6 мес	№ больного	до лечения	через 3 мес	через 6 мес
1	1,44	0,46	0,36	8	0,96	1,23	1,21
2	1,20	0,57	0,57	9	0,49	0,67	0,29
3	2,17	0,71	1,08	10	0,87	0,80	0,64
4	1,39	0,43	0,28	11	1,27	2,91	2,78
5	0,51	1,93	1,43	12	3,36	1,85	2,17
6	0,99	0,87	0,98				
7	0,86	0,97	0,76				
$M \pm m$	$1,22 \pm 0,53$ $1,34 \pm 0,46^*$	$0,85 \pm 0,52$ $0,67 \pm 0,22^*$	$0,87 \pm 0,42$ $0,67 \pm 0,33^*$	$M \pm m$	$1,39 \pm 1,14$	$1,49 \pm 0,91$	$1,42 \pm 1,04$
p		0,20 0,009*	0,11 0,02*	p		0,88	0,97

П р и м е ч а н и е. Больные, обнаружившие повышение уровня ФНО α в ходе лечения нимесулидом, выделены серым;
* — значения, полученные после исключения больного № 5 (см. текст).

является главным источником активированных лимфоцитов. Снижение концентрации ФНО α в периферической крови также отражает системный противовоспалительный эффект терапии нимесулидом.

Выводы

1. Регулярный прием нимесулида больными МВ сопровождается замедлением прогрессирования хронического бронхолегочного процесса.
2. Исследование маркеров воспаления позволяет обнаружить как системный, так и местный противовоспалительный эффект нимесулида.
3. Улучшение функции легких может сопровождаться существенным повышением активности эластазы в мокроте, однако такое повышение имеет, как правило, транзиторный характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Певницкий Л.А., Пухальский А.Л., Капранов Н.И. и др. Иммунологический мониторинг больных муковисцидозом. Значение различных лабораторных показателей. Вестн. РАМН 2000; 5: 40—46.

2. Bolten W.W. Scientific rationale for specific inhibition of COX-2. J. Rheumatol. 1998; suppl.51: 2—7.
3. Botting J. Cox-2: Selective inhibitors in clinical trials. Drug News Perspect. 1996; 9: 123—128.
4. Dallegri F., Ottonello L., Dapino P., Sacchetti C. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the neutrophil promoted inactivation of α -1-proteinase inhibitor. J. Rheumatol. 1992; 19: 419—423.
5. Famaey J.P. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. Inflamm. Res. 1997; 46: 437—446.
6. Pukhalsky A.L., Kalashnikova E.A., Lyashko V.N., Pevnitsky L.A. Inhibition of phytohemagglutinin-induced lymphocyte proliferation by dexamethasone: mechanisms of individual susceptibility. Int. J. Immunopharmacol. 1990; 12: 657—663.
7. Pukhalsky A.L., Kapranov N.I., Kalashnikova E.A. et al. Inflammatory markers in cystic fibrosis patients with lung *Pseudomonas aeruginosa* infection. Mediators Inflamm. 1999; 8: 159—167.
8. Rabasseda X. Nimesulide: A selective cyclooxygenase 2 inhibitor antiinflammatory drug. Drugs Today 1996; 32 (suppl.D): 1S—23S.
9. Stuhlmeier K.M., Li H., Kao J.J. Ibuprofen: New explanation for an old phenomenon. Biochem. Pharmacol. 1999; 57: 313—320.
10. Wanner G.A., Muller P., Ertel W. et al. Differential effect of cyclooxygenase metabolites on proinflammatory cytokine release by Kupffer cells after liver ischemia and reperfusion. Am. J. Surg. 1998; 175: 146—151.

Поступила 25.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.32-005.1]-02:[616.24-003.4-004-06:[616.36-004+616.149-008.341.1]

М.Н.Сухов, Н.И.Капранов, Н.Ю.Каширская, А.В.Дроздов, А.В.Кобяцкий,
С.Ю.Семыкин, Т.Ю.Капустина

КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Отделение микрохирургии сосудов РДКБ;
Отдел медицинской генетики РАМН, Москва

BLEEDING FROM THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS
AND PORTAL HYPERTENSION

M.N.Sukhov, N.I.Kapranov, N.Yu.Kashirskaya, A.V.Drozhdov, A.V.Kobiatsky,
S.Yu.Semykin, T.Yu.Kapustina

Summary

From 455 Cystic Fibrosis patients 10.2% has liver cirrhosis. In Russia we were the first to introduce surgical means of treatment for portal hypertension in CF patients with liver cirrhosis. Sclerotherapy and portal venous shunting are used if variceal haemorrhage occurs. It was shown that all of them were palliative manipulations: portocaval shunts provided good control of portal hypertension but intensified liver failure, sclerotherapy did not prevent a recurrence of bleeding. In the future liver transplantation will be introduced for Cystic Fibrosis patients in Russia.

Резюме

Из 455 активно наблюдаемых больных муковисцидозом цирроз печени диагностирован у 10,2%. Основной причиной, вызывающей необходимость активного эндоскопического или хирургического вмешательства у детей с муковисцидозом, осложненным циррозом печени и синдромом портальной гипертензии, обычно является пищеводно-желудочное кровотечение или угроза его возникновения. Авторами показано, что все используемые методы — шунтирующие операции или склерозирование — являются паллиативными.

При шунтировании полностью предотвращается возможность кровотечения, но независимо от вида портокавального анастомоза возникает потеря портальной перфузии печени, ведущая к печеночной недостаточности. В случае склерозирования мы не нарушаем функции печени, однако у части больных сохраняется риск пищеводных кровотечений. В настоящее время радикальным методом является только трансплантация печени, возможности проведения которой разрабатываются совместно с сотрудниками отделения трансплантации печени Научного центра хирургии РАМН.

У больных муковисцидозом (МВ), осложненным циррозом печени (ЦП), редко развиваются клинические признаки печеночной недостаточности [1,14]. Грозным симптомом является варикозное расширение вен пищевода при синдроме портальной гипертензии (ПГ), которое со временем может привести к повторяющимся кровотечениям. Несмотря на то что признаки фиброза той или иной степени встречаются практически у всех больных МВ, однако эти изменения только у 10% больных приводят к развитию билиарного цирроза печени с синдромом портальной гипертензии [9,14,19—21].

Варикозное кровотечение наиболее частое осложнение хронических заболеваний печени [5,8,10,14,15]; подход к его лечению разнообразен. При возможности эндоскопии являются предпочтительными инъекция склеропрепарата или лигирование. При отсутствии эндоскопии обычно используют консервативные методы, баллонные тампонады, вазоконстрикторные препараты, обеспечивающие временный гемостаз и позволяющие выиграть время для мобилизации ресурсов организма [2,3,5,10,16].

После первого эпизода варикозного кровотечения имеется большой риск последующего рецидива (60—80% в течение 2 лет) [13,14,19,21].

Хирургические технологии — шунтирование, “разобщающие” операции очень успешны для предотвращения повторных кровотечений, но тяжело переносятся пациентами при запущенных стадиях цирроза [1,3—7,8,10,11,14,15,17,18,20,21].

Трансгюлярное транспеченочное портосистемное шунтирование дает возможность остановить кровотечение, не подвергая больного риску хирургического вмешательства, и позволяет выиграть время для последующей трансплантации печени [9,10,12,13,19].

Из 455 наших больных МВ цирроз наблюдался у 10,2%, большинство из которых имели варикозное расширение вен пищевода.

Основной причиной, вызывающей необходимость активного эндоскопического или хирургического вмешательства у детей больных МВ, осложненным ЦП и ПГ, обычно является пищеводно-желудочное кровотечение или угроза его возникновения [8,14,19—21].

Существует взаимосвязь сочетания флебэктазий и воспалительных изменений слизистой верхнего отдела пищеварительного тракта с пищеводно-желудочными кровотечениями [2,8,14,16,21].

При анализе относительной частоты осложнений у детей различного возраста отмечена эволюция патологического процесса как при прогрессировании цирроза, так и при усилении ПГ [14,20].

Среди наблюдаемых нами больных рецидивы пищеводных кровотечений вызвали необходимость экстренной операции у 1 больного.

Клинический пример

Мальчик 8 лет с МВ с тяжелым течением бронхолегочного процесса, с хроническим вирусным гепатитом В и С, ДНК-анализ: ΔF508, с резким отставанием физического развития, весоростовой индекс 88%. На протяжении последних 3 лет неоднократно поступал в отделение реанимации и интенсивной терапии РДКБ с признаками гастроэзофагеального кровотечения (ГЭК), которые сопровождались асцитом, гипопроteinемией, желтухой. В 1998 и 1999 гг. удавалось консервативно купировать пищеводные кровотечения и сопутствующую печеночную недостаточность. Родители в послекризисный период отказывались от инвазивных методов исследования и лечения. В крайне тяжелом состоянии больной вновь поступил в отделение реанимации в 2000 г. с продолжающимся кровотечением, выраженной печеночной недостаточностью, проявляющейся сопорозным состоянием, гипербилирубинемией, асцитом, значительными изменениями практически всех биохимических показателей крови. На 3-и сутки от начала приступа кровотечение было остановлено, больной пришел в сознание. Однако через сутки кровотечение повторилось; констатирована кома 1—2 степени. Несмотря на тяжесть состояния, обусловленную основным заболеванием, печеночной недостаточностью, комой, истощением, тяжелым бронхолегочным процессом, решено было оперировать больного (рис.1).

Мальчику была проведена операция Сугиура без спленэктомии в надежде на последующую трансплантацию печени.

Кровотечение было купировано. Проводились парентеральное питание, мощная антибактериальная терапия. Состояние улучшилось, вернулось сознание. Однако на 14-е послеоперационные сутки отмечено резкое ухудшение состояния, вызванное несостоятельностью шва желудка. Больной повторно оперирован. Дефект желудка ушит, сформирована гастростома. На 2-е сутки после повторной операции больной умер.

Радикальное решение лечения больных ЦП и ПГ — это трансплантация [14,19,21]. Однако в России проведение трансплантации печени больным МВ практически пока невозможно.

В связи с этим встает вопрос о разработке наиболее приемлемой схемы лечения развившегося синдрома ПГ. Нами использовались методики по созданию селективных шунтов, к которым относят операции с формированием анастомозов малых размеров, а также операция Уоррена [(1,3,6—8,10,11,15,17,18].

С 1995 по 1997 г. оперированы 5 детей с внутрипеченочной формой ПГ на фоне ЦП.

У всех больных были выявлены выраженное варикозное расширение вен пищевода и гепатоспленоме-

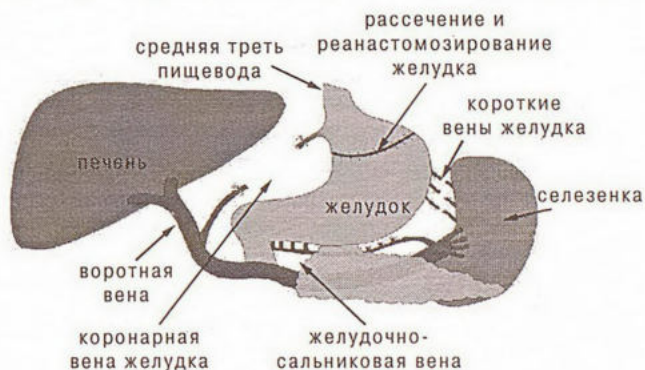


Рис.1. Операция Сугиура.

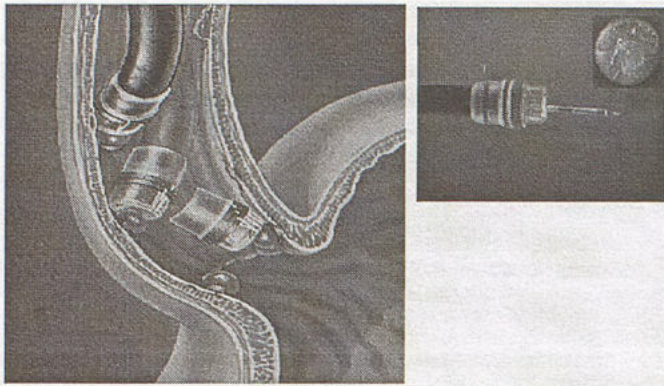


Рис.2. Склерозирование вен пищевода.

галия, явления гиперспленизма, проявляющиеся анемией и тромбоцитопенией. Четверо детей перенесли в анамнезе одно и более ГЭК.

Нами выполнено спленоренальное шунтирование 1 больному. Операция Уоррена, относящаяся к селективным шунтированиям, проведена 3 больным. Она заключается в перевязке левой желудочной вены и создании дистального спленоренального анастомоза. Проксимальное мезентерикокавальное шунтирование — 1 больному.

Клинический пример

Мальчик 13 лет с МВ с тяжелым течением бронхолегочного процесса, дыхательной недостаточностью, отставанием в массе тела, хроническим носительством синегнойной палочки, ДНК-анализ: ΔF508/G542X.

В 1996 г. ребенку была произведена этапная склеротерапия (ЭСТ) вен пищевода. Несмотря на уменьшение степени варикоза с 3—4 до 2 степени, через месяц развилось ГЭК. В тяжелом состоянии он поступил в больницу по месту жительства, где кровотечение было консервативно остановлено.

Через месяц кровотечение вновь повторилось, в связи с чем ему была проведена паллиативная операция — спленэктомия. Больной находился в стационаре по месту жительства. В ближайшие после спленэктомии 6 мес было отмечено еще 2 ГЭК. При контрольном обследовании у нас через 6 мес вновь констатировали рецидив варикоза до 4 степени. Проведена операция ПМКШ. Варикоз сократился до 0—1 степени, кровотечения в катамнезе не повторялись.

У всех оперированных нами детей ПСШ было успешным. Рецидива кровотечения в отдаленном периоде не отмечено. В ближайшем послеоперационном периоде у двух больных отмечена гипопроотеинемия с сопутствующим ей асцитом, которые купировали введением растворов альбумина, верошпирона с фуросемидом и назначением элементного питания.

Обратной стороной шунтирующих операций является депортализация печени, ведущая к появлению печеночной недостаточности. В связи с этим мы сочли, что проведение эндоскопического склерозирования может быть предпочтительным, так как оно не перестраивает портосистемное кровоснабжение и отрицательно не влияет на функциональное состояние клеток печени [1—4,5,8,9,14,16]; рис.2.

С 1997 г. 5 детей подвергались ЭСТ вен пищевода (в 1 или 2 этапа). Эндоскопическое воздействие на флелектазии пищевода возможно двумя путями: склерозированием и лигированием. Мы использовали метод

склерозирования, т.е. введение тромбовара в венозный просвет. Однако широко применяемое за рубежом лигирование или эндоскопическая перевязка эктазированных узлов является предпочтительным. В этом случае снижается риск кровотечения в момент проведения манипуляции [14,16].

При этапном склерозировании у 2 больных отмечалось восстановление степени варикоза, а еще у одного — повторные пищеводные кровотечения.

Таким образом, мы показали, что ни один из использованных нами методов (шунтирующие операции или склерозирование) не является радикальным. При шунтировании полностью предотвращается возможность кровотечения, но независимо от вида портокавального анастомоза возникает потеря портальной перфузии печени, ассоциированная с начальными признаками печеночной недостаточности. В случае склерозирования мы не нарушаем функции печени, однако у части больных сохраняется риск пищеводных кровотечений.

Итак, единственным радикальным методом является трансплантация печени. Мы рады сообщить, что в настоящее время совместно с сотрудниками отделения трансплантации печени Научного центра хирургии нами разрабатываются возможности таких операций у больных МВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Береснев А.В. и др. Прогнозирование печеночной недостаточности у больных с циррозом печени при хирургическом лечении портальной гипертензии. *Клин. хирур.* 1993; 11: 38—40.
2. Буланов К.И. и др. Эндоскопическое склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени с портальной гипертензией. Там же 1995; 4: 38—40.
3. Гогичайшвили С.Ш. Влияние хирургических методов лечения на центральную и портосистемную гемодинамику у больных с портальной гипертензией: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М.; 1990.
4. Ерамишанцев А.К. и др. Центральная и подпеченочная гемодинамика при хирургическом лечении больных с циррозом печени и портальной гипертензией. *Клин. мед.* 1991; 69 (2): 81—83.
5. Калина Н.Я., Котенко О.Г. Выбор способа оперативного лечения варикозных кровотечений при циррозе печени с учетом сосудистой портогемодинамики и энцефалопатии. В кн.: *Материалы 3 Конференции хирургов-гепатологов.* Владивосток; 1995. 187—188.
6. Лебезев В.Н. Порто-кавальное шунтирование у больных с портальной гипертензией: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. М.; 1994.
7. Сепливый В.А., Береснев А.В. Дистальное сплено-ренальное шунтирование у больных с циррозом печени. В кн.: *Материалы 3 Конференции хирургов-гепатологов.* Владивосток; 1995. 206—208.
8. Фейгельсон Ж. и др. Хирургические аспекты муковисцидоза. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 1995; 40 (2): 32—34.
9. Berger K.J., Schreiber R.A., Tcherwenkov J. Decompression of portal hypertension in a child with cystic fibrosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1994; 19 (3): 322—325.
10. Colombo C., Petroni M.L. Prevention and treatment of liver disease in cystic fibrosis. In: Dodge I. et al., eds. *Cystic fibrosis - current topics.* Chichester: J. Wiley and Sons Ltd; 1994; Vol.2; 328—342.
11. Darling R.C., Shah D.M., Chang B.B. Long-term follow-up of post-risk patients undergoing small-diameter portacaval shunt. *Am. J. Surg.* 1992; 164 (3): 225—227; discuss. 227—228.
12. Huppert P.E., Astfalk W., Brams H.J. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in children. Initial clinical experiences and literature review. *Rofo* 1998; 168 (6): 595—603.

13. Johnson S.P., Leyendecker I.R., Joseph E.B. et al. Transugular portosystemic shunts in paediatric patients awaiting liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1178—1181.
14. Kelly D.A., Tuddemham E. Haemostatic problems in liver disease. *Gut* 1986; 27: 339—349.
15. Langer B. Partial portal decompression— partially proven. (*Hepatology Elsevere*). *Hepatology* 1987; 7: 793—794.
16. Lilly J.R. Endoscopic sclerosis of esophageal varices in children. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1981; 152: 513—517.
17. Mailard J.N., Flamant Y.N., Hay J.M. Selectivity of the distal spleno-renal shunt. *Surgery* 1979; 86: 663—671.
18. Mercado M.A., Granados-Garcia J., Barradas F. et al. Small-diameter portosystemic shunts: indications and limitations. *Gac. Med. Mex.* 1998; 134 (2): 135—143; discuss. 143—144.
19. Noble-Jamieson G., Barnes N. et al. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *J. Roy. Soc. Med.* 1996; 89: 31—37.
20. O'Brien S., Keogan M., Casey M. Biliary complications of cystic fibrosis. *Gut* 1992; 33 (3): 387—391.
21. Patriquin H., Lenaerts C., Smith L. Liver disease in children with cystic fibrosis: US- biochemical comparison. *Radiology* 1999; 211(1): 229—232.

Поступила 26.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]+616.24-036.12+616.233-018.7-092

А.Г.Черменский, Т.Е.Гембицкая, Т.С.Сологуб, А.В.Орлов, Е.Н.Миткина,
Л.А.Желенина, М.Е.Фаустова, В.В.Шабалин

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИИ РЕСНИЧАТОГО ЭПИТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ¹

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова,
Санкт-Петербургская детская городская больница Св.Ольги, Санкт-Петербургский НИИЛОП

STUDY OF THE CILIARY EPITELIUM FUNCTION IN THE PATIENTS WITH CF AND COPD BY LIFETIME
TELEVISION MICROSCOPY

A.G.Tchermensky, T.E.Gembitskaya, T.S.Sologub, A.V.Orlov, E.N.Mitkina, L.A.Jelenina, M.E.Faustova,
V.V.Shabalin

Summary

25 patients with CF and 20 with others of COPD were examined. Ciliary beat was measured by a lifetime TV microscopy of biopates of respiratory mucous. Material was obtained with the help of brush biopsy during fiberoptic bronchoscopy. The image of ciliary beat from a light microscope was recorded on the hard disk of the personal computer. The specially created program estimated ciliary beat frequency (CBF) and amplitude of ciliary beating. CBF into bronchi of the CF patients have made at impact phase — 6.3 ± 0.33 Hz, raising phase — 5.7 ± 0.36 Hz; in the patients with COPD: 6.5 ± 0.32 Hz and 6.2 ± 0.33 Hz accordingly. The precise tendency to a drop of CBF and amplitude of ciliary beating in the patients with CF on a comparison with the patients with COPD and literary datas was marked. Also, the drop of indexes of beating in the patients with *Ps.aeruginosae* mucoid were marked.

Резюме

Нарушение мукоцилиарного клиренса играет важную роль в патогенезе поражений легких при муковисцидозе. Было обследовано 20 больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и 25 больных муковисцидозом (МВ) с различным генотипом и высеваемой флорой. Браш-биоптаты слизистой бронхов и носа исследовали методом прижизненной телевизионной микроскопии при помощи специально созданной компьютерной программы. Частота биения ресничек мерцательного эпителия бронхов больных МВ в фазе удара составляла $6,3 \pm 0,33$ Гц, замаха — $5,7 \pm 0,3$ Гц, у больных ХОБЛ — $6,5 \pm 0,32$ и $6,2 \pm 0,33$ Гц соответственно. Отмечалась четкая тенденция к снижению показателей биения ресничек мерцательного эпителия у больных МВ по сравнению с больными ХОБЛ и данными литературы. Также было обнаружено снижение показателей биения у больных, выделяющих мукоидный штамм синегнойной палочки.

¹ Представлено на конкурсе молодых ученых 10-го Национального конгресса по болезням органов дыхания 31 октября — 1 ноября 2000 г., Санкт-Петербург.

Нарушение мукоцилиарного клиренса является одним из основных звеньев патогенеза заболеваний легких, в частности муковисцидоза (МВ). Описано ингибирующее действие (асинхронизация или прекращение биения ресничек) некоторых биологических жидкостей больного МВ (*CF-factor*) на реснитчатый эпителий трахеи кролика и жабр устрицы [13,17,18,21]. Ряд авторов указывают на замедление мукоцилиарного клиренса у больных МВ по сравнению со здоровыми добровольцами [5,14]. *J.Sanchis* и соавт. [15] описывают нормальные или сниженные показатели мукоцилиарного клиренса у больных МВ. В ряде работ приводятся данные об ингибирующем влиянии продуктов *Pseudomonas aeruginosae* (*1-Hydroxyphenazine, pyo compounds, rhamnolipid*) на биение ресничек мерцательного эпителия [16,19,20]. *B.Donovan* и соавт. [7] предполагают, что регуляция частоты биения ресничек связана с мембранным потенциалом клетки. Имеются немногочисленные сведения о том, что ультраструктура ресничек у умерших больных МВ была нормальной [10].

Однако в большинстве публикуемых работ использовался радиоаэрозольный метод исследования мукоцилиарного клиренса, демонстрирующий скорость движения слизи, что зависит не только от функции ресничек мерцательного эпителия, но и от реологических свойств слизи. Исследований собственно биения ресничек респираторного эпителия, особенно у больных МВ, немного. Кроме того, в подавляющем большинстве работ исследуются реснички верхних дыхательных путей (носа, придаточных пазух, трахеи), часть работ проведена на лабораторных животных. Результаты, полученные исследователями, разнятся в достаточно широких пределах, видимо, в зависимости от применяемых методов регистрации и анализа биения ресничек. Так, частота биения ресничек назального эпителия у здоровых людей, измеренная фотометрическим методом, при световой микроскопии составила 11,2—12,8 Гц [4,12], при использовании телевизионной интерферентной контрастной микроскопии — 9,5 Гц [8], а при компьютерной фотометрии — 7,0—8,1 Гц [9]. При записи фотоэлектрического сигнала с последующим преобразованием Фурье частота биения ресничек составляла 7,8 Гц [11]. В крупных бронхах частота биения ресничек была равна 7,1 Гц [6]; она не зависит от возраста [9].

В исследование было включено 45 пациентов в возрасте от 5 до 25 лет, из них 25 больных со среднетяжелым и тяжелым течением смешанной формы МВ, с различными генотипом и высеваемой флорой, и 20 больных с другими хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ): хронический бронхит (ХБ, $n=4$), бронхоэктатическая болезнь (БЭ, $n=12$), облитерирующий бронхиолит (ОБ, $n=4$).

Целью данного исследования являлось изучение особенностей функционирования ресничек цилиарного эпителия респираторного тракта у больных МВ с различными генотипами, этиологией инфекционно-воспалительного процесса в легких и степенью тяжести заболевания.

Исследование функции ресничек проводилось с использованием методики прижизненной телевизионной микроскопии биоптата слизистой дыхательных путей с последующей записью интересующей информации и ее обработкой на компьютере [3]. При данной методике исследуемый объект изучался в условиях близких к тем, в которых он функционирует в организме, что позволяло изучать биологический объект, практически не нарушая его морфофункционального состояния. Регистрация движения ресничек производится с помощью видеокамеры через плату ввода видеоизображения на жесткий диск персонального компьютера. Биопсия эпителиального соскоба (выстилки мерцательного эпителия) осуществлялась методом браш-биопсии при проведении бронхоскопии. Полученное изображение анализировалось с помощью специальной компьютерной программы количественной оценки движения ресничек мерцательного эпителия. Изучение реологических свойств мокроты осуществлялось при помощи устройства "Реотестер", которое производит автоматическое определение упруговязких свойств мокроты (время релаксации нити мокроты).

Для статистической обработки полученных данных применялся метод Стьюдента (критерий t) для $n < 30$ [1] и критерий U — Вилкоксона—Манна—Уитни [2], корреляционный анализ проводился с использованием метода Пирсона (r) и непараметрического метода Кендела (τ).

Частоты замаха у больных МВ были несколько ниже описанных в литературе (7,1—7,97 Гц) (табл.1).

Достоверные отличия ($p < 0,05$) между больными МВ и ХОБЛ обнаружены только по частоте замаха кончика реснички. Однако была отмечена тенденция к снижению средней частоты замаха у больных МВ: среднюю частоту замаха выше 6 Гц имели только 40% больных МВ и 60% больных ХОБЛ. Достоверных различий между частотами удара (табл.2), амплитудой и скоростью биения ресничек в двух группах больных обнаружено не было.

Также обнаружена тенденция к снижению частоты и амплитуды биения ресничек у пациентов с МВ, выделяющих *Ps.aeruginosae*, по сравнению с больными, выделяющими другую флору (*St.aureus*, *Str.pneumoniae*, *H.infl.*). Уменьшение частоты биения ресничек было более выражено в фазу замаха ($4,99 \pm 0,60$ Гц у больных МВ с *Ps.aeruginosae* и $6,55 \pm 0,67$ Гц у больных,

Таблица 1

Частота замаха у больных МВ и ХОБЛ

Больные	Частота замаха, Гц ($M \pm SE$)		
	средняя	у основания реснички	у кончика реснички
МВ	$5,7 \pm 0,36$	$5,4 \pm 0,73$	$4,5 \pm 0,62^*$
ХОБЛ	$6,2 \pm 0,33$	$5,7 \pm 0,80$	$7,0 \pm 0,84^*$

* $p < 0,05$.

Таблица 2

Частота удара у больных МВ и ХОБЛ

Больные	Частота удара, Гц (M±SE)		
	средняя	у основания реснички	у кончика реснички
МВ	6,3±0,33	7,5±0,92	5,2±0,70
ХОБЛ	6,5±0,32	6,4±0,89	5,6±0,74

выделяющих другую микрофлору). Не было обнаружено достоверных различий между частотой биения ресничек в различные фазы и амплитудой биения у больных с различными формами ХОБЛ.

Найдены достоверное снижение длины ресничек у больных МВ по сравнению с больными ХОБЛ и тенденция к снижению длины ресничек у больных БЭ (табл.3).

По-видимому, реснички у больных МВ и БЭ были повреждены в результате тяжелого хронического инфекционного процесса в легких. Кроме того, корреляционный анализ показал снижение частоты удара у больных МВ с короткими ресничками ($r=0,49$).

Вязкость мокроты больных МВ была выше, чем у больных ХОБЛ (табл.4)

Таким образом, при сравнении разных групп больных видно, что время релаксации нити мокроты у больных МВ в 2 раза выше, чем у больных с другими формами ХОБЛ. При колонизации бронхиального секрета синегнойной палочкой вязкость мокроты повышается. Особенно высокая вязкость мокроты отмечается у больных, выделяющих мукоидный штамм *Pseudomonas aeruginosae*. Корреляционный анализ показал, что средняя частота замаха снижалась при повышении вязкости мокроты ($r=-0,49$). У больных с высокими концентрациями хлорида пота обнаружено снижение амплитуды и скорости биения ресничек.

Корреляционный анализ выявил некоторые косвенные признаки нарушения биения ресничек у больных МВ, в основном на уровне их кончиков:

- отрицательная корреляция частоты замаха кончика реснички со скоростью биения ресничек при положительной корреляции этих параметров у поверхности клетки;
- отсутствие корреляции между амплитудой и частотой удара кончиков ресничек при положительной корреляции средней частоты удара со средней амплитудой биения;
- у больных МВ кончики ресничек колеблются с высокой амплитудой, а основание и средняя часть — с низкой. У больных ХОБЛ с высокой амплитудой колеблются средняя часть и кончик реснички.

Тяжесть поражения бронхолегочной системы, несомненно, была тесно взаимосвязана с функцией мерцательного эпителия бронхов. Об этом свидетельствует снижение показателей ФВД у больных с низкой скоростью биения ресничек ($\tau=0,45$ и $0,53$ соответственно) и снижение частоты замаха по мере изменения

Таблица 3

Длина ресничек у больных МВ и больных другими формами ХОБЛ

Заболевания	Длина ресничек, мкм
МВ	6,31±0,51*
ХОБЛ	8,50±0,42*
ХБ	9,43±0,86
БЭ	7,77±0,37
ОБ	9,52±1,26

* $p<0,01$.

характера отделяемой мокроты (мокрота становилась гнойной) ($\tau=-0,38$). С другой стороны, у больных МВ с сохраненной длиной ресничек кашель был более продуктивным, чем у больных с укороченными ресничками ($\tau=0,49$).

Таким образом, при исследовании мерцательного эпителия было обнаружено снижение частоты биения ресничек у больных МВ, нарушение биения ресничек, связанное с генетически детерминированными и фенотипически обусловленными дискриническими нарушениями, повреждение ресничек мерцательного эпителия, которое также приводило к нарушению их биения. Кроме того, было обнаружено нарушение функции кончиков ресничек, которое может быть связано как с повреждением ресничек вследствие тяжелого хронического воспалительного процесса в бронхах больных МВ, так и с дискриническими нарушениями. Более низкие величины частот указанных фаз, особенно частоты замаха, и амплитуды биения у больных МВ могут быть связаны с нарушениями в слоях геля и золь бронхиального секрета (уменьшение толщины слоя золь при общем увеличении количества мокроты). Последнее происходит как вследствие патогенетических особенностей заболевания, так и в результате постоянно рецидивирующего воспаления в бронхиальном дереве, что приводит к изменению реологических свойств мокроты. Действительно, исследование вязкоэластических свойств мокроты показывает,

Таблица 4

Упруговязкие свойства мокроты у больных МВ и ХОБЛ с различной микрофлорой

Заболевание	Время релаксации нити мокроты, с	p
ХОБЛ (n=17)	0,041±0,007	<0,05
Муковисцидоз (n=16)	0,080±0,012	
<i>S.aur.</i> , <i>H.inf.</i> (n=14)	0,065±0,009	<0,05
<i>Pseudomonas</i> (n=11)	0,092±0,008	
<i>Non mucoid</i> (n=8)	0,087±0,010	<0,05
<i>Mucoid</i> (n=3)	0,119±0,007	

что вязкость выделяемого больными МВ секрета повышена в 2 раза по сравнению с этим показателем у больных ХОБЛ и нормальными величинами. Повышение вязкости бронхиального секрета у этих больных обусловлено не только наследственным нарушением функции хлорных каналов, но и присутствующей в дыхательных путях особой микрофлорой. Присоединение хронической синегнойной инфекции повышает вязкость мокроты путем изменения соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов. Кроме того, многие больные имеют мукоидный штамм синегнойной палочки, продуцирующий алгинат, который также способствует увеличению вязкости.

Учитывая немногочисленные данные литературы о сохранности ультраструктуры ресничек цилиарного эпителия у больных МВ и отсутствие корреляционных связей мутации гена ТРБМ и показателей биения ресничек можно предположить, что выявленные нарушения функции цилиарного эпителия у больных МВ не являются генетически обусловленными. Мы считаем, что данные нарушения связаны с внешними воздействиями на реснички мерцательного эпителия. Одно из таких воздействий — механическое повреждение (укорочение ресничек) вследствие выраженного воспаления в бронхиальном дереве. В то же время мерцательный эпителий в течение длительного времени вынужден работать в крайне неблагоприятных для него условиях: большое количество вязкого бронхиального секрета, частые обострения бронхолегочного воспалительного процесса, агрессивная микрофлора и т.д. Работа ресничек в таких условиях с течением времени может привести к функциональным нарушениям (автоматизма, энергетическое истощение, нарушение координации биения реснички в целом и т.д.). О том, что эти нарушения являются приобретенными и, возможно, обратимыми, свидетельствует то, что частота удара у больных МВ снижается с возрастом (хотя в научной литературе приводятся сведения о том, что частота биения ресничек не зависит от возраста). В то же время амплитуда и скорость биения ресничек увеличиваются по мере нарастания обострений вторичного бронхита у больных МВ или при повышении КОЕ (колониеобразующих единиц) патологических агентов в мокроте больных. Последнее доказывает, что у мерцательного эпителия есть некоторые резервы, которые он подключает в случае необходимости. На основании полученных данных для обозначения обнаруженных функциональных нарушений мы предлагаем ввести термин “усталость ресничек” как выражение приобретенного характера изменений функции цилиарного эпителия.

Выводы

1. У больных МВ развивается многофакторная цилиарная дисфункция, характеризующаяся повреждением ресничек со снижением частоты удара поврежденных ресничек и “усталостью ресничек” (снижение частоты замаха, нарушение координации биения реснички как единого целого).

2. Развитие цилиарной дисфункции в большей степени обусловлено нарушением биения кончиков ресничек.
3. Генетически детерминированное повышение вязкости бронхиального секрета и хроническая синегнойная инфекция приводят к снижению эффективности мукоцилиарного клиренса.
4. Нарушения мукоцилиарного транспорта способствуют формированию и прогрессированию бронхообструктивного синдрома у больных МВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюкова Р.Н. Статистика в клинических исследованиях. М.: Медицина; 1964. 98—99.
2. Гублер В.В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов. Л.: Медицина; 1978; гл.4: 68—91.
3. Захарова Г.П., Шабалин В.В., Ланцов А.А. Современные методы оценки нарушений мукоцилиарного транспорта в диагностике хронических риносинуситов. Вестн. оторинолар. 1998; 4: 53—55.
4. Alberty J., Stoll W. The effect of antiallergic intranasal formulations on ciliary beat frequency of human nasal epithelium *in vitro*. Allergy 1998; 53: 986—989.
5. Bennett W.D., Olivier K.N., Zeman K.L. et al. Effect of uridine 5'-triphosphate plus amiloride on mucociliary clearance in adult cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153 (6, pt 1): 1796—1801.
6. Clary-Meinesz C., Mouroux J., Huitorel P. et al. Ciliary beat frequency in human bronchi and bronchioles. Chest 1997; 111: 692—697.
7. Donovan B.Y., Lid B., Wong Hua Mao. Mucociliary dysfunction: real and potential pathogenic mechanisms in mucus, ciliary activity and mucociliary interaction. Pediatr. Pulmonol. 1997; suppl.14: 108.
8. Hafner B., Davris S., Riechelmann H. et al. Endonasal sinus surgery improves mucociliary transport in severe chronic sinusitis. Am. J. Rhinol. 1997; 11 (4): 271—274.
9. Jorissen M., Willems T., Van der Schueren B. Nasal ciliary beat frequency is age independent. Laryngoscope 1998; 108 (7): 1042—1047.
10. Kollberg H., Mossberg B., Afzelius B.A. et al. Cystic fibrosis compared with the immotile-cilia syndrome. A study of mucociliary clearance, ciliary ultrastructure, clinical picture and ventilatory function. Scand. J. Respir. Dis. 1978; 59 (6): 297—306.
11. Lindberg S., Cervin A., Runer T., Thomasson L. Recording of mucociliary activity in vivo: benefit of fast Fourier transformation of the photoelectric signal. Ann. Otol. (St.Louis) 1996; 105 (9): 734—745.
12. Nuessle T.G., Brechmann T., Ruch S. et al. Formoterol increases ciliary beat frequency in nasal epithelium of cystic fibrosis patients. Eur. Respir. J. 1997; 10 (suppl.25): 269.
13. Rayner C.F., Rutman A., Dewar A. et al. Ciliary disorientation in patients with chronic upper respiratory tract. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151 (3, pt 1): 800—804.
14. Regnis J.A., Robinson M., Bailey D.L. et al. Mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis and in normal subjects. Ibid. 1994; 150 (1): 66—71.
15. Sanchis J., Dolovich M., Rossman C., Wilson W. Pulmonary mucociliary clearance in cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 1973; 288: 651—654.
16. Seybold Z.V., Abraham W.M., Gazeroglu H., Wanner A. Impairment of airway mucociliary transport by *Pseudomonas aeruginosa* products. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 146: 1173—1176.
17. Spock A., Heich H.M.C., Cress H. Abnormal serum factor in patients with cystic fibrosis of the pancreas. Pediatr. Res. 1967; 7: 173.
18. Taussig L.M. Cystic fibrosis. New York: Thieme-Stratton Inc.; 1984.
19. Tsang K.W.T., Ho P.L., Sun J. et al. Sputum microbiology in steady active bronchiectasis. Eur. Respir. J. 1997; 10 (suppl. 25): 147.
20. Wanner A., Salathe M., O'Riordan T.G. Mucociliary clearance in the airways. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1868—1902.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-07:616.34-008.831-074

Н.Ю.Каширская, Н.И.Капранов, Н.Ф.Кабанова, Е.А.Калашникова
**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕПРЯМОГО МЕТОДА
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ЭЛАСТАЗЫ-1 В СТУЛЕ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ**

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

**DIAGNOSTIC MEANING OF INDIRECT METHOD FOR ELASTASA-1 PANCREATIC FAILURE DETECTION IN
FAECAL MATERIAL OF CYSTIC FIBROSIS PATIENTS**

N.Yu.Kashirskaya, N.I.Kapranov, N.F.Kabanova, E.A.Kalashnikova

S u m m a r y

The aim of our work was to search specificity and sensitivity of pancreatic elastase-1 (E-1) immune enzyme detection (*ScheBo*[®] BioTech, Germany) in faecal material both to define pancreatic failure in cystic fibrosis (CF) patients and to diagnose CF. The trial group included 128 children. The main subgroup involved 112 CF patients including 4 ones with CF pulmonary form aged from 3 months to 19 years. The control group involved 16 conventionally healthy children of the same age with no obvious digestive injury.

The E-1 concentration in all the control group children was within the normal range (more than 500 mcg/g of the faecal material), thus, the specificity of the method was 100%. Meanwhile, the sensitivity of the pancreatic failure detection in the CF patients was 86.6%. Moreover, we revealed the negative correlation ($r=0.4$; $p<0.001$) between E-1 concentration and a dose of a pancreatic enzyme drug (a lipase unit per 1 kg of the body weight in a day) taken by patients.

Therefore, the faecal detection of E-1 is a simple, exact and non-invasive method for pancreatic failure diagnosing in CF children; therapy with pancreatic enzyme drugs does not influence the result. The E-1 level detection can help to select a pancreatic enzyme replacing dose in CF patients. If the E-1 level is normal, the reasonability of pancreatic enzyme drug administration should be revised. When monitoring E-1 level in CF patients with preserved pancreatic function it is possible to administrate pancreatic enzyme drugs timely.

Р е з ю м е

Целью нашей работы было изучение специфичности и чувствительности иммуноферментного метода определения панкреатической эластазы-1 (Е1) в стуле (фирма "*ScheBo*[®]-BioTech", Германия) как для выявления панкреатической недостаточности у больных муковисцидозом (МВ), так и для установки самого диагноза МВ. В исследуемую группу вошло 128 детей. Основную группу составили больные МВ (112 пациентов), из них 4 с легочной формой МВ, в возрасте от 3 мес до 19 лет. В контрольной группе (16 детей) были условно здоровые дети того же возраста без видимого поражения системы пищеварения.

У всех детей контрольной группы концентрация Е1 оказалась в пределах нормы (более 500 мкг в 1 г стула), что говорит о 100% специфичности теста. В то же время чувствительность выявления панкреатической недостаточности у больных МВ составила 86,6%. Чувствительность метода для постановки диагноза МВ составила 86,6%. Кроме того, нами была выявлена отрицательная корреляция ($R=0,4$; $p<0,001$) между концентрацией Е1 и дозой панкреатических ферментов (единица липазы на 1 кг массы в 1 сут), принимаемой больными.

Таким образом, измерение концентрации Е1 в стуле является простым, точным, не прямым и неинвазивным методом определения панкреатической недостаточности у детей больных МВ, причем на результат не влияет терапия панкреатическими ферментами. Значение уровня Е1 может помочь в подборе дозы заместительных панкреатических ферментов у больных МВ. При нормальных значениях Е1 следует пересмотреть необходимость назначения панкреатических ферментов. Исследуя показатели Е1 в динамике

у больных МВ с сохранной функцией поджелудочной железы можно выявить время, когда потребуется назначение панкреатических ферментов.

Панкреатическую недостаточность имеют около 85% больных муковисцидозом (МВ). Она проявляется в основном в нарушении ассимиляции жира и стеатореи той или иной степени. Остальные 10—15% больных составляют группу с относительно сохранной функцией поджелудочной железы (ПЖ) без нарушения усвоения жира. Однако, если тщательно исследовать ее функцию у этих больных, то и у них обнаруживаются значительные отклонения от нормы. Выявлено, что у большинства пациентов с клинически сохранной функцией ПЖ уровень липазы колеблется в пределах нижней границы или даже ниже нормы. Установлено, что для предотвращения мальдигестии достаточно секрети всего от 1 до 2% общей липазы и колипазы. Таким образом, у 85% детей с клинически выраженной панкреатической недостаточностью потеря экзокринной функции составляет 98—99% [2,6].

Изменения внешнесекреторной функции ПЖ при МВ обусловлены первичным генетическим дефектом.

В норме в ацинусе вырабатывается жидкий секрет богатый ферментами и другими белковыми веществами. Секрет, продвигаясь по выводному протоку, становится более жидким за счет поступающих в него анионов и молекул воды. У больных МВ из-за нарушенного анионного транспорта в белковый субстрат не поступает необходимого количества воды, он остается более вязким и скорость его продвижения замедляется, в связи с этим белки осаждаются на стенках мелких выводных протоков, вызывая их обструкцию и полную закупорку. За счет этого и происходит со временем деструкция и атрофия ацинусов и выводных протоков. С прогрессированием заболевания процессы фиброобразования ткани затихают и экзокринная часть ПЖ замещается жировыми клетками (жировая инфильтрация). При дальнейшем течении заболевания в процесс может вовлекаться эндокринная часть ПЖ.

Лабораторные методы определения внешнесекреторной панкреатической недостаточности делятся на 2 основные группы: прямые, непрямые и количественное определение жира в стуле.

С помощью прямых методов определяются панкреатические ферменты (в дуоденальном содержимом) или при стимуляции ПЖ экзогенными гормональными субстанциями (секретин, холецистокинин и др.), или эндогенными нутриентами (жирные кислоты, аминокислоты и др.). Среди прямых методов “золотым стандартом” по своей специфичности и чувствительности остается секретинхолецистокининовый тест, отражающий нарушение выработки энзимов, наблюдаемое уже на ранних стадиях повреждения ацинозной ткани. Однако этот метод требует большого количества времени, является инвазивным и дорогостоящим тестом.

К непрямым методам относят: 1) анализ стула больного — копрология, количественное содержание жира в стуле, определение трипсина и химотрипсина; определение стеатокрита; 2) определение активности панкреатических маркеров в сыворотке крови или в

моче; 3) дыхательные тесты (определение ^{14}C — ^{13}C -липидных производных в выдыхаемом воздухе).

Однако применяемые на практике непрямые методы оказались неспецифичными и нечувствительными, особенно для выявления малой и средней степени панкреатической недостаточности. Таким образом, несмотря на длительное изучение патологии ПЖ до настоящего времени в РФ отсутствуют простые, доступные и адекватные методы диагностики панкреатической недостаточности, а применяемые методы — дороги, трудоемки или малочувствительны.

В последнее 10-летие ученые обратили внимание на давно известный протеолитический фермент ПЖ — эластазу-1 (E1) с молекулярной массой около 28 кД. При физиологическом состоянии концентрация E1 в панкреатическом соке находится между 170 и 360 мкг/мл, которая составляет около 6% от всех секретируемых панкреатических ферментов.

На основе этого открытия в начале 90-х годов немецкой фирмой “ScheBo®-BioTech” был разработан иммуноферментный метод определения панкреатической E1 в стуле и сыворотке крови для выявления хронического и острого панкреатита эластаза-1 копрологический тест, кат. № 07 и эластаза-1 сывороточный тест, кат. № 06).

Панкреатическая E1 человека не изменяет своей структуры при прохождении через желудочно-кишечный тракт, поэтому ее концентрация в каловых массах истинно отражает экзокринную функцию ПЖ. Результаты определения E1 довольно точно коррелируют с инвазивными тестами (секретинпан-креозиминный и секретин-церулиновый тесты) [3,5].

В последние 2 года метод определения E1 стал широко использоваться во многих клиниках Европы и Северной Америки у больных с различной патологией желудочно-кишечного тракта и выраженной панкреатической недостаточностью и доказал свою высокую специфичность (в стуле 93%, в сыворотке 96%) и чувствительность (в стуле 93%, в сыворотке 97%). В

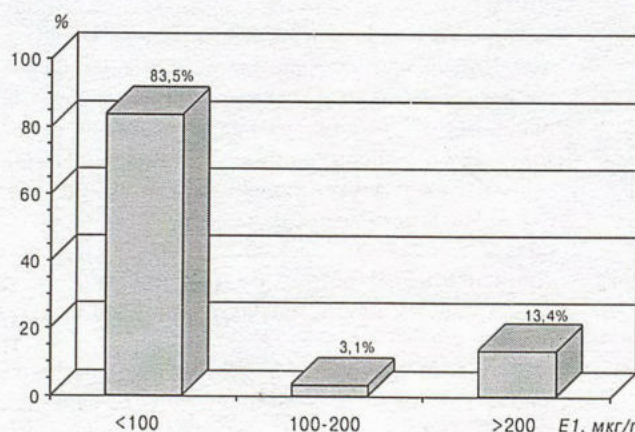


Рис. 1. Распределение больных муковисцидозом (n=112) в зависимости от показателей E1.



Рис. 2. Распределение больных МВ ($n=108$) и здоровых детей (контроль) ($n=16$) в зависимости от концентрации E1 в стуле.

России данная методика практически не применялась до настоящего времени.

В Российском центре муковисцидоза с 1998 г. мы широко используем иммуноферментный тест определения E1 ("ScheBo® BioTech", Германия) в стуле у больных МВ [1].

Целью нашего исследования являлось изучение специфичности и чувствительности метода определения концентрации E1 в стуле при МВ. В исследуемую группу вошло 128 детей. Основную группу составили 112 больных МВ в возрасте от 3 мес до 19 лет. В контрольной группе были условно здоровые дети, находящиеся на обследовании и лечении в Республиканской детской клинической больнице (Москва, РФ) без видимого поражения желудочно-кишечного тракта.

По уровню E1 в стуле больных МВ разделили на 3 группы: 1-я — с выраженной панкреатической недостаточностью (83,5%), 2-я — с умеренной и легкой степенью (3,1%), 3-я — без панкреатической недостаточности (13,4%) (рис. 1). В 3-й группе оказалось 7 детей, которые, несмотря на нормальные показатели E1, имели признаки синдрома мальабсорбции, что, видимо, можно объяснить сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы.

Нормальными показателями E1 следует считать более 200 мкг/г стула, легкая, или средняя, панкреатическая недостаточность считается при показателях

Таблица 1

Частота встречаемости мутации $\Delta F508$ по странам среди обследованных больных

Страна	Гомозиготы по $\Delta F508$		Число обследованных больных	Число хромосом	Общее число аллелей $\Delta F508$	
	абс.	%			абс.	%
Польша	150	38,1	394	788	464	58,9
Греция	15	19,2*	78	156	73	46,8
Россия	22	27,8	79	158	78	49,4
Всего...	187	33,9	551	1102	615	55,8

* Достоверное отличие от группы из Польши.

100—200 мкг/г стула, выраженная панкреатическая недостаточность — менее 100 мкг/г стула.

Нами была выявлена четкая зависимость концентрации E1 с наличием в гомо- и гетерозиготном состоянии самой распространенной, тяжелой мутации $\Delta F508$. Так, у гомозигот по $\Delta F508$ -мутации была выявлена достоверно более тяжелая степень поражения внешнесекреторной функции ПЖ, чем у больных с другими генотипами.

Для изучения чувствительности метода и его специфичности мы сравнили показатели E1 больных МВ с уже доказанной другими методами панкреатической недостаточностью с показателями контрольной группы. У всех детей контрольной группы концентрация E1 оказалась в пределах нормы (более 500 мкг/г стула), что говорит о 100% специфичности теста. В то же время чувствительность выявления панкреатической недостаточности у больных МВ составила 93% (рис. 2). Если же взять всю группу обследованных больных, то чувствительность метода для постановки диагноза МВ составила 86,6% (см. рис. 2). Полученные данные согласуются с результатами подобных исследований, проведенных за рубежом. Так, по данным H.G. Terbrack и соавт. [4], чувствительность метода определения E1 составила 85%, при специфичности метода 99%.

Кроме того, нами была выявлена отрицательная корреляция ($|R|=0,295$; $p=0,005$) между концентрацией

Таблица 2

Чувствительность метода определения E1 для выявления панкреатической недостаточности среди всех обследованных больных МВ и по странам

E1, мкг/г стула	Вся группа больных МВ	Больные МВ из Польши	Больные МВ из Греции	Больные МВ из России	С панкреатической недостаточностью
Средняя	102,0±9,8	100,5±10,8	119,5±7,1	94,0±21,0	35,0±3,3
Медиана	19	16	46,5	18,0	17
Диапазон	0 — 1810	0 — 1810	4 — 742	0 — 1036	0 — 285
Чувствительность	87,2*	87,8*	84,6*	86,6*	88,3**

Специфичность метода и пограничные значения определения Е1 для выявления панкреатической недостаточности в контрольной группе и в группе больных МВ без нарушения экзокринной функции поджелудочной железы

Е1, мкг/г стула	Вся контрольная группа **	Контрольная группа из Польши	Контрольная группа из Греции	Контрольная группа из России	Все обследованные с сохранной функцией ПЖ
Средняя	625,8±25,8	753,3±29,9	454,2±9,1	***	440,9±22,5
Медиана	523	714	464	***	426,5
Диапазон	159 — 1802	159 — 1802	205 — 720	***	87 — 1566
Специфичность	98,5*	97,1*	100*	100*	96,7**
Пограничные значения	200,5**	198	202,5	***	99,5

Примечание. * — по границе на уровне 200 мкг/г, ** — по уровню, определяющему отсутствие или наличие панкреатической недостаточности, *** — 1054, 734, 662, 551 и 12 показателей > 500 мкг/г, которые нельзя математически обработать.

Е1 и дозой панкреатических ферментов (единица липазы на 1 кг массы в 1 сут), принимаемой больными.

В 2000 г. мы принимали участие в международном исследовании (Россия, Польша, Греция) по выявлению показателя Е1 стула, являющегося наиболее точной границей между больными МВ и здоровыми людьми, а также между больными МВ с сохранной ПЖ и с панкреатической недостаточностью.

В исследование всего было включено 569 больных МВ в возрасте от 1 мес до 31 года (средний возраст $10,7 \pm 0,3$ года). У 201 пациента было проведено количественное изучение выделенного жира со стулом (*no Van de Kamer*). На основании полученных данных 171 больной МВ был квалифицирован как имеющий панкреатическую недостаточность, 30 пациентов оказались с сохранной функцией ПЖ. Контрольную группу составили 199 человек в возрасте от 2 мес до 40 лет (средний возраст $12,1 \pm 0,5$ года) без каких-либо выявленных заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта.

551 больной был генотипически обследован. Частота встречаемости мутации $\Delta F508$ у больных МВ в гомозиготном состоянии из Польши была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у греческих больных, россияне заняли среднюю позицию и достоверно не отличались от обеих групп (табл.1).

Нами были подтверждены рекомендуемые фирмой-изготовителем нормативы. Концентрация Е1 ниже 200 мкг/г стула указывала на наличие нарушения экзокринной функции ПЖ, а меньше 100 мкг/г — на клинически выраженную стеаторею.

Чувствительность метода для выявления панкреатической недостаточности среди всех больных МВ составила 87,2%, среди больных с доказанной другими методами панкреатической недостаточностью — 88,3% (табл.2). Специфичность метода оказалась высокой — от 97,1 до 100% (средняя 98,5%) (табл.3).

По нашим данным, показатель Е1 стула, соответствующий первому центилу, для контрольной группы (здоровые люди) составил 173 мкг/г стула, для больных МВ с сохранной функцией ПЖ — 90 мкг/г стула.

Таким образом, при наличии показателя Е1 у людей без МВ ниже 173 мкг/г можно с большой долей вероятности говорить о наличии у них панкреатической недостаточности. Для определения панкреатической недостаточности у больных МВ необходимо, чтобы значения Е1 были ниже 90 мкг/г стула.

Таким образом, измерение концентрации Е1 в стуле является простым, точным, не прямым и неинвазивным методом выявления панкреатической недостаточности у детей и взрослых. При проведении теста у больных МВ на результат не влияет терапия панкреатическими ферментами. Значение уровня Е1 может помочь в подборе дозы заместительных панкреатических ферментов у больных МВ: чем ниже показатели Е1, тем выше суточная доза панкреатических ферментов на 1 кг массы. При нормальных значениях Е1 следует пересмотреть необходимость в назначении панкреатических ферментов. Исследуя показатели Е1 в динамике у больных МВ с сохранной функцией ПЖ, можно определить время, когда потребуется назначение панкреатических ферментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кабанова Н.Ф. Клиническое значение современных заместительных панкреатических ферментов в комплексном лечении больных муковисцидозом: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М.; 2000.
2. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение органов пищеварения и их коррекция при муковисцидозе. Рус. мед. журн. 1997; 5 (14): 892—898.
3. Loser C., Molgaard A., Folsch U.R. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut 1996; 39 (4): 580—586.
4. Terbrack H.G., Gurtler K.N., Huls G. et al. Human faecal elastase in children. Mschr. Kinderheilk. 1996; 144: 901—905.
5. Soldan W., Henker J., Sprossig C. Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase 1 in feces of children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1997; 24: 53—55.
6. Watkins L. Lipid digestion and absorption. Pediatrics 1985; suppl.: 151—156.

Е.Л.Амелина, А.В.Черняк, А.Л.Черняев

МУКОВИСЦИДОЗ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

CYSTIC FIBROSIS: CURRENT SURVIVAL

E.L.Amelina, A.V.Cherniak, A.L.Cherniaev

Summary

The aim of the multicentre study was to set up the national register and evaluate survival of patients with cystic fibrosis in Russia. Data were provided from the six special cystic fibrosis clinics and were used for national register. Six hundred thirty three patients (292 females and 341 males) were analysed.

One hundred eighty two patients were over 15 years (17%). In the beginning of the analysis, 107 patients (17%) were registered dead. Survival analysis has demonstrated that the mediana of expectant life is 25 years. It has demonstrated that significant difference exists in expectation of life between sexes ($p=0.045$). The mediana of expectant life in men is 29 years, whereas this parameter in women is 22 years. Our data have confirmed that cystic fibrosis is actual problem of pulmonology and isn't only paediatrics problem any more.

Резюме

Целями данного мультицентрового исследования были создание национального регистра и анализ выживаемости больных муковисцидозом в России. В данном исследовании приняли участие 6 центров муковисцидоза, на основании их данных был сформирован регистр из 633 больных (292 больных женского пола и 341 мужского пола).

Общее число больных старше 15 лет составило 182 (28,75%) человека. На момент анализа умерли 107 больных (17%). Анализ выживаемости показал, что медиана ожидаемой продолжительности жизни составила 25 лет. Было выявлено достоверное различие продолжительности жизни у мужчин и женщин ($p=0,045$). Медиана ожидаемой продолжительности жизни у мужчин составила 29 лет, тогда как у женщин аналогичный показатель составил 22 года. Таким образом, наши данные подтверждают, что муковисцидоз становится актуальной проблемой современной пульмонологии, переставая быть сугубо педиатрической проблемой.

В течение последних 30 лет в результате улучшения диагностики, понимания и лечения муковисцидоза отмечается значительный рост продолжительности жизни больных при этом тяжелом наследственном заболевании [2,4,9,16]. Эти достижения привели к тому, что в настоящее время дети с муковисцидозом имеют хороший шанс достичь взрослого возраста [14]. В 70—80-е годы XX века в странах Европы и Северной Америки стали активно развивать сеть специализированных центров муковисцидоза, которые обеспечивали централизованное снабжение медикаментами, комплексный подход, в основе которого лежит взаимодействие специалистов-профессионалов, и более активное лечение [12]. В этих странах существуют национальные регистры всех больных муковисцидозом, что позволяет выявить динамику выживаемости. Однако, поскольку методы диагностики, лекарственное обеспечение и охрана здоровья значительно различаются в разных странах различаются и показатели продолжительности жизни [15]. Сравнение показателей выживаемости позволяет выявить страны с наиболее эф-

фективной организацией ведения и разработать оптимальную схему лечебно-реабилитационной помощи больным муковисцидозом. В России на сегодняшний день не существует единого регистра больных муковисцидозом.

Цель нашего исследования — создание национального регистра и анализ выживаемости больных муковисцидозом в России.

К 2000 г. в России было создано более 30 центров муковисцидоза, география которых представлена на рис.1. Мы обратились к коллегам, работающим в этих центрах, с просьбой принять активное участие в создании национального регистра. В ответ на нашу просьбу откликнулись всего 6 центров муковисцидоза: Центр муковисцидоза взрослых на базе НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва (под руководством акад. РАМН А.Г.Чучалина), Республиканский центр муковисцидоза, Москва (под руководством проф. Н.И.Капанова), Санкт-Петербургский центр муковисцидоза (под руководством проф. Т.Е.Гембицкой), Центр муковисцидоза на базе областной детской клинической



Рис. 1. География центров муковисцидоза в России.

Кружками обозначены центры муковисцидоза, закрашенными кружками — центры муковисцидоза, принявшие участие в исследовании.

больницы, Омск (под руководством *Е.Л.Титовой*), Центр помощи детям-инвалидам с муковисцидозом “Терпение” (*О.А.Соколова*) и детская клиническая больница № 1 (зав.отделением *И.К.Амерова*) Ярославль (см.рис.1).

Все больные были включены в базу данных, на основе которой и формировался национальный регистр. Некоторые из пациентов состояли на учете в нескольких центрах, в этом случае они были включены однократно. Кроме того, были исключены больные, данные которых не могли быть подвергнуты анализу (не содержали дату рождения и/или дату однократного визита). Диагноз муковисцидоза был установлен на основании семейного анамнеза, клинико-рентгенологических данных, уровня хлоридов пота выше 60 ммоль/л и/или результатам генетического исследования. На 1 января 2001 г. общий регистр содержал данные о 633 больных муковисцидозом (292 больных женского пола и 341 мужского пола).

Характеристика больных в зависимости от пола и возраста представлена в табл.1.

Статистическую обработку данных проводили с помощью анализа выживаемости. Продолжительность жизни больных муковисцидозом оценивали с помощью множительной оценки Каплана — Мейера, так называемой кривой выживаемости [1]. Кривая выживаемости задает вероятность больного дожить до определенного возраста. Эту вероятность обозначают термином “выживаемость”. Поскольку распределение по продолжительности жизни является асимметричным, в качестве обобщенного показателя, характеризующего выживаемость, использовали медиану. Ме-

диана выживаемости, или медиана ожидаемой продолжительности жизни, определяется как наименьший возраст, для которого выживаемость меньше 50%. Влияние пола на выживаемость при муковисцидозе было оценено с помощью логарифмического рангового критерия [1]. Доверительный интервал более 95% считался статистически достоверным. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программного обеспечения *STATISTICA for Windows версия 5,0 (StatSoft, Inc.)*.

Было выявлено, что 182 больных были старше 15 лет, т.е. доля взрослых составила 28,75% (см.табл.1). Анализ выживаемости 633 больных муковисцидозом показал, что к 2001 г. 107 больных умерли (что составило 17%) и 526 больных были живы или цензурированы, т.е. больные, о которых можно сказать, что к определенному времени они были живы, однако дальнейший контакт с ними потерян. Анализ выживаемости показал, что медиана ожидаемой продолжительности жизни составила 25 лет (рис.2).

При сравнении выживаемости мужчин и женщин было выявлено различие продолжительности жизни. Из 341 больного мужского пола к началу 2001 г. умерли 44 (13%) человека, остальные 297 (87%) больных были живы или цензурированы. Из 292 больных женского пола аналогичные показатели составили соответственно 63 (22%) и 229 (78%). Медиана ожидаемой продолжительности жизни у мужчин составила 29 лет, тогда как у женщин аналогичный показатель составил 22 года (рис.3). Выявленное различие было статистически достоверным ($p=0,045$).

Проведенное нами мультицентровое исследование, в котором приняли участие центры Москвы, Санкт-Петербурга, Омска и Ярославля, продемонстрировало, что к 2001 г. медиана ожидаемой продолжительности жизни составляет 25 лет. Тогда как в начале 90-х средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом равнялась 16 годам, а доля взрослых пациентов составляла 10% [2]. По-видимому, это связано с развитием сети специализированных центров лечения муковисцидоза, которые обеспечивают систематическое наблюдение за состоянием пациента и оперативное распространение новейших схем активного комплексного лечения больных [11,21]. Первые специализированные медицинские учреждения были открыты в Санкт-Петербурге и Москве, куда обращались больные практически со всего Союза. На сегодняшний день в России уже открыто более 20 специализированных центров муковисцидоза. Республиканские (Москва, Санкт-Петербург, Тула, Владивосток, Ставрополь, Крас-

Таблица 1

Распределение обследуемых по полу и возрасту

Возраст, годы	> 5		5—10		10—15		15—20		20—25		25—30		> 30	
Пол	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
Число больных	59	60	101	79	88	64	52	49	30	25	5	5	6	10
Всего	119		180		152		101		55		10		16	

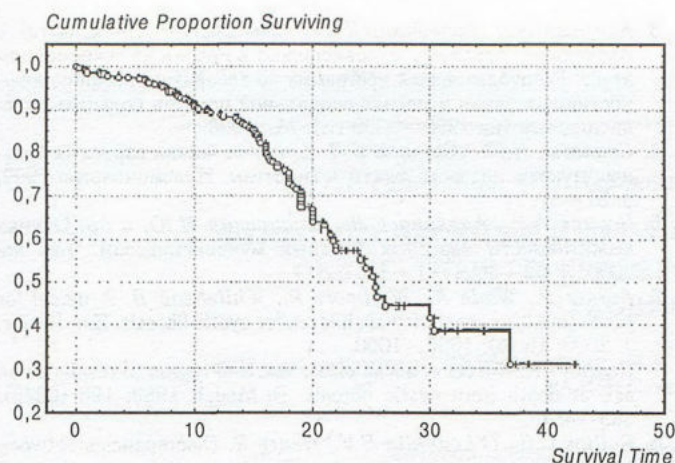


Рис.2. Кривая выживаемости больных муковисцидозом. Каждой ступеньке соответствует момент смерти одного или нескольких больных.

нодар, Барнаул, Иркутск) и региональные центры (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Воронеж, Калининград, Нижний Новгород, Новосибирск, Омск, Казань, Саратов, Екатеринбург, Самара, Томск, Ярославль и др.) играют важную роль в улучшении диагностики, лечении, реабилитации и медико-социальной помощи [3].

Полученные нами результаты не могут быть экстраполированы на всю страну, поскольку многие центры не приняли участия в этом исследовании. Существующие различия в лекарственном обеспечении больных в различных регионах страны обуславливают различие в региональной выживаемости больных муковисцидозом. На 5-м Национальном конгрессе по муковисцидозу в ноябре 2000 г. в Санкт-Петербурге было устное сообщение, что медиана продолжительности жизни больных муковисцидозом в Екатеринбурге не превышает 16 лет. Поэтому полученные нами данные, вероятно, являются завышенными, так как в Москве и Санкт-Петербурге центры открылись первыми, что позволило значительно раньше наладить адекватную лечебную помощь этим больным, кроме того и лекарственное обеспечение там значительно лучше, чем в других регионах.

По нашим данным, доля взрослых больных (старше 15 лет) составляет на сегодняшний день 28%, тогда как в начале 90-х годов она была не более 10%. Растущий удельный вес взрослых больных во многом связан с централизованным медицинским обслуживанием и более комплексным подходом в лечении. Тенденция к увеличению выживаемости и сдвиг возрастного распределения больных муковисцидозом за последние 20 лет также отмечается в странах Западной Европы и Северной Америки [9,15,16]. Если в 1938 г. 70% заболевших умирали в течение первого года жизни, то в 1996 г. медиана ожидаемой продолжительности жизни достигла 29 лет, при этом доля взрослых пациентов составляла около 40%. Более подробная характеристика (данные Европейской конференции по муковисцидозу 1997 г., Давос, Швейцария) этих показателей представлена в табл.2. Более того, делается предположение, что дети с муковисцидозом, рожден-

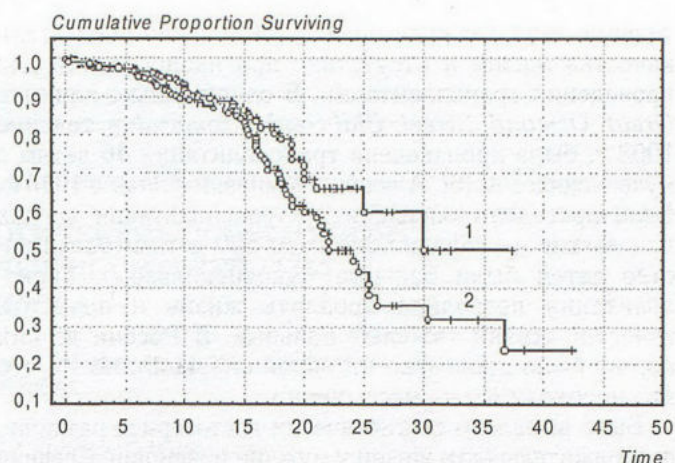


Рис.3. Кривая выживаемости больных муковисцидозом.

1 — мужчины, 2 — женщины.

ные в 1990 г. в Великобритании, имеют отличный шанс дожить до 40 лет [14]. Это приведет к тому, что все больше больных муковисцидозом достигнут совершеннолетия, переходят от педиатров под наблюдение врачей "взрослой" клиники. Поэтому необходимо качественное улучшение медицинского обслуживания и психологической адаптации взрослых больных муковисцидозом [2,4].

Более низкие цифры продолжительности жизни и доли взрослых больных муковисцидозом в России можно объяснить тем, что специализированные центры были созданы лишь в 90-х годах, тогда как в Западной Европе аналогичные процессы получили развитие в 70—80-х годах [12]. Невозможно сравнить и лекарственное обеспечение этих больных. В некоторых регионах России отсутствуют жизненно важные медикаменты и/или их стоимость высока, что затрудняет лечение. Кроме того, для больных с терминальной стадией течения заболевания единственным шансом продлить жизнь является трансплантация легких или комплекса легкие — сердце [20]. Разработаны четкие критерии для легочной трансплантации: вероятность смерти в

Таблица 2

Выживаемость больных муковисцидозом

Страна	Число больных	Медиана выживаемости, годы	Процент больных (>15 лет)
Нидерланды	954	27	42
Германия	2447	НИ	38
Швеция	408	>25	>43
Италия	3046	>25	40
Дания	330	>40	47
Великобритания	5200*	29	41
Россия	>633	25	28

Примечание. НИ — неизвестно, * — расчетное число больных.

течение двух лет превышает 50%, низкие показатели качества жизни и отсутствие противопоказаний для проведения трансплантации. В одной только клинике *Great Ormond Street Children's Hospital* в течение 1998 г. была произведена трансплантация 46 детям с муковисцидозом [6]. А вообще в мире, начиная с 1997 г., были проведены операции по трансплантации легких или легкие — сердце более чем 500 детям (большинство детей были больные муковисцидозом). Трансплантация позволила продлить жизнь и повысить качество жизни тяжелых больных. В России до сих пор не было проведено ни одной операции, но то, что это необходимо, — несомненно.

Было выявлено статистически достоверное различие продолжительности жизни у мужчин и женщин. Средняя продолжительность жизни у мужчин составила 29 лет, тогда как у женщин аналогичный показатель равен 22 годам. Различия выживаемости в зависимости от пола были получены и в ряде других исследований, проведенных в Европе и Америке. Большинство исследователей подтверждают, что для женщин риск смерти выше, чем для мужчин [7,17,19]. Продолжительность жизни для женщин на 3-5 лет ниже, чем для мужчин [10,18]. Такое различие выживаемости связывают с более выраженными нарушениями нутритивного статуса [8,17], более поздней диагностикой [15], высеиванием синегнойной палочки у девочек в более раннем возрасте [13] и со снижением жизнеспособности женщин по сравнению с аналогичным показателем у мужчин [4,5].

Медиана ожидаемой продолжительности жизни больных муковисцидозом в России составляет 25 лет, при этом доля взрослых пациентов составляет 28%. Наши данные подтверждают общую тенденцию — муковисцидоз становится актуальной проблемой современной пульмонологии, переставая быть сугубо педиатрической проблемой.

Авторы выражают глубокую признательность нашим коллегам, любезно предоставившим свой материал для написания данной статьи: И.К.Амеровой (Ярославль), проф. Т.Е.Гембицкой (Санкт-Петербург), проф. Н.И.Капанову (Москва), Н.Ю.Каширской (Москва), Л.А.Крониной (Москва), Е.Л.Титовой (Омск), В.А.Самойленко (Москва), О.А.Соколовой (Омск). Авторы статьи просят принять активное участие коллег из других регионов в создании полного национального регистра больных муковисцидозом в России. По мере получения новой информации данные регистра будут представлены в Интернете на страничке русскоязычного общества врачей-пульмологов (www.mosmed.ru/pulmo) и на национальных конгрессах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
2. Капанов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. Пульмонология 1997; 4: 7—17.
3. Капанов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Шабалова Л.А. Актуальные проблемы муковисцидоза в России на современном этапе. Республиканская программа по совершенствованию диагностики, лечения и медико-социальной помощи больным муковисцидозом (на 1998—2000 гг.). М.; 1998.
4. Сенкевич Н.Ю., Амелина Е.Л. Качество жизни взрослых больных муковисцидозом: факты и гипотезы. Пульмонология 1999; 3: 51—57.
5. Черняк А.В., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Оценка выживаемости взрослых больных муковисцидозом. Там же 2000; 3: 62—66.
6. Aurora P., Wade A., Whitmore P., Whitehead B. A model for predicting life expectancy of children for cystic fibrosis. Eur. Respir. J. 2000; 16 (6): 1056—1060.
7. Britton J.R. Effects of social class, sex, and region of residence on age at death from cystic fibrosis. Br. Med. J. 1989; 198 (6672): 483—487.
8. Collins C.E., O'Loughlin E.V., Henry R. Discrepancies between males and females with cystic fibrosis in dietary intake and pancreatic enzyme use. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1998; 26 (3): 258—262.
9. Corey M., Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. Am. J. Epidemiol. 1996; 143: 1007—1017.
10. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis: the Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. N. Engl. J. Med. 1993; 329 (18): 1308—1313.
11. Dankert-Roelse J.E., Meerman G.J. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. Thorax 1995; 50: 712—718.
12. Davis P.B., Drumm M., Konstan M.W. Cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154 (12): 1229—1256.
13. Demko C.A., Byard P.J., Davis P.B. Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. J. Clin. Epidemiol. 1995; 48 (8): 1041—1049.
14. Elborn J.S., Shale D.J., Britton J.R. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000 [published erratum appears in Thorax 1992 Feb;47(2):139]. Thorax 1991; 46: 881—885.
15. Fogarty A., Hubbard R., Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. Chest 2000; 117 (6): 1656—1660.
16. FitzSimmons S.C. The changing epidemiology of cystic fibrosis. J. Pediatr. 1993; 122: 1—9.
17. Kerem E., Reisman J., Corey M. et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 1187—1191.
18. Nir M., Lanng S., Johansen H.K., Koch C. Long-term survival and nutritional data in patients with cystic fibrosis treated in a Danish centre. Thorax 1996; 51: 1023—1027.
19. Rosenfeld M., Davis R., FitzSimmons S. et al. Gender gap in cystic fibrosis mortality. Am. J. Epidemiol. 1997; 145 (9): 794—803.
20. Ryan P.J., Stableforth D.E. Referral for lung transplantation: experience of a Birmingham Adult Cystic Fibrosis Centre between 1987 and 1994. Thorax 1996; 51: 302—305.
21. Walters S., Britton J., Hodson M.E. Hospital care for adults with cystic fibrosis: an overview and comparison between special cystic fibrosis clinics and general clinics using a patient questionnaire. Ibid. 1994; 49: 300—306.

Поступила 19.04.01

Т.Е.Гембицкая, М.А.Петрова, Е.А.Куприна, О.В.Воронина

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОБЛИГАТНЫХ ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ НОСИТЕЛЕЙ ГЕНА МУКОВИСЦИДОЗА

НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, НИИ экспериментальной медицины
РАМН, Санкт-Петербург

T.E.Guembitskaya, M.A.Petrova, E.A.Kuprina, O.V.Voronina

PHENOTYPICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES IN OBLIGATE HETEROZIGOTES OF CYSTIC FIBROSIS (CF) GENE

S u m m a r y

The frequency of appearance and structure of internal diseases were estimated as well as their genetic premises in 83 parents of patients with CF. These results were compared in 68 parents of patients suffering from lung diseases without genetic determination. This study showed that the character features of parents of CF patients who were obligate heterozygotes of CF gene is high frequency of respiratory (25%) and digestive (42%) diseases. The predisposition to lung diseases was higher in mothers of CF patients with $\Delta F508$ mutation of CFTR gene. Haplotype HLA A1B40 was regarded as risk factor to forming lung diseases.

Р е з ю м е

Изучены частота встречаемости и структура заболеваний внутренних органов, а также их генетические предпосылки у 83 родителей детей, больных муковисцидозом (МВ), в сопоставлении с 68 родителями детей, больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких без отчетливой генетической детерминации. Показано, что для родителей больных МВ — гетерозиготных носителей патологического гена — характерна высокая частота встречаемости заболеваний дыхательной (25%) и пищеварительной (42%) систем. Подверженность респираторной патологии выше у матерей больных детей при наличии мутации $\Delta F508$. Гаплотип HLA A1B40 также расценен как фактор риска формирования заболеваний органов дыхания.

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз поджелудочной железы, относят к наиболее распространенным генетически детерминированным заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующимся поражением экзокринных слюнообразующих желез. Частота заболеваемости МВ в разных популяциях существенно варьирует, составляя в России от 1:4 860 до 1:12 300 живых родившихся [4]. По оценке ВОЗ, в мире ежегодно рождается 45—50 тыс. больных МВ, а число гетерозиготных носителей гена насчитывает многие десятки миллионов.

По данным скрининга, проведенного в северо-западном регионе России, каждый 62-й житель является носителем мажорной мутации $\Delta F508$ [7]. Интерес к проблеме гетерозиготных носителей (ГЗН) гена МВ появился уже в 60—70-х годах, когда стала ясна генная природа МВ и не ставился под сомнение аутосомно-рецессивный тип наследования. Это предполагает, что родители пробандов, являясь облигатными носителями гена МВ в гетерозиготном состоянии, согласно законам Менделя, должны быть фенотипически

здоровы. Однако было замечено, что гетерозиготное носительство гена МВ накладывает определенный отпечаток на фенотипические особенности индивидуума [9]. Исследования, проведенные отечественными и зарубежными авторами в тот период, не дали однозначных результатов и оставили вопрос открытым. Приблизительно в то же время появились работы, показавшие, что особенности реагирования организма на внешние агенты и склонность к возникновению болезней во многом связаны со структурными характеристиками лейкоцитарных антигенов. Эти исследования касались в основном болезней с наследственной предрасположенностью, и лишь отдельные авторы рассматривали данный вопрос при собственно генетической патологии [10,12]. Интерес к проблеме влияния на фенотип ГЗН гена МВ на новой основе вновь возник после открытия в 1989 г. гена МВ, когда скрининговые исследования подтвердили его широкое распространение в популяции. Однако и в настоящее время вопрос далек от решения, поэтому уточнение влияния мутантного гена в гетерозиготном состоянии на

предрасположенность его носителей к определенным заболеваниям и изучение вклада в ее реализацию некоторых других факторов, в частности иммуногенетических характеристик индивидуума, имеет большое практическое значение.

Исходя из изложенного выше, цель настоящего исследования состояла в изучении частоты и структуры заболеваний внутренних органов как фенотипических проявлений ГЗН гена MB, в частности мажорной мутации $\Delta F508$, и особенностей распределения антигенов системы *HLA* у родителей детей, больных MB.

Было обследовано 83 человека — родители детей, больных MB, 37 отцов и 46 матерей (основная группа) и 68 родителей больных ХНЗЛ без отчетливой генетической детерминации (гипоплазия легких, хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь) — 24 отца и 44 матери (контрольная группа). Средний возраст родителей в основной группе составил $41,2 \pm 10,2$ года, в контрольной — $42,8 \pm 7,7$ года. Все обследованные относились к европейской этнической популяции, имели близкий жизненный уровень и социальный статус. Лица, имевшие профессиональные вредности, из исследования были исключены. Процент курящих мужчин в обеих группах был приблизительно одинаков (14 и 15% соответственно), курящих среди женщин не было.

Уровень хлоридов в потовой жидкости у всех обследованных не превышал нормы (до 60 ммоль/л).

Состояние здоровья обследованных изучалось по специально разработанной программе, включавшей традиционные методы опроса, физикального исследования и клиничко-лабораторного минимума (клинический анализ крови, мочи, флюорографическое исследование), а при показаниях — и специальные методы, направленные на выявление определенной патологии (исследование функций внешнего дыхания, углубленное рентгенологическое, бронхологическое обследование, ЭКГ, УЗИ сердца и органов брюшной полости, ЭГДС и другие).

У 70 родителей основной группы была проведена прямая детекция мутантного гена методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК, а у 43 из них (11 отцов и 32 матерей) — определение антигенов системы *HLA* в микролимфоцитотоксическом тесте [16]. В качестве контрольной группы для последних выступали здоровые доноры, обследованные в Санкт-Петербургском НИИ гематологии и трансфузиологии [8].

Все полученные данные обработаны математически с использованием методов вариационной статистики и специальных рекомендаций [5].

В результате проведенных исследований в обеих группах родителей с достаточно высокой частотой были выявлены различные заболевания внутренних органов, которые для дальнейшего анализа были сгруппированы в 4 класса: 1) заболевания дыхательной системы (хронический бронхит, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь); 2) заболевания органов пищеварения (язвенная болезнь, хроническая патология печени, поджелудочной железы и кишечника); 3) заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоничес-

Таблица 1

Частота встречаемости заболеваний внутренних органов у родителей — носителей мутации $\Delta F508$, мутаций и лиц контрольной группы

Класс заболеваний	$\Delta F508$ / Normal (<i>n</i> =31)		Other/Normal (<i>n</i> =39)		Контрольная группа (<i>n</i> =68)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Респираторные	10	32*	8	20+	6	9*
Пищеварительной системы	13	42**	16	41^	5	7***
Сердечно-сосудистой системы	5	16	5	13	13	19

Примечание. * — $p=0,0003$, + — $p=0,02$ ** — $p=0,0001$, — $p=0,0001$.

кая и ишемическая болезнь); 4) прочие. К последней группе были отнесены все остальные хронические заболевания внутренних органов, которые в разработку не вошли.

Анализ результатов обследования родителей основной и контрольной групп позволил установить, что в основной группе доминирующей являлась патология пищеварительной и дыхательной систем, отмеченная у 2/3 обследованных. Так, патология пищеварительного тракта выявлена у 42% родителей основной и лишь у 7% контрольной группы ($p<0,0001$), для заболеваний органов дыхания эти цифры составили 25 и 9%

Таблица 2

Частота встречаемости заболеваний внутренних органов у родителей (отцов и матерей) — носителей мутации $\Delta F508$ и других мутаций

Класс заболеваний, пол	Генотип $\Delta F508$ / Normal (<i>M</i> =15, <i>Ж</i> =16)		Генотип Other/Normal (<i>M</i> =12, <i>Ж</i> =27)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Респираторные заболевания:				
мужчины	3	20	4	33
женщины	7	43*	4	14*
Заболевания пищеварительной системы:				
мужчины	6	40	5	41
женщины	7	43	11	40
Фенотипически здоровые:				
мужчины	3	20	4	33
женщины	1	6+	8	30+

Примечание. * — $p=0,004$, + — $p=0,02$.

Частота распределения (в процентах) некоторых HLA-антигенов у родственников больных муковисцидозом

Антигены системы HLA	Частота встречаемости		Достоверность различий			Относительный риск (RR)
	родители больных МВ (n=43)	здоровые (n=845)	χ^2	p	$p_{\text{корр}}$	
A9	11,6	27,5	4,46	<0,05		0,35
A10	53,5	19,6	26,0	<0,0001	<0,0001	4,8
B21	11,6	3,6	5,08	<0,025		3,6
B35	25,6	12,3	5,28	<0,025		2,5
B40	23,3	12,07 n=384	3,68	>0,05		2,2
Cw2	46,5	8,3	43,24	<0,0001	<0,0001	9,6
Cw3	32,6	12,23	10,46	<0,0025	<0,05	3,5
Cw4	58,1	18,75 n=412	29,91	<0,0001	<0,0001	6,0
DR4	2,3	19,9	9,63	<0,0025		0,09

соответственно ($p=0,02$). В то же время поражения сердечно-сосудистой системы отмечены практически с одинаковой частотой у представителей обеих групп (16 и 19%).

Проведение детекции мутантного гена показало, что 44% родителей основной группы являлись ГЗН мажорной мутации гена МВ $\Delta F508$.

При проведении сравнительного анализа частоты встречаемости заболеваний внутренних органов у родителей с генотипом $\Delta F508/Normal$ и контрольной группы выявлено, что 32% родителей — носителей данной мутации страдали болезнями органов дыхания, в то время как в контрольной группе — 9% ($p=0,0003$) — табл.1. Патология желудочно-кишечного тракта выявлена у первых в 42% против 7% у вторых. Близкими были результаты, полученные при сопоставлении частоты патологии дыхательной и пищеварительной систем у носителей других мутаций (генотип *Other/Normal*) и лиц контрольной группы.

В то же время сравнение частоты встречаемости патологии у носителей мутации $\Delta F508$ и других мутаций с учетом пола обследованных показало отсутствие существенных различий в группе отцов и отчетливое преобладание частоты респираторной патологии у матерей с генотипом $\Delta F508/Normal$ (табл.2). Интересен и тот факт, что из 16 матерей — носителей этой мутации только одна (6%) оказалась фенотипически здоровой, в то время как среди женщин с генотипом *Other/Normal* таковых было 8 (30%; $p=0,02$). Число фенотипически здоровых отцов было выше, чем матерей, независимо от типа мутаций — 20% в первой группе и 33% во второй.

Анализ HLA-антигенных характеристик у ГЗН гена МВ обнаружил отклонения от нормального распределения, представленные в табл.3. Отмечено увеличение частоты встречаемости антигенов A10, B21, B35, B40, Cw2, Cw3, Cw4 и снижение A9 и DR4.

Повышение частоты обнаружения перечисленных выше антигенов нашло отражение в увеличении встреча-

емости сочетаний A3,10 ($\chi^2=23,1$; $p_{\text{корр}}<0,0001$); A10 B18 ($\chi^2=9,5$; $p<0,0025$); A2 B35 ($\chi^2=10,0$; $p<0,0025$); A10 B40 ($\chi^2=45,7$; $p_{\text{корр}}<0,0001$).

Из 43 родителей, тестируемых на наличие мажорной мутации $\Delta F508$, у 17 она была обнаружена в гетерозиготном состоянии. У остальных обследованных генотип идентифицировать не удалось. При сравнении групп родителей, имеющих генотип $\Delta F508/Normal$ и *Unknown/Normal*, у первых отмечено увеличение частоты встречаемости антигенов B40 (41,2% против 11,5%; $p<0,05$) и Cw2 (64,7% против 34,6%; $p<0,05$). Кроме того, при аналогичном подходе выявлено накопление гаплотипа A1 B40 ($p<0,05$) и фенотипа B7,18 ($p<0,05$). Сопоставление HLA-антигенных характеристик в группах больных и практически здоровых родственников не выявило существенных различий.

Интерес к проблеме ГЗН мутантного гена возрастает по мере изучения фенотипических проявлений "мягких мутаций". Исходя из того, что МВ является моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, мутантный ген фенотипически проявляться не может и его ГЗН должны быть здоровы. Однако в литературе в последние годы появились работы, в которых анализировалась возможность связи ГЗН гена МВ с ХНЗЛ, в частности с множественными бронхоэктазами и хроническим бронхитом, сопровождавшимся псевдомональной инфекцией [11].

Работая с семьями больных МВ, мы обратили внимание, что среди их родственников достаточно часто встречались больные с заболеваниями дыхательной и пищеварительной систем, являющихся "мишенями" действия гена МВ, что и заставило исследовать этот факт более глубоко. Включение в анализ патологии сердечно-сосудистой системы обусловлено указаниями некоторых авторов на тормозящее влияние ГЗН гена МВ на развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы [2].

Клиническое обследование родителей детей, больных МВ и ХНЗЛ, и последующий сравнительный анализ

частоты выявленной патологии обнаружил у первых по сравнению со вторыми преобладание патологии пищеварительной и дыхательной систем при отсутствии существенных различий в частоте встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы. На основании полученных данных складывается впечатление, что подверженность патологии пищеварительной системы не зависела от характера мутации и пола больного, в то время как респираторные поражения отчетливо чаще наблюдались у матерей больных МВ — носителей мутации $\Delta F508$, хотя среди них не было курящих, а среди отцов таковые встречались. Следовательно, есть основания считать, что ГЗН гена МВ в некоторых случаях все же проявляется фенотипическими поражениями органов и систем, страдающих при МВ.

Возникает закономерный вопрос: что представляет собой данная патология — самостоятельные нозологические формы или “мягкие” проявления МВ с нормальными хлоридами потовой жидкости. Единой точки зрения по этому вопросу не существует. Ряд авторов считают, что патология дыхательной и пищеварительной систем у облигатных гетерозигот — это “мягкие” формы МВ, а мозаичность клинической картины объясняют различной экспрессией мутантного гена [11,13,14]. Существует и другая точка зрения, что носители редких аутосомно-рецессивных мутаций могут быть предрасположены к проявлениям родственных мультифакториальных заболеваний [9]. Представленные данные о повышении частоты антигена В40 и гаплотипа А1 В40 у родителей ГЗН мутации $\Delta F508$ подтверждают результаты, полученные ранее при обследовании больных МВ [1]. В то же время отклонения от нормального распределения HLA-антигенных характеристик родителей были близки не только к таковым, выявленным у больных МВ, но и у больных мультифакториальными заболеваниями: бронхиальной астмой и хроническим бронхитом [3,6]. Отсутствие существенных различий HLA-антигенных характеристик в группах больных и практически здоровых родственников связано, по-видимому, с малым числом наблюдений и возможным наличием у части фенотипически здоровых лиц дефектов, не реализованных к моменту обследования в развернутую картину болезни.

Таким образом, представленные данные дают возможность предположить участие двух генетических

систем в формировании патологии органов дыхания у родственников больных МВ. Носительство мутации $\Delta F508$ и гаплотипа А1 В40 можно расценивать как факторы риска развития данной патологии, что диктует необходимость тщательного наблюдения за состоянием здоровья ГЗН гена МВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гембицкая Т.Е., Кочарян Р.Х., Петрова М.А. Клиническое значение особенностей распределения антигенов системы HLA у больных муковисцидозом и их родственников Вестн. РАМН, 1996; 3: 41—44.
2. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.А. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. М.: Медицина; 1990.
3. Ильяшевич И.Г. Антигены системы HLA при различных клинко-патогенетических вариантах хронического бронхита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 1993.
4. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. Пульмонология, 1997; 4: 7—16.
5. Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями. Вестн. АМН СССР. 1988; 7: 48—51.
6. Петрова М.А. Доклинические, возрастные и прогностические аспекты бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1997.
7. Потапова О.Ю. Молекулярно-генетический анализ кистозного фиброза в России: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб; 1994.
8. Серова Л.Д. Иммунологические маркеры клеток крови в норме и при некоторых видах патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л.; 1980.
9. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: Пер. с англ. под ред. Ю.П.Алтухова, В.М.Гиндилиса. М.: Мир; 1989; т.1.
10. Dork N., Wilbrand T., Neumann N. et al. Identification of CFTR mutations in german patients with cystic fibrosis: the association of genotype and clinical phenotype. In: European cystic fibrosis conference, 17th. Copenhagen; 1991. 63.
11. Dumur V., Lafitte J.—J., Gervais R. et al. Abnormal distribution of cystic fibrosis del F 508 allele in adults with chronic bronchial hypersecretion. Lancet 1990; 1: 1335—1340.
12. Gotz M., Ludwig H., Polymenidis Z. HLA antigens in cystic fibrosis. Z. Kinderheilk. 1974; 117: 183—186.
13. Poller W., Faber J.P., Scholz S. et al. Sequence analysis of the cystic fibrosis gene in patients with disseminated bronchiectasis lung disease. Klin. Wschr. 1991; 69: 663—667.
14. Stern M. Screening diffuse bronchiectasis patients CF mutation: evidence for increased frequency of delta F 508. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: A674.
15. Terasaki F.L., McClelland J.B. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature 1964; 204 (4962): 998—1000.

Поступила 16.11.99

А.А.Пунин, В.И.Старовойтов, С.В.Ковалева, Р.С.Богачев

ИТОГИ РЕАЛИЗАЦИИ ПОЛОЖЕНИЙ GINA В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

(6 лет работы Смоленска по антиастматической программе)

Управление здравоохранения Администрации Смоленска;
кафедра госпитальной терапии Смоленской государственной медицинской академии

THE RESULTS OF IMPLEMENTATION OF GINA GUIDE-LINES INTO THE PUBLIC HEALTH PRACTICE

(Six-year antiasthmatic program in Smolensk city)

A.A.Punin, V.I.Starovoytov, S.V.Kovaleva, R.S.Bogachev

Summary

The results of six-year health-care system efforts in antiasthmatic program dedicated to the implementation of the principal guidelines of GINA were evaluated in Smolensk city. The educational programs for physicians and patients, and financial support of preferential release of antiasthmatic drugs have led to the radical changes in basic treatment of bronchial asthma. During the six-year period, the 23-fold increase in the proportion of inhalation glucocorticoids use has been accompanied by 1.7- and 1.5-fold decrease of the use of system steroids and cromoglycates, respectively. At the same period of time, in Smolensk the number of ambulance calls for asthmatic attack, the emergency hospitalization, the rate of disablement due to asthma, and primary disablement have been decreased 2.4, 2.3, 1.7, and 3.3 times, respectively.

Резюме

В Смоленске проведена оценка 6-летней работы здравоохранения по антиастматической программе, направленной на реализацию основных положений GINA. Образовательные программы для врачей и пациентов, финансовое обеспечение льготного отпуска антиастматических средств позволили координально изменить подход к базисной терапии больных астмой. Увеличение доли ингаляционных глюкокортикоидов сопровождалось снижением в 23 раза в структуре антиастматической терапии за 6 лет использования системных стероидов (в 1,7 раза), кромонов (в 1,5 раза). За этот период число вызовов скорой помощи к больным с приступом астмы уменьшилось в 2,4 раза, экстренная госпитализация в стационар сократилась в 2,3 раза, доля инвалидизирующей астмы в городе снизилась в 1,7 раза, а первичный выход на инвалидность — в 3,3 раза.

Высокая медицинская, социальная и экономическая значимость бронхиальной астмы (БА) определяется широкой распространенностью (до 5—7%) этого заболевания среди населения, прогрессирующим характером течения с частыми обострениями и госпитализациями, инвалидизацией и летальными исходами [1,2,4,8].

В истории известны случаи роста смертности от астмы в начале 60-х годов в Англии, Австралии, Новой Зеландии, в 70-е годы в США, Канаде [1]. В настоящее время смертность от астмы не имеет тенденции к росту, однако она существенно снижает продолжительности жизни у мужчин на 6,6 года, у женщин на 13,5 года [4]. Оценить истинное бремя любого заболевания достаточно сложно, поскольку оно складывается не только из материальных (прямые и косвенные расходы индивидуума и государства), но и невидимых расходов (качество жизни, боль страдания и др.), которые невозможно выразить в денежном выражении [3,5,6,10].

Значительного прогресса по снижению экономического, социального бремени астмы и улучшению качества жизни больных достигли в тех регионах, где широко стали внедрять положения международного консенсуса по БА и достигли ремиссии при широком использовании современных противовоспалительных препаратов [2,3,9]. Внедрение новой концепции БА позволило в ряде стран мира добиться существенных успехов в контроле над ее течением. Примером могут служить Финляндия, Дания и ряд других стран, где больные БА являются преимущественно амбулаторными пациентами. Степень контроля за астмой достигла такого уровня, что у больных практически отсутствуют тяжелые обострения, требующие госпитализации [7].

Однако автоматический перенос результатов зарубежных исследований в Россию не представляется возможным в связи различным уровнем экономики этих стран. Соответственно для российского здравоохранения анализ должен основываться прежде всего на

результатах научных исследований в различных городах нашей страны.

В 1995 г. Управлением здравоохранения Администрации Смоленска, кафедрой госпитальной терапии СГМА при методической и информационной поддержке фармацевтической компании "GlaxoWellcome" была разработана программа борьбы с БА, предусматривавшая внедрение основных положений GINA в практическое здравоохранение.

Антиастматическая программа предусматривала работу по трем основным направлениям:

1. Образовательные программы для врачей поликлиник и стационаров;
2. Образовательные программы для больных астмой;
3. Льготное лекарственное обеспечение больных препаратами для базисной антиастматической терапии.

Выполнение программы не предусматривало выделения дополнительных бюджетных средств. Финансирование льготного отпуска антиастматических препаратов составляло 1% бюджета здравоохранения города и не увеличивалось на протяжении всего периода работы города по программе (по отношению к затратам до ее принятия). В ходе выполнения программы был составлен регистр больных БА, позволяющий учитывать число больных, степень тяжести заболевания, обращаемость на станцию скорой медицинской помощи, госпитализацию и инвалидизацию лиц, страдающих астмой, а также отпуск антиастматических лекарственных средств. Прошедшие со дня принятия программы 6 лет позволяют подвести итоги и проанализировать ее эффективность.

Оценка эффективности программы осуществлялась по следующим показателям: 1) изменение структуры антиастматической терапии на поликлиническом этапе (анализ 852 амбулаторных карт больных БА); 2) динамика вызовов скорой медицинской помощи (анализ 25 582 вызовов за 1995—2000 г.); 3) плановая и экстренная госпитализация в городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи (анализ 2932 историй болезни 1990—2000 г.); 4) инвалидизация больных астмой (анализ 2663 протоколов освидетельствования больных БА на группу инвалидности врачебно-трудовыми экспертными комиссиями (ВТЭК) и

медико-социальными экспертизами (МСЭ) за 1996—2000 г.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета *Statgraphics Plus*. Для обоснования выводов использовались таблицы сопряженности признаков 2×2 . Для проверки гипотезы о равенстве долей применялся Z-критерий, χ^2 -критерий Пирсона и точечный критерий Фишера.

Структура антиастматической терапии на поликлиническом этапе за 1990—2000 г. представлена на рис. 1, 2. Противовоспалительная терапия больных астмой с 1990 по 1994 г. осуществлялась преимущественно системными глюкокортикоидами (СГК) и кромоном, доля которых за указанный промежуток времени не имела динамики. Ингаляционные ГК до 1994 г. практически не применялись (препарат получали 3% больных астмой). Первые значимые изменения в характере проводимой противовоспалительной терапии были зарегистрированы уже через год после принятия программы. Сравнение выборочных долей (Д) различных противовоспалительных препаратов с анализом доверительного интервала (ДИ) свидетельствует о достоверных различиях в использовании СГК и ИГК в различные годы. С 1994 по 2000 г. доля использования ИГК выросла в 23 раза ($D_{94} = 0,029$ (ДИ — 0,02; 0,038), $D_{00} = 0,68$ (ДИ — 0,587; 0,776)) ($p < 0,05$), доля СГК снизилась в 1,7 раза ($D_{94} = 0,33$ (ДИ — 0,296; 0,361), $D_{00} = 0,19$ (ДИ — 0,166; 0,214)) ($p < 0,05$), кромонов — в 1,5 раза ($D_{94} = 0,18$ (ДИ — 0,156; 0,204), $D_{00} = 0,12$ (ДИ — 0,099; 0,141)) ($p < 0,05$).

Динамика отпущенных по льготным рецептам упаковок лекарственных средств (аптека № 1 МУП) свидетельствует, что в период с 1995 по 2000 г. одновременно с ростом использования ИГК снизилось использование β_2 -агонистов в 2,6 раза, СГК в 1,2 раза, кромонов в 2,5 раза.

При анализе используемых доз ИГК в лечении больных астмой на разных этапах реализации антиастматической программы выявлены существенные различия (рис. 3). Так, в первые годы внедрения программы отмечена тенденция к использованию низких доз ингаляционных стероидов. В 1995 г. ИГК в дозе до 400 мкг получали 76% больных астмой, в дальней-

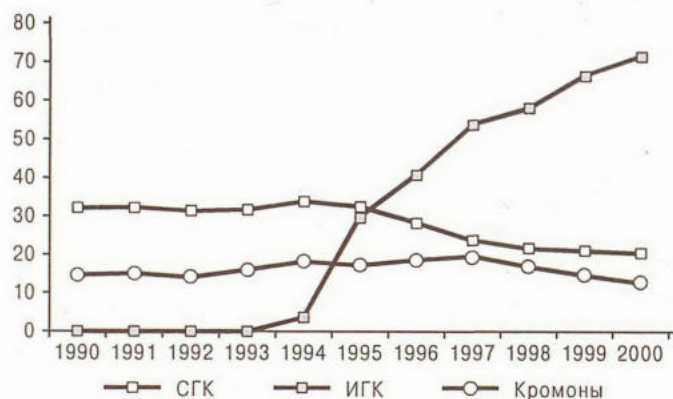


Рис. 1. Динамика противовоспалительной терапии БА на амбулаторном этапе.

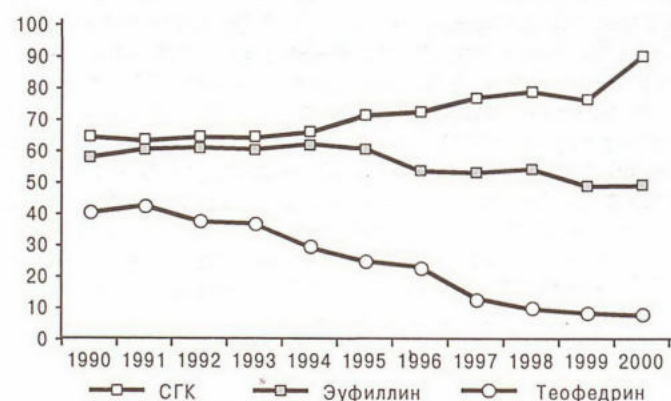


Рис. 2. Динамика бронходилатирующей терапии БА на амбулаторном этапе.

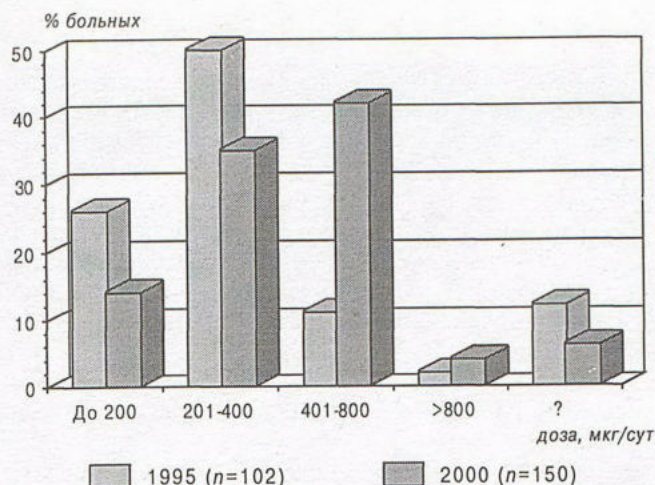


Рис. 3. Дозы ИГК (по беклометазону дипропионату) в лечении больных БА Смоленска (? — нет указания дозы в назначении врача).

шем предпочтение стали отдавать средним дозам ИГК. К 2000 г. частота использования ИГК в дозе 401 — 600 мкг выросла с 11 до 42%. В то же время назначение высоких доз ИГК не претерпело изменений, составив 2% в 1995 г. и 3% в 2000 г.

В качестве бронходилатирующих средств использовались β_2 -агонисты, эуфиллин и теофедрин (см. рис. 3). С 1990 по 1994 г. частота применения β_2 -агонистов и эуфиллина была сопоставима ($D_{\text{эуф-94}} = 0,649$ (ДИ — 0,591; 0,703), $D_{\text{б-2 агонист-94}} = 0,615$ (ДИ — 0,556; 0,761) ($p > 0,05$)). С 1995 г. доля эуфиллина в лечении больных астмой стала снижаться, а доля β_2 -агонистов расти. В 2000 г. эуфиллин использовался в лечении 47% больных, тогда как β_2 -агонисты — у 87%. Достоверность различий подтверждается и сравнением долей этих препаратов ($(D_{\text{эуф-94}} = 0,865$ (ДИ — 0,834; 0,892), $D_{\text{б-2 агонист-94}} = 0,472$ (ДИ — 0,438; 0,503) ($p < 0,05$)). Использование теофедрина у больных БА ежегодно снижалось и к 2000 г. участковые терапевты его назначали 6% больных.

Изменения в структуре антиастматической терапии сопровождались положительной динамикой в состоянии пациентов, достижением медикаментозной ремиссии и уменьшением числа обострений, что подтверждается

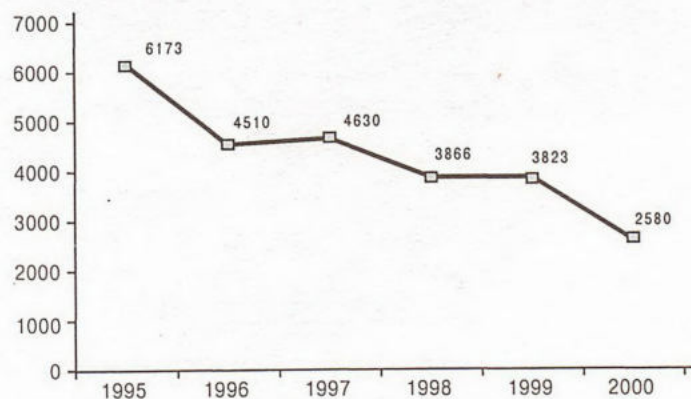


Рис. 4. Обращение больных БА за экстренной медицинской помощью.

динамикой показателей вызовов скорой медицинской помощи (рис. 4) и госпитализации больных (рис. 5). За период с 1995 по 2000 г. на станцию скорой помощи поступили 25 582 вызова по поводу развившегося приступа удушья. Первые положительные результаты в виде снижения на 36% числа обращений за экстренной помощью были достигнуты уже по итогам первого года работы, а по итогам 6 лет число вызовов снизилось в 2,4 раза. Выборочный коэффициент ранговой корреляции между вызовами бригады скорой помощи по годам и долей применения ИГК в интервале 1995—2000 г. составил: $r = -0,943$ ($p = 0,035$). Принимая во внимание данные 1995 г. в качестве базового уровня количества вызовов к больным астмой, можно говорить на настоящий момент о несостоявшихся 11 458 выездах скорой помощи. Оставляя за рамками данной публикации эмоциональную и медицинскую стороны вопроса, суммируя только расходы по выезду бригады скорой помощи, экономия средств составила 4 021 758 руб. (при стоимости вызова 351 руб.).

Высокая эффективность антиастматической программы подтверждается и показателями соотношения экстренной и плановой госпитализации больных БА в КБСМП. За 11 лет в пульмонологическом отделении КБСМП находились на лечении 11 932 больных, из них 24,6%, или 2 932 пациента, были госпитализированы по поводу БА. С 1990 по 1994 г. доли экстренной и плановой госпитализаций не имели различий: ($D_{\text{план-90}} = 0,49$ (ДИ — 0,424; 0,562), $D_{\text{план-94}} = 0,57$ (ДИ — 0,506; 0,632) ($p > 0,05$), ($D_{\text{экстр-90}} = 0,57$ (ДИ — 0,438; 0,576), $D_{\text{экстр-94}} = 0,43$ (ДИ — 0,367; 0,494) ($p > 0,05$)). С 1994 по 2000 г. произошли снижение экстренной госпитализации с 43 до 19% ($D_{\text{экстр-94}} = 0,43$ (ДИ — 0,367; 0,494), $D_{\text{экстр-00}} = 0,19$ (ДИ — 0,147; 0,239) ($p < 0,05$), и рост плановой с 57 до 81% ($D_{\text{план-94}} = 0,57$ (ДИ — 0,506; 0,632), $D_{\text{план-00}} = 0,81$ (ДИ — 0,761; 0,852) ($p < 0,05$)). Кроме того, за анализируемый промежуток времени произошло сокращение длительности пребывания больных в стационаре на 4,2 дня. При наличии 544 госпитализаций по поводу астмы в 2000 г. как минимум не пришлось оплачивать лечение 2284 дней пребывания больного астмой в стационаре. Если принять во внимание, что лечение больного, поступившего в стационар по экстренным показани-

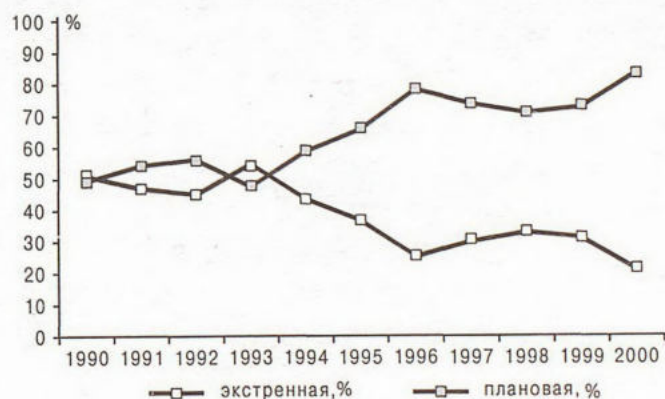


Рис. 5. Экстренная и плановая госпитализация больных БА в КБСМП.



Рис. 6. Динамика групп инвалидности по БА.

ям, требует намного больших затрат, чем планового больного, естественно, можно говорить о существенной экономии бюджетных средств.

Положительная динамика отмечается и в физической реабилитации больных астмой. С 1990 по 1995 г. отмечался неуклонный рост инвалидизирующей астмы, достигший в 1996 г. 21% от общего числа больных, зарегистрированных по городу. Через 5 лет работы антиастматической программы доля инвалидизирующей астмы снизилась в 1,7 раза ($D_{96} = 0,213$ (ДИ — 0,193; 0,232), $D_{00} = 0,131$ (ДИ — 0,116; 0,146) ($p < 0,05$)), а первичный выход на инвалидность сократился в 3,3 раза ($D_{96} = 0,062$ (ДИ — 0,052; 0,074), $D_{00} = 0,019$ (ДИ — 0,013; 0,026) ($p < 0,05$)). Кроме того, произошло снижение тяжести инвалидизации за счет перехода больных с 2-й на 3-ю группу инвалидности (рис. 6).

Положительные социальные и медицинские результаты антиастматической программы позволяют провести расчеты по экономии бюджетных средств исходя из фактического финансирования здравоохранения конкретного региона. Естественно, что вслед за приступами астмы следует госпитализация, открытие больничных листов, социальные выплаты, человек «выпадает» из производства, не производит продукцию, не платит налоги, а, наоборот, увеличивает объем потребления достаточно дорогостоящих лекарственных средств. Рациональная антиастматическая терапия предотвращает отрицательные социальные и экономические последствия астмы.

Таким образом, опыт работы города по антиастматической программе в рамках реализации основных положений GINA позволяет сделать следующие выводы.

1. Разработка и внедрение региональных целевых программ борьбы с БА является эффективным способом реализации основных положений GINA в практическое здравоохранение.
2. Увеличение доли использования ИГК в базисной терапии больных астмой сопровождается снижением вызовов скорой медицинской помощи, экстренной госпитализации в стационар и уменьшением доли инвалидизирующей астмы.
3. Длительная терапия ИГК больных с инвалидизирующей астмой ведет к снижению тяжести инвалидизации.
4. Увеличение объема отпуска ИГК в структуре льготного обеспечения сопровождается уменьшением спроса на β_2 -агонисты, СГК, кромоны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1: 400—423.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: Совместный доклад Национального института сердце, легкие и кровь и Всемирной организации здравоохранения. Русская версия под общ. ред. акад. А.Г.Чучалина. Пульмонология 1996; прил.: 1—157.
3. Леонтьев С.Л., Михайлов В.Г., Невзорова В.П. и др. Фармакотерапевтический менеджмент бронхиальной астмы. Клин. мед. 1998; 10: 39—41.
4. Лешукович Ю.В. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Бронхиальная астма. СПб: Мед. информ. агенство; 1996. 5—12.
5. Омельяновский В.В., Белоусов Ю.Б., Попова Ю.Н. Что такое фармакоэкономика. Методы экономической оценки стоимости и затрат на лечение. Инфекции и антимикроб. тер. 2000; 1 (3): 80—85.
6. Thwaites R.M., Price M.S. Уменьшение бремени бронхиальной астмы: улучшение качества жизни пациентов. Пульмонология 1998; 3: 19—23.
7. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. Там же. 4: 6—22.
8. Burney P., Chinn S., Jarvis D. et al. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur. Respir. J. 1996; 9 (3): 687—695.
9. International consensus report on diagnostic and management of asthma. Publication № 92—3091. Bethesda, Maryland 20892, USA. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health. Bethesda; 1992.
10. Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Griffith L.E. Measuring quality of life in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147: 832—838.

Поступила 18.07.01

С.С.Якушин, Е.А.Смирнова, К.С.Якушин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
кафедра госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии

EFFICACY OF LONG-TERM THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

S.S.Yakushin, E.A.Smirnova, K.S.Yakushin

Summary

The aim of the study was to assess results of long-term treatment of chronic obstructive bronchitis (COB) patients performed by therapists trained according to the Federal programme on COPD.

Treatment results of 151 COB patients (100 males and 51 females) were analyzed. The average age of the patients was 51.8 ± 0.8 years. The long-term treatment was carried out in accordance to the algorithm of the basic therapy of COPD.

The significant positive changes in the patients' clinical status were noted at the end of the 3rd week of the therapy: a cough frequency reduced in 96.7% of the patients and a dyspnoe severity decreased in 95.4% of them. The peak flow rate parameters improved reliably. Seventy three moderate to severe COB patients had received the basic medication during 12 months showed decreasing cough and dyspnoe severity and improving peak flow rate parameters though these changes were less intensive than in the first 3 weeks of the treatment.

So, the investigation demonstrated a possibility to inhibit the bronchial obstruction and COB clinical signs progression under the background of the long-term basic therapy.

Резюме

Цель исследования оценить результаты длительного лечения больных ХОБ врачами-терапевтами после проведения обучения в соответствии с федеральной программой по ХОБЛ.

Проанализированы результаты лечения 151 пациента ХОБ (100 мужчин и 51 женщина). Средний возраст больных составил $51,8 \pm 0,8$. Длительное лечение проводилось согласно алгоритму базисной терапии ХОБ.

К концу 3-й недели лечения отмечалась существенная позитивная динамика в клинической картине болезни: уменьшение частоты кашля у 96,7% пациентов и выраженности одышки у 95,4%, показатели пикфлоуметрии достоверно улучшились. У 73 пациентов ХОБ II и III степени тяжести, получавших базисные препараты в течение 12 мес, сохранялось уменьшение выраженности кашля и одышки, улучшались показатели ПСВ, хотя и менее интенсивно, чем в первые три недели лечения.

Исследование показало возможность торможения прогрессирования бронхиальной обструкции и клинических симптомов ХОБ при длительном назначении базисной терапии.

В конце 1998 г. в России завершен коллективный труд группы экспертов, разработана и внедрена в практическое здравоохранение Федеральная программа по хроническим обструктивным болезням легких (ХОБЛ), в которой сконцентрированы современные и приемлемые для нашей страны ключевые положения по проблеме ХОБЛ [1]. В ней отмечается, что бронхиальная обструкция является главным и универсальным источником всех патологических изменений, развивающихся при прогрессировании хронического обструктивного бронхита (ХОБ), приводящим к дыхательной недостаточности, поэтому базисной терапией, обязательной при лечении больных ХОБ, является применение бронхорасширяющих средств, которые должны

назначаться систематически и длительно. Все остальные средства и методы должны применяться в сочетании со средствами базисной терапии [1, 2]. В связи с тем что в 50% случаев обострений ХОБ допускается участие неинфекционных факторов — массивная экспозиция аэроирритантов, аллергенов, ятрогении (в частности, ошибочное назначение β -блокаторов) и т.д., а в этиологической структуре инфекционно-зависимых обострений хронического бронхита до 30% отводится вирусной респираторной инфекции, назначение антибиотиков должно проводиться по строгим показаниям [3,4].

Несмотря на имеющиеся стандарты лечения ХОБ, многие вопросы длительного применения средств ба-

зисной терапии изучены неполно. Актуальным являются изучение результатов внедрения современных стандартов по диагностике и оценка эффективности длительной терапии ХОБ.

Целью данного исследования явилась оценка результатов длительного лечения пациентов ХОБ врачами-терапевтами после проведения специальной программы обучения в соответствии с Федеральной программой по ХОБЛ.

Исследование началось в рамках общероссийского конкурса врачей-терапевтов и пульмонологов по терапии ХОБ, организованного рабочей группой по хроническим обструктивным болезням легких Всероссийского научного общества пульмонологов, в нем приняли участие 15 врачей Рязани (12 общей практики и 3 пульмонолога). Была проведена учеба врачей: прочитаны лекции по актуальным вопросам ХОБЛ с подробным изложением современных принципов диагностики и правильного ведения терапии ХОБ, распространены методические рекомендации [5], пикфлоуметры, наборы одноразовых мундштуков и краткие формы-протоколы для заполнения на каждого больного. Один раз в месяц проводились заседания рабочей группы для того, чтобы доложить о количестве больных ХОБ, пролеченных за истекший месяц, о видах препаратов, выписанных этим больным, об интересных клинических наблюдениях и выяснении возникающих трудностей в процессе осуществления программы. В дальнейшем пациенты с ХОБ II и III степени тяжести, длительно получающие базисную терапию, обследовались повторно через 1 год.

Нами проанализированы результаты лечения 151 пациента (100 мужчин и 51 женщина), страдающих ХОБ. Средний возраст больных составил $51,8 \pm 0,8$ года. В соответствии с Федеральной программой по ХОБЛ [1,2,6] ХОБ легкой степени (ОФВ₁ составляет более 70% от должных величин) был диагностирован у 68 пациентов, средней степени тяжести (ОФВ₁ 69—50%) — у 63 и тяжелой (ОФВ₁ менее 50%) — у 20. Все больные находились в стадии обострения заболевания.

Лечение пациентов проводилось согласно алгоритму базисной терапии ХОБ: начато лечение с антихолинергических препаратов с последующим добавлением при неэффективности β_2 -агонистов, затем пролонгированных теофиллинов и на последнем этапе глюкокор-

тикоидов. Необходимо отметить, что до нашего обследования этим больным не проводилась лекарственная терапия, согласно принципам ступенчатой базисной терапии при ХОБ. Частота назначения "стартовых" бронхорасширяющих препаратов из группы антихолинергических средств была крайне мала (7,9%).

Кроме бронхорасширяющих препаратов, 64 (42,4%) пациентам при затруднении отхождения мокроты были назначены мукорегуляторные средства (амброксол, бромгексин, N-ацетилцистеин в среднетерапевтических дозах) и только 41 (27,2%) больному при наличии клинических признаков интоксикации и гнойных элементов в мокроте — антибиотик.

Согласно современным рекомендациям, все пациенты, страдающие ХОБ I степени тяжести ($n=68$), получали ингаляционную терапию M-холинолитиками (атровент 53 больным, трувент 15 в дозе 120 мкг/сут), из них 4 потребовалось добавление β_2 -агонистов.

При II степени тяжести ХОБ ($n=63$) 59 пациентов получали комбинированную терапию M-холинолитиками (атровент 55 пациентов, трувент 4) с β_2 -агонистами, 4 — комбинированный препарат беродуал. Для усиления бронходилатирующего действия 26 пациентам были назначены теофиллины пролонгированного действия.

У 20 пациентов с ХОБ III степени тяжести лечебная программа включала: M-холинолитики получали 16 пациентов (из них 13 человек в сочетании с β_2 -агонистами), 15 — теофиллины пролонгированного действия и 9 пациентов получали глюкокортикоиды, из них 4 ингаляционно. Больным со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБ, находящимся в стационаре, ингаляционное введение бронхолитиков в течение первых 7—10 дней проводилось с помощью небулайзера.

В процессе наблюдения врачами анализировалась динамика клинических проявлений хронического бронхита и проводилась пикфлоуметрия.

Оценка эффективности терапии проводилась через 3—4 нед по следующим признакам: клинически — по уменьшению интенсивности кашля и одышки, выраженность которых оценивалась по 3-балльной шкале (3 балла — максимальное проявление признака, требующее неотложной помощи, 2 балла — умеренное проявление признака, снижающее физическую активность и работоспособность, и 1 балл — минимальное проявление признака, не влияющее на физическую активность и работоспособность), а также по увели-

Таблица 1

Динамика клинических проявлений ХОБ (в баллах) и показателей пиковой скорости выдоха в процессе лечения

ХОБ	Кашель		Одышка		ПСВ, % от должного	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
I степень тяжести ($n=68$)	$1,61 \pm 0,09$	$0,44 \pm 0,07^*$	$2,09 \pm 0,06$	$0,74 \pm 0,07^*$	$73,29 \pm 1,62$	$89,74 \pm 1,06^*$
II степень тяжести ($n=63$)	$2,13 \pm 0,06$	$0,77 \pm 0,07^*$	$2,29 \pm 0,06$	$0,83 \pm 0,07^*$	$51,71 \pm 1,62$	$73,25 \pm 1,87^*$
III степень тяжести ($n=20$)	$2,90 \pm 0,07$	$1,65 \pm 0,11^*$	$2,80 \pm 0,09$	$1,45 \pm 0,19^*$	$29,96 \pm 2,03$	$51,41 \pm 2,82^*$

Примечание. * — здесь и в табл.2,3 достоверность с исходными показателями.

Динамика клинических симптомов ХОБ в процессе годичного мониторингирования

ХОБ	Кашель			Одышка		
	до лечения	через 3 нед	через 12 мес	до лечения	через 3 нед	через 12 мес
II степень тяжести (n=59)	2,16±0,06	0,77±0,07*	0,69±0,1*	2,29±0,06	1,1±0,07*	0,86±0,1*
III степень тяжести (n=14)	2,89±0,07	1,75±0,11*	1,71±0,1*	2,86±0,09	1,58±0,19*	1,49±0,2*

чению показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ). Результаты оценки эффективности применяемой базисной терапии ХОБ представлены в табл.1.

У всех больных ХОБ к концу 3-й недели лечения отмечалась существенная позитивная динамика в клинической картине болезни. Наиболее выраженные изменения отмечены у больных с I степенью тяжести ХОБ. В целом нами отмечено уменьшение частоты кашля у 96,7% пациентов (с $2,0\pm 0,06$ до $0,74\pm 0,05$ балла) и выраженности одышки у 95,4% (с $2,36\pm 0,04$ до $0,87\pm 0,05$ балла). При базисном обследовании у всех пациентов отмечалось снижение пикфлоуметрических показателей от должных величин, к концу 3-й недели лечения показатели пикфлоуметрии достоверно улучшились (в среднем на $98,5\pm 4,1$ л/мин).

Последовательное назначение средств базисной терапии в соответствии со степенью тяжести ХОБ позволило добиться отличного эффекта у 6% пациентов, хорошего у 74,2%, удовлетворительного у 19,8%.

У пациентов с ХОБ I степени тяжести 3-недельная терапия холинолитиками была оценена как достаточная, дальнейшее назначение бронхолитиков рекомендовалось по показаниям, в том числе профилактически (в зависимости от метеоусловий, характера работы, вредных привычек). Пациенты с ХОБ II и III степени тяжести продолжали прием бронхорасширяющих средств на протяжении 12 мес. 51 пациент со среднетяжелым течением заболевания продолжали комбинированное лечение антихолинергическими препаратами с β_2 -агонистами короткого действия, 8 — принимали комбинированный препарат беродуал. Прием бронхорасширяющих препаратов прекращался в случае стабилизации

субъективного состояния и стойкой стабилизации ПСВ в течение 3 мес. Средняя продолжительность бронхорасширяющей терапии в этой группе составила 8,7 мес. 12 пациентов с тяжелым течением ХОБ постоянно на протяжении года принимали бронхолитики (атровент — 8 больных, беродуал — 4; пролонгированные теофиллины — 10), а 2 пациента получали бронхолитики повторными курсами на протяжении года. Результаты 12-месячного клинического наблюдения за больными ХОБ представлены в табл.2.

Данные табл.2 свидетельствуют о том, что выраженность клинических симптомов ХОБ наиболее существенно снижалась в первые 3 нед наблюдения, а у отдельных пациентов со среднетяжелым течением ХОБ кашель и одышка совсем исчезли. Важным является тот факт, что на протяжении всех 12 мес сохранялось уменьшение выраженности кашля и одышки, хотя и менее интенсивное, чем в первые 3 нед лечения.

В табл.3 приведены данные о динамике показателей пикфлоуметрии в процессе 12-месячного наблюдения за пациентами со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБ. Важным фактом является отсутствие прогрессирующего снижения ПСВ в течение года в условиях длительной бронхорасширяющей терапии.

Наибольший эффект применяемой базисной терапии отмечался у больных ХОБ, которые полностью прекратили курение, в тех же случаях, когда имело место уменьшение интенсивности курения, эффект терапии был неполный, а в ряде случаев отмечалось прогрессирование заболевания.

Таким образом, полученные результаты клинико-функционального исследования при годичном мониторингировании пациентов ХОБ свидетельствуют о том, что применение средств базисной терапии позволило стабилизировать течение ХОБ, замедлить прогрессирование заболевания, добиться улучшения общего самочувствия и состояния, уменьшения интенсивности основных клинических симптомов, улучшить показатели ПСВ.

Таблица 3

Динамика показателя ПСВ в процессе годичного мониторинга пациентов ХОБ

ХОБ	ПСВ, % от должного		
	до лечения	через 3 нед	через 1 год
II степень тяжести (n=59)	51,71±1,62	69,35±1,9*	70,1±1,9*
III степень тяжести (n=14)	29,96±2,3	51,41±2,82*	49,2±2,94*

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких: Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 1: 9—34.
2. Хронические обструктивные болезни легких: Федеральная программа. М.; 1999.
3. Барлетт Д.Дж. Инфекции дыхательных путей: Пер. с англ. М.: Бином; СПб: Невский диалект; 2000. 113—118.
4. Ball P. Epidemiology and treatment chronic bronchitis and its exacerbations. Chest 1995; 108 (2): 43—52.

5. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г. Хронический обструктивный бронхит: Метод. рекомендации. М.; 1997.
6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Функциональный диагноз у больных хронической обструктивной болезнью легких.

В кн.: Чучалин А. Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; СПб: Невский диалект; 1998. 130—144.

Поступила 17.07.01

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 615.33.035:616.24

С.В.Яковлев, В.П.Яковлев

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова,
Институт хирургии им.А.В.Вишневского РАМН, Москва

Бактериальные респираторные инфекции занимают важное место среди инфекционных заболеваний человека как внебольничного, так и госпитального происхождения. Отмечается [1], что 2/3 прописываемых антимикробных препаратов приходится на респираторные инфекции, примерно поровну на внебольничные и госпитальные. Респираторные инфекции включают острый синусит, тонзиллофарингит, эпиглоттит, острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмонию (внебольничную и госпитальную). Этиология этих заболеваний характеризуется определенными видами микроорганизмов (табл.1), некоторые из них иногда

называют респираторными патогенами (пневмококк, моракселла, гемофильная палочка). Имеются различия в возбудителях, вызывающих больничные и внебольничные инфекции [2]. Если в этиологии внебольничных пневмоний наряду со стафилококками, пневмококками и гемофильной палочкой играют роль *K.pneumoniae* и атипичные микроорганизмы (микоплазмы, хламидии и легионеллы), то в этиологии госпитальных пневмоний преобладают грамотрицательные бактерии кишечной группы (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* и др.), синегнойная палочка, золотистый стафилококк и легионелла.

При широком использовании антимикробных препаратов при лечении различных инфекций, в том числе респираторных, стали появляться штаммы микроорганизмов со сниженной чувствительностью к препаратам или резистентные к ним. В связи с неуклонным ростом устойчивости микробов к препаратам некоторые из них стали терять клиническую значимость при лечении ряда инфекций. Широко распространена резистентность стафилококков к пенициллину и метициллину, пневмококков к пенициллину, макролидам, тетрациклинам и котримоксазолу. Наряду с появлением резистентных штаммов среди грамположительных бактерий отмечен рост резистентности среди грамотрицательных возбудителей респираторных инфекций (*H.influenzae*, *M.catarrhalis*).

Резистентные к пенициллину штаммы *S.pneumoniae* в различных регионах США встречались с частотой от 10 до 24% [3], в странах Европы высокий показатель выделения штаммов *S.pneumoniae*, резистентных к пенициллину (или с промежуточной чувствительностью), наблюдался в Португалии, Франции, Испании и Греции (31—55%), а низкий уровень резистентности отмечался в Австрии, Германии, Швейцарии и Англии (0—14%) [4].

Таблица 1

Наиболее значимые возбудители инфекций нижних дыхательных путей

Обострение хронического бронхита	Пневмония внебольничная	Пневмония госпитальная
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
У пожилых + <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	

Отмечается нарастание резистентности и других грамположительных (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*) и грамотрицательных (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*) микроорганизмов к разным антимикробным препаратам.

Приведенные данные свидетельствуют, что антимикробные препараты, потенциально предназначенные для лечения внебольничных респираторных инфекций, не всегда могут быть эффективно использованы в связи с ростом множественно резистентных штаммов *S. pneumoniae*, а также штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, продуцирующих бета-лактамазу. Ранее открытые фторхинолоны обладают достаточно низкой активностью в отношении грамположительных микробов. Роль макролидных антибиотиков (включая азитромицин и кларитромицин) снижается в связи с ростом резистентности *S. pneumoniae*; кроме того, макролиды обладают низкой активностью в отношении *Haemophilus influenzae* и не действуют на микробы семейства *Enterobacteriaceae*. Большинство бета-лактамных антибиотиков, включая новые цефалоспорины, имеют сниженную активность в отношении штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к пенициллину. Эти бета-лактамы, обладающие высокой стабильностью к бета-лактамазам, сохраняют активность в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, но подобно всем препаратам этого класса не действуют на атипичные микроорганизмы.

В связи с изложенным во многих странах велись исследования новых антимикробных лекарственных средств, предназначенных для лечения внебольничных респираторных инфекций. В результате исследований был получен и изучен целый ряд новых соединений, которые принадлежат к разным химическим классам. Большие успехи достигнуты в результате работ по синтезу новых соединений группы фторхинолонов.

Антимикробные препараты группы фторхинолонов в настоящее время занимают одно из ведущих мест в химиотерапии бактериальных инфекций. Обладая широким антимикробным спектром, благоприятными фармакокинетическими свойствами, низкой токсичностью, они нашли широкое применение при лечении многих инфекций различного генеза и локализации. Имея необычный механизм антимикробного действия (ингибирование ключевого фермента микробной клетки — ДНК-гиразы), фторхинолоны проявляют активность в отношении многих бактерий, у которых резистентность к другим фармакологическим препаратам обусловлена другими механизмами.

Наряду с этим одним из недостатков ранее открытых фторхинолонов является низкая активность в отношении грамположительных микроорганизмов, в частности *S. pneumoniae*. Учитывая, что пневмококк один из основных возбудителей инфекций дыхательных путей, а в настоящее время он проявляет высокую резистентность к бета-лактамам и макролидам (основным группам препаратов, применяемых для лечения респираторных инфекций), создание новых препаратов группы фторхинолонов с активностью в отношении грамположительных микробов является важной задачей. В результате исследований были получены новые соединения группы фторированных

хинолонов, которые, сохраняя высокую активность ранее открытых препаратов в отношении грамотрицательных бактерий, оказывают антимикробное действие на грамположительные микробы. Одним из таких препаратов является левофлоксацин, созданный фирмой "Авентис Фарма" (Франция, Германия). В отличие от других новых фторхинолонов, которые были получены путем химического синтеза, левофлоксацин, являясь левовращающим оптическим изомером офлоксацина, был выделен из рацемической формы последнего. Выделенный левовращающий изомер (левофлоксацин) оказался более активным соединением, имеющим более широкий антимикробный спектр, чем офлоксацин.

Левофлоксацин является фторхинолоном широкого спектра действия, охватывающим грамположительные, грамотрицательные (включая семейство *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии), атипичные и некоторые анаэробные микроорганизмы (табл.2).

Спектр антимикробного действия левофлоксацина

В отличие от ранних фторхинолонов левофлоксацин обладает более высокой активностью в отношении грамположительных кокков, а также хорошей активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae*. Из 583 штаммов пневмококков 98,8% ингибировались левофлоксацином в концентрации 2 мг/л по сравнению с 8 мг/л ципрофлоксацином. Для 350 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в Германии, минимальные подавляющие концентрации (МПК) левофлоксацина составляли 1—2 мг/л, а для 100 клинических штаммов, выделенных в Испании, препарат оказывал бактерицидное действие в концентрации 1 мг/л [5]. Из 654 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в США (510 штаммов были чувствительны к пенициллину, 64 — резистентны, а 80 обладали промежуточной чувствительностью), 653 (99,8%) были чувствительны к левофлоксацину [6].

Левофлоксацин проявляет хорошую активность в отношении других стрептококков (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans*). Высокая активность левофлоксацина установлена для *Staphylococcus aureus*.

Для 769 штаммов *S. aureus* МПК₅₀ и МПК₉₀ левофлоксацина равнялись 0,12 и 0,5 мг/л по сравнению с 0,25 и 1,0 мг/л ципрофлоксацина [7]. Левофлоксацин был в 2 раза активнее ципрофлоксацина.

Левофлоксацин проявляет активность в отношении *Enterococcus faecalis* — МПК₉₀ составляет 2 мг/л, а также высокую активность в отношении грамотрицательных микробов: для семейства *Enterobacteriaceae*: МПК₉₀ для 2980 штаммов составляли 0,12—0,5 мг/л, в том числе штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, в отношении которых МПК₉₀ равнялись 0,5 мг/л и ниже. Более низкая активность левофлоксацина выявлена в отношении *S. marcescens* — МПК₉₀ колебались от 2 до > 4 мг/л [5].

В отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий левофлоксацин обладал менее выраженной активностью: для 246 штаммов *A. calcoaceticus* МПК препарата колебались от 0,25 до 16 мг/л, а для 1223 штаммов *P. aeruginosa* — от 0,12 до 128 мг/л (МПК₉₀

Антимикробный спектр левофлоксацина

Чувствительные микроорганизмы	
Аэробные грамположительные	Аэробные грамотрицательные
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> MS <i>Staphylococcus haemolyticus</i> MS <i>Staphylococcus saprophyticus</i> MS <i>Streptococci</i> групп C и G <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> P-S/I/R <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter agglomerans</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Amp-S/R <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> БЛ-/БЛ+ <i>Morganella morganii</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
Анаэробы	Атипичные
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Микроорганизмы с промежуточной чувствительностью	
Аэробные грамположительные	Анаэробы
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> MR Аэробные грамотрицательные <i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Bacteroides ovatus</i> <i>Bacteroides thetaiotamicron</i> <i>Bacteroides vulgatus</i> <i>Clostridium difficile</i>

Примечание: MS — чувствительные к метициллину; MR — резистентные к метициллину; P-S/I/R — чувствительные, промежуточно чувствительные и резистентные к пенициллину; Amp-S/R — чувствительные и резистентные к ампициллину; БЛ-/БЛ+ — не продуцирующие и продуцирующие бета-лактамазу.

составляли соответственно 16 и >4 мг/л [5]. В отношении синегнойной палочки активность левофлоксацина выше, чем ранее открытых фторхинолонов, за исключением ципрофлоксацина.

Левофлоксацин проявляет высокую активность в отношении чувствительных и резистентных к ампициллину штаммов *H.influenzae* и продуцирующих и не продуцирующих бета-лактамазу штаммов *M.catarrhalis*: МПК₉₀ для обоих видов составляла 0,03 мг/л.

Левофлоксацин активен в отношении атипичных микроорганизмов: МПК₉₀ левофлоксацина в отношении 56 штаммов *L.pneumophila* равнялась 0,125 мг/л [8]; этот показатель для *M.pneumoniae* и *C.pneumoniae* составлял 0,5 мг/л.

Левофлоксацин проявляет хорошую активность в отношении многих грамположительных и грамотрицательных анаэробов, включая *B.fragilis*, *C.perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*: 81% из 175 штаммов анаэробов были чувствительны к левофлоксацину по сравнению с 51% штаммов, чувствительных к ципрофлоксацину; левофлоксацин превосходил активность ципрофлоксацина, офлоксацина, ампициллина/сульбактама, цефокситина и метронидазола в отношении 277 клинических штаммов, включая 175 анаэробов [9]. Левофлоксацин подавлял большинство анаэробов в концентрациях 4 мг/л и ниже [10].

Таблица 3

Активность *in vitro* левофлоксацина в отношении возбудителей респираторных инфекций

Микроорганизм	Число штаммов	МПК, мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
<i>S.pneumoniae</i>	833	0,25—2	0,5—2
<i>H.influenzae</i>	1160	0,015—0,78	0,03
<i>M.catarrhalis</i>	638	0,015—0,39	0,03—0,1
<i>C.pneumoniae</i>	11	0,125—0,5	0,5
<i>L.pneumophila</i>	56	0,003—1	0,125
<i>M.pneumoniae</i>	107	0,25—0,5	0,5

Активность левофлоксацина в отношении микроорганизмов, вызывающих инфекции дыхательных путей

Как указывалось выше, этиология инфекций дыхательных путей отличается полиморфизмом. В большинстве случаев возбудителем внебольничных пневмоний является *S.pneumoniae*, но во многих случаях внебольничные пневмонии вызываются *H.influenzae* и другими грамотрицательными бактериями типа *K.pneumoniae* и *M.catarrhalis*. Среди бактерий семейства *Enterobacteriaceae* наряду с *K.pneumoniae* возбудителями внебольничных пневмоний могут быть *E.coli*, *P.mirabilis*, в то время как другие представители этого семейства (*Enterobacter spp.*, *S.marcescens*, *Citrobacter spp.*) обычно вызывают госпитальные инфекции дыхательных путей. В ряде случаев возбудителем респираторных инфекций, особенно у пожилых, является *S.aureus*. Важная роль в этиологии респираторных инфекций принадлежит атипичным микробам (*Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*).

В связи с этим при эмпирическом лечении респираторных инфекций очевидна необходимость назначения препа-

рата, антимикробный спектр которого охватывал бы все (или большинство) упомянутых микроорганизмов, особенно, когда возбудитель инфекции пока не выделен и не идентифицирован. К таким препаратам относится группа новых фторхинолонов, одним из представителей которой является левофлоксацин. Спектр левофлоксацина охватывает основных типичных (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*) и атипичных (*C.pneumoniae*, *L.pneumophila*, *M.pneumoniae*) возбудителей респираторных инфекций (табл.3).

При сравнении активности различных антимикробных препаратов — фторхинолонов (ципрофлоксацин, trovafloксацин, левофлоксацин), пенициллинов (амоксциллин/клавуланат), цефалоспоринов (цефуроксим, цефтриаксон), макролидов (азитромицин, кларитромицин), карбапенемов (имипенем) — в отношении возбудителей респираторных инфекций было установлено, что только новые фторхинолоны (левофлоксацин и trovafloксацин) обладают антимикробным спектром, охватывающим всех возбудителей инфекций дыхательных путей (табл.4).

Таблица 4

Активность *in vitro* левофлоксацина и других антимикробных препаратов в отношении респираторных патогенов

Микроорганизм	ЛФЦ	АМ/К	ЦФО	ЦТР	ЦФЦ	КМЦ	АМЦ	ИМП	ТФЦ
	пороговый уровень чувствительности на основе данных NCCLS, мг/л								
	≤2	≤4/2	≤4	≤8	≤1	≤2	≤2	≤4	≤1
<i>S.pneumoniae</i>	1	0,06	0,5	0,5	2	0,25	0,12	0,12	0,25
<i>S.aureus</i>	0,25	8	4	8	0,5	>8	1	1	0,12
<i>C.pneumoniae</i>	0,5	-	-	-	2,13	0,015	0,25	-	0,06
<i>M.pneumoniae</i>	0,5	-	-	-	0,5	0,1	<0,1	-	0,06
<i>L.pneumophila</i>	0,015	0,06	-	-	0,15	0,25	0,25	-	0,06
<i>H.influenzae</i>	0,03	1	2	-	0,02	1—8	1	2	0,015
<i>M.catarrhalis</i>	0,06	0,05	0,5	-	0,05	0,5	0,5	-	0,06
<i>K.pneumoniae</i>	0,5	>16	-	1	0,25	64	64	1	0,12
<i>P.aeruginosa</i>	2	-	-	>32	0,5	-	-	4	1
<i>S.marcescens</i>	2	-	-	1	1	32	64	4	-

Примечание: ЛФЦ — левофлоксацин; АМ/К — амоксициллин/клавуланат; ЦФО — цефуроксим; ЦТР — цефтриаксон; ЦФЦ — ципрофлоксацин; КМЦ — кларитромицин; АМЦ — азитромицин; ИМП — имипенем; ТФЦ — trovafloксацин.

Фармакокинетика левофлоксацина

Левофлоксацин, являясь оптически левовращающим изомером офлоксацина, имеет близкие с последним фармакокинетические свойства.

Левофлоксацин после приема внутрь быстро и полностью всасывается в кровь, достигая максимальных значений через 1—2 ч: после приема 250 мг $C_{\text{макс}}$ (максимальная концентрация препарата в крови) равнялась в среднем 2,8 мг/л, после приема 500 мг — 5,2 мг/л. Абсолютная биодоступность левофлоксацина при приеме внутрь достигает 100% [5], что делает пероральную лекарственную форму клинически равнозначной внутривенной форме.

После однократного приема левофлоксацин длительно циркулирует в организме, определяясь в крови более чем через 24 ч; при этом концентрации препарата в крови на протяжении 24 ч превышают МПК₉₀ для многих микробов, включая основные микроорганизмы, вызывающие инфекции дыхательных путей (*S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *M.catarrhalis*, *H.influenzae*, *L.pneumophila* и др.). Длительное пребывание левофлоксацина в крови ($T_{1/2}$ составляет 6—8 ч) позволяет применять его 1 раз в сутки в отличие от офлоксацина, который назначается 2 раза в сутки.

Левофлоксацин в небольшой степени (30—40%) связывается белками сыворотки крови, главным образом альбумином, и имеет большой объем распределения (90—110 л), что свидетельствует о его хорошем проникновении в ткани, где создаются концентрации, намного превышающие МПК для большинства патогенных микроорганизмов.

Препарат хорошо проникает в воспалительный экссудат кожного волдыря у человека: после однократного приема 500 мг средние концентрации в экссудате (4,3 мг/л) достигались через 3,7 ч, а показатель проникновения в воспалительную жидкость колебался от 83 до 112% [11].

Отмечается хорошее проникновение левофлоксацина в ткани дыхательных путей: после приема 500 мг средняя максимальная концентрация в легочной ткани составляла 11,3 мг/кг; концентрации препарата в легких были в 2,5—5 раз выше, чем в плазме [12], и в течение 24 ч значительно превышали МПК для респираторных патогенов (*S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *M.catarrhalis*, *H.influenzae*). Высокие концентрации левофлоксацина обнаруживались в слизистой бронхов (показатель проникновения составлял 90—180%) и жидкость эпителиальной выстилки (80—300%) [5].

Левофлоксацин хорошо проникает и накапливается в больших количествах в клетках макроорганизма: в нейтрофилах, лимфоцитах, макрофагах [13,14]. Отношение внутриклеточных концентраций левофлоксацина в нейтрофилах к внеклеточным концентрациям составляло 8,8, а в полиморфноядерных лейкоцитах — 9,8.

В альвеолярных макрофагах концентрации препарата превышают сывороточные в 6 раз [5].

Высокие концентрации левофлоксацина в клетках макроорганизма имеют большое значение для лечения инфекций с внутриклеточной локализацией возбудителей.

Как и офлоксацин, левофлоксацин является метаболически стабильным препаратом; в процессе биотрансформации

левофлоксацина образуются только 2 метаболита — дезметиллевофлоксацин и левофлоксацин N-оксид.

Левофлоксацин выводится из организма преимущественно почками (примерно 70% за 24 ч) путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; в моче создаются высокие концентрации препарата, значительно превышающие МПК₉₀ для патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекции мочевыводящих путей.

Клиническое применение левофлоксацина

В приведенных данных показано, что по антимикробной активности и фармакокинетическим свойствам левофлоксацин во многом отвечает требованиям, предъявляемым к препаратам, предназначенным для лечения бронхолегочных инфекций в амбулаторной практике.

Внебольничная пневмония

Пневмония — основная инфекция, являющаяся причиной смертности в индустриальных странах [15], при этом показатель смертности широко варьирует от 1—5% для амбулаторных больных с внебольничной пневмонией до более 25% для госпитализированных больных [16,17]. *S.pneumoniae* в качестве возбудителя пневмонии встречается в 20—60% [15]. *H.influenzae* встречается реже (3—10%), но частота его выделения увеличивается у пожилых и курящих людей; *S.aureus* и *K.pneumoniae* (3—5%) и другие грамотрицательные бактерии (3—10%) выделяются обычно у пожилых, ослабленных больных и лиц с нарушенным иммунитетом [15,16]. Атипичные микроорганизмы (*C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *L.pneumophila*) встречаются у больных с внебольничной пневмонией с частотой 10—20% [15—18].

При 7—14-дневном лечении левофлоксацином (внутривенно или внутрь по 500 мг 1 раз в сутки) 234 больных с внебольничной пневмонией клинический эффект был достигнут в 95%, а бактериологический — в 94—97% [19]. При таком же режиме лечения 65 больных с внебольничной пневмонией, вызванной *S.pneumoniae*, клинический и бактериологический эффект составил соответственно 100 и 97—100% [20], а при лечении 27 больных с инфекцией, вызванной пневмококками, — резистентными к макролидам, — 96,3 и 96,8% [21].

В сравнительных исследованиях было показано, что левофлоксацин по активности сопоставим с препаратами, применяемыми для лечения этих инфекций. Так, при лечении левофлоксацином (по 500 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки в течение 7—14 дней) 226 больных с внебольничной пневмонией клинический эффект составил 96%, бактериологический — 98%, а при лечении 230 больных препаратами сравнения (цефтриаксоном и/или цефуроксимом аксетилем) — 90 и 89% [22]. При лечении левофлоксацином 162 больных с внебольничной пневмонией (по 500 мг внутрь или в той же дозе сначала внутривенно, а затем внутрь по 500 мг 1 раз в сутки) и 73 больных азитромицином в сочетании с цефтриаксоном клиническая эффективность составила 82,7 и 65,8%, а бактериологическая — 94,3 и 93,5% [23]. Левофлоксацин по клинической и бактериологической эффективности

был сопоставим с амоксициллин/клавуланатом [24] и гатифлоксацином [25].

Хорошие результаты получены у больных с внебольничной пневмонией, вызванной атипичными микроорганизмами. При 7—14-дневном лечении левофлоксацином (по 500 мг 1 раз в сутки) 128 больных с внебольничной пневмонией, вызванной *S.pneumoniae* или *M.pneumoniae*, клинический эффект получен соответственно в 96,4 и 98,9% случаев [26]. По другим данным [27], бактериологический эффект левофлоксацина у 20 больных с пневмонией, вызванной *S.pneumoniae*, равнялся 80%.

У 26 больных с легионеллезной пневмонией эффективность левофлоксацина составила 92,3% [28].

В сравнительном исследовании последовательное применение левофлоксацина (внутривенно—внутрь) у 6 больных с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *S.pneumoniae*, вызвало эрадикацию микробов в 83%, а при применении у 9 больных цефтриаксона внутривенно с эритромицином с последующим приемом внутрь кларитромицина с амоксициллин/клавуланатом — в 67% [29].

При лечении 132 больных с тяжелой внебольничной пневмонией с высоким риском смертности (APACHE равнялось в среднем 16) сравнивали эффективность левофлоксацина при последовательном применении (внутривенно—внутрь в течение 7—14 дней) с комбинацией цефтриаксона с эритромицином при начальном внутривенном применении с последующим переходом на прием внутрь кларитромицина в комбинации с амоксициллин/клавуланатом. Клинический эффект (выздоровление и улучшение) монотерапии левофлоксацином составил 89,5%, комбинационной терапии — 83,1%, бактериологический эффект — 84,9 и 75% [30].

В обобщающей работе [31] показано, что эффективность левофлоксацина при внебольничной пневмонии, вызванной *L.pneumophila*, *M.pneumoniae* или *S.pneumoniae*, составляет соответственно 92, 100 и 96%, а в целом при лечении 191 больного с инфекцией, вызванной этими микроорганизмами, эффект наблюдался у 184 (96%); при применении препаратов сравнения (цефтриаксон внутривенно, цефуроксим аксетил внутрь и амоксициллин/клавуланат) эффективность при пневмонии, вызванной атипичными микроорганизмами, наблюдалась в 83, 100 и 93% (в целом у 93 из 99 больных — 94%).

Анализируя данные литературы, было отмечено [32], что при эмпирическом лечении больных с внебольничной пневмонией эффективность левофлоксацина во многих случаях выше (клиническая 96%, бактериологическая 99%), чем препаратов, применяемых при этом заболеваниях: кларитромицин — 65%, рокситромицин — 98%, пенициллин — 77%, амоксициллин/клавуланат — 91%, амоксициллин — 84%, пиперацillin — 96%, цефтриаксон — 90%, цефтазидим — 100%.

Обострение хронического бронхита

По статистике ВОЗ, обострение хронического бронхита стоит на 3-м месте в качестве причины смертности у мужчин после инфаркта миокарда и рака легкого [33].

Микроорганизмы, вызывающие обострение хронического бронхита, в большинстве случаев те же, которые встречаются при внебольничной пневмонии, — *H.influen-*

zae, *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis*; они вызывают 70% случаев обострения хронического бронхита и 85—95% всех случаев бактериального обострения хронического бронхита [33]. Другие бактерии, являющиеся причиной обострения хронического бронхита, включают *S.aureus*, *P.aeruginosa* и другие оппортунистические грамотрицательные микробы и *Mycoplasma spp.* Хотя роль инфекции в обострении хронического бронхита в последние годы дискутируется, антибиотики, несомненно, способствуют уменьшению симптомов болезни и ускоряют продолжительность заболевания [34].

Результаты многоцентрового исследования показали, что при лечении 532 больных с обострением хронического бронхита при 5-дневном назначении левофлоксацина по 500 мг 1 раз в сутки клинический и бактериологический эффект был достигнут в 83 и 82%; эффективность существенно не менялась (85 и 83%) при лечении больных в течение 7 дней (Burley, Masterton [35]).

По результатам сравнительного исследования (832 больных с обострением хронического бронхита) левофлоксацин (7—10-дневное назначение по 250 или 500 мг 1 раз в сутки) превышал (клинический эффект 79 и 79%, бактериологический — 69 и 77%) эффективность цефуроксима аксетила (66 и 60%) (Shah и соавт. [36]). В аналогичном исследовании у 124 больных с обострением хронического бронхита бактериологическая эффективность левофлоксацина (250 и 500 мг) превышала таковую цефуроксима аксетила (47,6%) (Davies, Maesen [37]).

Клинические исследования показали хорошую переносимость левофлоксацина. Побочные реакции при применении левофлоксацина у 5388 больных встречались в 12% случаев, при применении препаратов сравнения у 3528 больных в 13%. Характер и частота побочных эффектов при использовании левофлоксацина и сравниваемых препаратов были сопоставимы. При лечении левофлоксацином наиболее часто отмечались нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота (1,6%), диарея (1,7%) [5].

В процессе лечения левофлоксацином не выявлено побочных эффектов, наблюдаемых при применении некоторых фторхинолонов (фототоксичности, сердечно-сосудистых реакций, тендинитов, дисфункции почек или печени).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что левофлоксацин по своим свойствам является оптимальным препаратом при лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей:

- антимикробный спектр левофлоксацина охватывает большинство возбудителей инфекций дыхательных путей, включая штаммы, резистентные к другим препаратам,
- левофлоксацин быстро и полно всасывается после приема внутрь, при этом его концентрации в крови соответствуют тем, которые создаются при внутривенном применении препарата,
- левофлоксацин длительно циркулирует в организме в концентрациях, на протяжении 24 ч превышающих МПК для большинства возбудителей респираторных инфекций; длительность пребывания препарата в организме делает возможным его прием 1 раз в сутки,

- левофлоксацин содержится в высоких концентрациях в тканях дыхательных путей, превышающих необходимый уровень для подавления роста основных патогенов,
- высокие концентрации левофлоксацина создаются в клетках макроорганизма, включая клетки дыхательных путей, что является основой для лечения инфекций, вызванных микробами, паразитирующими внутриклеточно,
- клинические исследования показали, что левофлоксацин является эффективным препаратом для лечения бронхолегочных инфекций,
- эффективность левофлоксацина сопоставима (а в ряде случаев превосходит) с препаратами, которые обычно применяются для лечения инфекций дыхательных путей,
- левофлоксацин хорошо переносится при внутривенном и пероральном применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tilloston G.S., Blondeau J.M. Today's community respiratory tract infections: a challenge appropriate for moxifloxacin. In: Adam D., Finch R., eds. Moxifloxacin in practice. Oxford: Maxim Medical; 1999; Voll: 1—11.
2. Яковлев С.В. Сравнительная оценка беталактамов и макролидов при внебольничных респираторных инфекциях. Антибиотики и химиотер. 2001; 46 (3): 1—4.
3. Sahm D. Pre-clinical microbiology — respiratory tract infections susceptibility survey — USA. In: Mandell L., ed. First International moxifloxacin symposium. Berlin: Springer Verlag; 2000; 54—58.
4. Schmitz F.J., Verhoef J., Fluit A.C. Comparative activities of 27 antimicrobial compounds against 698 *Streptococcus pneumoniae* isolates. In: J.Antimicrob. Chemother. 1999; 44 (suppl. A): Abstr. N P 199.
5. Tavanic (levofloxacin) IV/oral. Scientific Product Monograph. — Hoechst Marion Roussel.
6. Barry A.L., Fuchs P.C., Allen S.D. *In vitro* susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to the d- and l-isomers of ofloxacin: interpretive criteria and quality control limits. J.Antimicrob. Chemother. 1996; 37: 365—369.
7. Yamane Y., Jones R.N., Frei R. et al. Levofloxacin *in vitro* activity: results from an international comparative study with ofloxacin and ciprofloxacin. J.Chemother. 1994; 6: 83—91.
8. Balth A.L., Smith R.P., Ritz W. Inhibitory and bactericidal activities of levofloxacin, ofloxacin, erythromycin, and rifampicin used singly and in combination against *Legionella pneumophila*. Antimicrob. Agents. Chemother. 1995; 39: 1661—1666.
9. Molitoris E., Wexler H.M., Finegold S.M. *In vitro* activity of levofloxacin against bacteria from skin and soft tissue infections. In: 36th Intersciences conference on antimicrobial agents chemotherapy. New Orleans; 1996. Abstr. N E88.
10. Goldstein E.J.C., Nesbit C.A., Citron D.M. Comparative *in vitro* activities of azithromycin, Bay y 3118, levofloxacin, sparflaxacin, and 11 other oral anti-microbial agents against 194 aerobic and anaerobic bite wound isolates. Antimicrob. Agents Chemother. 1995; 39: 1097—1100.
11. Child J., Mortiboy D., Andrews J.M. et al. Open-label crossover study to determine pharmacokinetics and penetration of two dose regimens of levofloxacin into inflammatory fluids. Ibid. 2749—2751.
12. Lee L.J., Sha X., Gotfried M. et al. Penetration of levofloxacin into lung tissue after oral administration to subjects undergoing lung biopsy or lobectomy. Pharmacotherapy 1998; 180: 35—41.
13. Gaja M., Higa F., Yamashiro T. et al. Penetration of levofloxacin, a new quinolone antibacterial agent, into human neutrophils. Chemotherapy (Tokyo) 1992; 40 (suppl.3): 64—67.
14. Taira K., Toga H., Kohno S. Accumulation of a newly developed fluoroquinolone, OPC-17116, by human polymorphonuclear leukocytes. Antimicrob. Agents Chemother. 1993; 37: 1877—1881.
15. Bartlett J.G., Mundy L.M. Community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1618—1624.
16. Fass R.J. Aetiology and treatment of community-acquired pneumonia in adults: an historical perspective. J. Antimicrob. Chemother. 1993; 32 (suppl. A): 17—27.
17. Marrie T.J. Community-acquired pneumonia. Clin. Infect. Dis. 1994; 18: 501—513.
18. Marrie T.J., Peeling R.W., Fine M.J. et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. Am.J. Med. 1996; 101: 508—515.
19. Fogarty C.M., Sullivan J.G., Chattman M.S. et al. Once a day levofloxacin in the treatment of mild to moderate and severe community-acquired pneumonia in adults. Infect.Dis.Clin.Pract. 1998; 7: 400—407.
20. Kahn J.B., Wiesinger B.A., Williams R.R. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia due to penicillin- and macrolide-resistant pneumococci. In: 39th Intersciences conference antimicrobial agents chemotherapy. San Francisco; 1999. 12.
21. Wiesinger B.A., Kahn J.B., Morgan N. Efficacy of levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia due to macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae*. In: 5th International conference macrolides, azalides, streptogramins, ketolides and oxazolidinones. Seville; 2000. Abstr. N 423.
22. File T.M. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. Clin. Respir. J. 1999; 6 (suppl. A): 35A—39A.
23. Kahn J.B., Wiesinger B.A., Oross M.P. et al. Levofloxacin versus azithromycin plus ceftriaxone in moderate to severe community-acquired pneumonia (CAP). In: 5th International conference on macrolides, azalides, streptogramins, ketolides and oxazolidinones. Seville; 2000. Abstr. N 424.
24. Carbon C., Ariza H., Rabie W.J. et al. Comparative study of levofloxacin and amoxycillin/clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia. Clin. Microbiol. Infect. 1999; 5: 724—732.
25. Gottfried M., Sullivan J.G., Mayer H. et al. A randomised, double-blind, multicenter, comparative study of gatifloxacin (GAT) vs levofloxacin (LEV) in treatment of community-acquired pneumonia (CAP). In: 39th Intersciences conference antimicrobial agents chemotherapy. San Francisco; 1999. Abstr. N 2243.
26. Williams R.R., Fogarty C., Dunbar L. et al. The efficacy of levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae* or *Chlamydia pneumoniae*. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: Abstr. N 168.
27. Hammerschlag M.R., Robbin P.M. Microbiology efficacy of levofloxacin for treatment of community-acquired pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44 (5): 1409.
28. Williams R.R., Stout J.E., Yu R.N. et al. Levofloxacin is safe and effective in the management of community-acquired pneumonia (CAP) due to *Legionella*. In: 6th International symposium on new quinolones. Denver; 1998. Abstr. N 96.
29. Hammerschlag M.R., Reznik T., Robin P. Microbiology efficacy of levofloxacin for the treatment of serious community-acquired pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*. J.Antimicrob. Chemother. 2001; 41 (suppl. S1): Abstr. P 112.
30. Kahn J.B., Wiesinger A., Olson W.H. et al. Levofloxacin vs. ceftriaxone sodium and erythromycin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia (CAP) at high risk of mortality. Ibid. Abstr. N P 115.
31. O'Hare M., Harding I. Levofloxacin therapy for community-acquired pneumonia due to atypical and intracellular microorganisms. Abstr. N P 119.
32. Harding I., O'Hare M. Levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia: clinical advantages over other empiric therapies. Ibid. Abstr. N P 121.
33. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. Chest 1995; 108 (suppl.1): 43S—52S.
34. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 196—204.
35. Burley C.J., Masterton R.G. A double-blind comparison of oral levofloxacin 500 mg once daily for 7 days in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Clin. Microbiol. Infect. 1999; 5 (suppl.3): 276, Abstr. N P 715.

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

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

Поступила 14.09.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-053.8-08

Л.А.Кронина, В.А.Самойленко

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

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1

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

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

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

Уменьшение обструкции дыхательных путей

Муколитическая терапия

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

Лечение бронхообструктивного синдрома

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

Кинезитерапия

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

Бронходилататоры

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

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

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

Контроль над инфекцией

Антибактериальная терапия

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 2

Антибактериальные препараты, применяемые для инфузионной терапии в стационарных условиях

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

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

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

Нестероидные противовоспалительные средства

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

Кортикостероиды

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

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

Улучшение нутритивного статуса

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

Лечение легочных осложнений

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

ЛИТЕРАТУРА

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

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

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

Поступила 15.06.01.

С.Н.Авдеев, В.А.Самойленко, Е.Л.Амелина, А.Г.Чучалин

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ ВЗРОСЛЫХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Муковисцидоз (МВ) является одним из наиболее часто встречающихся генетических заболеваний. Распространенность заболевания значительно варьирует: от 1 на 2000 новорожденных в Центральной Европе [54] до 1:12 000 в России [1,2]. В основе заболевания лежит мутация гена, расположенного на длинном плече 7-й хромосомы. Данный генетический дефект приводит к нарушению функции трансмембранного регулятора МВ-белка, обеспечивающего транспорт ионов хлора через апикальную мембрану эпителиоцитов. Вследствие этого дефекта происходит системное нарушение функции экзокринных желез — увеличивается вязкость секрета, развивается обструкция выводных протоков желез (рис.1). Основным и наиболее серьезным проявлением МВ является развитие патологического процесса в легких. Накопление густого и вязкого секрета, а также воспаление и отек слизистых приводят к обструкции малых дыхательных путей, развитию ателектазов и локальной гиперинфляции. Данные нарушения создают благоприятные условия для развития колонизации патогенными бактериями, развиваются обструктивный бронхобронхиолит, перибронхиальный фиброз, цилиндрические бронхоэктазы (рис.2) [35]. Заболевание, как правило, имеет прогрессирующее течение, приводя на поздних этапах своего развития

к развитию дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и легочного сердца. Благодаря успехам медицины средняя продолжительность жизни больных МВ значительно выросла, и к 1996 г. достигла в США и Западной Европе 31 года [30,37]. В то же время с увеличением возраста больных отмечается нарастание числа осложнений заболевания, требующих интенсивной терапии, — пневмотораксов, кровотечений, ателектазов, острой дыхательной недостаточности [85].

Пневмоторакс

Наиболее частой причиной пневмотораксов при МВ является разрыв субплевральных булл. Спонтанные пневмотораксы довольно редко встречаются у детей, однако риск их развития увеличивается с возрастом: около 5—8 % всех подростков и взрослых больных МВ переносят это осложнение [35]. У мужчин пневмотораксы развиваются несколько чаще чем у женщин и частота развития пневмотораксов у больных МВ мужчин достигает 19% [72]. Спонтанный пневмоторакс может быть ассоциирован с плохим прогнозом: средняя продолжительность жизни после первого эпизода пневмоторакса составляет около 30 мес, госпитальная летальность от пневмоторакса — до 4%, а вероятность развития рецидивов осложнения — 50—70% [93]. Особо неблагоприятным осложнением является двусторонний пневмоторакс, летальность при нем достигает 25% [41].



Рис.1. Патофизиологический "каскад" при МВ.

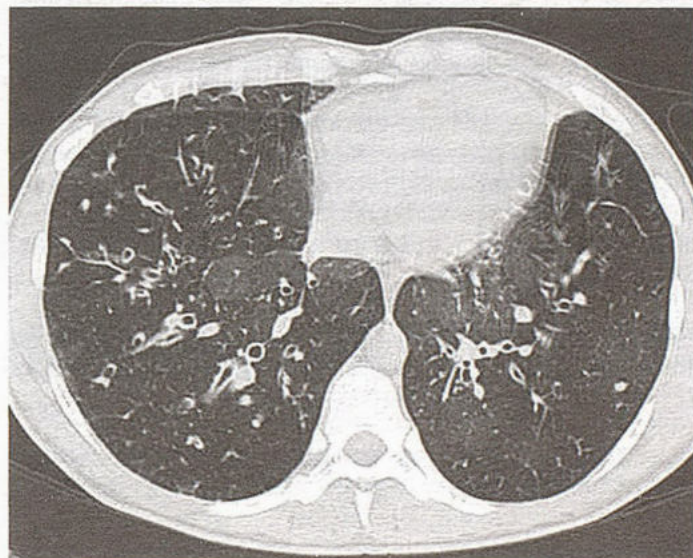


Рис.2.

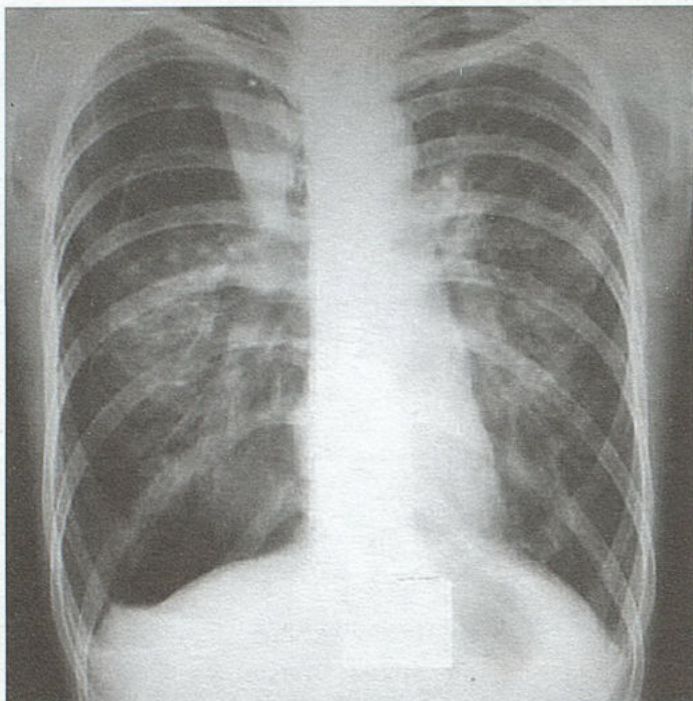


Рис.3.

Пневмоторакс должен быть заподозрен у больного с внезапным появлением болей в грудной клетке и нарастанием одышки. Рентгенография грудной клетки является основным и обязательным методом диагностики для подтверждения этого осложнения (рис.3). Клинические симптомы при пневмотораксе обычно неспецифичны: тахипноэ, тахикардия, цианоз, потливость, усиление кашля и др. При достаточных размерах пневмоторакса при аускультации выявляют одностороннее ослабление дыхания, при перкуссии — тимпанит. Газ в плевральной полости, а также болевые ощущения ограничивают жизненную емкость легких и дыхательные экскурсии грудной клетки, приводя к снижению эффективности кашля и постурального дренажа у больных МВ.

Каждый пациент при развитии пневмоторакса, даже при отсутствии симптомов или небольшом объеме пневмоторакса, должен быть госпитализирован в стационар. Всем без исключения больным, даже при нормальном газовом составе артериальной крови, должен быть назначен кислород, так как кислородотерапия позволяет ускорить в 3—4 раза [8] разрешение пневмоторакса. Пневмоторакс объемом менее 15%, как правило, не требует инвазивных вмешательств, проводится только наблюдение за больным как минимум в течение 24 ч. При большем объеме необходима установка дренажной трубки, соединенной с аспирационной системой. Однако в некоторых случаях при напряженном и длительном пневмотораксе (более 3 сут) необходимо воздержаться от немедленной активной аспирации, так как при быстром расправлении легких может развиваться отек легких [8]. В таких случаях рекомендована медленная самопроизвольная эвакуация газа через трубку под действием градиента давлений

внутри- и внеплевральной полости, чтобы обеспечить медленное расправление легкого [90].

При отсутствии эффекта от консервативных мероприятий в течение 5—7 дней [72], а также при повторном пневмотораксе проводятся более инвазивные вмешательства: плевродез, плеврэктомия, химический плевродез, прошивание или лазерная абляция субплевральных булл. Польза хирургических вмешательств у большинства больных превышает их возможный риск. В последнее время в связи с бурным развитием трансплантации во всем мире хирургические подходы значительно изменились. Если пациент рассматривается как потенциальный кандидат для трансплантации легких, то рекомендовано проведение ограниченного хирургического плевродеза (*limited abrasion surgical pleurodesis*), чтобы в дальнейшем было возможно выполнить диссекцию плевры при пересадке легких [64]. Если же больной считается неподходящим кандидатом для трансплантации, то более предпочтительным является проведение химического плевродеза при помощи талька (5 г), доксицилина (500 мг) или блеомицина (80 ЕД) [32,63]. Развитие торакоскопической техники позволяет в настоящее время проведение хирургического и химического плевродеза, прошивание и лазерокоагуляцию булл с минимальным риском для больного [90,18].

Легочное кровотечение

Кровохарканье является частым симптомом у взрослых больных МВ и обычно не требует специального лечения. Однако при массивном легочном кровотечении необходима экстренная помощь. Массивным принято считать кровотечение объемом более 240 мл/сут [35]. Частота возникновения массивного кровотечения у взрослых больных достигает 7% [47]. Массивное кровотечение может непосредственно угрожать жизни больного, не столько по причине нарушения системной гемодинамики, сколько по причине нарушения вентиляции: даже небольшой сгусток крови способен закупорить главный бронх и выключить из вентиляции все легкое. Основным источником кровотечения являются бронхиальные артерии [70]. В условиях хронического грануляционного воспалительного процесса происходят эрозия или разрыв расширенных бронхиальных сосудов, большое значение имеет протеолитическая деструкция стенки бронха и сосуда. Дополнительными факторами риска развития кровотечения могут быть дефицит витамина К вследствие мальабсорбции или заболеваний печени, лекарственно обусловленная дисфункция тромбоцитов, тромбоцитопения вследствие гиперспленизма [112].

Необходима срочная госпитализация больного в отделение интенсивной терапии, где проводится непрерывный мониторинг пульса и артериального давления, насыщения артериальной крови кислородом (SaO_2). Чаще всего легочное кровотечение ассоциировано с обострением воспалительного процесса в легких, поэтому пациентам всегда назначают внутривенную антибиотикотерапию. Исходно всем больным также назначают консервативную терапию, включающую покой,

положение пациента на стороне источника кровотечения (если установлен источник), седативные препараты, временное прекращение постуральных дренажей, отмену нестероидных противовоспалительных препаратов, при повышении протромбинового времени — назначение витамина К (5—10 мг). При нарушении гемодинамики проводят трансфузию растворов и компонентов крови, при нарастании дыхательной недостаточности — кислородотерапию или искусственную вентиляцию легких. Обсуждается возможность применения вазопрессина и десмопрессина, в одной работе показана эффективность вазопрессина, назначаемого внутривенно в виде болюса в дозе 20 ед. с последующим непрерывным введением со скоростью 0,2 ед./мин в течение 36 ч [10].

Как правило, эффективность консервативных мероприятий при массивном кровотечении невелика. По данным *Crocco и соавт.* [25], летальность больных при легочном кровотечении более 600 мл в течение 16 ч при консервативной терапии составляет около 78%, а при выполнении инвазивных процедур и хирургических вмешательств снижается до 23%. Во многих центрах поиск источника кровотечения начинают с проведения бронхоскопии. Ригидная бронхоскопия считается более предпочтительной по сравнению с фибробронхоскопией, так как позволяет увеличить визуальный обзор, эффективно выполнить эндобронхиальный туалет и удалить более крупные сгустки крови [70]. В то же время фибробронхоскопия может оказаться более адекватным пособием при локализации источника кровотечения в верхних долях легких, возможна комбинация двух бронхоскопических методов: фибробронхоскоп проводят через канал ригидного бронхоскопа [31]. Источник кровотечения при бронхоскопии выявляют в 86% случаев при продолжающемся кровотечении и в 52% после прекращения кровотечения [78]. Во время бронхоскопии возможно проведение интубации главного бронха непораженного легкого для предотвращения аспирации крови и обеспечения вентиляции. В экстренных ситуациях проводят тампонаду главного бронха пораженной стороны катетером с баллончиком типа Фогарти, выполняют эндобронхиальные инстиляции раствором адреналина через ирригационный катетер [95]. Эффективной процедурой является лаваж кровоточащего сегмента холодным физиологическим раствором [23], растворами фибриногена или тромбина [102].

Наиболее эффективным методом терапии при массивном кровотечении считается **резекция кровоточащего сегмента легких** [108]. Однако выполнение оперативного вмешательства часто невозможно у больного МВ, так как кровотечение развивается на фоне значительного ограничения вентиляционного резерва. Если прогнозируемый объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) после операции составит менее 800 мл, операции не проводят. В редких случаях препятствием для хирургических операций может стать нарушение системы свертывания.

Одним из современных эффективных методов диагностики и лечения легочного кровотечения является **селективная ангиография** с последующей эмбо-

лизацией бронхиальных артерий [94]. Данная процедура проводится только во время кровотечения или не позже, чем через 6—12 ч после остановки кровотечения [108]. Успешная остановка кровотечения при эмболизации может достигать 77—95% [56,98,110], поэтому в некоторых центрах при легочном кровотечении данный метод рассматривается как начальный метод диагностики и лечения [47]. Бронхоскопия обычно обладает большей диагностической ценностью для выявления источника кровотечения, чем ангиография (55%) [88]. Однако при МВ, когда на фоне хронического воспалительного процесса в легких происходит дилатация легочных артерий, диагностическая чувствительность ангиографии довольно высока. Показаниями к ангиографии и эмболизации являются 1) эпизод кровотечения объемом более 300 мл с сопутствующим ежедневным кровохарканьем; 2) три и более эпизода кровотечения объемом более 100 мл в течение недели с сопутствующим ежедневным кровохарканьем; 3) хроническое нарастающее кровохарканье, нарушающее обычный жизненный режим; 4) кровохарканье, препятствующее проведению постурального дренажа и домашней терапии [22].

В качестве материалов для эмболизации применяют *Gelfoam* (желатиновую губку), *Ivalon* (поливинилалкоголь) [99,100]. С данной процедурой могут быть связаны серьезные осложнения, такие как повреждение спинного мозга, инфаркты легких, расслоение артерий, поэтому эмболизация должна проводиться в крупных центрах, где интервенционные радиологи имеют достаточный опыт. Реканализация сосуда и рецидив кровотечения могут осложнять до 20—55% всех ангиографических вмешательств [56,70]. В исследовании *Brinson и соавт.* эффективность одной процедуры эмболизации у больных МВ составила 75%, двух вмешательств — 89%, трех вмешательств — 93%, а рецидив кровотечений составил 46% со средним временем повторного кровотечения 12 мес [12].

Ателектаз

Довольно частым осложнением МВ является сегментарный ателектаз, реже встречаются коллапс доли легкого или даже всего легкого. Основной причиной развития ателектазов является обтурация крупных бронхов слизистыми пробками, часто такие пробки имеют вид плотных слепков бронхов (подобный синдром может обозначаться как фибринозный, “пластический”, псевдомембранозный бронхит) [51]. Причиной образования слизистых пробок может также быть сопутствующий аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) [47]. Ателектаз доли легкого является серьезной проблемой, так как существенно ухудшает газовый состав артериальной крови и клиническое состояние пациента.

Основной терапией является активная физиотерапия, антибиотикотерапия. Некоторые авторы также рекомендуют назначать глюкокортикостероиды (что оправдано при АБЛА), СРАР-терапию и дыхание с перемежающимся положительным давлением [47]. Если консервативная терапия не приносит эффекта, то проводится фибробронхоскопия. Во время фибробронхоскопии

проводят отсасывание секрета, удаление слизистых пробок, при обильном вязком секрете необходимо промывание теплым физиологическим раствором (ограниченный лаваж) или 10% раствором N-ацетилцистеина [29]. Эффективность бронхоскопических процедур при ателектазе достигает 85% [106].

В некоторых случаях из-за низкого комплаенса и высокого критического давления открытия спавшихся альвеол проведение отсасывания и лаважа не приводит к расправлению ателектаза. При длительном существовании ателектаза опасность развития инфекционных осложнений значительно возрастает, поэтому всегда необходимо стремиться к полному расправлению спавшегося участка легкого. В качестве методов терапии рефрактерного ателектаза было предложено несколько методов, также осуществляемых при проведении бронхоскопии. Одним из таких методов является интрабронхиальная вентиляция с положительным давлением около 20 см вод.ст. после предварительной окклюзии бронха пораженного региона [44]. Однако, несмотря на достаточную эффективность, метод довольно сложный и дорогостоящий. Другим, более простым методом, направленным на преодоление критического давления открытия, является метод селективной интрабронхиальной инсuffляции воздуха [96,101]. В основе метода лежит последовательная окклюзия каждого сегментарного бронха спавшегося легкого или доли с последующим, контролируемым по манометру, вдуванием воздуха через канал бронхоскопа под давлением около 30 см вод.ст. Полная реэкспансия рефрактерных ателектазов наблюдается почти в 85%, в некоторых случаях могут потребоваться повторные процедуры (при этом давление инсuffляции повышают еще на 10 см вод.ст.), метод безопасен, побочные эффекты практически отсутствуют [43].

Как правило, практически сразу после расправления ателектаза происходит значительное улучшение газового состава артериальной крови и уменьшение альвеоло-артериального градиента по O_2 [101]. После разрешения ателектаза активная физиотерапия должна быть продолжена, так как бронхоскопия не устраняет причины, приведшей к развитию ателектаза.

Острая дыхательная недостаточность

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) является одной из основных причин смерти больных МВ [47]. Как правило, ОДН возникает на фоне уже существующей хронической дыхательной недостаточности (ХДН), при развитии выраженных морфофункциональных изменений легких — снижении ОФВ₁ менее 0,8—1 л. Эту форму дыхательной недостаточности часто обозначают как острую декомпенсацию ХДН (*acute decompensation of chronic respiratory failure*) [6], или острую дыхательную недостаточность на фоне хронической (*acute-on-chronic respiratory failure*) [76]. Наиболее частыми преципитирующими факторами развития ОДН являются бактериальные и вирусные инфекции трахеобронхиального дерева, реже — пневмония, ателектаз, пневмоторакс, аритмии, электролитные нарушения, ятрогенные причины (неконтролируемая

кислородотерапия, назначение седативных препаратов, хирургические вмешательства). Основными патофизиологическими механизмами при ОДН являются выраженные нарушения клиренса бронхиального секрета, повышение резистентности дыхательных путей, вентиляционно-перфузионный дисбаланс, нарушение центрального инспираторного драйва, динамическая гиперинфляция с созданием “внутреннего” положительного давления в конце выдоха (ауто-ПДКВ), слабость и/или утомление дыхательной мускулатуры, легочная гипертензия, нарушение транспорта кислорода. Все эти нарушения могут присутствовать в разнообразных сочетаниях и степенях выраженности.

Клинические проявления при ОДН в немалой степени зависят от преципитирующего фактора (бронхиальная инфекция, пневмония, пневмоторакс), хотя в общем симптомы часто сходные и отражают присутствие гипоксемии (центральный цианоз, тахикардия, нарушение сознания), гиперкапнии (потливость, хлопающий тремор рук, бессонница, утренние головные боли, спутанность сознания вплоть до комы), дисфункции дыхательной мускулатуры (диспноэ, тахипноэ, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры — напряжение *mm. scaleni*, альтернирующий ритм дыхания и абдоминальный парадокс — инспираторное втяжение верхнего отдела брюшной стенки), легочного сердца (набухание шейных вен, периферические отеки, гепатомегалия). Очень чувствительным и доступным клиническим признаком, отражающим тяжесть дыхательной недостаточности у больных МВ, является частота спонтанного дыхания больного, которая имеет высокую корреляционную связь с уровнем обструкции дыхательных путей, гиперинфляцией легких, артериальной оксигенацией и торакоабдоминальной дискоординацией [15]. Более точной о тяжести ОДН является информация, получаемая при исследовании газового состава артериальной крови: парциальное напряжение кислорода (p_aO_2) обычно меньше 55 мм рт.ст., парциальное напряжение углекислого газа (p_aCO_2) более 45—50 мм рт.ст. Ценным показателем, отражающим скорость развития дыхательной недостаточности, является рН артериальной крови, при ОДН, как правило, рН меньше 7,35.

Основными подходами к терапии ОДН при МВ является устранение причины обострения (антибиотикотерапия, разрешение пневмоторакса, ателектаза, терапия нарушений ритма и др.), мукоактивная терапия, мобилизация и удаление бронхиального секрета, бронхорасширяющая терапия, коррекция нарушений газообмена, респираторная поддержка.

Антибиотикотерапия

Всем пациентам с обострением МВ внутривенно назначаются антибиотики в течение 14—21 дня. Как правило, назначается комбинация антибактериальных препаратов, состоящая из аминогликозидного и β -лактамного антибиотиков, активных против *P.aeruginosa*. Комбинация препаратов необходима для снижения скорости развития резистентности возбудителей к антибиотикам [80]. Обычно используемые препараты

Т а б л и ц а

Антибиотики, используемые при обострениях бронхо-легочных инфекций у больных муковисцидозом [113]

Микроорганизм	Антибактериальный препарат	Доза (мг/кг/сут)	Кратность введения
<i>Staphylococcus aureus</i>	Перорально		
	Диклоксациллин	25—50	4
	Цефалексин	50	4
	Клиндамицин	20	3—4
<i>Haemophilus influenzae</i>	Амоксициллин-клавуланат	40	3
	Амоксициллин	50—100	3
	Триметоприм-сульфаметоксазол	20	2—4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин	15—30	2—3
<i>S. aureus</i>	Внутривенно		
	Диклоксациллин	25—30	4
	Цефалексин	100	4
	Клиндамицин	20	4
	Ванкомицин	40	4
	Тобрамицин	8—20	1—3
	Амикацин	15—30	2—3
	Нетилмицин	6—12	2—3
	Карбенициллин	400	4
	Тикарциллин	400	4
<i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин	300	4
	Тикарциллин-клавуланат	400	4
	Имипенем-циластатин	45—90	3—4
	Цефтазидим	150	3
	Азтреонам	150	4
<i>Burkholderia cepacia</i>	Ингаляционно		
	Хлорамфеникол	50—100	4
	Триметоприм-сульфаметоксазол	20	4

и адекватные дозы представлены в таблице. Выбор антибиотиков для больных МВ основывается на данных бактериологического исследования мокроты и изучения чувствительности микроорганизмов к препаратам. Хотя мокрота из-за орофарингеальной контаминации не всегда точно отражает микробный пейзаж нижних дыхательных путей, специфичность исследования мокроты для выявления *P. aeruginosa* достаточна высока [80]. При отсутствии эффекта от начальной эмпирической антибиотикотерапии и отрицательных результатах посева мокроты для идентификации возбудителя может потребоваться проведение бронхоскопии с забором секрета из нижних дыхательных путей. Ответ на терапию антибиотиками расценивается как положительный, если отмечается нарастание показателей функции внешнего дыхания (ФВД), снижение плотности возбудителей в мокроте, улучшение общего состояния больного [82].

Как дополнение к внутривенной антибиотикотерапии при обострении бронхолегочного процесса при

МВ возможно назначение ингаляционных антибактериальных препаратов. В ряде исследований продемонстрировано, что сочетание ингаляционного и внутривенного путей введения антибиотиков позволяет чаще добиться эрадикации *P. aeruginosa* из мокроты, однако данный эффект довольно непродолжителен (1—2 мес) [89,100].

Особую тревогу вызывает колонизация и инфекция дыхательных путей *Burkholderia cepacia*. Во многих странах в течение последнего 10-летия отмечен стремительный рост инфицирования больных МВ этим патогеном [39]. Данный микроорганизм резистентен практически ко всем известным на сегодняшний день антибиотикам, известны случаи фульминантного течения пневмоний у больных МВ, вызванных *B. cepacia*, приводящего к летальному исходу. Кроме того, инфицирование *B. cepacia* существенно ухудшает выживаемость пациентов МВ [17]. Наибольшую активность к *B. cepacia in vitro* имеют триметоприм, хлорамфеникол, пипероциллин, ципрофлоксацин. Недавно также показана возможность использования меропенема при инфекции *B. cepacia* [17].

Мукоактивная терапия, мобилизация и удаление секрета

При обострении МВ наблюдается повышение гнотности мокроты, ухудшение ее вязкоэластических свойств, нарушение клиренса и отделения секрета, что приводит к повышению обструкции дыхательных путей. Терапия, направленная на мобилизацию и удаление секрета, обычно состоит из мукоактивных препаратов и физиотерапевтических процедур. Задачей мукоактивной терапии являются улучшение реологических свойств мокроты, снижение ее вязкости и повышение ее клиренса. К основным мукоактивным препаратам, применяющимся при МВ, относятся N-ацетилцистеин, амброксол, ДНКаза, гипертонические растворы.

N-ацетилцистеин (флимуцил, АЦЦ, мукосолвин) разрушает 3-мерную организованную сеть мокроты за счет деполимеризации дисульфидных связей, кроме того, препарат дает антиоксидантный [50] и противовоспалительный эффект [81]. Препарат наиболее эффективен при ингаляционном введении, обычно его назначают по 300—400 мг 2—3 раза в сутки. Однако необходимо помнить, что при аэрозольном назначении N-ацетилцистеина возможно развитие бронхоспазма, кроме того, препарат может оказывать прямое провоспалительное действие на слизистую бронхов, так как раствор имеет очень низкий pH — около 2,2 [86]. **Амброксол** (ласальван) относится к мукорегуляторам, основными механизмами его действия являются нормализация соотношения кислых и нейтральных сиало-муцинов в мокроте, стимуляция продукции сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа, усиление мукоцилиарного транспорта. Препарат также более эффективен при ингаляционном пути введения, средняя доза около 30 мг 3 раза в сутки. Возможно комбинированное назначение N-ацетилцистеина и амброксола, при этом один из препаратов вводится ингаляционно, а другой — перорально.

Одним из самых перспективных на сегодняшний день муколитических препаратов является рекомбинантная дезоксирибонуклеаза — **ДНКаза** (пульмозим). Действие препарата основано на деполимеризации ДНК — продукта дезинтеграции нейтрофилов мокроты, играющего важную роль в формировании 3-мерной “сети” муцинового геля [3]. К настоящему времени проведены три фазы клинических испытаний препарата, показавших его безопасность, способность улучшать показатели ФВД, диспноэ, качество жизни, а также уменьшать число инфекционных обострений заболевания, число дней внутривенной антибиотикотерапии и госпитализации [49]. Однако все исследования проводились у стабильных больных МВ, на сегодняшний день известно всего одно наблюдение использования ДНКазы при обострении МВ [110], где была показана хорошая переносимость препарата, вопрос о его эффективности при обострении МВ остается открытым. Обычно препарат назначается в дозе 2,5 мг 1—2 раза в день в виде ингаляции через небулайзер, возможно при обострении заболевания может потребоваться большая доза, хорошая переносимость препарата наблюдается при увеличении дозы до 20 мг [49].

Еще одним “немуколитическим” подходом к улучшению реологии мокроты является ингаляционное применение **гипертонических растворов** — солевых и декстранов [53]. Эффект препаратов основан на стимуляции секреции воды в дыхательных путях, повышении гидратации мокроты и уменьшении молекулярных связей между макромолекулами слизи. Доказано повышение экспекторации мокроты при применении 6% солевого раствора при МВ, однако, несмотря на дешевизну и доступность данного препарата, существуют опасения, что гипертонический солевой раствор может инактивировать один из гуморальных факторов защиты — β -дефензины [86].

Назначение мукоактивных препаратов недостаточно для улучшения клиренса мокроты. Пациенты, имеющие ОФВ₁ менее 25%, как правило, не способны адекватно экспекторировать мокроту, даже если при помощи медикаментозной терапии достигнуто улучшение ее вязкостно-эластических свойств. Поэтому необходимо применять **физиотерапевтические методы**, направленные на мобилизацию и удаление мокроты. Показана эффективность физиотерапевтических методов при обострении легочного процесса у больных МВ [65]. Традиционным методом физиотерапии является постуральный дренаж с перкуссией и вибрацией грудной клетки. Процедура проводится не менее 2—3 раз в сутки. Однако метод довольно трудоемкий, дорогой, требует много времени и, кроме того, может провоцировать бронхоспазм и ухудшение респираторных функций (транзиторная гипоксемия, снижение ОФВ₁, повышение функциональной остаточной емкости — ФОЕ), что особенно неблагоприятно для больного с дыхательной недостаточностью [77]. Альтернативой традиционному постуральному дренажу является недавно предложенный метод высокочастотных компрессий (осцилляций) грудной клетки. Высокочастотные колебания создаются в надувном “жилете”, соединенном

с системой, осуществляющей пульсирующую подачу воздуха с частотой 5—22 Hz (*AlRapy Vest*®) [106]. Данная процедура у больных с обострением МВ оказалась не менее эффективной, чем постуральный дренаж, но является более простым и удобным методом [5] и, возможно, наиболее эффективным пособием по улучшению клиренса секрета у больных с выраженными нарушениями респираторных функций [86].

Сохраняют свое значение методы **кашлевой техники**. Обычно используется форсированная экспираторная техника (*huff coughing*) — 1—2 форсированных выдоха от исходно низких легочных объемов с последующей релаксацией и контролируемым дыханием. Такой маневр исключает динамический коллапс дыхательных путей, бронхоконстрикцию и утомление больного [77]. При ОДН из-за выраженной одышки и слабости больные, как правило, не в состоянии использовать индивидуальные методы физиотерапии: флаттер, РЕР-маску (РЕР- *positive expiratory pressure* — положительное давление в фазу выдоха). В этой ситуации возможно проведение терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях (*continuous positive airway pressure* — СРАР), которая сохраняет все положительные эффекты РЕР-маски и предлагает дополнительные преимущества.

Бронходилататоры

При обострении МВ наблюдается нарастание обструкции дыхательных путей, повышение резистивной нагрузки на аппарат дыхания и работы дыхания, тяжести диспноэ. И хотя бронходилататоры рассматриваются как обычный вид терапии обострения бронхолегочного процесса при МВ взрослых до сих пор не существует общепринятых рекомендаций по выбору препаратов, пути введения, адекватной дозы, рациональной комбинации препаратов [24].

Наиболее часто используемыми бронходилататорами при МВ являются β_2 -агонисты и антихолинэргики. Показана примерно одинаковая эффективность препаратов этих классов при МВ, причем ответ на симпатомиметики более выражен у больных с сопутствующей гиперреактивностью дыхательных путей, а на антихолинэргики — у пациентов с отрицательными результатами бронхопровокационных проб и повышенным вагусным тонусом [103]. При обострении бронхолегочного процесса, а тем более при ОДН исследования по оценке гиперреактивности и вагусного тонуса невозможны, поэтому терапия подбирается эмпирически.

Преимуществами **β_2 -агонистов** являются быстрое начало действия, наличие стимулирующего эффекта на мукоцилиарный транспорт [111]. Среди препаратов β_2 -агонистов при МВ наиболее хорошо изучены салбутамол (вентолин) и тербуталин (бриканил). Препараты назначаются внутривенно и ингаляционно. Предпочтительной ингаляционной техникой является использование небулайзера: не требуется выполнения форсированных инспираторных маневров, обеспечивается хорошая координация вдоха больного с высвобождением препарата, достигается более высокая депозиция лекарственного вещества в дыхательных пу-

тях [71]. Кроме того, более длительная ингаляция при использовании небулайзера (около 10—12 мин) гарантирует большую эффективность препарата, так как успешнее преодолевается барьер, создаваемый мокротой между лекарственным веществом и рецепторами [24]. Однократная доза сальбутамола для небулизации 2,5—5 мг, тербуталина 5—10 мг, кратность ингаляций 4—6 раз в сутки, ингаляции проводятся до проведения физиотерапевтических процедур. В одном из исследований показано, что при обострении МВ внутривенное назначение β_2 -агонистов может быть более предпочтительно, чем ингаляции: при сравнении двух способов назначения тербуталина более быстрое улучшение функциональных показателей ФВД было отмечено при внутривенном введении препарата [36]. Данный феномен может быть объяснен тем, что ретенция секрета затрудняет доступ ингалируемого препарата в дыхательные пути, в то время как этот фактор не влияет на распределение парентеральной формы. Средние дозы внутривенных сальбутамола и тербуталина: по 0,5 мг каждые 4—6 ч. Внутривенная терапия может использоваться как начальная терапия при обострении МВ, затем по мере эвакуации вязкого бронхиального секрета должна быть использована агрессивная ингаляционная терапия [26].

Единственным доступным **антихолинергическим** препаратом для небулизации на сегодняшний день остается ипратропиум бромид (атровент). Достоинствами препарата являются безопасность, минимальное число побочных эффектов, продолжительное действие, уменьшение продукции бронхиального секрета без изменения его вязкостных свойств. Эффективность антихолинергических препаратов может возрастать по мере увеличения возраста больного [26]. Обычная ингаляционная доза при назначении препарата через небулайзер 250—500 мг каждые 6—8 часов.

Данные о преимуществах **комбинации β_2 -агонистов и антихолинергиков** при обострении МВ на сегодняшний день довольно противоречивы. В одной из работ получены результаты о большей эффективности комбинации 250 мг ипратропиума и 5 мг тербуталина, чем каждый из препаратов в отдельности. Также только при комбинированной терапии было достигнуто снижение функциональной остаточной емкости и остаточного объема [87].

При обострении МВ по-прежнему сохраняет свое значение **теофиллин**. Кроме бронхорасширяющего действия, препарат оказывает положительное влияние на мукоцилиарный клиренс [21]; уменьшает проявления утомления дыхательной мускулатуры [104], снижает сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения [59], обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [69]. У больных МВ теофиллин способен значительно повысить сатурацию артериальной крови во время сна, однако может нарушить архитектуру сна [7]. При использовании теофиллина необходимо помнить о том, что препарат имеет очень узкий терапевтический интервал, т.е. токсические эффекты (дисфункции ЖКТ, центральной нервной системы, судороги, аритмии) ассоциированы

с концентрацией препарата, ненамного превышающей терапевтические концентрации. У больных МВ печеночный клиренс теофиллина значительно увеличен [52], поэтому может потребоваться большие дозы и кратность введения препарата. Некоторые препараты, например, ципрофлоксацин, циметидин, верапамил, способны снизить клиренс теофиллина. Эффективной считается доза теофиллина, при которой его сывороточная концентрация находится в пределах 10—15 мкг/мл. В целом теофиллин чаще применяется в ситуациях, когда пациенты имеют неадекватный ответ на другие виды бронходилататорной терапии [80].

Глюкокортикостероиды (ГКС) назначаются больным с МВ с при наличии бронхиальной гиперреактивности, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, деструктивных воспалительных процессах и быстро прогрессирующем снижении ОФВ₁ [24,28]. Значение ГКС при обострении МВ пока не определено. ГКС оказывают выраженный эффект на воспалительный процесс в дыхательных путях, уменьшают продукцию бронхиального секрета, потенцируют действие β_2 -агонистов [62]. Сдержанное отношение к ГКС объясняется возможностью развития побочных эффектов (задержка жидкости и натрия, желудочные кровотечения, гипокалиемия, острая стероидная миопатия). Однако ввиду кратковременного применения стероидов данные побочные явления регистрируются нечасто. При обострении МВ ГКС чаще всего назначаются внутривенно, используются стандартные дозы: 0,5—0,75 мг метилпреднизолона или 1,5—2,5 мг гидрокортизона каждые 6—8 ч. Некоторые авторы предлагают при обострении МВ назначение ГКС при помощи небулайзера, используется будесонид (пульмикорт) по 1 г два раза в сутки [24].

Кислородотерапия

Кислородотерапия является важнейшим методом терапии ОДН, так как гипоксемия оказывает повреждающее действие на центральную нервную систему, провоцирует развитие опасных аритмий и является потенциально жизнеугрожающим состоянием [4]. Основными механизмами развития гипоксемии при МВ, как и при других обструктивных заболеваниях легких, является нарушение вентилиционно-перфузионных соотношений и в меньшей степени гиповентиляция [60], поэтому гипоксемия обычно довольно легко корригируется кислородотерапией с небольшими потоками (1—3 л/мин). Кислородотерапия, кроме нормализации кислородного транспорта, замедляет частоту дыхания, уменьшает диспноэ [107]. У больных МВ показан положительный эффект терапии кислородом на толерантность к физическим нагрузкам [57].

Для низкотоковой кислородотерапии чаще всего используются носовые канюли и маска Вентури. Носовые канюли являются наиболее удобным для пациента и недорогим средством доставки кислорода. Канюли позволяют создавать кислородно-воздушную смесь с содержанием кислорода (FiO₂) до 24—40% при потоке 1—5 л/мин. Носовые канюли имеют преимущество при развитии альвеолярной гиповентиляции, так как

при уменьшении дыхательного объема и минутной вентиляции происходит повышение FiO_2 , что препятствует развитию гипоксемии. Достоинствами маски Вентури является способность обеспечения довольно точных значений FiO_2 , не зависящих от минутной вентиляции и инспираторного потока. "Фиксация" FiO_2 позволяет добиться относительной безопасности кислородотерапии при ограниченных возможностях мониторингирования параметров рН и p_aCO_2 . Недостатками маски является плохое увлажнение кислородно-воздушной смеси и ее "обременительность" [92].

Задачами кислородотерапии является достижение значений $\text{p}_a\text{O}_2 > 60$ мм рт.ст., $\text{SaO}_2 > 90\%$, содержания кислорода в артериальной крови (CaO_2) > 18 vol%. При ОДН на фоне МВ практически всегда присутствует гиперкапния, при проведении оксигенотерапии возникает опасность дальнейшего усугубления гиперкапнии и респираторного ацидоза, что может привести к нарушению сознания, вплоть до комы. Поэтому не следует стремиться к "нормализации" p_aO_2 , считается оптимальным поддержание p_aO_2 в пределах 60—65 мм рт.ст., а SaO_2 — 90—92%. Благодаря синусовидной форме кривой диссоциации оксигемоглобина, повышение p_aO_2 более 60 мм рт.ст. приводит лишь к незначительному увеличению SaO_2 и CaO_2 (1—2 vol%). Оценка газового состава артериальной крови требуется при начальном подборе режима кислородотерапии и по мере изменения состояния пациента. Достаточно ценным, удобным и неинвазивным методом контроля кислородотерапии является пульсоксиметрия.

В тех случаях, когда для коррекции гипоксемии требуется значительное повышение потока O_2 , следует искать дополнительный патологический процесс (пневмонию, аспирацию, острый ателектаз доли легкого, баротравму). При необходимости создания FiO_2 более 40% обычно используют маски с расходным мешком (маски с возвратным дыханием). При плотной подгонке маски к лицу FiO_2 может достигать 90%, однако плотное крепление малокомфортно и плохо переносится пациентами [92].

Как всякое лекарство назначение кислорода требует четкого соблюдения правильного дозирования, так как кислород небезопасен и может привести к развитию большого числа побочных эффектов (нарушение мукоцилиарного клиренса, образование абсорбционных ателектазов, снижение сердечного выброса, системная вазоконстрикция). Считается, что длительность кислородотерапии при FiO_2 более 60% не должна превышать 48 ч [16].

При рефрактерной гипоксемии ($\text{p}_a\text{O}_2 < 60$ мм рт.ст. при $\text{FiO}_2 > 60\%$) или, если коррекция гипоксемии не может быть достигнута без нарастания гиперкапнии (более 10 мм рт.ст.) и респираторного ацидоза (более 0,1), рассматривается вопрос о респираторной поддержке (вентиляция легких).

CPAP-терапия

Терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях (*continuous positive airway pressure* — CPAP) проводится при помощи герметичной

носовой маски (реже лицевой маски) и генератора воздушного потока, в качестве которого выступает респиратор. Несмотря на внешнее сходство с вентиляцией легких, многие авторы не относят режим CPAP к режимам вентиляции, так как CPAP не отвечает определению вентиляции: полное замещение или усиление неэффективной вентиляции больного [11]. В основе метода CPAP лежит создание положительного давления в фазы вдоха и выдоха у спонтанно дышащего больного. CPAP по своему значению тождествен положительному давлению в фазу выдоха (*positive expiratory pressure* — PEP) или положительному давлению в конце выдоха (*positive end-expiratory pressure* — PEEP). Отличием CPAP и PEEP является создание давления на вдохе и выдохе при CPAP и только на выдохе при PEEP.

CPAP находит применение в качестве самостоятельного метода у больных с синдромом ночного апноэ сна, рестриктивными заболеваниями грудной клетки, отеком легких, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [38]. Гораздо раньше CPAP-терапия получила свое признание у больных с рестриктивными заболеваниями грудной клетки и легких, доказанными эффектами CPAP является предотвращение и расправление ателектазов, повышение легочных объемов, уменьшение вентиляционно-перфузионных дисбалансов и внутрилегочного шунтового кровотока, повышение оксигенации, комплаенса легких, перераспределение жидкости в ткани легких [73].

При обструктивных заболеваниях легких CPAP начали применять сравнительно недавно. Положительные физиологические эффекты CPAP здесь существенно различаются по сравнению с рестриктивными заболеваниями, основное значение имеют эффекты CPAP на работу дыхания, преждевременное экспираторное закрытие дыхательных путей (ЭЗДП) и на клиренс мокроты.

При выраженной обструкции дыхательных путей время выдоха становится недостаточным для полной эвакуации дыхательного объема, происходит "накопление" дополнительного объема над ФОЕ, и создание "внутреннего" конечно-экспираторного положительного давления — аутоПДКВ, неблагоприятными последствиями которого могут быть баротравма, снижение сердечного выброса [9]. Кроме того, присутствие аутоПДКВ повышает работу дыхания, так как для создания потока в дыхательных путях и инициации вдоха пациент должен преодолеть "пороговый" уровень давления, равный ауто-ПДКВ [86]. В ряде работ было показано, что CPAP, примерно равный измеренному уровню ауто-ПДКВ, помогает устранить этот градиент давления и значительно уменьшить работу дыхания и диспноэ [74].

Важным механизмом данного метода, имеющим особое значение при МВ, является способность CPAP (PEP) усиливать клиренс секрета. Повышение мобилизации секрета из периферических дыхательных путей объясняется повышением коллатеральной вентиляции между вентилируемыми и ателектазированными альвеолами, созданием давления за областью обструкции

и его “выталкиванием” секрета в более центральные дыхательные пути (*a kick from behind*) [33]. И наконец, еще один физиологический эффект СРАР — предотвращение преждевременного ЭЗДП, так как этот фактор играет существенную роль в механизме развития диспное, а и также затрудняет удаление бронхиального секрета [66].

Положительное действие СРАР доказано у больных МВ во время сна: значительно повышалась средняя сатурация в ночное время и снижался индекс расстройств сна, особенно в фазу быстрого сна [83]. СРАР-терапия у больных МВ оказывает также благоприятное действие при физической нагрузке: происходит снижение работы дыхания, уменьшение диспное, потребления кислорода, трансдиафрагмального давления, повышение физической работоспособности, причем преимущества СРАР-терапии увеличиваются по мере тяжести заболевания [45].

Как правило, величина СРАР для больных с МВ устанавливается в пределах 4—8 см вод.ст. Одновременно, через порт маски подается поток кислорода, необходимый для поддержания SaO_2 в пределах 90—92%. Длительность СРАР-терапии может значительно варьировать в зависимости от тяжести больного: от 4 до 20 ч в сутки.

Респираторная поддержка

Общепринятыми показаниями к вентиляции легких являются тяжелые нарушения газообмена (респираторный ацидоз, рефрактерная гипоксемия), остановка или угроза остановки дыхания, чрезмерное увеличение работы дыхания, утомление дыхательной мускулатуры, нарушение сознания [91].

Однако решение о проведении респираторной поддержки у больных с МВ должно учитывать также причину ОДН и общее состояние системы дыхания больного. Так как ОДН чаще всего развивается на фоне терминальных стадий заболевания и непосредственной причиной смерти больных МВ является прогрессирующая дыхательная недостаточность с развитием легочного сердца или без него, то проведение вентиляции легких может всего лишь растянуть во времени процесс “умирания” больного [47]. С другой стороны, если состояние больного до развития ОДН не расценивалось как терминальное и причина ОДН потенциально разрешима (инфекция, травма, хирургическая операция и др.) или есть надежда на более радикальное лечение легочного процесса — трансплантацию легких, то респираторная поддержка является оправданным и жизнеспасующим мероприятием.

Вентиляция легких не является методом лечения, а позволяет только выиграть время, во время которого будет достигнуто разрешение причины ОДН [98]. Традиционно вентиляция легких проводится через искусственные дыхательные пути — интубационную или трахеостомическую трубку. Такой “инвазивный” подход связан с угрозой развития таких осложнений, как нозокомиальные инфекции (пневмонии, синуситы, сепсис), механические повреждения гортани и трахеи (изъязвления, отек, кровотечения), баротравмы (пнев-

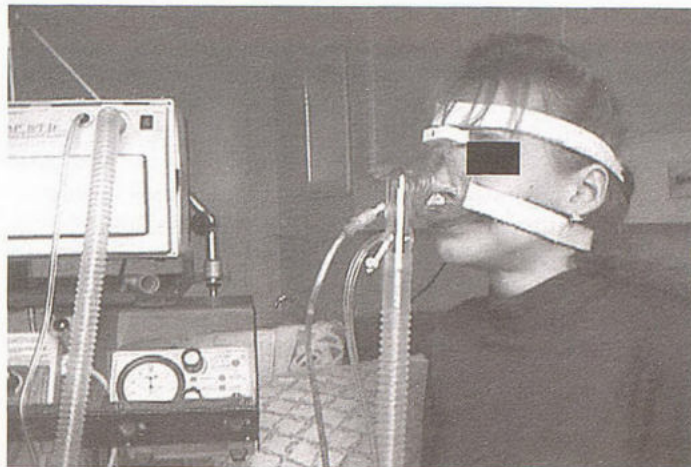


Рис. 4.

моторакс, пневмомедиастинум, межплевральная эмфизема). Другой сложной проблемой традиционной вентиляции после стабилизации состояния больного МВ является “отлучение от респиратора”. Поэтому вентиляция легких при МВ в настоящее время считается малоперспективным мероприятием.

Самым большим на сегодняшний день наблюдением по применению “инвазивной” вентиляции легких является наблюдение *Davis* и *di Sant’Agnese*, опубликованное в 1978 г. [27]. Результаты респираторной поддержки оказались крайне неутешительными: во время вентиляции умерло 69% больных (продолжительность вентиляции легких составляла от 1 до 345 дней), годовая выживаемость после вентиляции легких составила 7% (3 пациента из 46, возрастной состав больных варьировал от 1 мес до 31 года). Все три пациента, выжившие в течение 1-го года после вентиляции, имели незначительные функциональные нарушения бронхолегочной системы, причиной ОДН в одном случае была вирусная пневмония на фоне мононуклеоза, во втором — гипогликемическое состояние с развитием апноэ и судорог и в третьем — трахеобронхиальная бактериальная инфекция.

Принципы осуществления респираторной поддержки у больных МВ очень близки к таковым при ХОБЛ. Подбор режимов вентиляции должен учитывать феномен воздушной ловушки — ауто-ПДКВ и его влияние на механику дыхания и гемодинамику. У пациентов с обструктивными заболеваниями легких наилучшее состояние газообмена достигается при высоких скоростях инспираторного потока — около 100 л/мин, что, возможно, является результатом удлинения времени экспирации и более полного опорожнения альвеол из регионов “воздушных ловушек” [20]. Если же скорость инспираторного потока во время вентиляции не соответствует вентиляционным запросам больного, то результатом может стать повышение усилия, направленного на преодоление респираторного импеданса и, в конечном итоге, повышение работы дыхания [58]. При вентиляции обструктивных заболеваний легких общими рекомендациями для улучшения газообмена и предотвращения развития динамической гиперин-

фляции является использование высоких скоростей инспираторного потока, продолжительного экспираторного времени, уменьшения дыхательного объема (при постоянной минутной вентиляции), небольшого уровня "внешнего" ПДКВ [67].

Отношение к респираторной поддержке при МВ существенно изменилось с развитием нового направления респираторной медицины — неинвазивной вентиляции легких (НВЛ), т.е. проведения респираторного пособия без интубации трахеи и трахеотомии, взаимосвязь пациент-респиратор осуществляется при помощи плотноподгоняемых носовых и лицевых масок (рис.4) [34]. Масочная вентиляция позволяет снизить до минимума число инфекционных и "механических" осложнений, не требует применения седативных и деполаризующих препаратов, не выключаются естественные защитные механизмы верхних дыхательных путей [46]. Масочная вентиляция более комфортная процедура, чем обычная вентиляция, — позволяет больному разговаривать, принимать пищу, проводить сеансы физиотерапии, откашливать мокроту. Еще одним важным достоинством НВЛ является возможность ее быстрого прекращения, а также немедленного возобновления, если есть необходимость [13]. Основными механизмами действия являются практически те же эффекты, которые достигаются при традиционной вентиляции: повышение альвеолярной вентиляции, нормализация газообмена, парциальная разгрузка дыхательной мускулатуры, оптимизация дыхательного паттерна, уменьшение диспноэ [14].

К возможным осложнениям НВЛ относятся: аэрофагия, аспирация желудочного содержимого (редко), раздражение слизистой носа, глаз, аррозия мостика носа, носовые кровотечения. Обычно эти осложнения не требуют прекращения вентиляции [61].

Одно из первых сообщений о применении НВЛ у больных с ОДН при МВ было сделано *Hodson и соавт.* [48]. НВЛ проводили у 6 больных 17—36 лет (ОФВ₁ 0,35—0,8 л; р_аO₂ 29—67 мм рт.ст.; р_аCO₂ 63—112 мм рт.ст.) при помощи носовых масок, использовали режим, контролируемый по объему (*volume-cycled assisted/controlled mode*). Результаты терапии оказались очень обнадеживающими — выжили 4 из 6 больных, которым впоследствии была произведена трансплантация легких. Поэтому процедура НВЛ у больных с МВ получила название "мостик к трансплантации" (*bridge to transplantation*).

После разрешения ОДН НВЛ может применяться для терапии сохраняющейся стабильной, но тяжелой хронической дыхательной недостаточности. В исследовании *Piper и соавт.* [75] вентиляцию при помощи носовой маски проводили на протяжении 18 мес у 4 больных в ночное время в домашних условиях. Физиологическими эффектами ночной НВЛ явились уменьшение гиперкапнии, повышение силы дыхательной мускулатуры и продолжительности и качества сна.

Самым большим на сегодняшний день наблюдением по длительной неинвазивной вентиляции больных МВ является сообщение *Madden и соавт.* [55]. НВЛ проводили у 65 взрослых больных МВ 15—42 лет,

максимальная длительность вентиляции составила 600 дней. Наилучшие результаты отмечены в группе больных, находящихся на листе ожидания трансплантации: пересадка легких была проведена 15 из 49 пациентов; в то время как выживаемость остальных больных, проходящих обследование по поводу целесообразности проведения пересадки легких или неподходящих для трансплантации, составила всего 2 пациента из 16. Авторы сделали заключение, что масочная НВЛ наиболее целесообразна при ОДН у больных, ожидающих пересадки легких.

Во всех приведенных выше исследованиях использовались режимы вентиляции, контролируемые по объему. В нескольких наблюдениях у больных МВ была использована НВЛ с режимами контролируемыми по давлению [40,42,68]. Во всех случаях НВЛ проводили в режиме с двумя уровнями положительного давления (поддержки давлением (*pressure support* — PS) + PEEP). Достигнуто значительное снижение дней госпитализации, снижение частоты дыхания и сердечных сокращений, уровня р_аCO₂, повышение р_аO₂, физической активности и качества сна. В исследовании *Caronia* и представлены результаты использования НВЛ в режиме PS+PEEP (14—18 / 4—8 см вод.ст.) у 9 больных МВ в фазу ОДН [19]. У всех больных достигнуто значительное улучшение респираторного статуса: потребность в O₂ снижена от 4,6±1,1 до 2,3±1,5 л/мин ($p<0,05$), тахипноэ уменьшилось от 34±4 до 28±5 дыханий в минуту ($p<0,05$), SaO₂ увеличилась от 80±15 до 91±5% ($p<0,05$). НВЛ была продолжена всем больным после выписки из стационара в течение 2—43 мес, преимущественно в ночное время, из них 6 больным была произведена успешная трансплантация легких. Физиологические исследования подтвердили благоприятные эффекты НВЛ в режиме с двумя уровнями давления у больных МВ: показана способность НВЛ улучшать газообмен и уменьшать работу дыхания [42].

Режимы *volume-cycled assisted/controlled* и *pressure support*, используемые при НВЛ, считаются одинаково эффективными при ОДН, хотя существуют некоторые физиологические различия. Режимы, контролируемые по давлению, в том числе и *pressure support*, позволяют лучше компенсировать "утечку" дыхательного объема, а режимы, контролируемые по объему, обеспечивают стабильную величину дыхательного объема и минутной вентиляции, несмотря на изменения импеданса бронхолегочной системы [13]. Также важным преимуществом режима поддержки давлением является хорошая синхронизация дыхания пациента с работой респиратора, что обеспечивает дополнительный дыхательный комфорт [98].

Таким образом, НВЛ является безопасным и эффективным методом терапии дыхательной недостаточности у больных МВ. Преимуществами метода является значительное снижение числа осложнений лечебных манипуляций и повышение выживаемости больных. Еще одним достоинством метода является возможность проведения респираторной поддержки не только в условиях отделения интенсивной терапии, но и в

обычном отделении или даже в домашних условиях, что положительно влияет на комфорт пациентов и снижает финансовые затраты на лечение.

Заключение

Муковисцидоз является наиболее часто встречающимся генетическим заболеванием, основным проявлением которого является развитие обструктивного бронхопневмонита, перибронхиального фиброза, цилиндрических бронхоэктазов. Продолжительность жизни больных МВ значительно выросла, однако с увеличением возраста больных отмечается повышение частоты развития осложнений заболевания — пневмотораксов, кровотечений, ателектазов, острой дыхательной недостаточности. Каждое из этих осложнений является потенциально летальным и требует проведения интенсивной терапии. В течение последнего 10-летия изменились некоторые подходы к терапии данных осложнений, более широко используются такие методы, как химический и хирургический плевродез, селективная ангиопластика с эмболизацией, СРАР-терапия, неинвазивная вентиляция легких. Значение методов интенсивной терапии при развитии осложнений МВ, возможно, еще более возрастет в недалеком будущем, когда в нашей стране появится возможность проведения самого радикального метода лечения терминальных заболеваний легких у больных МВ — трансплантации легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Муковисцидоз: современный подход к диагностике и лечению. Рус. мед. журн. 1997; 5 (17): 1136—1142.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. Пульмонология 1997; 4: 7—16.
3. Armstrong J.B., White J.C. Liquification of viscous purulent exudates by deoxyribonuclease. Lancet 1950; 2: 739—742.
4. Anthonisen N.R. Pulmonary perspective. Hypoxemia and O₂ therapy. Am. Rev. Respir. Dis. 1982; 125: 729—733.
5. Arens R., Gozal D., Omlin K.J. et al. Comparison of high frequency chest compression and convectional chest physiotherapy in hospitalized patients with chest fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 1154—1157.
6. Aubier M., Dombert M.-C. Acute exacerbation of chronic airflow obstruction. In: Pinsky M.R., Dhainaut J.-F.A., eds. Pathophysiologic foundations of critical care. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. 427—445.
7. Avital A., Sanchez I., Holbrow J. et al. Effect of theophylline on lung function tests, sleep quality, and nighttime SaO₂ in children with cystic fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 144: 1245—1249.
8. Baumann M.H., Strange C. Treatment of spontaneous pneumothorax. A more aggressive approach? Chest 1997; 112: 789—804.
9. Benson M.S., Pierson D.J. Auto-PEEP during mechanical ventilation of adults. Respir. Care 1988; 33: 557—565.
10. Bilton D., Webb A.K., Foster H. et al. Life threatening haemoptysis in cystic fibrosis: an alternative therapeutic approach. Thorax 1990; 45: 975—976.
11. Branthwaite M.A. Non-invasive and domiciliary ventilation: positive pressure techniques. Ibid. 1991; 46: 208—212.
12. Brinson G.M., Noone P.G., Mauro M.A. et al. Bronchial artery embolization for the treatment of hemoptysis in patients with cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 1951—1958.
13. Brochard L. Non-invasive ventilation: practical issues. Intens. Care Med. 1993; 19: 431—432.
14. Brochard L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. Respir. Care 1996; 41: 456—462.
15. Browning I.B., D'Alonzo G.E., Tobin M.J. Importance of respiratory rate as an indicator of respiratory dysfunction in patients with cystic fibrosis. Chest 1990; 97: 1317—1321.
16. Bryan C.L., Jenkinson S.G. Oxygen toxicity. Clin. Chest Med. 1988; 9: 141—152.
17. Burns J.L. Treatment of cepacia: In search of the magic bullet. Pediatr. Pulmonol. 1997; 14 (suppl.): 90—91.
18. Cannon W.B., Vierra M.A., Cannon A. Thoracoscopy for spontaneous pneumothorax. Ann. Thorac. Surg. 1993; 56: 686—687.
19. Caronia C.G., Silver P., Nimkoff L. et al. Use of bilevel positive airway pressure (BIPAP) in end-stage patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. Clin. Pediatr. (Philad.) 1998; 37: 555—559.
20. Connors A.F. Jr., McCaffree D.R., Gray B.A. Effect of inspiratory flow rate on gas exchange during mechanical ventilation. Am. Rev. Respir. Dis. 1981; 124: 537—543.
21. Cotromanes E., Gerrity T.R., Garrard C.S. et al. Aerosol penetration and mucociliary transport in the healthy human lung: effect of low serum theophylline levels. Chest 1985; 88: 111—114.
22. Cohen A.M. Haemoptysis — role of angiography and embolization. Pediatr. Pulmonol. 1992; 8 (suppl.): 85—86.
23. Conlan A.A., Hurwitz S.S. Management of massive haemoptysis with the rigid bronchoscope and cold saline lavage. Thorax 1980; 35: 901—904.
24. Conway S.P., Watson A. Nebulised bronchodilators, corticosteroids, and rDNase in adult patients with cystic fibrosis. Ibid. 1997; 52 (suppl.2): S64—S68.
25. Crocco J.A., Rooney J.J., Fankushen D.S. et al. Massive haemoptysis. Arch. Intern. Med. 1968; 121: 495—498.
26. Cropp G.J. Effectiveness of bronchodilators in cystic fibrosis. Am. J. Med. 1996; 100 (1A): 19S—29S.
27. Davis P.B., di Sant'Agnese P.A. Assisted ventilation for patients with cystic fibrosis. J.A.M.A. 1978; 239: 1851.
28. Davis P.B., Drumm M., Konstan M.W. Cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1229—1256.
29. Dellinger R.P. Fiberoptic bronchoscopy in acute respiratory failure. In: Kirby R.R., Taylor R.W., eds. Respiratory failure. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc.; 1988. 434—447.
30. Dodge J.A., Morison S., Lewis P.A. et al. Incidence, population, and survival of cystic fibrosis in the UK, 1968—95: UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee. Arch. Dis. Child. 1997; 77: 493—496.
31. Editorial. Life-threatening haemoptysis. Lancet 1987; i: 1354—1356.
32. Egan T.M. Treatment of pneumothorax in the context of lung transplantation. Pediatr. Pulmonol. 1992; 8 (suppl.): 80—81.
33. Falk M., Andersen J.B. Positive expiratory pressure (PEP) mask. In: Pryor J.A., ed. Respiratory care. London: Churchill & Livingstone; 1991. 51—63.
34. Faroux B., Baculard A., Boule M., Tournier G. La ventilation non-invasive par masque nasal dans la mucoviscidose. Rev. Mal. Respir. 1995; 12: 509—511.
35. Fiel S.B. Clinical management of pulmonary disease in cystic fibrosis. Lancet 1993; 341: 1070—1074.
36. Finnegan M.J., Hughes D.V., Hodson M.E. Comparison of nebulized and intravenous terbutaline during exacerbations of pulmonary infection in patients with cystic fibrosis. Eur. Respir. J. 1992; 5: 1089—1091.
37. FitzSimmons S.C. The changing epidemiology of cystic fibrosis. J. Pediatr. 1993; 122: 1—9.
38. Ganassini A., Rossi A. Physiological and clinical consequences of positive end-expiratory pressure. Monaldi Arch. Chest Dis. 1997; 52: 68—70.
39. Govan J.R.W. Burkholderia cepacia epidemiology: What we've learned, what remains contentious. Pediatr. Pulmonol. 1997; 14 (suppl.): 86—87.
40. Gozal D. Nocturnal ventilatory support in patients with cystic fibrosis: comparison with supplemental oxygen. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1999—2003.
41. Graf-Deuel E., Knoblauch A. Simultaneous bilateral spontaneous pneumothorax. Chest 1994; 105: 1142—1146.

42. Granton J.T., Kesten S. The acute effects of nasal positive pressure ventilation in patients with advanced cystic fibrosis. *Ibid.* 1998; 113: 1013—1018.
43. Haenel J.B., Moore F.A., Moore E.E., Read R.A. Efficacy of selective intrabronchial air insufflation in acute lobar collapse. *Am. J. Surg.* 1992; 164: 501—505.
44. Harada K., Mutsuda T., Saoyama N. *et al.* Reexpansion of refractory atelectasis using a bronchoscope with a balloon. *Chest* 1983; 84: 725—728.
45. Henke K.G., Regnis J.A., Bye P.T.P. Benefits of continuous positive airway pressure during exercise in cystic fibrosis and relationship to disease severity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1272—1276.
46. Hill N.S. Noninvasive ventilation. Does it work, for whom, and how? 1993; 147: 1050—1055.
47. Hodson M.E. Adults. Complication. In: Hodson M.E., Geddes D.M., eds. *Cystic fibrosis*. London: Chapman & Hall; 1995: 246—257.
48. Hodson M.E., Madden B.P., Steven M.H. *et al.* Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients — a potential bridge to transplantation. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 524—527.
49. Hodson M.E., Shah P.L. DNase trials in cystic fibrosis. *Ibid.* 1995; 8: 1786—1791.
50. Holdiness M.R. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 20: 123—134.
51. Jett J.R., Tazelaar H.D., Keim L.W., Ingrassia T.S. Plastic bronchitis: an old disease revisited. *Mayo Clin. Proc.* 1991; 66: 305—311.
52. Kearns G.L. Hepatic drug metabolism in cystic fibrosis: recent developments and future directions. *Ann. Pharmacother.* 1993; 27: 74—79.
53. King M. Mucoactive therapy: What the future holds for patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 14 (suppl): 122—123.
54. Koch C., Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 341: 1065—1069.
55. Madden B.P., Siddiqi A.J., Moran F. *et al.* The role of nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) in cystic fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (suppl.): 238S.
56. Mal H., Rullon I., Mellot F. *et al.* Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis. *Chest* 1999; 115: 996—1001.
57. Marcus C.L., Bader D., Stabile M.W. *et al.* Supplemental oxygen and exercise performance in patients with cystic fibrosis with severe pulmonary disease. *Ibid.* 1992; 101: 52—57.
58. Marini J.J., Capps J.S., Culver B.H. The inspiratory work of breathing during assisted mechanical ventilation. *Ibid.* 1985; 87: 612—618.
59. Matthay R.A., Berger H.J., Loke J. *et al.* Effects of theophylline upon right and left ventricular performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1978; 65: 903—910.
60. Matthay M.A., Hopewell P.C. Acute respiratory failure. In: George R.B. *et al.*, eds. *Chest medicine. Essentials of pulmonary and critical care medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990: 413—437.
61. Meduri G.U., Turner R.E., Abou-Shala N. *et al.* Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996; 109: 179—193.
62. Myers D.L. Pharmacologic therapy of respiratory failure. In: Kirby R.K., Taylor R.W., eds. *Respiratory failure*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc.; 1988: 478—495.
63. Noppen M., Dhondt E., Mahler T. *et al.* Successful management of recurrent pneumothorax in cystic fibrosis by localized apical thorascopic talc poudrage. *Chest* 1994; 106: 262—264.
64. Noyes B.E., Orenstein D.M. Treatment of pneumothorax in cystic fibrosis in the era of lung transplantation. *Ibid.* 1992; 101: 1187—1188.
65. Oberwaldner B., Theissl B., Rucker A., Zach M.S. Chest physiotherapy in hospitalized patients with cystic fibrosis: a study of lung function effects and sputum production. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 152—158.
66. O'Donnell D.E., Sanii R., Anthonisen N.R., Younes M. Effect of dynamic airway compression on breathing pattern and respiratory sensation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 912—918.
67. Orebaugh S.L. Initiation of mechanical ventilation in the emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* 1996; 14: 59—69.
68. Padman R., Von Nessen S., Goodill J. *et al.* Noninvasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients with end stage disease. *Respir. Care* 1994; 39: 736—739.
69. Page C.P. Theophylline as an anti-inflammatory agent. *Eur. Respir. Rev.* 1996; 6: 74—78.
70. Patel U., Pattison C.W., Raphael M. Management of massive haemoptysis. *Br. J. Hosp. Med.* 1994; 52: 74—78.
71. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir. Med.* 1996; 90: 69—77.
72. Penketh A.R., Knight R.K., Hodson M.E., Batten J.C. Management of pneumothorax in adults. *Thorax* 1982; 37: 850—853.
73. Peruzzi W.T. The current status of PEEP. *Respir. Care* 1996; 41: 273—281.
74. Petrof B.J., Legare M., Goldberg P. *et al.* Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 281—289.
75. Piper A.J., Parker S., Torzillo P.J. *et al.* Nocturnal nasal IPPV stabilizes patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1992; 102: 846—850.
76. Poggi R., Masotti A., Rossi A. Acute respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1994; 49: 488—492.
77. Pryor J.A. The forced expiration technique. In: Pryor J.A., ed. *Respiratory care*. London: Churchill Livingstone; 1991: 79—100.
78. Pursel S.E., Lindsy G.E. Haemoptysis: a clinical evaluation of 105 patients examined consecutively on a thoracic surgical service. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1961; 84: 329—336.
79. Ramsey B.W. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 179—188.
80. Ramsey B.W., Wentz K.R., Smith A.L. *et al.* Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 331—337.
81. Redondo P., Subira M.L. N-acetylcysteine inhibits production of Tumor Necrosis Factor α and Interleukin-1 β . *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1238—1241.
82. Regelman W.E., Elliott G.R., Warwick W.J., Clawson C.C. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 914—921.
83. Regnis J.A., Piper A.J., Henke K.G. *et al.* Benefits of nocturnal nasal CPAP in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994; 106: 1717—1724.
84. Robotham J.L. Cystic fibrosis. In: Kirby R.R., Taylor R.W., eds. *Respiratory failure*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc.; 1988: 160—168.
85. Rossi A., Polese G., Brandi G., Conti G. Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). *Intensive Care Med.* 1995; 21: 522—536.
86. Rubin B.K. The classification and use of mucoactive medications. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 14 (suppl.): 118—119.
87. Sanchez I., Holbrow J., Chernick V. Acute bronchodilator response to a combination of beta-adrenergic and anticholinergic agents in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1992; 120: 486—488.
88. Saumench J., Escarrabil J., Padro L. *et al.* Value of fiberoptic bronchoscopy and angiography for diagnosis of the bleeding site in haemoptysis. *Ann. Thorac. Surg.* 1989; 48: 272—274.
89. Shaad U.B., Wedgwood-Krucko J., Suter S., Kraemer R. Efficacy of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1987; 111: 599—605.
90. Shidlow D., Taussig L., Knowles M. Consensus conference: pulmonary complications of cystic fibrosis. *Cystic Fibros. Found.* 1991; 2: 1—18.
91. Slutsky A.S. Mechanical ventilation. *Chest* 1993; 104: 1833—1859.
92. Smith R.A. Oxygen delivery systems. In: Kirby R.R., Taylor R.W., eds. *Respiratory failure*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc.; 1988: 515—529.
93. Spector M., Stern R. Pneumothorax in cystic fibrosis: a 26-year experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1989; 47: 204—207.

94. Sweeney N., Fellows K. Bronchial artery embolization for severe haemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 1990; 97: 1322—1326.
95. Swersky R.B., Chang J.B., Wisoff G.B., Gorvov J. Endobronchial balloon tamponade of haemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Ann. Thorac. Surg.* 1979; 27: 262—264.
96. Susini G., Sisillo E., Bortone F. et al. Postoperative atelectasis reexpansion by selective insufflation through a balloon-tipped catheter. *Chest* 1992; 102: 1693—1696.
97. Tan R.T., McGahan J.P., Link D.P., Lantz B.M.T. Bronchial artery embolization in management of haemoptysis. *J. Intervent. Radiol.* 1991; 6: 67—76.
98. Tobin M.J. Mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1056—1061.
99. Tonkin I.L., Hanissian A.S., Boulden T.F. et al. Bronchial arteriography and embolotherapy for hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1991; 14: 241—246.
100. Town D.J., Brimicombe R.W., Hodson M.E. et al. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1594—1604.
101. Tsao T.C., Tsai Y.H., Lan R.S. et al. Treatment for collapsed lung in critically ill patients. Selective intrabronchial air insufflation using the fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1990; 97: 435—438.
102. Tsucamoto T., Sasaki H., Nakamura H. Treatment of haemoptysis patients by thrombin and fibrinogen-thrombin infusion therapy using a fiberoptic bronchoscope. *Ibid.* 1989; 96: 473—476.
103. van Harren E.H., Lammers J.W., Festen J., van Herwaarden C.L. Bronchial vagal tone and responsiveness to histamine, exercise and bronchodilators in adult patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1083—1088.
104. Wanke T., Mercle M., Zifko U. et al. The effect of aminophylline on the force-length characteristics of the diaphragm. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1545—1549.
105. Wanner A., Landa J.F., Nieman R.E. et al. Bedside bronchofiberscopy for atelectasis and lung abscess. *J.A.M.A.* 1973; 224: 1281—1285.
106. Warwick W.J., Hansen L.G. The long-term effect of high-frequency chest compression therapy on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1991; 11: 265—271.
107. Wasserman K. Uses of oxygen in the treatment of acute respiratory failure secondary to obstructive lung disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1993; 48: 509—514.
108. Wedzicha J.A., Pearson M.C. Management of massive haemoptysis. *Respir. Med.* 1990; 84: 9—12.
109. Wilmott R. The DNase multicentre study group and Genetech staff. A phase II double-blind multicentre study of the safety and efficacy of aerosolised recombinant human DNase I in hospitalized patients with cystic fibrosis experiencing acute pulmonary exacerbation. *Pediatr. Pulmonol.* 1993; 9 (suppl.): 154.
110. White R.I. Bronchial artery embolotherapy for control of acute hemoptysis analysis of outcome. *Chest* 1999; 115: 912—915.
111. Wood R.E., Wanner A., Hirsch J., Farrel P.M. Tracheal mucociliary transport in cystic fibrosis and its stimulation by terbutaline. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 111: 733—738.
112. Wood R.E. Haemoptysis in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1992; 8 (suppl.): 82—84.
113. Behrman. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16-th Edition. W.B.Saunders Company, 2000.

Поступила 20.07.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.248-085

В.И.Петров, И.В.Смоленов, Н.А.Смирнов

РОЛЬ И МЕСТО КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ СЕРЕТИД (САЛЬМЕТЕРОЛ / ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ) В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Волгоградская медицинская академия

Несмотря на значительный прогресс в лечении бронхиальной астмы (БА), достигнутый в последние годы вследствие широкого применения противовоспалительных препаратов и особенно ингаляционных кортикостероидов, уровень контроля над заболеванием у подавляющего числа пациентов нельзя считать приемлемым. В 1998—2001 г. было проведено 3 многоцентровых исследования “*Asthma Insights & Reality in Europe (AIRE)*”, “*Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe (AIRCEE)*”, “*Asthma in America (AIA)*”, включавшие около 10 000 больных астмой в 20 странах. В этих исследованиях оценивалось, насколько существующие подходы к лечению БА позволяют достигнуть основных целей терапии этого заболевания, сформулированных в программе *GINA* [1]. Несмотря на различия в системах организации оказания медицинской помощи больным астмой в изучаемых странах, в стереотипах назначения противовоспалительных средств и в уровне жизни больных были получены сопоставимые результаты (табл.1). Так, каж-

дый третий больной астмой просыпается ночью из-за симптомов заболевания по меньшей мере ежемесячно, 33—51% пациентов вынуждены пропускать занятия в школе или отсутствовать на работе, у 51—66% астма ограничивает уровень физической активности, 33—44% обращаются за неотложной помощью к врачу вследствие развития обострения заболевания. Таким образом, лишь у 30% больных достигаются основные цели лечения БА, приведенные в основополагающих согласительных документах [1,2].

Причины недостаточной эффективности противовоспалительных средств при БА многообразны и включают ограниченный спектр действия применяемых препаратов, медленное наступление их клинического эффекта, сложность ингаляционной доставки. Попытки повышения эффективности проводимой терапии приводят, как правило, к увеличению числа применяемых препаратов и частоты дозирования, что снижает уровень комплаентности больных.

Результаты многоцентровых исследований AIRE, AIRCEE, AIA, проведенных в 1998-2001 гг.

Симптомы БА	AIRE	AIRCEE	AIA
	Великобритания, Франция, Германия, Нидерланды, Италия, Швеция, Испания	Польша, Венгрия, Чехия, Словения, Хорватия, Литва, Словакия, Латвия, Болгария, Россия, Румыния, Украина	США
Число больных	2803	1617	5312
Отсутствие ночных пробуждений из-за астмы	63%	63%	58%
Отсутствие пропусков работы / школы	57%	49%	67%
Нормальный уровень физической активности	37%	49%	34%
Отсутствие необходимости в неотложных обращениях к врачу / госпитализациях	67%	56%	57%
Удовлетворение медицинской помощью по поводу астмы	58%	78%	90%

Одним из возможных путей к достижению полного контроля над БА является применение комбинированной терапии β_2 -агонистом длительного действия и ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГК). Еще в 1994 г. *Greening A.P. и соавт.* [3] отметили, что эффективность лечения БА существенно возрастает, если к ИГК добавляется β_2 -агонист длительного действия. В последующем это подтвердилось еще в нескольких работах [4—6], были начаты исследования, цель которых поиск объяснения этих фактов. Важнейшей находкой проведенных исследований было обнаружение синергизма действия ИГК и β_2 -агонистов длительного действия (рис.1).

Точные механизмы потенцирующего влияния ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия при их комбинированном назначении продолжают изучаться, однако многие факторы уже установлены (табл.2).

В настоящее время несомненным лидером среди ИГК, дающим наиболее высокую эффективность и лучший профиль безопасности, является флутиказона пропionato (ФП). В ряду β_2 -агонистов длительного действия наиболее широко применяется сальметерол (СМ), что обусловлено высокой селективностью препарата в отношении β_2 -адренорецепторов и значительной (12—24 ч) продолжительностью действия. Учитывая потенцирующее действие, оказываемое СМ и ФП и, как правило, невысокий уровень комплаентности пациентов, получающих ингаляционную терапию, СМ и ФП были объединены в одну лекарственную форму. Комбинированный препарат получил название "Серетид" (*Seretide, GSK*) и выпускается в виде порошкового ингалятора мультидиска (*Diskus*) и дозирующего аэрозольного ингалятора, не содержащего фреона [22,23].

Фармакодинамические эффекты. Сальметерол — β_2 -агонист длительного действия, вызывает продолжительное бронхорасширяющее действие, предотвращает развитие постнагрузочного бронхоспазма, оказывает протекторное действие в отношении провокационных тестов с гистамином, метахолином, холодным воздухом. По мнению ряда авторов [24], СМ может давать и

некоторые небронхолитические эффекты, свидетельствующие о наличии у препарата определенных противовоспалительных свойств.

Ингаляционный кортикостероид ФП препятствует активации и миграции эозинофилов в зону аллергического воспаления и последующему высвобождению медиаторов аллергии, приводит к выраженному снижению уровня бронхиальной гиперреактивности [25,26]. Как и все ингаляционные кортикостероиды, ФП, назначаемый в высоких дозах (более 1000 мкг/сут), может потенциально оказывать угнетающее действие на функцию надпочечников и приводить к задержке роста у детей [26].

СМ и ФП являются высоколипофильными соединениями с большой продолжительностью действия [27, 28]. Вследствие высокого аффинитета к β_2 -адренорецепторам бронходилатирующий эффект СМ продолжается более 12 ч [24]. ФП имеет высокую степень связи с глюкокортикоидными рецепторами, период полужизни стероидрецепторного комплекса составляет более 10 ч [28].

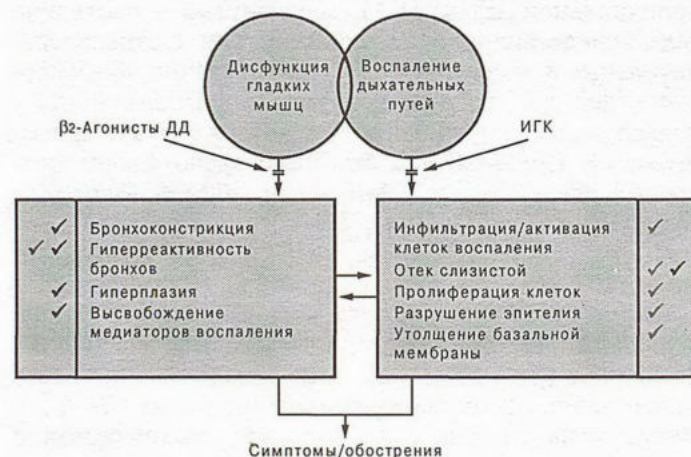


Рис.1. Патогенетические мишени ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия (ДД) при их комбинированном назначении.

Некоторые механизмы синергичного действия ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия

Исследование	Основные результаты
Eickelberg и соавт. [7]	β_2 -Агонисты активируют кортикостероидный рецептор (<i>in vitro</i>)
Baraniuk и соавт. [8]	Глюкокортикоиды повышают количество β_2 -адренорецепторов (<i>in vivo/in vitro</i>)
Pang [9]	Синергичное угнетение β_2 -агонистами и кортикостероидами ФНО α индуцированного высвобождения ИЛ-8 (<i>in vitro</i>)
Pang и Knox [10]	Синергичное угнетение β_2 -агонистами и кортикостероидами ФНО α индуцированного высвобождения зотаксина (<i>in vitro</i>)
Oddera и соавт. [11]	Сальметерол усиливает угнетающее влияние кортикостероидов на аллергениндуцированную активацию мононуклеарных клеток периферической крови (<i>in vitro</i>)
Anenden и соавт. [12]	Сальметерол усиливает апоптоз эозинофилов, индуцированный флутиказона пропионатом (<i>in vivo</i>)
Mak и соавт. [13]	Кортикостероиды обладают протекторным эффектом в отношении снижения экспрессии β_2 -адренорецепторов (<i>in vivo</i>)
Mak и соавт. [14]	Глюкокортикоиды усиливают транскрипцию β_2 -адренорецептора (<i>in vitro</i>)
Proud и соавт. [15]	Сальметерол угнетает аллергениндуцированную сосудистую проницаемость (<i>in vivo</i>)
Bissonnette и Befus [16]	Сальметерол и сальбутамол угнетают IgE-зависимое высвобождение ФНО α (<i>in vitro</i>)
Butchers и соавт. [17]	Сальметерол угнетает высвобождение гистамина, лейкотриена C4 и простагландина D (<i>in vitro</i>)
Nialsi соавт. [18]	β_2 -Агонисты (сальметерол, формотерол, сальбутамол) угнетают высвобождение гистамина из фрагментов легких человека (<i>in vitro</i>)
Chong и соавт. [19]	Сальметерол угнетает IgE-опосредованное высвобождение гистамина из тучных клеток легких человека через β_2 -адренорецепторзависимые и β_2 -адренорецептор-независимые механизмы (<i>in vitro</i>)
Dowling и соавт. [20]	Сальметерол снижает <i>Pseudomonas aeruginosa</i> индуцированное повреждение эпителия дыхательных путей (<i>in vitro</i>)
Dowling и соавт. [21]	Сальметерол обладает протекторным действием в отношении повреждения эпителия дыхательных путей, вызванного <i>Haemophilus influenzae</i> (<i>in vitro</i>)

Фармакодинамические эффекты СМ и ФП, назначенных совместно, сходны с таковыми, обнаруженными при применении каждого из препаратов отдельно [29]. Так, не было обнаружено каких-либо значимых взаимодействий двух препаратов, не выявлено влияния комбинации на суточный уровень экскреции кортизола с мочой по сравнению с монотерапией ФП в аналогичных дозах. При назначении серетид в дозе 50—100 мкг 2 раза в день не было обнаружено значимого влияния комбинированной терапии на суточную экскрецию кортизола с мочой по сравнению с плацебо [29]. У взрослых, по данным двойного слепого рандомизированного исследования, не было обнаружено значимых различий в сывороточном уровне кортизола после стимуляции синтетическим кортикотропином между пациентами, получавшими СМ/ФП в дозе 50—250 мкг 2 раза в день, монотерапию каждым из препаратов в отдельности и плацебо [30].

При изучении эффектов СМ в режиме монотерапии и в комбинации с ФП было показано, что фармакодинамические эффекты СМ не снижались в присутствии ИГК [31]. Также убедительно доказано, что назначение СМ одновременно с ФП не маскирует аллергическое воспаление и не мешает распознавать ухудшение в течении астмы [32].

Фармакокинетические особенности. СМ не обнаруживается в плазме крови после ингаляции препарата.

В настоящее время также нет данных, подтверждающих, что дополнительное назначение ФП может приводить к изменению системной биодоступности и фармакокинетических характеристик СМ [29].

Проведенные исследования, посвященные сравнительной оценке системной биодоступности ФП и серетид, показали отсутствие значимых различий [33].

β_2 -Агонист длительного действия, также как и ФП, метаболизируется при участии цитохрома Р-450. Почечный клиренс составляет менее 0,02% [26] от суммарного клиренса для ФП и менее 5% — для СМ.

Терапевтическая эффективность комбинированной терапии СМ и ФП у пациентов с персистирующим течением БА изучалась в многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях [22,23,34,35]. В исследования включали пациентов, у которых симптомы астмы сохранялись, несмотря на проводимую терапию ИГК. Разовая доза СМ была постоянной во всех исследованиях и составляла 50 мкг, доза ФП варьировала — 100, 250 и 500 мкг. Все ингаляционные препараты в проведенных исследованиях назначались по 1 ингаляции 2 раза в день через порошковый ингалятор Мультидиск.

Исследования у взрослых, подростков и детей в возрасте от 4 до 11 лет продемонстрировали высокую клиническую эффективность серетид, назначавшегося в дозах 50—100, 50—250 и 50—500 мкг 2 раза в сутки

Результаты многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований у пациентов с БА (ПСВ 50—85% от нормы) во время комбинированной терапии препаратом серетид или при раздельном назначении СМ+ФП в течение 12 нед

Автор	Режим терапии ¹ (число больных)	Средняя ПСВ (утро, вечер), л/мин		Среднее ОФВ ₁ , %	
		исходно	изменение	исходно	изменение
Взрослые и подростки старше 12 лет					
Aubier и соавт. [34]	СМ/ФП 50/500 (167)	359	↑35*, ↑29*	2,44	↑0,29
	СМ50+ФП500 (171)	345	↑33, ↑23	2,32	↑0,16
	ФП500 (165)	351	↑15, ↑9	2,33	↑0,23
Bateman и соавт. [23]	СМ/ФП 50/100 (121)	368381	↑42, ↑36	2,42	↑0,23
	СМ50+ФП100 (123)	365376	↑33, ↑30	2,33	↑0,26
Chapman и соавт. [22]	СМ/ФП 50/250 (180)	398415	↑43, ↑35	2,51	↑0,26
	СМ50+ФП250 (191)	391415	↑36, ↑25	2,55	↑0,24
Дети от 4 до 11 лет					
Van den Berg и соавт. [35]	СМ/ФП 50/100 (125)	226	↑33, ↑29	1,53	↑0,21
	СМ50+ФП100 (132)	231	↑28, ↑25	1,57	↑0,13

Примечания: 1 — дозировка в мкг через порошковый ингалятор 2 раза в день; 2 — все пациенты до включения в исследование получали ИГК в течение 4 нед; ↑ — возрастание, * — $p < 0,001$ к ФП.

(табл.3). Комбинированная терапия серетидом приводила к быстрому возрастанию показателей форсированного выдоха (ОФВ₁ на 15% в первые 4 ч после назначения) с сохранением достигнутого эффекта в течение 12 нед. При сравнительном анализе показателей легочной функции после 12-недельного лечения серетидом и эквивалентными дозами СМ и ФП, назначаемыми одновременно, не было выявлено значимых различий в величинах утренней и вечерней ПСВ и ОФВ₁ [22,23,34].

В ряде исследований показано [30,36], что увеличение показателя ОФВ₁ было более стойким и выраженным у пациентов, получавших серетид 50—100 мкг и 50—250 мкг, чем у больных, которые принимали только СМ (50 мкг) или ФП в дозе 100 и 250 мкг. Примечательно, что возрастание динамических показателей выдоха (ОФВ₁) закономерно происходило и у больных, которые ранее или непосредственно перед включением в исследование получали терапию ФП или СМ [36—39].

Важным критерием эффективности противоастматических препаратов является их способность предотвращать развитие обострений БА. Показано, что вероятность исключения из исследований вследствие обострения астмы была намного меньше у лиц, находившихся на комбинированной терапии серетидом (<4%), чем у пациентов из групп сравнения, получавших ФП (11%), сальметерол (35%) или плацебо (>49%) [30, 36].

Терапия серетидом обуславливала достоверное улучшение качества жизни больных БА [40,41]. Клинически значимые различия в оценках шкал вопросника качества жизни *Asthma Quality of life Questionnaire (AQLQ)* были получены у пациентов, находившихся на комбинированной терапии по сравнению с группами

больных, получавшими плацебо и СМ. Однако достоверных различий в динамике показателей качества жизни между группами больных, получавших серетид и ФП, получено не было. Среди пациентов, получавших серетид в дозе 50—100 мкг, отмечалась лучшая динамика показателя качества сна, чем в других группах сравнения [41].

Комбинированная терапия серетидом детей 4—11 лет с БА способствовала уменьшению выраженности симптомов астмы и приводила к значимому улучшению показателей легочной функции, несмотря на ранее проводимую монотерапию ФП (см.табл.3). При этом не было выявлено достоверных различий между пациентами, которым был назначен серетид, и детьми, получавшими СМ и ФП одновременно [35]. Через 12 нед после начала комбинированной терапии СМ/ФП (50—100мкг) утреннее значение ПСВ увеличилось на 30 л/мин, что сопровождалось значительным улучшением по шкалам дневных и ночных симптомов. Количество дней без приступов астмы, бессимптомных ночей, дней без использования β_2 -агонистов также значимо увеличилось вне зависимости от способа назначения комбинированной терапии [35].

Результаты сравнительных исследований

Большое число рандомизированных плацебо-контролируемых исследований было посвящено сравнительному изучению эффективности терапии серетидом и будесонидом [42—44], а также серетидом и комбинациями будесонид + формотерол [45] и ФП + монтелюкаст [46].

Серетид в дозе 50—250 мкг 2 раза в день обеспечивал более быстрое развитие эффекта по сравнению с будесонидом, назначенным в дозе 800 мкг 2 раза в

день, так что уже к окончанию 1-й недели терапии среднее утреннее значение ПСВ было достоверно выше. Число пациентов, у которых отсутствовали симптомы астмы и потребность в использовании короткодействующих β_2 -агонистов, также было значительно больше в группе, которая получала комбинированную терапию с β_2 -агонистом длительного действия [42,43]. Эта тенденция сохранялась и в течение последующих 24 нед терапии. Кроме того, комбинированная терапия приводила к более существенному улучшению качества жизни по данным общей шкалы вопросника качества жизни AQLQ, чем назначение будесонида [44]. Однако частота и тяжесть обострений астмы были приблизительно одинаковыми при обеих схемах терапии.

При сравнительном изучении эффективности серетид 50—250 мкг 2 раза в день и комбинации будесонид 800 мкг + формотерол 12 мкг 2 раза в день в отношении выраженности ночных симптомов у больных со среднетяжелой и тяжелой астмой установлено, что серетид оказывает достоверно более выраженное действие [45]. При этом число ночей без симптомов астмы и было существенно больше в группе серетид (85,7% против 72,0% в группе будесонид + формотерол; $p < 0,05$), а количество ночных пробуждений из-за астмы было достоверно больше у пациентов, получавших комбинацию будесонид + формотерол. Обращает на себя внимание, что различия между группами сохранялись на протяжении всего периода наблюдения (12 нед). Вероятно, разная эффективность данных режимов может быть связана с дозозависимой продолжительностью действия формотерола и тем, что доза 12 мкг 2 раза в сутки недостаточна для того, чтобы обеспечить необходимое бронхорасширяющее действие на протяжении суток.

При оценке другой комбинации противоастматических препаратов (ФП + антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст) у взрослых пациентов с недостаточным контролем над симптомами астмы было показано, что назначение серетид 50—100 мкг более эффективно, чем комбинации ФП (100 мкг 2 раза в день) + монтелукаст (10 мг/сут) [46]. Увеличение утренних и вечерних значений ПСВ, ОФВ₁ было достоверно выше в группе пациентов, получавших серетид. Комбинированная терапия серетидом 50—100 мкг приводила к более выраженному снижению потребности в ситуационных β_2 -агонистах и достоверному увеличению числа дней без приступов астмы по сравнению с комбинацией ФП + монтелукаст [46]. Число обострений бронхиальной астмы было достоверно ниже на фоне терапии серетидом по сравнению с комбинацией монтелукаст + ФП (2% против 6%). Однако средняя динамика показателей шкалы дневных симптомов была приблизительно одинаковой в обеих группах сравнения.

Фармакоэкономические аспекты

В последнее время были опубликованы результаты нескольких фармакоэкономических исследований, посвященных сравнению серетид 50—100 мкг, 50—250 мкг, 50—500 мкг и ФП, назначенного в эквивалентных

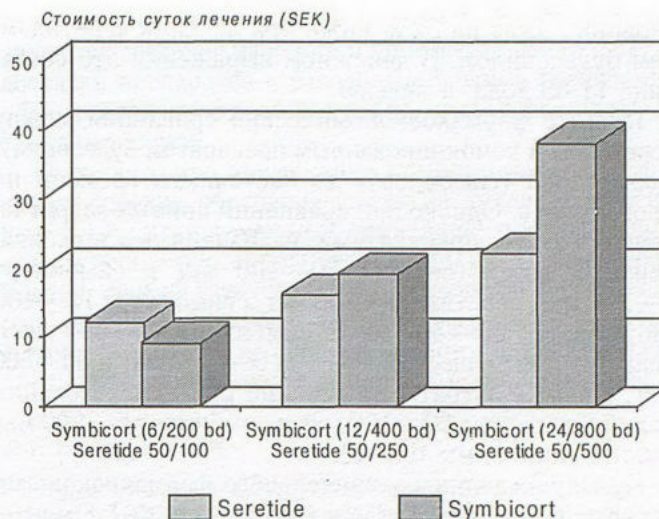


Рис.2. Сравнение стоимости суток лечения при использовании эквивалентных доз препаратов серетид и симбикорт (будесонид/формотерол) (1:2).

дозах [47—51]. В исследованиях ставилась цель сравнить затраты на лечение и основные результаты терапии (достижение контроля над заболеванием, потребление ресурсов здравоохранения и т.д.) при использовании нового препарата (серетид) и имеющегося стандарта лечения (фликсотид).

Во всех трех исследованиях показано, что серетид обладал большей клинической эффективностью, что выражалось в достоверном увеличении числа успешных недель лечения, дней без симптомов астмы и дней без эпизодов астмы. Прямые затраты на лечение в группе больных, получавших серетид, возросли незначительно и варьировали от 0,08 до 0,8 долл. на 1 пациента в день. При этом, например, в группе больных, получавших серетид 50—250 мкг, число успешных недель лечения увеличилось на 49%, дни без симптомов астмы — на 49% и дни без эпизодов астмы — на 73% по сравнению с пациентами, получавшими ФП 250 мкг. В результате установлено, что стоимость дня без симптомов астмы при использовании серетид была более низкой, чем при назначении ФП. При вычислении инкрементных затрат также получены благоприятные данные. Так, стоимость каждого дополнительного бессимптомного дня при использовании серетид 50—100 мкг, 50—250 мкг, 50—500 мкг вместо ФП колеблется от 0,47 до 5,4 долл. в день. Таким образом, терапия серетидом является фармакоэкономически предпочтительной, несмотря на несколько более высокие прямые затраты на комбинированную терапию.

24-недельное исследование по сравнению серетид 50—250 мкг 2 раза в день с будесонидом (800 мкг 2 раза в день) было подвергнуто анализу с позиции стоимость — эффективность [52]. В результате было установлено, что при сходной стоимости одного дня лечения (серетид 50—250 мкг — 2,38 долл. в день, будесонид 800 мкг — 2,24 долл. в день) назначение серетид приводило к возрастанию числа недель успешной терапии на 56% по сравнению с будесонидом. Таким образом, стоимость одной “недели успешной

Критерии хорошо контролируемой астмы

Дневные симптомы	Минимальное число (средняя оценка по шкале дневных симптомов за предшествующий месяц ≤ 1);
Ночные симптомы	Полностью отсутствуют
Переносимость физических нагрузок	Нормальная
Использование бронхолитиков "по требованию"	< 2 доз/сут
Обращения за неотложной помощью	Отсутствуют
Суточная лабильность бронхов	< 20%
ПСВ (среднесуточные значения)	> 80%
Побочные эффекты от проводимой терапии	Отсутствуют

терапии" была на 32% ниже при лечении серетидом, чем будесонидом. В денежном выражении это составило 11,65 долл. в неделю.

Прямые фармакоэкономические сравнения между серетидом и комбинированным препаратом будесонид/формотерол (симбикорт) до настоящего времени не проводились. Однако при сравнении прямых затрат на лечение этими препаратами, назначенными в эквивалентных дозах (серетид 50—100 мкг и симбикорт 6—200 мкг, серетид 50—250 мкг и симбикорт 12—400 мкг, серетид 50—500 мкг и симбикорт 24—800 мкг), показано преимущество серетид 50—250 мкг и 50—500 мкг. Прямые затраты на лечение при использовании режимов серетид 50—100 мкг и симбикорт 6—200 мкг были сопоставимы (рис.2).

При проведении сравнительного фармакоэкономического анализа серетид и комбинации ФП + монтелукаст показано, что применение серетид обеспечивает достижение лучшего соотношения затраты — эффективность за счет снижения потребления ресурсов здравоохранения (числа дней госпитализации, обращений к врачам общей практики и др.) [53].

Переносимость. Серетид является комбинацией двух лекарственных средств, поэтому характер и частота развития нежелательных лекарственных реакций типичны для каждого из компонентов препарата. В настоящее время отсутствуют данные, свидетельствующие об увеличении частоты и тяжести нежелательных лекарственных реакций вследствие одновременного применения двух препаратов [33].

В соответствии с проведенным анализом переносимости наиболее частым побочным эффектом при терапии серетидом является головная боль (2—5%), раздражение в горле (1—4%), осиплость голоса (<4%) и кандидоз полости рта (1—4%) [22,23,30,34,36,48]. Наиболее частым побочным эффектом у детей 4—11 лет был кандидоз полости рта, о котором сообщалось в 2% случаев [35].

Частота развития нежелательных лекарственных реакций была сопоставима в группах больных, получавших серетид 50—250 мкг 2 раза в день и будесонид 800 мкг 2 раза в день в течение 24 нед [42].

Дозировка и назначение. В настоящее время комбинированная терапия серетидом показана с целью длительной профилактики БА у детей, начиная с 4-летнего возраста, подростков и взрослых. Рекомендуемая стартовая доза основывается на тяжести БА и ранее проводимой медикаментозной терапии. Начальной дозой серетид у пациентов, не получавших ранее ИГК, является 50—100 мкг дважды в день. Если начальная доза не обеспечивает достаточного контроля над симптомами астмы в течение 2 нед, то рекомендуется увеличение дозы препарата [54].

Рекомендуемые дозы серетид для пациентов старше 12 лет — по 1-й ингаляции дважды в день с использованием порошкового ингалятора Мультидиска (каждая доза содержит 50 мкг СМ и 100, 250 или 500 мкг ФП) [33]. Доза ФП должна быть подобрана индивидуально в соответствии с тяжестью заболевания у каждого пациента [55].

У детей от 4 до 12 лет рекомендуемый режим назначения составляет по 1 ингаляции 2 раза в день в наименьшей дозе для порошкового ингалятора (50—100 мкг). В настоящее время отсутствуют данные по использованию серетид у детей младше 4 лет [33].

Следует помнить, что серетид не должен использоваться с целью купирования острого приступа БА, заменяя им β_2 -агонисты короткого действия. Пациенты должны быть информированы о средствах неотложной терапии при развитии обострения астмы и иметь беспрепятственный доступ к этим препаратам [33,54].

Коррекции дозы серетид у пожилых пациентов или у больных с нарушением функции почек не требуется. Пациенты, имеющие печеночную недостаточность, должны мониторироваться на время назначения препарата. Безопасность применения серетид в период беременности в достаточной степени не изучена, поэтому беременным женщинам препарат может быть рекомендован только по жизненным показаниям.

Комбинированный препарат серетид в последние годы стал доступен в виде дозирующего аэрозольного ингалятора, не содержащего фреон. Два проведенных исследования не выявили различий между этим способом доставки препарата и назначением через по-

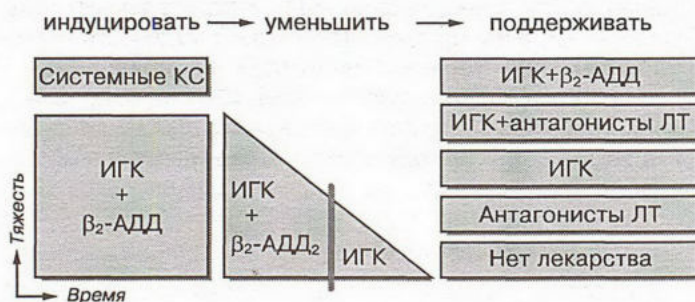


Рис.3. Новые подходы к долговременной терапии персистирующей астмы.

рошковый ингалятор Мультидиск [23,56]. Увеличение утреннего значения ПСВ было сходным после 12-недельного курса терапии СМ/ФП в дозах 50—100 мкг и 50—500 мкг 2 раза в день через аэрозольный или порошковый ингалятор [56].

Место комбинированной терапии серетидом в лечении БА

В Великобритании комбинированная терапия серетидом показана во всех случаях, когда целесообразно назначение комбинации ингаляционного кортикостероида и β_2 -агонистов длительного действия, что соответствует "шагу 3" Британского руководства по лечению бронхиальной астмы [57].

β_2 -Агонист длительного действия СМ, добавляемый к ФП, обеспечивает наилучший контроль над симптомами БА в случае, когда заболевание недостаточно хорошо контролируется назначением ИГК. Поэтому во всех случаях, когда, несмотря на применение ИГК, больной не достигает ВСЕХ критериев хорошо контролируемой астмы, следует рассмотреть целесообразность назначения комбинированной терапии препаратом серетид. Критерии хорошо контролируемой астмы (табл.4) были разработаны на основе программы GINA и сформулированы E.Bateman и соавт. [58].

Кроме того, несомненно, что серетид может использоваться в качестве начальной (индуктивной) терапии, позволяющей быстро достичь контроля над симптомами астмы (рис.3). Далее доза ИГК может быть уменьшена, что достигается переводом больного на меньшую дозировку серетида (например, с серетида 50—250 мкг на серетид 50—100 мкг), после чего при сохранении ремиссии астмы больной может быть переведен на терапию ИГК, назначенным в средней или низкой дозе.

Добавление β_2 -агонистов длительного действия способствует уменьшению дозы получаемых ИГК. Как ранее было показано, добавление СМ к беклометазона дипропионату позволяет уменьшить дозу ИГК приблизительно на 50% [59]. Использование комбинированной терапии, таким образом, может быть оправдано в период снижения дозы ИГК.

Низкая комплаентность больных с астмой является одной из наиболее существенных проблем при лечении этого заболевания [60]. Причины низкой комплаентности в значительной степени обусловлены сложностью самого процесса лечения (необходимостью многократного приема препарата, сложностью дозирования, путем назначения, реальными и мнимыми побочными эффектами и т.д.). Кроме того, медленное наступление клинического эффекта при использовании противовоспалительных средств (в том числе и ИГК) существенно подрывает веру пациента в успех лечения и является еще одним фактором, снижающим комплаентность.

Поэтому в качестве одного из основных путей повышения приверженности больных лечению в настоящее время рассматривают разработку простых схем терапии (минимальное число препаратов, ограниченная кратность дозирования), максимально при-

способленных к привычкам пациента. Важным также являются создание удобного и привлекательного способа доставки препаратов и разработка режима назначения, обеспечивающего достижения эффекта в максимально короткие сроки.

Очевидно, что применение комбинированного препарата серетид, обеспечивающего наступление эффекта уже в 1-е сутки лечения и приводящего к максимальному упрощению схемы терапии (1 ингаляция 2 раза в день), способствует улучшению приверженности больных лечению. Это позволяет рассматривать препарат в качестве одного из средств первой линии в лечении среднетяжелой и тяжелой персистирующей астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Publ. N 95—3659. Washington: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health; 1995.
2. International consensus report on diagnosis and management of asthma. NIH Publ. N. 92—3091. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health. Bethesda, Md; 1992.
3. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219.
4. Taylor D.M. et al. Current outpatient management of asthma shows poor compliance with International Consensus Guidelines. *Chest* 1999; 116 (6): 1638—1645.
5. Cabana M.D. et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *J.A.M.A.* 1999; 282 (15): 1458—1465.
6. Chung K.F. The complementary role of glucocorticosteroids and long-acting β -adrenergic agonists. *Allergy* 1998; 53 (suppl.42): 7—13.
7. Eickelberg O., Roth M., Lox R. et al. Ligand-independent activation of glucocorticoid receptor by β_2 -adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* — 1999; 274: 1005.
8. Baraniuk J., Ali M., Brody D. et al. Glucocorticoids induce β_2 -adrenergic receptor function in human nasal mucosa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 704.
9. Pang L., Knox A.J. Synergistic inhibition by β_2 -adrenoceptor agonists and corticosteroids on tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 release from cultured human airway smooth muscle cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000; 23: 79.
10. Pang L.H., Knox A.J. Inhibition by β_2 -adrenoceptor agonists and dexamethasone on TNF α stimulated eotaxin release from human airway smooth muscle cells. *Respir. Med.* 1999; 54 (suppl.): A6.
11. Oddera S., Silvestri M., Testi R., Rossi G.A. Salmeterol enhances the inhibitory activity of dexamethasone on allergen-induced blood mononuclear cell activation. *Respiration* 1998; 65: 199.
12. Anenden V., Egemba G., Kessel B. et al. Salmeterol facilitation of fluticasone-induced apoptosis in eosinophils of asthmatics pre- and post-antigen challenge [abstract]. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (suppl. 28): 157s.
13. Mak J.C.W., Nishikawa M., Barnes P.J. Glucocorticosteroids increase β_2 -adrenergic receptor transcription in human lung. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: L41.
14. Mak J.C.W., Nishikawa M., Shirasaki H. et al. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary β_2 -adrenergic receptors in vivo. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 99.
15. Proud D., Reynolds C.J., Lichtenstein L.M. et al. Intranasal salmeterol inhibits allergen-induced vascular permeability but not mast cell activation or cellular infiltration. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28: 868.
16. Bissonnette E.Y., Befus D. Anti-inflammatory effect of β_2 — agonists: inhibition of TNF- α release from human mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 825.
17. Butchers P.R., Vardey C.J., Johnson M. Salmeterol: a potent and long-acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung. *Br. J. Pharmacol.* 1991; 104: 672.

18. Nials A.T., Ball D.I., Butchers P.R. *et al.* Formoterol on airway smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 251: 127.
19. Chong L.K., Cooper E., Vardey C.J., Peachell P.T. Salmeterol inhibition of mediator release from human lung mast cells by β -adrenoceptor-dependent and independent mechanisms. *Br. J. Pharmacol.* 1998; 123: 1009.
20. Dowling R.B., Johnson M., Cole P.J., Wilson R. Effect of salmeterol on Haemophilus influenzae infection of respiratory mucosa in vitro. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 86.
21. Dowling R.B., Rayner C.F.J., Rutman A. *et al.* Effect of salmeterol on Pseudomonas aeruginosa infection of respiratory mucosa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 327.
22. Chapman K.R., Ringdal N., Backer V. *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 μ g) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. *Can. Respir. J.* 1999; 6 (1): 45–51.
23. Bateman E.D., Britton M., Carrillo J. *et al.* Salmeterol/fluticasone combination inhaler: a new, effective and well tolerated treatment of asthma. *Clin. Drug. Invest.* 1998; 16: 193–201.
24. Adkins J.C., McTavish D. Salmeterol: review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of children with asthma. *Drugs* 1997; 54: 331–354.
25. Holliday S.M., Flauds D., Sorkin E.M. Inhaled fluticasone propionate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma. *Drugs* 1994; 47 (2): 318–331.
26. Jarvis B., Faulds D. Inhaled fluticasone propionate: a review of its therapeutic efficacy at dosage $<500 \mu$ g/day in adults and adolescents with mild to moderate asthma. *Drugs* 1999; 57: 769–803.
27. Dahl R. Salmeterol and fluticasone propionate in the treatment of asthma symptoms. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7: 338–343.
28. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101 (4, pt 2, suppl.1): S434–S439.
29. Spenser C.M., Jarvis B. Salmeterol/fluticasone propionate combination. *Drugs* 1999; 57: 933–940.
30. Shapiro G., Lumry W., Wolfe J. *et al.* Combined salmeterol 50 μ g and fluticasone propionate 250 μ g in the Diskus device for the treatment of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 527–534.
31. Man C.Y., Kirby S.M., McRae J. *et al.* Systemic pharmacodynamic effects of salmeterol in the salmeterol/FP combination Diskus inhaler [abstract no. P1073]. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (suppl.23): 164s.
32. Gross G., Woodring A., Prillaman B. *et al.* Efficacy and safety of the salmeterol / fluticasone propionate (50/100 μ g) dry powder combination inhaler in patients with asthma. *Ibid.* 1998; 12 (suppl. 28): 156s.
33. Salmeterol/fluticasone propionate prescribing information. Uxbridge: Glaxo; 1999 Jul 27: 7.
34. Aubier M., Pieters W.R., Schlosser N.J.J. *et al.* Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 μ g) in combination in a Diskus inhaler (Seretid) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir. Med.* 1999; 93: 876–884.
35. Van de Berg N.J., Ossip M.S., Hederos C.A. *et al.* Salmeterol / fluticasone propionate (50/100 μ g) in combination in a Diskus[™] inhaler (Seretid[™]) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 30: 97–105.
36. Kavuru M., Melamed J., Greoss G. *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105 (6, pt 1): 1108–1116.
37. LaForce C., Woodring A., Baitinger L. *et al.* Salmeterol 50 mcg/fluticasone propionate 100mcg Diskus combination product demonstrates improvements in lung function regardless of baseline corticosteroid therapy [abstract no. 35]. *Ibid.* (1, pt 2): S12.
38. Pearlman D., Baitinger L., Woodring A. *et al.* Salmeterol 50 mcg/fluticasone propionate 250 mcg Diskus combination product demonstrates improvements in lung function regardless of baseline corticosteroid therapy [abstract]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (3, pt 2): A196.
39. Wolfe J., Bell T., Raphael G. *et al.* Efficacy of the salmeterol/fluticasone propionate dry powder combination product in the Diskus: a stratified study in patients on salmeterol alone or inhaled corticosteroids [abstract no. 879]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103 (1, pt 2): S228.
40. Reese P.R., Mahajan P., Woodring A. Salmeterol/fluticasone propionate combination product improves quality of life in asthma patients [abstract no. P0325]. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (suppl.28): 35s.
41. Reese P.R., Mather D.B., Mahajan P. *et al.* Combination of salmeterol/fluticasone propionate via Diskus improves quality of life in asthma patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103 (1, pt 2): 69.
42. Jenkins C., Woolcock A.J., Saarelainen P. *et al.* Salmeterol/fluticasone propionate combination therapy 50/250 μ g twice daily is more effective than budesonide 800 μ g twice daily in treating moderate to severe asthma. *Respir. Med.* 2000; 94: 715–723.
43. Jenkins C., Woolcock A., Saarelainen P. *et al.* Advair/Seretide (salmeterol 50 mcg/ fluticasone propionate 250 mcg bid) compared with budesonide (800 mcg bid) during the first week of treatment of moderate asthma [abstract no. 493]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105 (1, pt 2): S161.
44. Juniper E.F., Jenkins C., Price M.J. *et al.* Quality of life of asthma patients treated with salmeterol/fluticasone propionate combination product and budesonide. In: Annual Congress European respiratory society. Madrid, 1999, Oct. 9–13. Madrid; 1999. abstr. no. P2460.
45. Ringdal N., Chuchalin A.G., Chovan L. *et al.* A comparison of Advair/Seretide (salmeterol 50(mcg)/ fluticasone propionate 250 (mcg bid) with formoterol 12 (mcg) + budesonid 800 (mcg bid in moderate-severe asthma [abstract]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (3): A 196.
46. Nelson H.S., Busse W.W., Kerwin E. *et al.* Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (6): 1088–1095.
47. Lundback B., Pieters W.R., Johansson G. *et al.* Cost-effectiveness analyses of salmeterol/fluticasone propionate combination product and fluticasone propionate in patients with asthma. I: Introduction and overview. *PharmacoEconomics* 1999; 16 (suppl.2): 1–8.
48. Pieters W.R., Lundback B., Johansson G. *et al.* Cost-effectiveness analyses of salmeterol/fluticasone propionate combination product and fluticasone propionate in patients with asthma. II: Study methodologies. *Ibid.* 9–14.
49. Johansson G., Price M.J., Sondhi S. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/ fluticasone propionate 50/100 mg vs fluticasone propionate 100 mg in adults and adolescents with asthma III: Results. *Ibid.* 15–21.
50. Palmqvist M., Price M.J., Sondhi S. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/ fluticasone propionate 50/250 mg vs fluticasone propionate 250 mg in adults and adolescents with asthma IV: Results. *Ibid.* 23–28.
51. Pieters W.R., Lundback B., Sondhi S. *et al.* Cost-effectiveness analysis of salmeterol/ fluticasone propionate 50/500 μ g vs fluticasone propionate 500 μ g in adults and adolescents with asthma V: Results. *Ibid.* 29–34.
52. Lundback B., Jenkins C., Price M.J., Thwaites M.A. Cost-effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate combination product 50/250 micrograms twice daily and budesonide 800 micrograms twice daily in the treatment of adults and adolescents with asthma. *Respir. Med.* 2000; 94: 724.
53. Pieters W.R., Wilson K.K., Smith H.C.E., Tamminga J.J. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol combination product and fluticasone propionate / montelukast in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (5, pt 2): A643.
54. Advair Diskus (fluticasone propionate and salmeterol) product information. Glaxo Wellcome Inc. Research. Triangle Park. NC; 2000 Aug: 30.
55. British National Formulary. No. 40. London: The Pharmaceutical Press; 2000. 772.
56. Ashurst I.C., Gordon P. Consistent dose delivery from a new metered dose inhaler containing a combination of salmeterol and fluticasone propionate in HFA 134A [abstract no. P2295]. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (suppl.30): 341S.

57. British Thoracic Society, National Asthma Campaign, Royal College of Physicians of London, et al. The British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. *Thorax* 1997; 52 (suppl.1): S1—S21.
58. Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 589—595.

59. Nielsen L.P., Pedersen B., Faurschou P. et al. Salmeterol reduces the need for inhaled corticosteroid in steroid dependent asthmatics. *Respir. Med.* 1999; 93 (12): 863—868.
60. Clark N., Jones P., Keller S., Vermeire P. Patient factors and compliance with asthma therapy. *Ibid.* 856—862.

Поступила 26.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-085.234

В.С.Баранов, Т.Э.Иващенко, П.Б.Глазков

ПРОБЛЕМЫ И ДОСТИЖЕНИЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА

Институт акушерства и гинекологии им.Д.О.Отта РАМН, Санкт-Петербург

Согласно современным представлениям генную терапию (ГТ) понимают как введение нуклеиновых кислот в клетку с целью воздействия на медицинский статус организма и/или лечения болезни (Кау и соавт., 1997). Существенно, что при этом сам ген уже воспринимается как новый фармацевтический препарат для лечения не одного, а многих заболеваний, причем не только моногенных, но и мультифакториальных, и любых других патологических состояний.

Естественно, что подобную перспективу вполне оценивают многие ведущие фармацевтические фирмы, затраты которых на ГТ только в 1997 г. составили около 181 млн долларов, а в 1998 г. — почти 250 млн долларов (Moelling, 1998). При этом финансирование исследований, равно как и многие другие показатели, касающиеся состояния ГТ в мире, безусловно, смещены в сторону США. Так, согласно информации на сентябрь 1999 г. английского издательства Уайли и К⁰ 310 из 396 одобренных для клинических испытаний проектов ГТ выполняются в США и только 68 — в Западной Европе (Франция, Великобритания, Италия, Германия и др.). К сожалению, ни одного сколько-нибудь продвинутого и официально утвержденного генно-терапевтического проекта клинических испытаний в России или в странах СНГ пока не существует. Следует также отметить, что из 396 проектов 261 (65,9%) еще находится на фазе I клинических испытаний (оценка токсичности генной конструкции); 133 — между фазами I/II (ограниченные испытания на небольшом контингенте больных) и только 2 проекта, касающиеся лечения опухолей мозга — глиобластомы, на фазе III (широкомасштабные клинические испытания в нескольких центрах). Вместе с тем по справедливому замечанию одного из пионеров ГТ американского исследователя Фрэнча Андерсона “за исключением нескольких непроверенных случаев, ни один из протоколов ГТ пока не оказался успешным в лечении болезней человека” (Anderson, 1998).

Решающие успехи в области биотехнологии и молекулярной биологии, в частности в изучении гена *CFTR*, позволили начать широкомасштабные исследо-

вания по разработке генно-инженерных подходов с целью лечения муковисцидоза (МВ). Исследования в этом направлении ведутся особенно интенсивно в наиболее передовых западных странах (США, Великобритания, Франция). Так, например, в США и Великобритании существуют утвержденные протоколы клинических испытаний по генетической терапии МВ, в которых задействованы более 180 пациентов. При этом только в 1999 г. на клинические испытания по генной терапии МВ затрачено более 50 млн долларов!

Хотя при МВ поражены многие органы, смертельный исход в 90—95% случаев наступает вследствие поражения легких. Поэтому именно они являются главным объектом генной терапии этого заболевания. Очевидно, что если раньше начать лечение МВ, то ожидаемый эффект будет выше. На сегодняшний день существует мнение, что оптимально начинать лечение еще до появления первых симптомов МВ, т.е. возможно еще внутриутробно либо на начальных стадиях проявления заболевания.

Одной из важных стратегий в генной терапии легких при МВ является целенаправленная доставка гена в наиболее пораженные участки дыхательного пути. Наличие пробок слизи в дыхательном эпителии при МВ уменьшает эффективность использования аэрозольного способа доставки гена в дыхательные пути, хотя этот способ введения считается оптимальным при доставке генетических конструкций в легкие.

Как известно, дыхательный эпителий обладает комплексом серьезных естественных барьеров, препятствующих проникновению введенного чужеродного материала, включая как вирусные, так и не вирусные носители. К таким барьерам можно отнести: 1) слой слизи, способный задерживать введенные через дыхательные пути генные комплексы. Следует отметить, что слизь у больных МВ более густая за счет нарушения транспорта ионов Cl^- ; 2) гликокаликс, препятствующий достижению генетическим конструкциям бедной рецепторами апикальной мембраны эпителиальных клеток; 3) “плотные контакты” (*tight junctions*) между клетками дыхательного эпителия, непроницаемые для ком-

плексов, несущих генетические конструкции (Walters и соавт., 1999; Wang и соавт., 1998); 4) эндосома, в которую комплекс ДНК — носитель попадает в результате эндоцитоза и где происходит его разрушение литическими ферментами лизосом; 5) ядерная мембрана (Zabner и соавт., 1995; Turner и соавт., 1996); 6) иммунная система, продуцирующая нейтрализующие антитела к белкам наружной оболочки вирусов (Zabner и соавт., 1996).

Таким образом, для достижения эффективной генной трансфекции эпителиальных клеток легких *in vivo* должны быть преодолены внеклеточные барьеры, осуществлена доставка вектора в цитоплазму и обеспечена последующая транспортировка генетической конструкции в ядро.

Не менее важным является вопрос уровня генетической трансфекции, необходимого для фенотипической коррекции хлорных каналов. На сегодняшний день известно, что 5% уровня экспрессии гена *CFTR* уже достаточно для 50% восстановления нормального транспорта ионов Cl^- (Dorin и соавт., 1996).

Проблема доставки *CFTR*-гена в эпителиальные клетки с целью получения правильной дозы необходимого белкового продукта, дающего терапевтический эффект, до настоящего времени не решена и по сути продолжает оставаться центральной проблемой во всех проектах по генной терапии. Трудность достижения этой цели, по образному выражению Фрэнча Андерсона, определяется тем, что "организм человека затратил много тысяч лет, чтобы защитить себя от нападения факторов внешней среды, в том числе от чужеродной ДНК, пытавшейся проникнуть в его геном" (Anderson, 1998). Естественно, что преодоление этих барьеров является одной из важных проблем на пути к успешной ГТ МВ.

В опытах по генотерапии МВ широко используются как вирусные, так и невирусные векторы, а также комбинированные векторы: аденовирус-полилизин, ДНК-комплексы, аденовирусы, комплексы аденовирусов и поликатионов, аденоассоциированные вирусы, ретровирусы, липосомы и даже "голые" плазмиды.

В настоящее время вирусопосредованный перенос считают наиболее эффективным способом доставки ДНК в клетки млекопитающих *in vivo*. Наиболее часто используют аденовирусы и аденоассоциированные вирусы, однако, несмотря на высокий уровень трансфекции эпителиальных клеток, использование подобных конструкций имеет ряд ограничений, а именно: дозозависимый иммунный ответ и непродолжительная экспрессия введенного в эпителий дыхательных путей гена. Кроме того, существует риск рекомбинации со штаммом "дикого типа", что может привести к восстановлению способности к репликации вируса, введенного человеку.

Смерть 18-летнего пациента Д.Гельсингера после введения аденовирусной конструкции с целью лечения наследственного метаболического дефекта в октябре 1999 г. в США резко стимулировала интерес к более безопасным невирусным носителям.

Невирусные способы доставки ДНК в клетки млекопитающих являются альтернативой вирусопосредо-

ванному переносу. Отсутствие иммунного ответа на невирусные комплексы ДНК — носитель является одним из преимуществ использования невирусных способов доставки ДНК по сравнению с вирусными. К основным недостаткам этого способа доставки на данный момент остается низкая эффективность трансфекции *in vivo*, что существенно ограничивает применение их в экспериментах по генной терапии. Для решения данной проблемы используют модифицированные липосомные векторы, обладающие признаками вирусных частиц и сохраняющие в то же время положительные свойства липосом.

В нашей стране эксперименты по разработке научных подходов генной терапии МВ проводятся в Лаборатории пренатальной диагностики НИИАГ им. Д.О. Отта РАМН в контакте с Отделом генетики и клеточной биологии Университета Эразма Роттердамского (Роттердам, Голландия), с Группой по генной терапии муковисцидоза Brompton Hospital (London), а также с Ассоциацией по муковисцидозу Франции и Лабораторией по генной терапии муковисцидоза в Страсбурге (Франция).

В последнее время в качестве интересных и перспективных носителей ДНК используют синтетические полимеры, образующие при определенных условиях упаковки микросферы, называемые так же полимеросомы. Данные комплексы способны (1) упаковывать плазмидную ДНК любых размеров, (2) биodeградировать, (3) проникать в клетки и ядра, (4) не вызывать иммунного ответа (Discher и соавт., 1999).

Эффективность трансфекции различных носителей исследуют с использованием так называемых маркерных, или репортерных, генов (генетических конструкций, содержащих экспрессирующиеся последовательности таких генов, как *LacZ*, *Green* или гена люциферазы).

В наших опытах *in vivo* с использованием комплекса синтетического полимерного носителя VSST25 и плазмидой pHSAdu, меченной FITC (внутримышечное введение), было установлено, что уже в течение первых суток комплексы VSST25 — pHSAdu разносятся кровью и попадают в различные ткани и органы (сердце, легкие и др.), причем значительная часть комплексов включается в ядра клеток и сохраняется там в течение 2 последующих месяцев (Baranov и соавт., 1999).

Учитывая высокую проникающую способность полимерных синтетических комплексов VSST25 — ДНК, нами исследована возможность использования данного носителя в качестве средства доставки генетических конструкций в клетки дыхательного эпителия легких мышей после однократного внутриназального введения. Проведена оценка эффективности экспрессии двух разных плазмид, содержащих маркерный ген *LacZ* под цитомегаловирусным промотором (pCMV-*LacZ* — с цитоплазматической и pCMV-nls*LacZ* — с ядерной локализацией продуктов гена), после внутриназального введения *in vivo* в составе полимерных комплексов.

Как следует из полученных данных, во всех изученных тканях (эпителий носа, трахея, легкие) β -галактозидазная активность через 24 ч после введения комплекса

VSST25 — pCMVLacZ оставалась на уровне фона, т.е. соответствовала таковой у интактных мышей. Максимальная экспрессия LacZ-гена во всех изученных тканях зарегистрирована на 7-й и 14-й день, при этом уровень β -галактозидазной активности на 25—30% превышает контрольный уровень (введение “голой” плазмиды pCMVLacZ). В дальнейшем, однако, экспрессия прогрессивно снижается, но даже на 60-й день остается достоверно выше фона ($p < 0,01$). Наиболее высокие показатели β -галактозидазной активности (до 60 ООЕ) зарегистрированы в легких подопытных мышей на 14-й день после введения.

В экспериментах по введению “голой” плазмиды динамика экспрессии LacZ-гена несколько другая. Уже через 24 ч активность β -галактозидазы достоверно (в среднем на 40%, $p < 0,05$) повышается во всех изученных тканях. В дальнейшем, однако, она быстро снижается, приближаясь к уровню интактного контроля уже к 3-й неделе после введения.

Большой интерес представляет анализ не только количественных характеристик экспрессии LacZ-гена, но и изучение локализации продукта маркерного гена в различных отделах легкого. С этой целью на криостатных срезах легких нами исследована локализация β -галактозидазы — продукта гена LacZ через 14 дней после введения. Ярко-синяя окраска свидетельствовала о высокой концентрации маркерного белка β -галактозидазы в цитоплазме эпителиальных клеток бронхиол и альвеол, что позволяло говорить о высоком уровне экспрессии гена LacZ после внутриназального введения комплекса VSST25 — pCMVLacZ. Наличие специфической синей окраски зарегистрировано и на тотальных препаратах легких подопытных мышей при том же сроке экспозиции (14 дней).

Еще более убедительные результаты гистохимического анализа получены в экспериментах с плазмидой pCMV-nlsLacZ, характеризующейся специфической внутриядерной локализацией β -галактозидазы. На 14-й день после введения комплекса VSST25 — pCMV-nlsLacZ ядра альвеолярных клеток окрашивались интенсивно синим цветом, что доказывало активную экспрессию гена LacZ. При этом доля альвеол, экспрессирующих β -галактозидазу, в среднем составила около 3%.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что маркерный ген LacZ в составе различных экспрессирующихся конструкций, доставленный внутриназально с помощью микрофер в дыхательные пути лабораторных мышей, способен к трансфекции эпителиальных клеток носа, трахеи, бронхов и даже бронхиол и альвеол. При этом динамика экспрессии гена LacZ в комплексе с микроферами обнаруживает характерные особенности: она медленно нарастает во всех изученных тканях, достигает максимума к 7—14 дню и, затем постепенно снижается, остается, однако, вполне реальной даже спустя 2 мес после введения. При введении “голой” плазмиды pCMV LacZ максимумы экспрессии гена LacZ приходится уже на 1-е сутки после введения, после чего ее интенсивность быстро падает. Подобный “продолговатый” вариант экспрессии генной конструкции, доставленной

микроферами, ранее нами зарегистрирован в опытах *in vivo* после введения к ДНК гена дистрофина в мышцы (Baranov и соавт., 1999) и, по-видимому, определяется необходимостью по крайней мере частичного внутриядерного растворения микрофер, прежде чем содержащиеся в них конструкции становятся доступными для транскрипции.

Специальные серии опытов были проведены по исследованию возможности трансфекции эмбриональных клеток при внутриамниотическом либо внутрибрюшинном введении маркерного LacZ-гена в составе микрофер мышам на 17—18-й день беременности. Учет результатов проводился на плодах и новорожденных. Активная экспрессия маркерного гена зарегистрирована в легких, кишечнике и других органах после внутриамниотического введения. Наличие в плодных тканях ДНК гена CFTR, определяемое с помощью полимеразной цепной реакции, при внутрибрюшинном введении указывает на способность микрофер, содержащих генетические конструкции, проникать через плацентарный барьер и достигать ткани плода. Этот принципиально новый факт заслуживает серьезного внимания.

Невзирая на обнадеживающие результаты, полученные в результате использования полимерных микрофер, данный носитель оказался нелишенным некоторых недостатков. При доставке генетических конструкций с использованием полимерных микрофер, наблюдалась выраженная вариабельность трансфекции, что отчасти, по-видимому, было связано со значительной деградацией плазмидной ДНК в процессе упаковки генов в полимерный носитель. Возможно, именно повреждением ДНК в микроферах можно объяснить явное несоответствие между высокой эффективностью ядерной доставки генетических конструкций с помощью микрофер и сравнительно невысоким уровнем экспрессии. Излишне плотная упаковка ДНК-конструкций в микроферы также могла оказывать негативное влияние на эффективность транскрипции введенных генов. В 2000 г. были синтезированы несколько новых модификаций полимерного носителя, использовавшегося для сборки полимерных микрофер. Как показывают наши предварительные результаты, значительная часть таких микрофер, несмотря на изменения химической структуры полимера, продолжала обеспечивать эффективную ядерную доставку генов. Испытания данных носителей в экспериментах *in vitro* и *in vivo* продолжаются.

В настоящее время, помимо полимера VSST25 и его производных, мы проводим исследования новых классов невирусных носителей, таких как “звездообразные” полимерно-белковые конъюгаты, содержащие фрагменты карбоцепных и гетероцепных полимеров, обеспечивающих упаковку ДНК за счет полимерного поликатионного фрагмента и ее целевой транспорт за счет белкового компонента. Уже испытаны “звездообразные” карбоцепные полимерные конъюгаты на основе трансферрина (TF-NBU), в которых карбоцепной поликатионный блок односторонне связан с модифицируемым белком. Предположительно карбоцепной поликатионный фраг-

мент конъюгата отвечает за комплексообразование с ДНК, а белковый компонент конъюгата обеспечивает направленный транспорт комплекса к соответствующим клеткам и его прохождение через клеточную мембрану. В настоящее время проводятся опыты по трансфекции *in vivo* и уже отобраны некоторые перспективные носители.

Суммируя вышесказанное, можно отметить, что первоначальная надежда на эффективное лечение МВ с помощью генной терапии пока не оправдалась. Однако в настоящее время уже хорошо известны все трудности на этом пути, намечены реальные подходы к их устранению, извлечено много полезных уроков. Все это внушает уверенность ученым и специалистам в области МВ в реальность генной терапии этого тяжелого заболевания. Произойдет ли это в ближайшем будущем или несколько позже оценить трудно. Однако гигантские материальные ресурсы и огромные умственные усилия, брошенные на решение данной проблемы, вселяют оптимизм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson W.F. Human gene therapy. *Nature* 1998; 392: 25—30.
2. Baranov A., Glazkov P., Kiselev A. et al. Local and distant transfection of mdx muscle fibers with dystrophin and LacZ genes delivered *in vivo* by synthetic microspheres. *Gene Ther.* 1999; 6: 1406—1414.
3. Discher B.M., Won Y.Y., Ege D.S. et al. Polymersomes: tough vesicles made from diblock copolymers. *Science* 1999; 284: 1143—1146.
4. Dorin J.R., Dickinson P., Alton E.W. et al. Cystic fibrosis in the mouse by targeted insertional mutagenesis. *Nature* 1992; 359: 211—217.
5. Kay M.A., Liu D., Hoogerbrugge P.M. Gene therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 12744—12746.
6. Moelling K. Naked DNA—the poor man's gene therapy? *Gene Ther.* 1998; 5: 571—572.
7. Turner G., Dunckley M., Dicson G. Gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. In: Brown S., Lucy J., eds. *Dystrophin. Gene, protein and cell biology*. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 1997. 275—309.
8. Zabner J., Ramsey B.W., Meeker D.P. et al. Repeat administration of an adenovirus vector encoding cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 1504—1511.

Поступила 01.08.01

Лекции

© ЭСТА-ЛИ ТАННЕНБАУМ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-085.852

Эста-Ли Танненбаум

ФИЗИОТЕРАПИЯ (ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА И КИНЕЗИТЕРАПИЯ) У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Детский госпиталь "Great Ormond Street", Лондон

Физиотерапия (западный термин, который в российской медицине соответствует объединению двух понятий — лечебная физкультура и кинезитерапия) является неотъемлемой составляющей комплекса лечебных мероприятий, показанных пациентам с муковисцидозом (МВ). За последние годы было разработано множество различных методик физиотерапии, которые широко применяются в мировой практике:

- Методики активного цикла дыхания (*Active cycle of breathing techniques — ACBT*);
- Аутогенный дренаж (*Autogenic drainage — AD*);
- Конвенциональная физиотерапия в области грудной клетки (*Conventional chest physiotherapy — CCPT*);
- Физические упражнения;
- Высокочастотная осцилляция грудной клетки (*High frequency chest wall oscillation — HFCWO*);
- Внутривнегочная перкуссионная вентиляция (*Intrapulmonary percussive ventilation — IPV*);

- Устройства для осцилляторного повышения давления на выдохе: флаттер (*Flutter*) корнет (*Cornet*)
- Положительное давление на выдохе (*Positive expiratory pressure — PEP*);
- PEP с высоким давлением (*High pressure PEP — HPEP*).

Конвенциональная кинезитерапия в области грудной клетки

ССРТ — пассивная (в сравнении с постуральным дренажем — PD) мануальная методика (перкуссия/вибрация), которая может включать ряд дыхательных упражнений. PD предусматривает определенное положение тела пациента, при котором сила гравитации способствует дренажу секрета из определенных областей легких. Сообщается, что применение PD в качестве

дополнения к *FET* не сопровождается более высоким эффектом в сравнении с *PER* и *FET* в отдельности [1]. В исследовании *Lannefors и соавт.* [2] было установлено, что использование *PD* для очищения средней доли правого легкого сопровождается также очищением соответствующей части левого легкого. Автор высказывает предположение, что кроме гравитации существуют и другие факторы, влияющие на отхождение слизи во время *PD*.

Перкуссия и вибрация

Перкуссия и вибрация относятся к мануальным методикам, которые выполняются пациентом самостоятельно или с помощью другого лица. Методики направлены на разжижение слизи и усиление мукоцилиарного клиренса. Перкуссия включает ритмичные удары ладонью, сложенной "чашечкой", по грудной клетке в проекции соответствующего сегмента/доли легкого. Во время перкуссии удары ладонью должны сопровождаться звуком хлопка, который появляется при возникновении необходимой для лечебного воздействия "воздушной подушки" между ладонью и грудной клеткой. Пациенты с крайне тяжелыми формами заболевания, а также больные, склонные к бронхоспазму, лучше переносят перкуссию с низкой частотой ударов; она не должна сопровождаться чувством боли или дискомфорта. Вибрация предусматривает прерывистое сдавление грудной клетки во время выдоха в том же направлении, в котором двигаются ребра и мягкие ткани грудной клетки на выдохе. Вибрация может способствовать выделению секрета, как из периферических, так и центральных областей легких. Сила давления на грудную клетку варьирует в зависимости от массы тела и состояния пациента, а также индивидуального опыта физиотерапевта.

Методика активного цикла дыхания

ACBT направлена на цикл дыхания и обычно используется в сочетании с методиками, использующими силу гравитации. *ACBT* предусматривает гибкий режим, включающий 3 компонента:

- **расслабление и контроль над дыханием:** профилактика бронхоспазма;
- **упражнение с расширением (растяжением) грудной клетки:** форсированный вдох и расслабление на выдохе — усиливает поток воздуха в коллатеральной воздухопроводящей системе (поры Кона, каналы Ламберта);
- **техника формирования выдоха:** включает от 1 до 3 форсированных выдохов, или "хаффингов". Во время форсированного выдоха компрессия и коллапс возникают только в нисходящем направлении (от области рта к легким) от точек с равным давлением. По мере уменьшения объема легких точки равного давления смещаются по направлению к альвеолам, в результате чего движущийся воздух продвигает бронхиальный секрет.

По данным некоторых исследователей, терапевтический эффект этой методики включает улучшение секреторного клиренса [3] и улучшение функции легких [5]. Результаты сравнительных исследований подтверждают преимущества *ACBT* над *CCPT* [4], флаттером [6,7] и *PER* [8]. Сравнение *AD* и *ACBT* не выявило различий между этими техниками, хотя у некоторых пациентов из группы *ACBT* отмечалась десатурация [9].

Аутогенный дренаж

Методика *AD* направлена на создание максимально возможного потока воздуха в различных областях бронхиального дерева в результате контроля над процессом дыхания. Методика предусматривает 3-фазный режим дыхания:

- фаза 1: отделение слизи — стимуляция движения слизи (бронхиального секрета) в периферических областях легких во время дыхания при сниженном объеме легких;
- фаза 2: сбор слизи — средний "приливо-отливной" объем меняется от выдыхаемого резервного объема (*expiratory reserve volume — ERV*) к вдыхаемому резервному объему (*inspiratory reserve volume — IRV*);
- фаза 3: эвакуация слизи — увеличение интенсивности воздушного потока начинается с более высокого уровня *IRV*. Мокрота отхаркивается небольшими кашлевыми толчками, или "хаффингом".

По данным сравнительных исследований *AD* не уступает по эффективности конвенциональной физиотерапии [10], флаттеру (*App*, 1998) и *ACBT* [9]. Также сообщается о преимуществах *AD* по показателям кислородной сатурации [11] и гиперреактивных воздухопроводящих путей [13].

Положительное давление на выдохе

PER включает лицевую маску и односторонний клапан с экспираторным резистором. Сопротивление измеряется с помощью манометра, что позволяет каждому пациенту поддерживать *PER* на уровне от 10 до 20 мм вод. ст. во время "приливо-отливного" объема дыхания. Лечебная процедура проводится в положении сидя или лежа на боку. Вдох и выдох осуществляются через маску в течение цикла из 10 дыхательных движений. Затем пациент осуществляет "хаффинг" для отхаркивания мокроты. Процедура продолжается 15—20 мин или до тех пор, пока не отойдет мокрота. Считается, что искусственное сопротивление на выдохе ограничивает спадение уступчивых мест воздухопроводящих путей и способствует коллатеральной вентиляции.

Сообщается, что *PER* улучшает клиренс мокроты [24], повышает объем легких [25], снижает остаточный объем воздуха (*Groth*, 1985) и улучшает функцию легких [26].

Флаттер

Флаттер — небольшое устройство в виде курительной трубки, создающее контролируемое позитивное

осцилляционное давление с изменяемой частотой. Вибрационный эффект улучшает клиренс слизи. Во время выдоха шарик, находящийся в трубке, смещается, а затем возвращается в исходное положение. Изменения в давлении приводят к осцилляции *PEP* и воздушного потока. *PEP* передает вибрацию стенкам бронхов, что помогает отделению слизи, снижению коллапса воздухопроводящих путей и ускорению потока воздуха. Частоту осцилляций можно регулировать изменением угла наклона устройства по отношению к горизонтальному положению. Флаттер можно использовать в положении сидя или в любом другом положении, предусмотренном *PD*. Сообщается, что флаттер улучшает клиренс мокроты и функцию легких ([17], *Newhouse, 1998*). В сравнительных исследованиях получены неоднозначные результаты. По данным одних авторов, флаттер не уступает по эффективности другим методам (*Hornick, 1995, [19]*), тогда как другие исследователи отмечают, что флаттер менее эффективен, чем остальные техники физиотерапии (*Pryor, 1994, [26]*).

Корнет

Корнет — относительно новое устройство, созданное по тем же принципам, что и флаттер. Корнет состоит из мундштука, рукава, изогнутой трубки и звукового демпфера. Во время выдоха через корнет давление в рукаве повышается до тех пор, пока не откроется клапан, выпускающий воздух из устройства. Этот цикл продолжается в течение всей фазы выдоха, что создает осцилляцию *PEP*. Давление и интенсивность потока воздуха можно регулировать поворотом мундштука в трубке.

В литературе сообщается, что корнет снижает вязкость мокроты [22]. Корнет превосходит флаттер по удобству применения — не требует особого положения тела, а также по физическим характеристикам — создает более устойчивое давление и интенсивность воздушного потока во время выдоха [23]. Прежде чем корнет войдет в число стандартных терапевтических методик, необходимо провести дополнительные исследования его эффективности.

Физические упражнения

Физические нагрузки играют важную роль в жизни человека. Разные физические нагрузки, такие как физические упражнения (направленные на укрепление как сердечно-сосудистой, так и мышечной системы — [30]), игры и занятия спортом способствуют физическому, социальному и духовному благополучию человека. Проведенные исследования пока не позволяют выделить оптимальные для мобилизации секрета физические нагрузки. Тем не менее выбор физических упражнений должен учитывать тяжесть заболевания легких, условия окружающей среды и мотивацию пациента [29].

В ранних исследованиях предполагалось, что физические упражнения могут полностью заменить другие методики физиотерапии, направленные на очищение воздухопроводящих путей (*Zach, 1982; Andreasson,*

1987). Данные современных работ свидетельствуют, что, несмотря на несомненную пользу, физические упражнения могут назначаться только в дополнении к другим методикам [14,15].

Определение толерантности к нагрузкам важно для оценки влияния болезни на повседневную активность пациента, выбора наиболее безопасных и эффективных физических упражнений и эффективности лечения. Выбор тестовых физических нагрузок определяется необходимостью получения указанной выше информации и несомненно зависит от технических возможностей учреждения.

Простейшие тесты на толерантность к возрастающим нагрузкам включают велоэргометр с изменяемой нагрузкой и модифицированный “шаттл”-тест [31]. Определение толерантности к стабильным нагрузкам включает 3-минутный шаговый тест с использованием ступеньки [32] и 6—12-минутный тест на ходьбу (*Butland, 1982, [33]*).

Физиотерапия и гастроэзофагеальный рефлюкс

Первое сообщение о *GOR* при *МВ* было опубликовано *Feigelson* и *Sauvegrain* в 70-х годах XX века. В некоторых клиниках частота *GOR* достигает порядка 40%.

При физиотерапии в области грудной клетки при *МВ* может формироваться порочный круг, объединяющий прогрессирующее заболевание легких и *GOR* и выражающийся в возникновении повторных обострений *GOR* во время сеансов физиотерапии. Если физиотерапия провоцирует эпизоды *GOR*, подтвержденные объективными данными или отражающиеся в частых сообщениях пациента о дискомфорте, необходима коррекция режима физиотерапии, в первую очередь в области грудной клетки. В этих случаях противопоказан постуральный дренаж, хотя *GOR* может формироваться в любом положении, особенно во время кашля.

Режим приема пищи и физиотерапии: промежуток времени между приемом пищи и проведением физиотерапии должен быть не менее 2 ч. Для новорожденных и детей грудного возраста, требующих более частого питания, этот период сокращается до 45 мин (если возможно) после приема пищи.

Физиотерапия у пациентов с кровохарканьем

При кровохарканье физиотерапию грудной клетки следует продолжать, так как она способствует удалению сгустков крови из воздухопроводящих путей. Однако в периоды обильного легочного кровотечения показана временная отмена физиотерапии. Необходимо соблюдать ряд предосторожностей и противопоказаний, касающихся *PD*, перкуссии и вибраций грудной клетки, *PEP*, флаттера и физических упражнений.

В связи с возможными пугающими последствиями пациенты нуждаются в дополнительной поддержке и разъяснениях. Более адекватны дыхательные техники *АСВТ* и *AD*. Однако “хаффинг” должен быть очень мягким, а резких кашлевых толчков следует избегать вовсе. Также следует избегать применения некоторых

ингаляторных препаратов, которые могут ухудшать состояние пациента (например: ДНКаза, гипертонический раствор, тиолы).

Физиотерапия у пациентов с пневмотораксом

Научных публикаций по этой проблеме мало, поэтому можно предложить лишь общие рекомендации.

При латентном или умеренно выраженном пневмотораксе сохраняется необходимость удаления секрета, противопоказаний для АСВТ или АД нет. Следует избегать длительных или чрезмерно форсированных дыхательных движений, а также обеспечить дополнительное поступление увлажненного кислорода.

При значительном или рецидивирующем пневмотораксе противопоказаны все методики очищения воздухопроводящих путей до установления межреберного дренажа. Проведение физиотерапии в последующем у таких пациентов вызывает боли в области межреберных дренажных трубок, поэтому непосредственно перед процедурами должна проводиться адекватная анальгезия. С особой осторожностью при наличии соответствующих показаний можно использовать РЕР, флаттер или корнет.

При проведении хирургических вмешательств в послеоперационном периоде методики очищения воздухопроводящих путей должны возобновляться как можно скорее (с адекватной анальгезией) и способствовать ранней мобилизации пациента.

Соблюдение режима терапии (комплаентность)

Различные исследования свидетельствуют, что большинство пациентов не следуют рекомендациям ежедневного применения методик физиотерапии. Причинами нарушения режима терапии могут быть конфликтные отношения в семье, эмоциональный протест, невозможность быстрого ослабления симптомов.

Хороший эффект наблюдается в группах поддержки. Индивидуальные занятия также позволяют определить проблему и найти ее решение. Образование пациентов и объяснение методик физиотерапии должно продолжаться непрерывно. Физиотерапевт всегда должен помнить о негативном влиянии фактора времени на близких пациента. Следует привлекать и самого пациента к решению вопроса о применении физиотерапии, что поможет улучшить соблюдение режима физиотерапии как в стационаре, так и в домашних условиях.

Ингаляционная терапия

Терапия лекарственными аэрозолями занимает ключевое положение в лечении хронических инфекций дыхательных путей у больных МВ, так как обеспечивает топическое воздействие препаратов. Адекватные методы ингаляции в сочетании с физиотерапией могут оптимизировать доставку препаратов в пораженные участки легких и, следовательно, повысить эффективность лечения. Комбинированное применение РЕР,

АД или флаттера с ингаляционной терапией находит все больше сторонников среди клиницистов. Однако научных доказательств того, что присоединение физиотерапии повышает эффективность ингаляционной терапии, пока не получено. Все бронходилататоры и муколитики должны приниматься пациентом до физиотерапии. Стероиды и антибиотики назначаются после физиотерапии. ДНКазу следует назначать минимум за 1 ч до сеанса физиотерапии. Результаты ингаляционной терапии могут зависеть от таких факторов, как очистка и техническое состояние компрессора и систем небулайзера, тяжесть заболевания легких и методики ингаляционной терапии.

Научные исследования в области физиотерапии и муковисцидоз — практика, основанная на научных доказательствах

Спустя более чем 50 лет после внедрения терапии больным МВ, физиотерапевты не могут выделить какой-либо из методов очищения дыхательных путей в качестве эталонного. Современные требования научно обоснованной медицины стимулируют физиотерапевтов к более тщательной оценке результатов известных методик.

В одном исследовании могут быть обнаружены преимущества какой-либо техники перед другими, тогда как в другом та же методика может не обнаружить никаких преимуществ. Например, одни авторы сообщают о том, что флаттер эффективнее других методик (Casaulta, 1993, [17]), в то время как другие исследователи не обнаруживают преимуществ флаттера перед другими техниками [6,7].

Очень трудно определить причины таких расхождений в результатах, связаны ли они с различиями в протоколах исследований, выборках пациентов, методах статистического анализа или комбинации этих факторов. Поэтому проблема физиотерапии — получение неопровержимых доказательств преимущества какой-либо отдельной методики перед другими остается нерешенной.

При анализе выбора АСТ обнаруживаются географически обусловленные тенденции и связь с индивидуальным опытом физиотерапевта. В США методикой выбора является HFCWO, в Дании широко применяется РЕР, в Великобритании основной методикой является АСВТ, а во многих европейских клинических центрах отдают предпочтение АД и РЕР/флаттеру.

Большинство исследований кратковременны, варьируют от оценки одной из методик до переключения с одной методики на другую через 3—4-дневные интервалы. Очевидно, что подобные кратковременные исследования легко осуществимы и предусматривают оценку ограниченного числа переменных. Хотя такой дизайн позволяет получить ценную информацию о безопасности и непосредственном эффекте кратковременных курсов лечения, но это не дает возможности достоверно прогнозировать результаты длительного лечения. А именно данные о влиянии методик терапии, предусматривающих ежедневные лечебные процедуры, и результаты их длительного применения на клини-

ческие показатели и параметры качества жизни имеют особого значения.

В большинстве исследований используются относительно малые выборки: в 23 (46%) из 50 случайно отобранных исследований участвовало от 10 до 20 пациентов и только в 3 исследованиях объем выборки превышал 50 больных [28]. Соответственно, результаты этих исследований не могут содержать достоверных доказательств различий между отдельными методиками физиотерапии. Как правило, набор достаточного количества больных МВ в рамках одной клиники — очень сложная задача, тем более, что часть пациентов на момент отбора уже может участвовать в другом исследовании.

Описания методик терапии также обнаруживают значительные различия, что затрудняет сравнительную оценку изучаемых методик и результатов соответствующих исследований. В то же время стандартизация режимов физиотерапии, необходимая для полноценной научной оценки, не будет соответствовать реальной клинической практике.

Выраженные различия между исследованиями отмечаются и в показателях эффективности. Наиболее часто используются следующие параметры: объем мокроты, измерение функции легких, результаты компьютерной томографии, сатурация кислорода, частота обострений, число дней лечения в стационаре и показатели качества жизни.

Заключение

В целом можно констатировать, что пока не получено достаточных научных доказательств, чтобы выделить какую-либо из методик физиотерапии в качестве эталонной. Более того, правомерен и вопрос о целесообразности такого поиска при МВ — комплексном заболевании, изменчивом в своих клинических проявлениях и протекающем в течение многих лет. Представляется более обоснованным считать, что каждый пациент может по-разному реагировать на одну и ту же методику в зависимости от стадии заболевания, клинического статуса, возраста и социальных факторов. Методика физиотерапии должна быть эффективной, занимать мало времени, адекватной для пациента и независимой как можно от большего числа факторов. Отдельные составляющие методики могут использоваться в рамках других техник, а комбинация разных методик может повысить эффективность лечебного воздействия. Оптимальной можно считать методику, которая в наибольшей мере отвечает потребностям пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Falk M., Mortenson J., Jensen C. et al. Postural drainage or PEP: effects on tracheobronchial clearance in cystic fibrosis. In: 4th North American CF conference. Arlington, Virginia; 1990. Abstr. 226.
2. Lannefors L., Wollmer P. Mucus clearance with three chest physiotherapy regimes in cystic fibrosis: a comparison between postural drainage, PEP and physical exercise. Eur. Respir. J. 1992; 5: 748—753.
3. Pryor J.A., Webber B.A. Evaluation of the forced expiration technique as an adjunct to postural drainage in treatment of cystic fibrosis. Br. Med. J. 1979; 2: 417—418.
4. Wilson G.E., Baldwin A.L., Walshaw M.J. A comparison of traditional chest physiotherapy with the active cycle of breathing in patients with chronic suppurative lung disease. Eur. Respir. J. 1995; 8 (suppl. 19): S171.
5. Webber B.A., Hofmeyr J.L., Morgan M.D.L., Hodson M.E. Effects of postural drainage, incorporating the forced expiratory technique, on pulmonary function in cystic fibrosis. Br. J. Dis. Chest 1986; 80: 353—359.
6. Pryor J.A., Webber B.A., Hodson M.E., Warner J.O. The flutter VRPI as an adjunct to chest physiotherapy in cystic fibrosis. Respir. Med. 1994; 88: 677—681.
7. Lyons E., Chatham K., Campbell I.A. et al. Evaluation of the flutter VRPI device in young adults with cystic fibrosis. Med. Sci. Res. 1993; 21: 101—102.
8. Hofmeyr J.L., Webber B.A., Hodson M.E. Evaluation of positive expiratory pressure as an adjunct of chest physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. Thorax 1986; 41: 951—954.
9. Miller S., Hall D.O., Clayton C.B., Nelson R. Chest physiotherapy in cystic fibrosis; a comparative study of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques with postural drainage. Ibid. 1995; 50: 165—169.
10. Davidson A.G.F., Wong L.T.K., Pirie G.E. et al. Long-term comparative trial of conventional percussion and drainage physiotherapy versus autogenic drainage in cystic fibrosis. In: 6th North American cystic fibrosis conference. Washington; 1992. Abstr. 235.
11. Giles D.R., Wagener I.S., Accurso F. et al. Short-term effects of postural drainage with clapping vs autogenic drainage on oxygen saturation and sputum recovery in patients with cystic fibrosis. Chest 1995; 108: 952—954.
12. McIlwaine P.M., Davidson A.G.F., Wong L.T.K. et al. Comparison of positive expiratory pressure and autogenic drainage with conventional percussion and drainage therapy in the treatment of cystic fibrosis. In: 10th International cystic fibrosis congress. Sydney; 1988. Abstr. R(d)3.
13. Pfeiffer A., Theissl B., Qberwaldner B. et al. Self-administered chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of high-pressure PEP and autogenic drainage. Lung 1992; 170: 323—330.
14. Sahl W., Bilton D., Dodd M. et al. Effect of exercise and physiotherapy in aiding sputum clearance in adults with cystic fibrosis. Thorax 1989; 44: 1006—1008.
15. Bilton D., Dodd M.E., Abbot J.V. et al. The benefits of exercise combined with physiotherapy in the treatment of adults with cystic fibrosis. Respir. Med. 1992; 86: 507—511.
16. Falk M., Kelstrup M., Anderson J.B. et al. PEP treatment or physical exercise. Effects on secretions expectorated and indices of central and peripheral airway function. In: 10th International cystic fibrosis congress. Sydney; 1988. Abstr. (o) 1.
17. Konstan M.W., Stern R.C., Doershuk C.F. Efficacy of the Flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. J. Pediatr. 1994; 124: 689—693.
18. Dasgupta B., Tomkiewicz R.P., Boyd W.A. et al. Effects of combined treatment with rhDNase and airflow oscillations on spinnability of cystic fibrosis sputum in vitro. Pediatr. Pulmonol. 1995; 20: 78—82.
19. Lindemann H. Zum Stellenwert der physiotherapi mit dem VRP I-desitin (Flutter). Pneumologie 1992; 46: 626—630.
20. Padman R., Geouque D.M., Engelhardt M.T. Effects of the flutter device on pulmonary function studies among paediatric cystic fibrosis patients. Delaware Med. J. 1999; 71: 13—18.
21. Davidson A.G.F., McIlwaine M., Wong L.T.K. et al. "Flutter versus PEP": A long-term comparative trial of positive expiratory pressure (PEP) versus oscillating positive expiratory pressure (Flutter) physiotherapy techniques. In: 22nd European cystic fibrosis conference. Berlin; 1998. Abstr. 71.
22. Dasgupta B., Nakamura S., App E.M. et al. Comparative evaluation of the flutter and the cornet in improving the cohesiveness of cystic fibrosis sputum. Pediatr. Pulmonol. 1997; suppl. 14: A341.
23. Cegla U.H., Bautz M., Frode G. et al. Physiotherapy in patients with COAD and tracheobronchial instability — a comparison of two oscillating PEP systems. Pneumologie 1997; 51: 129—136.

24. Falk M., Kelstrup M., Andersen J.B. et al. Improving the ketchup bottle method with positive expiratory pressure, PEP, in cystic fibrosis. Eur. J. Respir. Dis. 1984; 65: 423—432.
25. van der Schans C.P., van der Mark T.W., de Vries G. et al. Effect of positive expiratory pressure breathing in patients with cystic fibrosis. Thorax 1991; 46: 252—256.
26. McIlwaine P.M., Wong L.T., Peacock D. et al. Long-term comparative trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. J. Pediatr. 1997; 131: 570—574.
27. Oberwaldner B., Evans I.C., Zach M.S. Forced expirations against a variable resistance: a new chest physiotherapy method in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1986; 2: 358—367.
28. Prasad S.A., Main E. Finding evidence to support airway clearance techniques. Disabil. & Rehabil. 1998; 20 (6/7): 235—246.
29. Dodd M.E., Haworth C.S., Webb A.K. A practical approach to oxygen therapy in cystic fibrosis. J. Roy. Soc. Med. 1998; 91 (suppl.134): 30—39.

30. Selvadurai H.C., Van Asperen P.P., Cooper P.J. et al. A randomised controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis (CF). Pediatr. Pulmonol. 1999; suppl. 19: A433.
31. Bradley J.M., Howard J.L., Wallace E.S., Elborn J.S. The validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. Thorax 1999; 54: 437—439.
32. Balfour-Lynn I.M., Prasad SA, Laverty A. et al. A step in the right direction: Assessing exercise tolerance in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1998; 25: 278—284.
33. Gulman V.A.M., van Veldhoven N.H.M.J., de Meer K. et al. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. Ibid. 1996; 22: 85—89.

Поступила 26.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-056.7

L.Romano¹, N.Kapranov², N.Kashirskaya², O.Zegarра-Moran³, L.J.V.Galietta³

КОРРЕЛЯЦИЯ ГЕНОТИПА С ФЕНОТИПОМ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

¹ Cystic Fibrosis Centre — Gaslini Institute, Genoa (Italy);

² Научно-клинический отдел муковисцидоза МГНЦ РАМН, Москва (Россия);

³ Molecular Genetics Laboratory — Gaslini Institute, Genoa (Italy)

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частое летальное наследственное заболевание кавказской популяции [1]. Ген, связанный с развитием МВ, был охарактеризован в 1989 г. [2—4]. Это большой ген, состоящий из 27 кодирующих регионов (экзонов), разграниченных не кодирующими участками (интронами), различной длины. Ген кодирует муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* — *CFTR*), белок, находящийся в апикальной мембране секреторного эпителия, который функционирует, как АТФ-зависимый хлорный канал. Мутации муковисцидозсвязанного гена (*Cftr-ген*) реализуются недостаточной активностью *CFTR*, что приводит к аномальным концентрациям хлоридов в апикальной мембране эпителиальных клеток бронхолегочной системы, поджелудочной железы, протоков потовых желез, тонкого кишечника и семенного канатика. Вследствие указанных изменений развиваются прогрессирующее заболевание легких, дисфункция поджелудочной железы, повышается уровень электролитов в потовом секрете и формируется мужское бесплодие.

CFTR-белок, состоящий из 1480 аминокислотных остатков, сгруппированных в 2 повторяющихся мотива, разделенных большой цепью под названием “регуляторный домен” (*R*-домен). Каждый из этих двух мотивов состоит из 6 полипептидных последовательностей, которые распределены вдоль клеточной мембраны, за ними следует часть белка, который отвечает за взаи-

модействие с АТФ. 12 мембраносвязывающих доменов прилегают друг к другу и таким образом создают пару в клеточной мембране, в то время как *R*-домен и 2 нуклеотида, связывающих петли, остаются с внутренней стороны клеточной мембраны. Предполагаемая структура белка изображена на рис.1.

Клинические характеристики МВ, включая симптоматику, тяжесть и скорость прогрессирования поражения вовлеченных в заболевание органов, число и типы поражаемых органов, могут варьировать в широких пределах. На основании связанных с МВ симптомов у большинства пациентов диагноз заболевания устанавливается в первые годы жизни, хотя постепенно растет число пациентов с мягкими (“атипичными”)

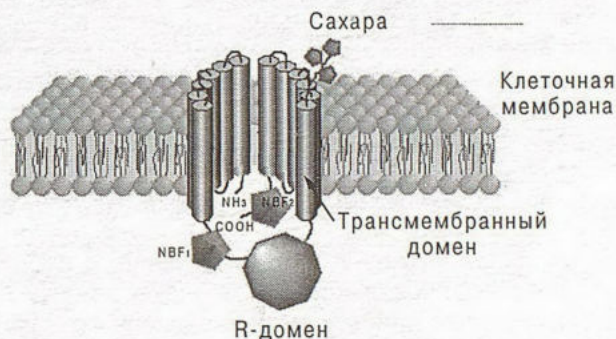


Рис.1. Предполагаемая конфигурация *CFTR* как мембранного канала для транспорта ионов хлора.

Распределение мутаций по молекулярному механизму повреждения МВТР

Класс мутаций	"Тяжелые"	"Мягкие"
I класс — нарушение продукции белка	G542X R553X 3905insT W1282X	
II класс — нарушение процессинга	ΔF508 ΔI507 N1303K	
III класс — нарушение регуляции	G551D	G551S
IV класс — нарушение транспорта ионов хлора		R374P R117H T338I
V класс — снижение синтеза нормально функционирующего белка		3849+10Kb C-T IVS 8-5T

Примечание. "Тяжелые" мутации — вызывающие недостаточность поджелудочной железы и "мягкие" мутации — без панкреатической недостаточности. "Мягкие" мутации всегда доминируют над "тяжелыми".

белка после его встраивания в апикальную мембрану. Замена аминокислот, происходящая в домене *NBFX* (таких, как G551D, G551S), допускает синтез *CFTR*, его внутриклеточный процессинг и присоединение *CFTR* к апикальной мембране, но нарушает взаимодействие *CFTR* с АТФ и затрудняет активацию каналов; класс IV — нарушение транспорта ионов хлора. Замещенные аминокислоты в *MS*-доменах нарушают аффинитет каналов к ионам хлора и их транспортную активность; класс V — снижение синтеза нормально функционирующего белка. Процессы синтеза, процессинга и миграции *CFTR* в апикальную мембрану, а также его активность в апикальной мембране остаются нормальными, однако количество белка катастрофически уменьшается. Дефект сплайсинга обычно связан с интронными мутациями. Эти мутации довольно своеобразны, так как активность *CFTR* сохраняется в широких пределах. При исследовании указанных мутаций были получены важные данные, способствующие пониманию роли *CFTR* в различных тканях.

Очевидно, что мутации класса I и II, сопровождающиеся выраженным дефицитом *CFTR*, связаны с наиболее тяжелыми проявлениями заболевания, тогда как мутации класса IV и V, приводящие лишь к частичным нарушениям активности *CFTR*, ассоциируются с более легкими формами МВ. Тем не менее, поскольку МВ характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, представляется целесообразным оценивать генотип/фенотип корреляции на уровне отдельного органа.

Недостаточность функции поджелудочной железы

Хотя патология поджелудочной железы — типичный признак МВ практически у всех пациентов с этим

формами МВ, которые диагностируются в зрелом возрасте. Нарушения экзокринной функции поджелудочной железы обнаруживают существенные индивидуальные различия, причем у 10 — 15% больных МВ отчетливых клинических признаков мальдигестии вообще не регистрируется. Дыхательная недостаточность, связанная с прогрессирующим поражением легких, является наиболее частой причиной смертности больных МВ. Однако клинические проявления и тяжесть поражения бронхолегочной системы широко варьируют в зависимости от возраста пациентов с МВ [5—7].

Почти все больные МВ мужского пола становятся бесплодными из-за билатерального отсутствия семенных канатиков. Предполагается, что патогенетическими факторами отсутствия семенных канатиков являются хроническая обструкция, фиброз и дегенерация этих органов. Интересно отметить, что примерно у 3% мужчин с азооспермией бесплодие связано с врожденным билатеральным отсутствием семявыносящих протоков (*Congenital bilateral absence of the vas deferens* — *CBAVD*) — поражением, которое ранее не имело объяснения. Анализ ДНК больных с *CBAVD* выявляет высокую частоту *CFTR*-мутаций, что позволяет предполагать связь с МВ. Частыми клиническими проявлениями МВ у больных с *CBAVD* являются умеренно выраженные поражения бронхолегочной системы и повышение уровня электролитов пота, тогда как гастроинтестинальные нарушения не выявляются. Эти данные подтверждают предположение о том, что *CBAVD* относится к легким формам МВ [8—12].

По данным, представленным в *Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium* [13], после выделения *CFTR*-гена в 1989 г. было зарегистрировано более 900 мутаций, причем их число неуклонно растет. Установлено, что все варианты выделенных мутаций (нонсенс, миссенс, мутация сайта сплайсинга, мутация сдвига рамки, делеция, инсерция) являются причинными факторами развития МВ. Отдельные мутации характеризуются высокой распространенностью в определенных популяциях, однако большинство мутаций встречаются редко. Исследования по изучению генотип/фенотип корреляций могут быть оптимизированы с учетом молекулярных механизмов недостаточности белковой активности, включающих: класс I — блок синтеза белка. Нонсенс-мутации, мутации сдвига рамки и крупные делеции приводят к формированию усеченной или полностью аномальной полипептидной цепи, нестабильной и быстро деградирующей. В результате белок вообще не синтезируется; класс II — блок процессинга белка. Прежде чем синтезированный *CFTR* мигрирует в апикальную мембрану эпителиальных клеток, он подвергается контролю на качество и гликозилированию. Как наиболее частая (ΔF508), так и более редкие мутации сопровождаются синтезом почти полноценного *CFTR*, но не позволяют мутировавшему *CFTR* пройти внутриклеточный контроль и подвергнуться внутриклеточному процессингу. Мутировавший *CFTR* блокируется в аппарате Гольджи и остается практически полностью недоступным для апикальной мембраны; класс III — нарушение функции

заболеванием, 10 — 15% больных МВ не нуждаются в заместительной панкреатической терапии, т.е. у них состояние поджелудочной железы определяется как “без панкреатической недостаточности”. Конкордантность состояния панкреатической функции в семьях, установленная еще до клонирования *CFTR*-гена [14], позволяет предполагать, что на панкреатическом уровне проявления заболевания определяются генетическими факторами. В результате анализа гаплотипов было обнаружено, что различные мутации связаны с разным панкреатическим статусом [15,16]. В дальнейшем в исследовании молекулярных механизмов дефицитарности *CFTR* было показано, что мутации, при которых активность *CFTR* частично сохраняется, не приводят к панкреатической недостаточности (см. таблицу). Эти мутации обычно обозначают как “мягкие мутации” и дифференцируют от “тяжелых мутаций”, которые приводят к недостаточности функции поджелудочной железы. “Мягкие мутации” перекрывают действие “тяжелых мутаций”. Хотя пациенты с “мягкими мутациями” наряду с сохранной панкреатической функцией характеризуются менее высокими уровнями хлоридов пота и более поздней клинической манифестацией заболевания, термины “мягкие” и “тяжелые” мутации относятся только к оценке панкреатического статуса и не имеют значения для определения клинического прогноза у каждого конкретного пациента.

Концентрация электролитов пота

Повышение концентрации электролитов пота — эталонный критерий диагностики МВ. До сих пор в большинстве случаев диагноз МВ устанавливается на основании позитивных результатов одного и более потовых тестов. Идентификации мутаций *CFTR*-гена позволяют подтвердить диагноз МВ у многих пациентов с атипичными (как правило, легкими) клиническими проявлениями и пограничными уровнями электролитов пота. На сегодняшний день очевидно, что некоторые мутации часто сопровождаются пограничными или даже нормальными концентрациями хлоридов пота (G551S, 2789+5G-A, 3849+10kb C-T, P67L, R117H, L206W, D1152H, A455E, R334W). Следовательно, генетический анализ показан пациентам с симптоматикой, вызывающей подозрение на МВ, даже при отрицательных результатах потовых проб. В таких случаях рекомендуется целенаправленный поиск мутаций, которые не сопровождаются отчетливым повышением электролитов пота.

Бронхолегочное поражение

Уровень и скорость прогрессирования бронхолегочного поражения являются наиболее информативными прогностическими факторами МВ. При моногенных заболеваниях, к которым предположительно относится МВ, фенотипический полиморфизм объясняется генетической гетерогенностью. Как уже упоминалось, при оценке панкреатического статуса мутации могут классифицироваться как “тяжелые” и “мягкие”. Однако, несмотря на то что больные с “тяжелыми” мутациями

обнаруживают более высокие концентрации хлоридов пота, более ранний возраст манифестации заболевания, более тяжелые нарушения нутритивного статуса чаще осложняются мекониевым илеусом в сравнении с “мягкими” мутациями, тяжесть бронхолегочного поражения по данным функциональных тестов, радиологических индексов и частоты колонизации *Pseudomonas aeruginosa* варьирует в значительной степени независимо от “тяжести” мутации. Более того, тяжесть бронхолегочного поражения может также варьировать и среди пациентов с одинаковым генотипом. Следовательно, генетическая гетерогенность не относится к факторам, определяющим клиническую неоднородность на бронхолегочном уровне [17,18]. Причины такого выраженного полиморфизма при одинаковых генотипах и, следовательно, сходных прогнозируемых уровнях дефекта *CFTR* пока не получили полного объяснения. Действительно, если патогенез панкреатической недостаточности и в меньшей степени повышение концентрации электролитов пота достаточно простой (снижение водно-бикарбонатного потока и энзимной преципитации в просвете, приводящих к обструкции и, как следствие к панкреатической недостаточности; снижение реабсорбции электролитов в протоках потовых желез, приводящее к повышению концентрации электролитов пота), то патогенез бронхолегочного поражения представляется намного более сложным процессом, включающим множество различных факторов: от особенностей структуры *CFTR* и его взаимодействий с другими мембранными электролитными каналами до взаимодействия поселяющегося микроорганизма с организмом хозяина, от факторов воспаления до соблюдения пациентами предписанного режима терапии.

Молекулярные механизмы полиморфизма заболевания

Известно, что некоторые генетические механизмы, как первичные (коррекция, сплайсинг, компенсация), так и вторичные, модулируют эффекты генных мутаций. Выраженный полиморфизм клинических проявлений МВ, возможно, связан с различными механизмами, каждый из которых может иметь разное значение в каждом конкретном случае.

Главный модулирующий механизм реализуется дополнительными изменениями в *CFTR*. Примером частичной коррекции может служить сочетание $\Delta F508$ -и R553Q-мутаций: у пациентов с двумя указанными мутациями в одном аллеле обнаруживаются менее высокие (или даже нормальные) концентрации хлоридов пота и более легкие проявления заболевания. Считается, что мутация R553Q у больных с мутацией $\Delta F508$ способствует прохождению мутировавшего *CFTR* внутриклеточного контроля качества. Соответственно, происходит процессинг и миграция белка в клеточную мембрану. В случае корректного позиционирования в клеточной мембране $\Delta F508$ *CFTR* обнаруживает частичную активность в каналах.

Ряд других аминокислотных остатков имеют критическое значение для внутриклеточного процессинга

CFTR. Можно предположить, что небольшие изменения в этих аминокислотных остатках способны влиять и, вероятно, поддерживать синтез $\Delta F508$ -*CFTR*. Такое предположение может подтвердиться и в отношении других мутаций класса II, связанных с нарушениями внутриклеточного процессинга белка.

Особый интерес представляют случаи с влиянием факторов сплайсинга на проявления заболевания. Известно, что некоторые мутации, включая класс V, влияют на корректный сплайсинг *CFTR*-mRNA. Такие мутации обычно относят к “мягким”, так как нормальный синтез *CFTR*, как правило, частично сохраняется. Аномальный сплайсинг на сниженном уровне — обычное явление в нормальных условиях, пока не получившее объяснения. Полиморфные аллели, влияющие на сплайсинг *CFTR*-mRNA, могут видоизменять фенотипические эффекты “мягких” мутаций *CFTR*. Полиморфизм 8-го интрона — один из вариантов влияния на сплайсинг. Число тиминовых остатков в акцепторной области интрона может составлять 5, 7 или 9: чем выше число тиминовых остатков, тем выше уровень нормального сплайсинга. При наличии аллеля 5T частота нормального сплайсинга низкая (около 10%), тогда как большая часть происходящего сплайсинга приводит к вырезанию 9-го экзона. Можно предполагать, что фенотипические последствия “мягкой” мутации, обнаруженной в сочетании с аллелем 5T, будут более тяжелыми, так как частично функционирующий мутировавший *CFTR* будет транслироваться на более низком уровне. Например, генотип $\Delta F508/R117H$ будет связан с “мягким” МВ (т.е. без панкреатической недостаточности), если R117H сочетается с аллелью 5T либо с CBAVD, если R117H — с аллелями 7T или 9T [1]. Сходные варианты могут встречаться и при других мутациях класса III или IV.

Альтернативный сплайсинг представляет собой сложный регуляторный механизм, включающий различные факторы. Интрон-8-поли-Т-полиморфизм — пример вариативности консенсусной сплайсинговой после-

довательности. Вариативность альтернативного сплайсинга может быть связана с транскриптивными факторами, такими как белки, вовлеченные в регуляцию сплайсинга. Варианты аллелей в генах, кодирующих подобные факторы, могут также участвовать в модификации эффективности альтернативного сплайсинга у различных пациентов. Тем не менее, альтернативный сплайсинг — очень динамичный механизм, по разному протекающий в различных тканях. Вероятную вариативность альтернативного сплайсинга необходимо рассматривать на уровне одной ткани. По результатам применения количественных методов оценки сплайсинга в различных тканях, полученных от МВ эмбрионов, относящихся к компаунд-гетерозиготам по $\Delta F508$ - и 3849+10Kb(C-T)-мутациям, дефект сплайсинга коррелирует со степенью поражения органа [19]. Эти данные отражают прямые корреляции между поражением на уровне органа и синтезом активного *CFTR*, которые могут подтверждаться и на уровне дыхательной системы.

В количественных исследованиях *CFTR*-mRNA в назальном эпителии группы больных МВ, носителей 3849+10Kb(C-T)-сплайс-мутации установлены достоверные корреляции между уровнем нормальной транскрипции и легочной функцией, по показателям ОФВ₁ в % от нормы (рис.2) [20].

Возможная роль резидуальной активности *CFTR* в определении болезненных проявлений была показана в ранних электрофизиологических исследованиях, выполненных на материале ректальной биопсии [21]. Ионная проводимость измерялась в камере Юссига (*Ussig chamber*) с применением карбахола для активации *CFTR*: секреция хлоридов, индуцированная карбахолом, варьировала в зависимости от различий в генотипах. Высокий уровень реакции на карбахол коррелировал с поздней манифестацией заболевания, которая обычно ассоциируется с легким уровнем или отсроченным развитием симптоматики при отсутствии признаков панкреатической недостаточности. Недавно сходные результаты были получены при оценке резидуальной активности *CFTR* в дыхательном эпителии по измерениям разности назальных потенциалов (*Nasal potential difference* — *NPD*). Реакция на перфузию раствора амилорида, хлорида низкой концентрации и изопrenalина в слизистую носа была более выраженной у пациентов — носителей “мягкой” мутации. Интересно отметить, что после разделения пациентов на 2 группы в соответствии с реакцией на перфузию раствора изопrenalина независимо от генотипа были установлены статистически достоверные различия между группами по показателям бронхолегочного статуса: у пациентов с реакцией на изопrenalин (т.е. больные с резидуальной активностью *CFTR*) клинический статус был лучше по показателям ОФВ₁ и рентгенологическому индексу грудной клетки [22].

Для того чтобы определить, можно ли оценивать резидуальную активность *CFTR* у пациентов с “тяжелыми” мутациями, мы измеряли реакцию на изопrenalин в группе больных МВ, гомозигот по $\Delta F508$ -мутации. Полученные результаты свидетельствуют о хороших положительных корреляциях между легочной

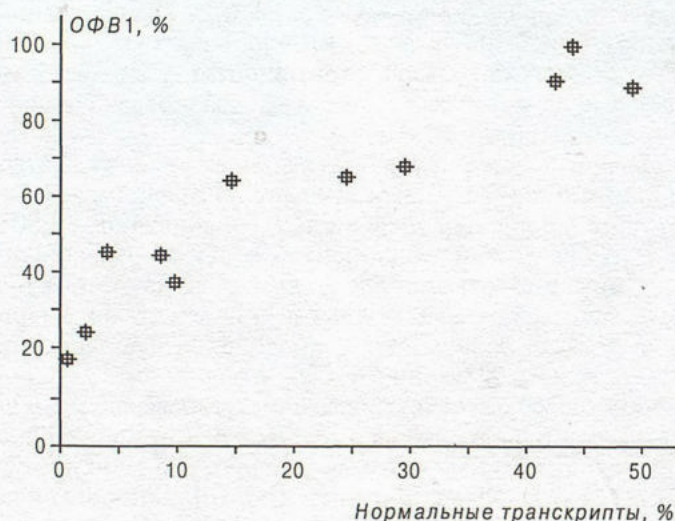


Рис.2. Уровни нормальных и мутировавших *CFTR*-транскриптов в назальном эпителии больных МВ, носителей мутации 3849+10Kb(C-T) (адаптировано из статьи O.Chiba-Falek и соавт. [20]).

функцией и секрецией хлоридов в ответ на изопреналин у пациентов со сходным генотипом [23]. По нашим данным, резидуальную активность *CFTR* можно определить у ряда пациентов с "тяжелыми" мутациями. Мы также установили, что бронхолегочное поражение прогрессирует медленнее у пациентов, обнаруживающих резидуальную активность *CFTR* в респираторном эпителии. Полученные результаты представляются очень важными. Если полученные данные будут подтверждены на выборках большего объема, реакция *NPD* на изопреналин станет первым прогностическим тестом для оценки МВ.

Можно предполагать, что наряду с резидуальной активностью *CFTR* существуют и другие факторы, влияющие на клинические проявления МВ. МВ является комплексным заболеванием, многие патогенетические аспекты которого остаются неуточненными. Как и в случае любого другого комплексного заболевания, мы должны учитывать другие мощные генетические и, возможно, не генетические факторы, влияющие на проявления МВ. В целом, чем больше физиопатологических этапов в развитии заболевания, тем выше вероятность генетической модуляции. В соответствии с современным уровнем знаний мы можем считать, что *CFTR* имеет статус главного патогенетического фактора для панкреатической недостаточности, но не является таковым для бронхолегочного поражения: предполагается, что полиморфные аллели в других генах, например генах, кодирующих факторы воспаления, могут изменять поражение органа вследствие влияния на воспалительную реакцию.

Гены-модификаторы

Выполнена оценка ряда предполагаемых кандидатных факторов модификации. В нескольких публикациях сообщается о влиянии полиморфных факторов воспаления. Важные данные были получены в исследовании с мутантными мышами. "Нокаутные" мыши характеризуются сниженным уровнем выживаемости вследствие интестинальной обструкции сразу после рождения. Однако в результате тщательной оценки мутантных мышей было показано, что животные погибают в разном возрасте. Были выделены 3 группы мышей. Животные класса I погибали в первые дни жизни, класса II — к моменту отлучения от кормления материнским молоком, тогда как мыши класса III жили дольше. Установлена генетическая детерминированность выживаемости. При анализе сцепленности выявлен локус модификации, картированный в проксимальном регионе 7-й хромосомы мыши, ответственной за фатальное гастроинтестинальное поражение у мутантных мышей. Регион, в котором картирован ген-модификатор, соответствует длинному плечу 19-й хромосомы человека.

Вслед за наблюдениями за мышами было проведено большое совместное исследование человека на материале 185 sibлинговых пар, конкордантных или дискордантных по меконияльному илеусу. Выявленный генетический модификатор, связанный с меконияльным илеусом, картирован в длинном плече 19-й хромосомы и соответственно сопоставим с модификатором, обна-

руженным у мышей [24]. На сегодняшний день явного кандидатного гена в указанном регионе, связанного с меконияльным илеусом, не выявлено. Данный регион достаточно большой и содержит около 140 генов, большинство из которых не идентифицированы.

Необходимы большие исследования для определения локализации гена-модификатора 1 МВ (*CF Modifier gene 1, CFMI*), которые позволят провести систематический анализ кандидатных генов. Можно сказать, что "сезон охоты" на гены-модификаторы МВ официально открыт.

Заключение

Научные достижения в течение последних лет привели к революционным изменениям в наших знаниях, диагностике и терапии. Наряду с новыми терапевтическими перспективами, молекулярная медицина обеспечивает возможность ДНК-диагностики наследственных заболеваний. Изучение генотип/фенотип корреляций при различных расстройствах продолжается. Углубление знаний о взаимосвязи генотипа и фенотипа в рамках наследственных заболеваний сопряжено с новой информацией о физиологии и нормальной функции дефектных белков, открывающей путь к излечению. МВ не является исключением: несмотря на значительный прогресс после выделения *Cftr*-гена, многие патогенетические этапы заболевания остаются неуточненными, а собственно функции *CFTR* окончательно не установлены. Следовательно, дальнейшие исследования генотип/фенотип корреляций при МВ помогут понять патогенез этого заболевания. В соответствии с современными знаниями о МВ установленные границы между моногенным и полигенным заболеванием не всегда оказываются такими отчетливыми, как ожидалось. Дополнительные данные о механизмах формирования дефектного белка позволят улучшить и оптимизировать диагностику, а также разработать методы адекватной индивидуальной терапии. Уже сегодня благодаря уточнению знаний о генотип/фенотип корреляциях стало возможным исчерпывающее генетическое консультирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Welsh M.J., Tsui L.-C., Boat T.F., Beaudet A.L. Cystic fibrosis. In: Scriver C.L. et al., eds. The Metabolic basis of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. 3799—3876.
2. Rommens J.M., Iannuzzi M.C., Kerem B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. Science 1989; 245: 1059—1065.
3. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. Ibid. 1066—1072.
4. Kerem B., Rommens J.M., Buchanan J.A. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. Ibid. 245: 1073—1080.
5. Gaskin K.J., Gurwitz D., Durie P. et al. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. J. Pediatr. 1982; 100: 857—862.
6. Gaskin K.J., Durie P.R., Lee L. et al. Colipase and lipase secretion in childhood-onset pancreatic insufficiency: delineation of patients with steatorrhea secondary to relative colipase deficiency. Gastroenterology 1984; 86: 1—7.

7. Corey M., Gaskin K.J., Durie P. et al. Improved prognosis in patients with normal fat absorption. *J. Pediatr. Gastroenterol.* 3. 1984; (suppl.1): S99—S105.
8. Anguiano A., Oates R.D., Amos J.A. et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens: a primary genital form of cystic fibrosis. *J.A.M.A.* 1992; 267: 1794—1797.
9. Osborne L.R., Lynch M., Middleton P.G. et al. Nasal epithelial ion transport and genetic analysis in infertile men with congenital absence of the vas deferens. *Hum. Mol. Genet.* 1993; 2: 1605—1609.
10. Oates R.D., Amos J.A. The genetic basis of congenital absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J. Androl.* 1994; 15: 1—8.
11. Chillon M., Casals T., Mercier B. et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1475—1480.
12. Mercier B., Verlingue C., Lissens W. et al. Is congenital bilateral absence of the vas deferens a primary form of cystic fibrosis? Analyses of the Cfr gene in 67 patients. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 56: 272—277.
13. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cfr>.
14. Corey M., Durie P., Moore D. et al. Familial concordance of pancreatic status in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1989; 115: 274—277.
15. Kerem B., Buchanan J.A., Durie P. et al. DNA marker haplotype association with pancreatic sufficiency in cystic fibrosis. *Am. J. Hum. Genet.* 1989; 44: 827—834.
16. Ferrari M., Antonelli M., Bellini F. et al. Genetic differences in cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Hum. Genet.* 1990; 84: 435—438.
17. Kerem E., Corey M., Kerem B. et al. The relationship between genotype and phenotype in cystic fibrosis: analysis of the most common mutation (DF508). *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1517—1522.
18. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *Ibid.* 1993; 329: 1308—1313.
19. Chiba-Falek O., Parad R.B., Kerem E., Kerem B. Variable levels of normal RNA in different fetal organs carrying a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator splicing mutation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1998—2002.
20. Chiba-Falek O., Kerem E., Shoshani T. et al. The molecular basis of disease variability among cystic fibrosis patients carrying the 3849+10 kb C→T mutation. *Genomics* 1998; 53: 276—283.
21. Veeze H.J., Halley D.J., Bijman J. et al. Determinants of mild clinical symptoms in cystic fibrosis patients. Residual chloride secretion measured in rectal biopsies in relation to the genotype. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 461—466.
22. Ho L.P., Samways J.M., Porteous D.J. et al. Correlation between nasal potential difference measurements, genotype and clinical condition in patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2018—2022.
23. Zielenski J., Corey M., Rozmahel R. et al. Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. *Nat. Genet.* 1999; 22: 128—129.

Поступила 25.06.01

© RUDMANN M.A., 2001

УДК 615.361.37.03(091)

M.A. Rudmann

100 ЛЕТ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ; ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТА PANKREON® (ПАНКРЕОН®)

Отдел международного сотрудничества, Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover, Germany

Группа фармацевтических компаний “Solvay” с гордостью отмечает 100-летний юбилей начала разработки и производства ферментных препаратов поджелудочной железы *Pankreon®* и *Creon®*.

Два химика *Franz Thomas* и *Wilhelm Weber* разработали технологию производства кислотоустойчивого препарата “панкреатин”. Их приоритет был закреплен патентом, действительным с 22 апреля 1900 г. Ученые работали в небольшой компании “*Chemische Fabrik Rhénania AG*” в Аахене (Германия), имевшей некоторый опыт в производстве панкреатина из поджелудочной железы свиней с 1897 г. Согласно описанию изобретения к патенту № 128419, первый кислотоустойчивый препарат фермента поджелудочной железы Панкреон® получили путем специальной обработки смеси панкреатина с танином.

Сегодня завод выпускает продукцию, экспортируемую в 70 стран мира, и работает в полном соответствии с международными стандартами производства (GMP), что удовлетворяет различные надзорные органы, например Управление по санитарному надзору за

качеством медикаментов и продуктов питания США (FDA).

Современные препараты ферментов поджелудочной железы должны удовлетворять требованиям качества, безопасности и экономической эффективности.

Производитель обязан обеспечить необходимое качество препаратов, т.е. отсутствие примесей, стабильность и достаточное содержание активного фермента (в соответствии с требованиями фармакопеи, применяемыми к большинству пищеварительных ферментов — липазы, амилазы и протеаз). Ферменты — это белковые соединения и их активность снижается под воздействием биологической среды. Поэтому во избежание снижения их активности при хранении в течение длительного времени или до конца срока годности панкреатин и другие препараты поджелудочной железы следует содержать в прохладном и сухом помещении.

Особые требования предъявляются к безопасности препаратов, поскольку их потребителями являются в основном новорожденные, дети и пожилые люди. Препараты ферментов поджелудочной железы счита-

ются нетоксичными и обладают слабым побочным действием (встречается у менее 1% больных). В отличие от других препаратов с оболочкой, содержащей эудрагит (ко-полимер метакриловой кислоты), при применении препаратов марки *Creon*[®] (Креон[®]) у больных не встречалось развития фиброзирующей колонопатии [6—8].

Компания "*Rhenania*" была основана в 1855 г. На начальном этапе ее существования основным продуктом производства была сода, которую получали по технологии Лебланка (*Leblanc*). Компания интенсивно развивалась до тех пор, пока в 1861 г. бельгиец *Ernest Solvay* [2] не изобрел технологию производства аммиачной соды, которая оказалась значительно более эффективной с точки зрения финансовых затрат. В 80-х годах компания "*Solvay*" поглотила ряд заводов в Германии. Многие заводы, не потерявшие самостоятельности, перешли с технологии Лебланка на технологию компании "*Solvay*".

Сложившаяся ситуация стала одной из причин, побудивших управляющего компанией "*Rhenania*" фармацевта *Robert Hasenclever* создать предприятие, производящее многоименную продукцию и заниматься выгодным фармацевтическим бизнесом.

В сентябре 1900 г. *Mathias Gockel*, практикующий гастроэнтеролог, представил результаты своих наблюдений за больными, получавшими Панкреон[®], на 72-й ассамблее Общества немецких научных исследователей и врачей. У 59% его пациентов (25 из 34), страдавших в основном от болезни желудка, лечение дало хорошие результаты, выразившиеся в существенном приросте массы тела (объективный показатель) [3].

Публикация этих результатов в "*Centralblatt für Srtowechsel & Verdauungskrankheiten*" (Журнал по заболеваниям обмена веществ и органов пищеварения), который вышел 1 октября 1900 г., имела широкий отклик среди его коллег. Компания "*Rhenania*" предоставила препарат Панкреон[®] врачам еще до того, как он появился в продаже.

В 1907 г. *Julius Bence* сообщил об эффективности применения Панкреона[®] у 2 больных диабетом, у которых наблюдались сильное истощение и жирный стул.

Редактор журнала "*Metabolic & Digestive Disease*" *Carl von Noorden*, который весьма скептически относился к новым лекарственным средствам, в 1908 г. подтвердил эффективность Панкреона[®]. Более того, по его заключению "эффективность препарата позволяет выявить вероятное заболевание поджелудочной железы" [4].

В 1909 г. *Sorensen* изучал влияние ионов водорода на активность ферментов и ввел в обиход так называемый показатель водородных ионов pH для описания наблюдаемого эффекта. С 1924 г. для оценки щелочности/кислотности раствора используют специальную шкалу (для кислоты pH составляет 0—7, для щелочи — 7—14).

Несмотря на то что уже существовали фармакопейные справочники (например Немецкая фармакопея с 1872 г.), препараты существенно отличались друг от друга по своему качеству, поскольку такого понятия,

как контроль качества, на производстве еще не существовало.

Ситуация стала меняться в 1930 г., когда *Rojahn* и *Muller* исследовали препараты на предмет содержания в них активного фермента поджелудочной железы. Они сделали анализ 11 различных препаратов и обнаружили, что не все из них содержат 3 фермента (липазу, амилазу, протеазу), другие препараты содержат их, но в небольших количествах. Панкреон[®] оказался самым лучшим препаратом, в котором содержание фермента оставалось самым высоким даже после обработки кислотой. И это несмотря на то, что в те времена Панкреон[®] выпускался в так называемой традиционной форме, т.е. в таблетках без оболочки. В 1941 г. *Heinz Buter* подтвердил полученные ранее результаты, подчеркнув, что из 11 проверенных препаратов Панкреон[®] при самом малом весе таблетки содержит наибольшее количество активных ферментов.

Окрыленное успехом Панкреона[®] руководство компании "*Rhenania*" решило переместить производство из Столберга близ Аахена на новый завод в Алтоне. В течение последующих лет компания получила несколько патентов на нововведения, позволяющие усовершенствовать технологию и производственный процесс.

Слившись с другими компаниями (в 1920 г. присоединилась "*Verein Chemischer Fabriken*" в Мангейме, в 1925 г. — "*Kunheim & Co*" в Берлине), "*Rhenania*" разрослась, и ее руководство переехало в Берлин.

Однако для дальнейшего развития предприятия такого партнерства было недостаточно. Вскоре были подписаны соответствующие соглашения и в 1928 г. образована новая компания — "*Kali-Chemie AG*" с офисом в административном здании Ренания-Кунхейм в Берлине. В конце 1935 г. фирма "*Krause-Medico GmbH*" в Мюнхене, производитель панкреас-дисперта, и "*Chemische Fabrik Gustrow AG*" слились с компанией "*Kali-Chemie*", что явилось важным шагом на пути укрепления позиций ноу-хау в области технологии и фармацевтическом секторе.

В марте 1945 г. "*Kali-Chemie AG*" пришлось переехать в *Sehnde* около Ганновера в связи с полным разрушением административного здания в Берлине.

В 1951 г. в распоряжении "*Kali-Chemie AG*" оказались новые административные здания и лаборатории непосредственно в Ганновере, а в 1960 г. — завод в *Neustadt* близ Ганновера. С 1966 г. компания имеет собственные помещения для исследований.

Компания "*Solvay*" также пострадала в годы Второй мировой войны и потеряла заводы и филиалы, оставшиеся после раздела страны в Восточной Германии. Для усиления своего присутствия в Германии и диверсификации деятельности в 1953 г. группа компаний Солвей приобретает контрольный пакет акций "*Kali-Chemie AG*".

В том же 1953 г. *Balzer* и *Werner* подтвердили высокое качество Панкреона[®] как одного из препаратов, наряду с *Combizym*[®] (Комбизим[®]) и *Festal*[®] (Фестал[®]), с помощью которых можно обеспечить поступление значительных количеств активных панкреатических ферментов в желудочно-кишечный тракт.

Сравнение различных продуктов, по крайней мере по содержанию активного фермента, стало более надежным с введением специальных международных единиц — *FIP* (*Federation Internationale Pharmaceutique*), т.е. стандартного метода измерения концентрации и активности ферментов.

Компания "*Kali-Chemie AG*" внимательно следила за нуждами потенциальных потребителей и систематически выпускала в продажу новые препараты: Панкреон® для детей — розовый порошок, содержащий панкреатин и вкусовые добавки (в 1960 г.), а также Панкреон® в гранулах (без оболочки), разработанный для того, чтобы заменить плохо смешивающиеся с химусом таблетки и решить проблемы задержки растворения некоторых таблетированных препаратов в оболочке.

Традиционно таблетки Панкреона® содержали значительный избыток ферментов для того, чтобы достаточное их количество смогло достичь тонкого кишечника, несмотря на действие кислого секрета. Недостатком в данном случае является то, что приходится принимать большие дозы ферментов.

Так называемая ацетоновая технология получения панкреатина (1900—1966) состоит в обезжиривании и дегидратации сырья ацетоном. При этом происходит значительная потеря активности фермента. Внедренная впоследствии технология лиофилизации (1967—1988) позволила свести потерю активности менее чем к 5%, однако проблема высокой загрязненности панкреатина бактериями осталась.

Усилия по совершенствованию качества выпускаемого фермента и стремление удовлетворить требованиям, например Фармакопеи США, вылились в разработку новой Т-технологии (1977—1999). Она заключается в противоточной экстракции ферментов дихлорметаном с последующей распылительной сушкой и позволяет не только получить высококачественный безволокнистый панкреатин без патогенных микроорганизмов, но и повысить активность липазы до более чем 50 000 ед. *FIP* в 1 г.

Достижения в области совершенствования технологии и тесное сотрудничество с медицинскими специалистами, ассоциациями больных и университетами вылились в результате в разработку нового поколения препаратов поджелудочной железы марки *Creon*® (Креон®), преемник Панкреона® с 1983 г.

На скотобойнях, имеющих соответствующий сертификат, после ветеринарной инспекции у здоровых свиней удаляют поджелудочную железу, хранят при температуре -20°C, а затем доставляют на завод, не допуская размораживания продукта. Поджелудочная железа свиней содержит примерно такое же количество фермента, как железа человека, и имеет достаточно большие размеры по сравнению с железой других животных, что делает этот продукт наиболее предпочтительным сырьевым материалом для производства ферментных препаратов.

Замороженные железы измельчают и выдерживают в растворе, содержащем воду, бикарбонат натрия и изопропиловый спирт. Для инициации гидролиза добавляют жидкую закваску, содержащую трипсин в

большой концентрации. Для стабилизации фермента используют гидроокись кальция. Гидролиз прекращают путем повышения концентрации изопропилового спирта. Продолжительность гидролиза регулируют температурой (снижением).

После гидролиза отделяют волокнистую часть, а оставшиеся в растворе ферменты осаждают путем дальнейшего повышения концентрации изопропилового спирта. При этом низкомолекулярные белки остаются в растворе. Затем следуют стадии разделения и промывки, после чего влажный панкреатин поступает в вакуумную сушилку, где из него удаляется влага. На выходе из сушилки влажность продукта составляет менее 3,5%.

Затем следуют экструзия, округление частиц, придание им сферической формы и покрытие их оболочкой, после чего готовые микросферы расфасовываются в твердые желатиновые капсулы различного размера или пакетики.

В настоящее время ведутся фармакоэкономические исследования. Эффективность Креона® была показана в многочисленных клинических исследованиях.

Заместительная терапия с применением ферментов поджелудочной железы показана для коррекции симптомов мальдигестии и мальабсорбции в связи с секреторной недостаточностью поджелудочной железы, развивающейся в результате различных заболеваний и состояний. Заместительная терапия играет крайне важную роль в лечении наследственных заболеваний, например муковисцидоза [9], различных форм панкреатита [10,11], а также при состояниях после хирургического вмешательства [12—14]. Эпидемиологические и клинические данные помогут выявить роль заместительной терапии при других заболеваниях, связанных с недостаточностью ферментов поджелудочной железы, например сахарном диабете [15,16].

Дозу фермента следует подбирать индивидуально в зависимости от тяжести заболевания или степени секреторной недостаточности, послеоперационной ситуации и исходя из состава принимаемой пищи.

В целом во время основных приемов пищи рекомендуемая доза составляет не менее 30 000 ед. липазы. Достаточность дозы можно определить по содержанию жира в стуле больного. Не следует производить расчет дозы только на основании клинических симптомов. Препараты ферментов поджелудочной железы надо принимать при каждом приеме пищи непосредственно во время еды либо за один раз через некоторое время после начала приема пищи, либо двумя—тремя порциями во время приема пищи, но не перед едой (за исключением маленьких детей) или после нее.

Препараты марки Креон® выпускаются в различных фармакологических формах и концентрациях для всех возрастных групп больных (например, Креон® для детей, содержащий 5000 ед. липазы, или стандартный препарат, содержащий 10 000 ед. липазы в соответствии с Европейской фармакопеей). С начала 90-х годов XX века компания начала выпуск концентрированных препаратов липазы по 20 000, 25 000 или 40 000 международных единиц. С их появлением удалось дос-

тичь значительного прогресса в лечении взрослых больных муковисцидозом или пациентов, перенесших панкреатэктомию. При этом повысилась степень соблюдения режима приема, поскольку высокое содержание фермента в лекарстве позволяет снизить количество принимаемых в день капсул [17—19].

Целью заместительной терапии является доставка достаточного количества активных ферментов в проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки. Эта цель достигается следующими путями.

Капсулированная форма

Преимущество капсулированных лекарственных форм над обычными, например таблетированными, установлено [20,21]. В настоящее время предпочтение при лечении перечисленных выше заболеваний отдают именно капсулированным препаратам, представляющим собой желатиновые капсулы, заполненные сотнями покрытых оболочкой микросфер или мини-микросфер фермента [22]. Размер капсулы Креона® 10 000 (появившегося на рынке в 1996 г.), содержащего мини-микросферы фермента, значительно (на 50%) меньше, чем размер оригинальной капсулы, что стало возможным благодаря внедрению нового технологического процесса (см. выше).

После освобождения из твердой желатиновой капсулы (капсула растворяется через 1—2 мин после контакта с жидкостями в организме) большое количество частиц, содержащих ферменты, равномерно распределяется по желудку. Благодаря этому обеспечивается хорошее смешивание фермента с химусом, что интенсифицирует пищеварительный процесс за счет большей площади контакта.

Размер микросфер

В нескольких работах была показана роль размера частиц для обеспечения их высокого количества в двенадцатиперстной кишке в фазе пищеварения. Для того чтобы фермент покинул желудок и прошел через привратник вместе с пищей, диаметр частиц должен быть $1,4 \pm 0,3$ мм [23].

Препараты, содержащие сферы меньшего диаметра (1,0—1,2 мм), примерно на 25% эффективнее препаратов, содержащих частицы большего диаметра (1,8—2,0 мм). Эти данные были подтверждены дополнительными исследованиями [26,27] и послужили основанием для разработки препаратов, содержащих мини-микросферы. Большая часть частиц в таких препаратах имеют в диаметре 1 мм, а вообще размер сфер в них колеблется от 0,7 до 1,6 мм, что в настоящее время считается оптимальным [28].

Защита от действия кислоты

Панкреатическая липаза крайне неустойчива в кислой среде и необратимо инактивируется при pH менее 4,0. В связи с этим для лечения большинства форм секреторной недостаточности поджелудочной железы предпочтительнее использовать препараты в оболочке

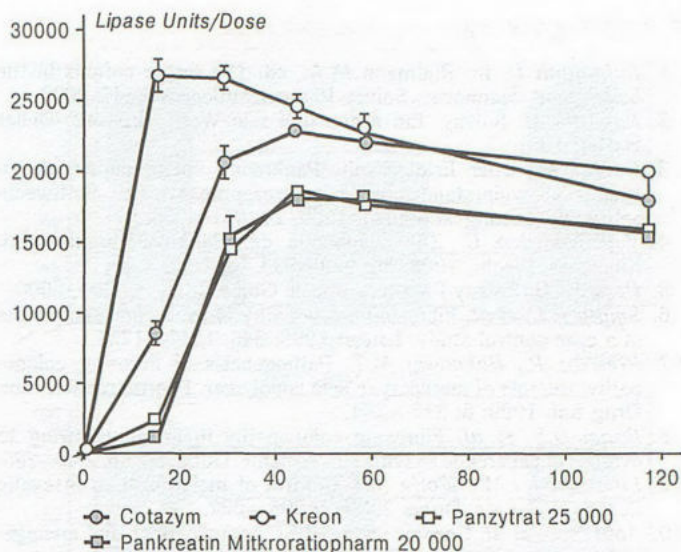


Рис. Сравнительная характеристика скорости высвобождения липазы из различных панкреатических препаратов (по Huwel и соавт. 1996 [33]).

[29,30]. Микросферы фермента в препаратах марки Креон® покрыты оболочкой из фталата гидроксиметилцеллюлозы (HP55), что обеспечивает 98% защиту от действия кислоты [31,32].

Параметры растворения

Для эффективных препаратов ферментов поджелудочной железы характерно быстрое высвобождение ферментов (более 80%) по достижении pH 5,5. Креон® обеспечивает постепенное высвобождение более 90% ферментов при pH 5,5 или выше через 45 мин, в чем превосходит другие аналогичные препараты [33]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях *in vitro* с Креоном® 25 000 (рис.).

Препараты марки Креон® назначаются врачами чаще, чем их аналоги, и, следовательно, их действие является наиболее документированным.

Хотя с помощью современных препаратов удается эффективно контролировать симптомы у 90—95% больных с секреторной недостаточностью поджелудочной железы, продолжают работы по совершенствованию защитных свойств оболочки и подбору оптимального размера частиц, включая препараты панкреатина, растворимого в воде.

В случае пониженной чувствительности к препаратам на основе свиного панкреатина или при ее отсутствии, а также при лечении больных, возражающих против применения таких препаратов, например в силу религиозных соображений, можно использовать альтернативные препараты на основе желудочной липазы, а также ферментов, полученных методами биотехнологии из грибов и микроорганизмов.

Компания "Solvay" разрабатывает и предлагает надежные и высококачественные препараты и надеется таким образом удовлетворять медицинские нужды потребителей ее продукции в течение следующих нескольких столетий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuhlmann H. In: Rudmann M.A., ed. The magic potions in the belly gland. Hannover: Solvay Pharmaceuticals GmbH; 2000.
2. Rapaille M. Solvay. Ein Mann und sein Werk. Brussels: Didier Hatier; 1991.
3. Gockel M. Über Erfolge mit 'Pankreon', einem neuen, gegen Magensaft widerstandsfähigen Pankreaspräparat. Cbl. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankheit. 1900; 11: 251—256.
4. Von Noorden C. Zur Diagnostik der Pankreaserkrankungen. Klin.-ther. Wschr. 1908; 35: 929—934.
5. Peschke G. Solvay Pharmaceuticals GmbH (data on file), 2000.
6. Smyth R.L. et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. Lancet 1995; 346: 1247—1251.
7. Prescott P., Bakowski M.T. Pathogenesis of fibrosing colonopathy: the role of methacrylic acid copolymer. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 1999; 8: 377—384.
8. Bansi D.S. et al. Fibrosing colonopathy in an adult owing to overuse of pancreatic enzyme supplements. Gut 2000; 46: 283—285.
9. Littlewood J.M., Wolfe S.P. Control of malabsorption in cystic fibrosis. Paediatr. Drugs 2000; 3: 205—222.
10. Apte M.V. et al. Chronic pancreatitis: complications and management. J. Clin. Gastroenterol. 1999; 29: 225—240.
11. Mohan V. et al. Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. Int. J. Pancreatol. 1998; 24: 19—22.
12. Van Hoozen C.M. et al. Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 14: 174—180.
13. Neoptolemos J.P. et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Int. J. Pancreatol. 1999; 25: 171—180.
14. Bragelmann R. et al. The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhoea after gastrectomy. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999; 11: 231—237.
15. Kitagawa M. et al. Evaluating exocrine function tests for diagnosing chronic pancreatitis. Pancreas 1997; 15: 402—408.
16. Rathmann W. et al. Pancreatic exocrine insufficiency and type 2 diabetes are strongly associated. Diabetologia 1999; 42 (suppl.1A): 297.
17. George D.E. et al. Comparison of two pancreatic enzyme supplements in patients with cystic fibrosis. Adv. Ther. 1990; 7: 109—118.
18. Friesen C., Prestidge C. Comparison of a high-strength pancreatic enzyme preparation and a standard-strength preparation in cystic fibrosis. Ibid. 1995; 12: 236—244.
19. Braden B. et al. Monitoring pancreatin supplementation in cystic fibrosis patients with the ¹³C-Hiolein® breath test: evidence of normalized fat assimilation with high dose pancreatin therapy. Z. Gastroenterol. 1997; 35: 123—129.
20. Lankisch P.G. Conservative treatment of chronic pancreatitis. Digestion 1987; 37 (suppl.1): 47—55.
21. Vyas H. et al. A comparison of enteric coated microspheres with enteric coated tablet pancreatic enzyme preparations in cystic fibrosis: A controlled study. Eur. J. Pediatr. 1990; 149: 241—243.
22. Layer P., Holtmann G. Pancreatic enzymes in chronic pancreatitis. Int. J. Pancreatol. 1994; 15: 1—11.
23. Meyer J.H. et al. Human postprandial gastric emptying of 1—3 millimeter spheres. Gastroenterology 1988; 94: 1315—1325.
24. Kuhnelt P., Mundlos S., Adler G. Einfluss der Pelletgröße eines Pankreasenzympräparates auf die duodenale lipolytische Aktivität. Z. Gastroenterol. 1991; 29: 417—421.
25. Mundlos S., Kuhnelt P., Adler G. Monitoring enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test. Gut 1991; 31: 1324—1328.
26. Layer P. et al. Enzyme pellet size and luminal nutrient digestion in pancreatic insufficiency. Digestion 1992; 52: 100.
27. Norregard P. et al. Gastric emptying of pancreatin granules and dietary lipids in pancreatic insufficiency. Aliment. Pharmacol. Ther. 1996; 10: 427—432.
28. Lippold B.C. What is the ideal size for enteric-coated pancreatic preparations? Drugs made in Germany 1998; 41: 52—56.
29. Beverley D.W. et al. Comparison of four different pancreatic extracts in cystic fibrosis. Arch. Dis. Child. 1987; 62: 564—568.
30. Stead R.J. et al. Treatment of steatorrhoea in cystic fibrosis: A comparison of enteric coated microspheres of pancreatin versus non-enteric coated pancreatin and adjuvant cimetidine. Aliment. Pharmacol. Ther. 1988; 2: 471—482.
31. Whitehead A.M. Study to compare the enzyme activity, acid resistance and dissolution characteristics of currently available pancreatic enzyme preparations. Pharm. Weekbl. (Sci.) 1988; 10: 12—16.
32. Atkinson S.N. A comparative study of enzyme activity, acid resistance and dissolution characteristics of four enteric coated microsphere preparations of pancreatin. Eur. J. Clin. Res. 1991; 1: 37—45.
33. Huwel S., Behrens R., Spener F. Pankreasenzyme: Präparate im Vergleich. Pharm. Ztg. 1996; 37: 33—42.

Поступила 25.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-07

Е.А.Зорина, Н.Ю.Каширская, Н.И.Капранов, И.А.Осипова СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МУКОВИСЦИДОЗА

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Муковисцидоз (МВ) — самое распространенное тяжелое моногенное наследственное заболевание человека, патофизиологически характеризующееся нарушением ионного транспорта в эпителии экзокринных желез. Причиной этих нарушений являются мутации гена МВ, ответственного за изменение структуры и функции трансмембранного регуляторного белка МВ (МВТР), последний в норме локализуется в апикальном участке плазмолеммы эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки экзокринных желез

(поджелудочной железы, кишечника, бронхолегочной системы, урогенитального тракта) и регулирует электролитный транспорт [1].

В 1938 г. американским патологоанатомом Д.Андерсон МВ был выделен как самостоятельная нозологическая единица; ею впервые была описана клиническая и патолого-анатомическая картина этого заболевания. Но лишь спустя 15 лет, в 1953 г., ди Сант-Агнесе открыл один из основных диагностических признаков МВ — повышенное содержание (в 2—5 раз) электро-

литов в поте у больных МВ. Метод определения хлоридов в поте был разработан в 1959 г. Гибсоном и Куком и до сих пор является “золотым стандартом” прижизненной диагностики МВ [2].

Положительным (подтверждающим диагноз МВ) потовый тест считается, если хлор в поте превышает 60 ммоль/л. Существует пограничная зона от 40 до 60 ммоль/л. При таких значениях потового теста необходимо учитывать клиническую картину заболевания, дополнительные методы обследования, при возможности генетическое обследование ребенка для достоверности диагноза. Отрицательным считается потовый тест с хлоридами менее 40 ммоль/л. Следует помнить также, что существуют ложноотрицательный и ложноположительный потовые тесты. Так, ложноотрицательные результаты потовый тест может дать у детей больных МВ с наличием безбелковых отеков, по ликвидации которых тест становится положительным, а также при лечении антибиотиком *Cloxacillin*. Ложноположительные результаты можно получить у больных со следующими состояниями [3]:

1. Не леченная надпочечниковая недостаточность.
2. Эктодермальная дисплазия.
3. Нефрогенный несахарный диабет.
4. Гипотиреоз.
5. Резко выраженная гипотрофия (кахексия).
6. Мукополисахаридоз.
7. Фукозидоз.
8. Семейный холестаза.
9. Гликогеноз 2-го типа.
10. Псевдогипоальдостеронизм.
11. Аденогенитальный синдром.
12. Хронический панкреатит.
13. ВИЧ-инфекция.
14. Дефицит глюкозо-6-фосфатазы.
15. Синдром Кляйнфельтера.
16. Семейный гипопаратиреоз.
17. Синдром Мауриака.
18. Нервная анорексия.
19. Атопический дерматит.
20. Гипогаммаглобулинемия.
21. Целиакия.

Определяя хлориды пота методом Гибсона–Кука, необходимо соблюдать следующие условия [4]:

- тест должен проводиться в лаборатории специально обученным персоналом;
- потовый тест необходимо проводить 3 раза;
- навеска пота должна быть не менее 100 мг;
- у взрослых и подростков часто наблюдаются повышенные значения хлоридов пота, в связи с чем необходимо проводить провокационный потовый тест с введением глюкокортикоидов.

Несмотря на свою специфичность, метод Гибсона–Кука является длительным, трудоемким и зависит от опыта проводящего его человека. В связи с этим постоянно ведутся разработки аппаратов, которые позволили бы унифицировать методику, сократить время проведения теста и уменьшить количество пота,

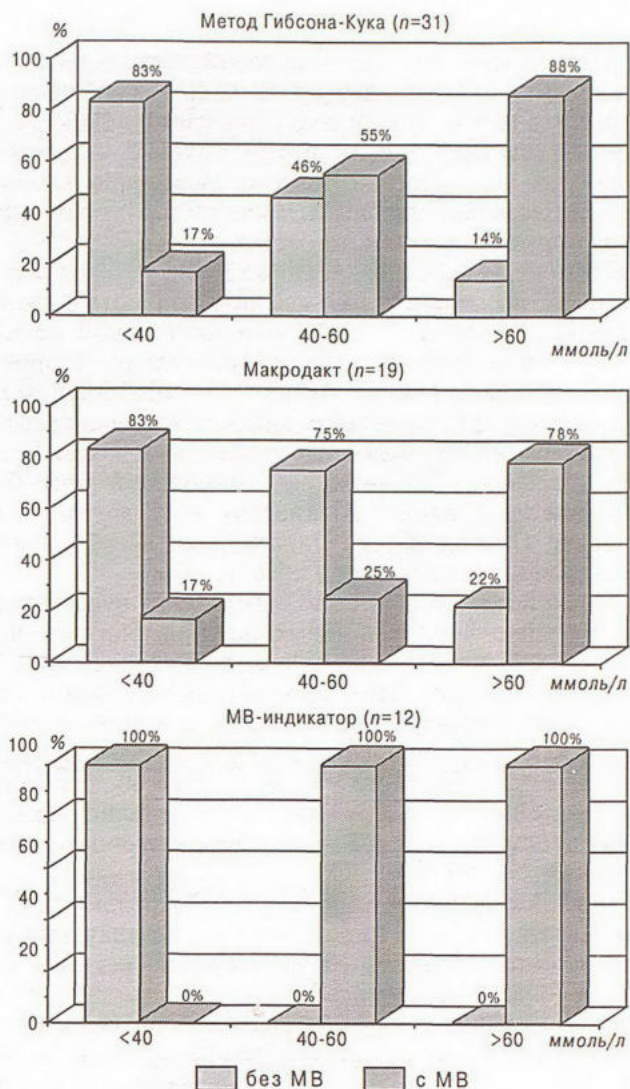


Рис. Сравнительная частота совпадений результатов потового теста и диагноза муковисцидоза при различных методах исследования.

необходимое для постановки диагноза. В середине 80-х годов в практику были внедрены аппараты Макродакт и CF-индикатор американских фирм “Вескор” и “Скандифарм” для скрининг-диагностики МВ.

Макродакт включает в себя аппарат для ионофореза, который работает от двух батарей по 9 Вт каждая; 2 электрода, накладываемые на предплечье; комплект пилотелевых дисков; коллектор-манжета для сбора пота, которая плотно прикладывается на место ионофореза, пот через отверстие, находящееся на нижней поверхности манжеты, собирается по спирали в капилляр. Он в свою очередь переносится на аппарат-анализатор, в котором заключен электрод, определяющий концентрацию хлоридов пота.

CF-индикатор представляет собой аппарат для ионофореза, на который накладываются 2 диска, один из которых пропитан пилокарпином, другой — сульфатом натрия и непосредственно индикатор для анализа пота (см.рис.). Тест считается законченным, когда половина полоски индикатора поменяет свой цвет с белого на коричневый. О самом результате судят по

центральной его части, где появляется белое пятно. Отрицательным считается потовый тест, если пятно не выходит за пределы периметра индикаторной области; сомнительным — если пятно совпадает с периметром; положительным — если пятно выходит за пределы периметра индикаторной области. Измерение хлоридов пота с помощью аппарата *CF*-индикатор — это скрининг, полуколичественный метод.

В основе любого из описанных выше методов лежат 3 этапа: стимуляция потоотделения, сбор пота и анализ потовой жидкости. В свою очередь каждый из них имеет свои положительные и отрицательные стороны.

В Российском центре МВ на базе РДКБ МЗ РФ мы обследовали группу детей с направляющим диагнозом муковисцидоза по 3 вышеизложенным методикам. Всего был обследован 31 ребенок: 19 потовый тест был проведен на аппарате Макродакт и 12 детям — на аппарате *CF*-индикатор. Параллельно всем больным проводился потовый тест *Гибсона-Кука*.

Целью исследования было определение чувствительности и специфичности новых скринингдиагностических методов в сравнении с “золотым стандартом”.

Метод *Гибсона-Кука* проводился 31 ребенку (см. рис.) При подтверждении диагноза муковисцидоза учитывались: клиническая картина заболевания, результаты потового теста и генетическое обследование ребенка. Однако в 6,4% случаев встречались ложноположительные и в 3,2% — ложноотрицательные значения потового теста.

При исследовании на аппарате Макродакт ложноположительные и ложноотрицательные значения потового теста составили 10,5 и 5,2% соответственно.

И наконец, при проведении потового теста на аппарате *CF*-индикатор нами не выявлено ни ложноположительных, ни ложноотрицательных значений, что характеризует его как высокочувствительный метод.

Таким образом, при использовании вышеописанных методов определения хлоридов пота могут встречаться пограничные значения (35,5% по *Гибсону-Куку*; 21% при использовании Макродакта; 8,5% при использовании *CF*-индикатора), а также в небольшом проценте случаев как ложноположительные, так и ложноотрицательные значения хлоридов пота. В связи с этим возникает необходимость в дополнительных, более чувствительных диагностических тестах. Одним из таких тестов является измерение трансэпителиальной разности электрических потенциалов (РП), который был разработан в 1995 г. [5].

Респираторный эпителий при МВ является критическим местом, где реализуются нарушения ионного транспорта. Упруговязкие свойства бронхиального секрета в просвете респираторного тракта регулируются двумя противоположными процессами: секрецией и адсорбцией. Отсутствие или снижение цАМФ — зависимой хлорной секреции и усиление адсорбции ионов Na^+ респираторным эпителием приводят к изменению электролитного состава секрета, что в свою очередь ведет к дегидратации и сгущению секрета, изменению мукоцилиарного клиренса, инфицированию дыхательных путей, прогрессирующему снижению вен-

тиляционной функции легких из-за рецидивирующего бронхита и/или пневмонических эпизодов [6].

Секреция Cl^- и гиперабсорбция Na^+ являются непосредственно-обусловленными электрогенными процессами. Вследствие в них образуется разность РП, которую нетрудно измерить, а по ней можно судить о нарушениях биоэлектрогенеза в респираторном эпителии при МВ [6]. Было показано, что в норме пределы РП колеблются от -5 до -40 мВ; у больных МВ эти пределы составляют от -40 до -90 мВ.

Суть этого метода состоит в измерении разности потенциалов между электродами, один из которых располагается на поверхности слизистой оболочки носа, а второй — на предплечье в катетере, непосредственно введенном под кожу.

Нами было обследовано 11 человек, из которых у 6 потовый тест был отрицательным, у 1 — положительным и у 6 человек хлориды пота имели пограничные значения, что затрудняло верификацию диагноза на начальном этапе из-за наличия у этих больных специфических клинических симптомов МВ. Диагноз муковисцидоза был подтвержден у 2 больных (хлориды пота 52,2 и 47,8 ммоль/л), у которых значения РП составили -75 , -90 мВ соответственно; у других больных значения были значительно выше: от -5 до -28 мВ.

При измерении разности назальных потенциалов большое значение уделялось правильной методике измерения. Так, записывалось стабильное, максимальное значение РП, повторяемый результат из правой и левой половин носа. Больные отбирались на момент измерения без признаков ОРВИ и травм носовой полости. Результаты измерений не зависели от проводимой на момент исследования терапии.

Измерение разности назальных потенциалов отражает основной дефект МВ и, на наш взгляд, является дополнительным информативным методом диагностики МВ. Однако следует отметить некоторые трудности при выполнении исследования у детей до 6—7 лет и легко возбудимых детей старше 6 лет. Во-первых, это продвижение кончика электрода внутри носовой полости, что вызывает рефлекс чихания, слезотечения; во-вторых, постановка подкожного катетера. И наконец, такие состояния, как полипы, ОРВИ, значительно изменяют значения РП, что нельзя не учитывать при анализе результатов исследования.

На основании проведенной работы можно сделать следующие выводы:

1. Потовый тест остается основным при прижизненной диагностики МВ, при этом “золотым стандартом” остается классический метод Гибсона-Кука.
2. Аппараты (Макродакт, *CF*-индикатор) удобны для диагностики МВ, особенно в условиях амбулаторной практики для скрининга МВ.
3. Метод измерения РП может быть использован в качестве дополнительного информативного теста для диагностики МВ у детей старше 6—7 лет и взрослых больных.
4. При наличии характерных клинических симптомов МВ и получении сомнительных или отрица-

тельных результатов потового теста, особенно у детей 1-го года жизни, необходимо динамическое наблюдение за ребенком с проведением генетического обследования и определения хлоридов пота в динамике. У детей старше 6—7 лет возможно использование метода измерения разности назальных потенциалов для подтверждения или исключения диагноза МВ.

Таким образом, диагноз МВ ставится при наличии:

- одного из характерных клинических симптомов,
- случаев МВ в семье,
- положительного неонатального скрининга по иммунореактивному трипсину [7],
- повышенной концентрации хлоридов пота (>60 ммоль/л),
- двух идентифицированных мутаций МВ,
- значений разности назальных потенциалов в пределах от -40 до -90 мВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные вопросы муковисцидоза в России на современном этапе. М.; 1998.
2. Рачинский С.В., Капранов Н.И. Муковисцидоз. М.; 1995.
3. Rosenstein B.J., Cutting G.R. Cystic Fibrosis Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. J. Pediatr. 1998; 132: 589—595.
4. Littewood J.M. The sweat test. Arch. Dis. Child. 1986; 61: 1041—1043.
5. Knowles M.R. et al. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. Hum. Gene Ther. 1995; 6: 445—455.
6. Муткина Е.Н., Гембицкая Т.Е., Фокина А.А. и др. Измерение разности назальных потенциалов — новый информативный тест для диагностики муковисцидоза. Пульмонология 1999; 3: 48—51.
7. Littewood J.M. Neonatal cystic fibrosis screening. In: Proceedings of the 22-th European international conference on cystic fibrosis. Caen: Presses Universitaires de Caen; 1999. 309—324.

Поступила 26.06.01

Юбилей

К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Н.И.КАПРАНОВА

На стыке тысячелетий свой 60-летний юбилей отмечает Николай Иванович Капранов — высококвалифицированный педиатр, детский пульмонолог, крупный ученый, признанный не только в России, СНГ, но и в Западной Европе и Северной Америке как уникальный специалист по проблемам муковисцидоза.

Николай Иванович Капранов родился 5 января 1941 г. в городе Моршанске Тамбовской обл. В 1964 г. окончил педиатрический факультет II Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова. После окончания института, с 1964 по 1967 г., работая в Усть-Алданском районе Якутской АССР районным педиатром, добился снижения детской смертности в 2 раза. В 1967 г. поступил в аспирантуру Научно-исследовательского института педиатрии Академии медицинских наук СССР. В 1970 г. защитил кандидатскую диссертацию, которая была отмечена Академией медицинских наук премией М.С.Маслова, а в 1987 г. успешно защитил докторскую диссертацию по проблемам муковисцидоза. Во время работы в пульмонологическом отделении НИИ педиатрии с 1976 по 1989 г. был включен в состав бригады консультантов Санавиации при МЗ СССР и неоднократно выезжал в качестве детского пульмонолога для оказания помощи в разные города России и союзных республик (Грузия, Азербайджан, Киргизия, Таджикистан, Казахстан).

По заданию МЗ СССР Н.И.Капранов работал педиатром в Сомали (1975—1977 гг.), Алжире (1980—1982 гг.), где показал высокую квалификацию и профессионализм.



В 1990 г. Н.И.Капранов организовал и по настоящее время возглавляет Республиканский центр муковисцидоза на базе Российской детской клинической больницы МЗ РФ, одновременно руководя научно-клиническим отделом муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН. Н.И.Капранов был инициатором создания сети региональных центров диагностики и лечения больных муковисцидозом, регулярно выезжал в регионы России и страны СНГ для создания региональных и межрегиональных центров муковисцидозов и оказания научной, организационно-методической и консультативной помощи. Сегодня создано и работает 26 таких центров.

Н.И.Капрановым опубликовано более 400 научных работ, включая 3 монографии. В соавторстве им написаны 3 монографии и 5 методических рекомендаций, посвященных различным вопросам бронхолегочной патологии. Его научные работы получили среди специалистов разных профилей самую высокую оценку не только у нас в стране, но и за рубежом. Труды ученого посвящены самым современным аспектам проблемы муковисцидоза в России, поиску новых направлений в лечении и социальной адаптации больных детей. Благодаря усилиям специалистов созданного им центра продолжительность жизни ребенка, страдающего этим ранее считавшемся неизлечимым заболеванием, возросла в целом по России в 3 раза.

За комплекс работ в области муковисцидоза Н.И.Капранов был отмечен премией Международного фонда Сороса. В соответствии с Указом Президента РФ, Н.И.Капранов являлся Государственным научным стипендиантом в 1994—2000 гг. Под его руководством подготовлены и защищены 12 кандидатских и 3 докторских диссертаций.

Наряду с плодотворной научной, учебной, организационно-методической и консультативной работой Н.И.Капранов ведет большую общественную деятельность в качестве члена Ученого совета Медико-генетического научного центра РАМН, руководителя рабочей группы “Муковисцидоз” секции “Пульмонология” Ученого совета МЗ РФ, члена редколлегии журнала “Педиатрия”.

Он является членом Европейского научного комитета *EWCCF*, Европейского общества по муковисцидозу (*ECFS*), Европейского респираторного общества (*ERS*).

Научные работы учеников школы Н.И.Капранова были отмечены дипломами и премиями Международного конгресса по муковисцидозу (Стокгольм, 2000 г.), Конгресса педиатров России (Москва, 1999 г.), Международной конференции по проблемам гастроэнтерологии и гепатологии (Москва, 2000 г.).

Коллектив центра муковисцидоза и коллеги других подразделений МГНЦ РАМН, сотрудники Российской детской республиканской больницы МЗ РФ и родители спасенных им детей от всей души поздравляют глубокоуважаемого и горячо любимого Николая Ивановича Капранова, желают ему крепкого здоровья, счастья, дальнейших успехов в благородном деле охраны здоровья детей.

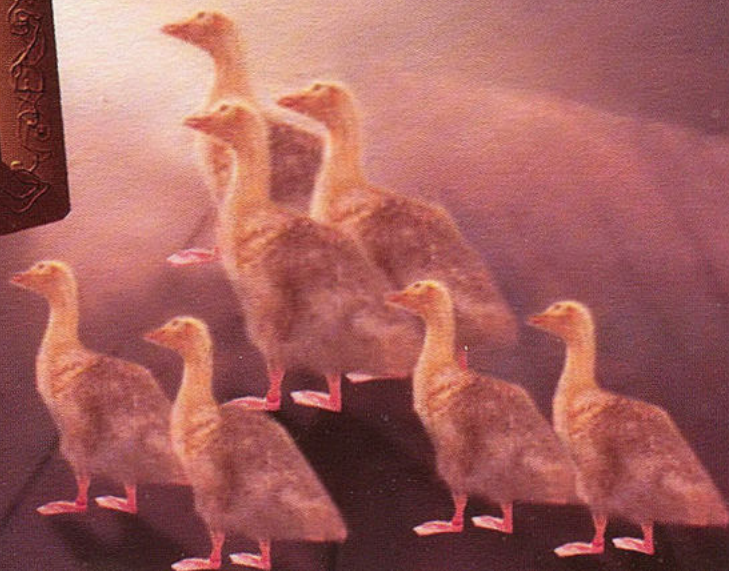
*Сотрудники Медико-генетического
научного центра РАМН,
НИИ пульмонологии МЗ РФ,
Российская ассоциация помощи
больным муковисцидозом,
Редакция журнала “Пульмонология”*

Aventis Pharma



КЛАФОРАН®
ЦЕФОТАКСИМ

Эталон
в лечении
тяжелых
инфекций



№ 28479

Подписной индекс - 73322

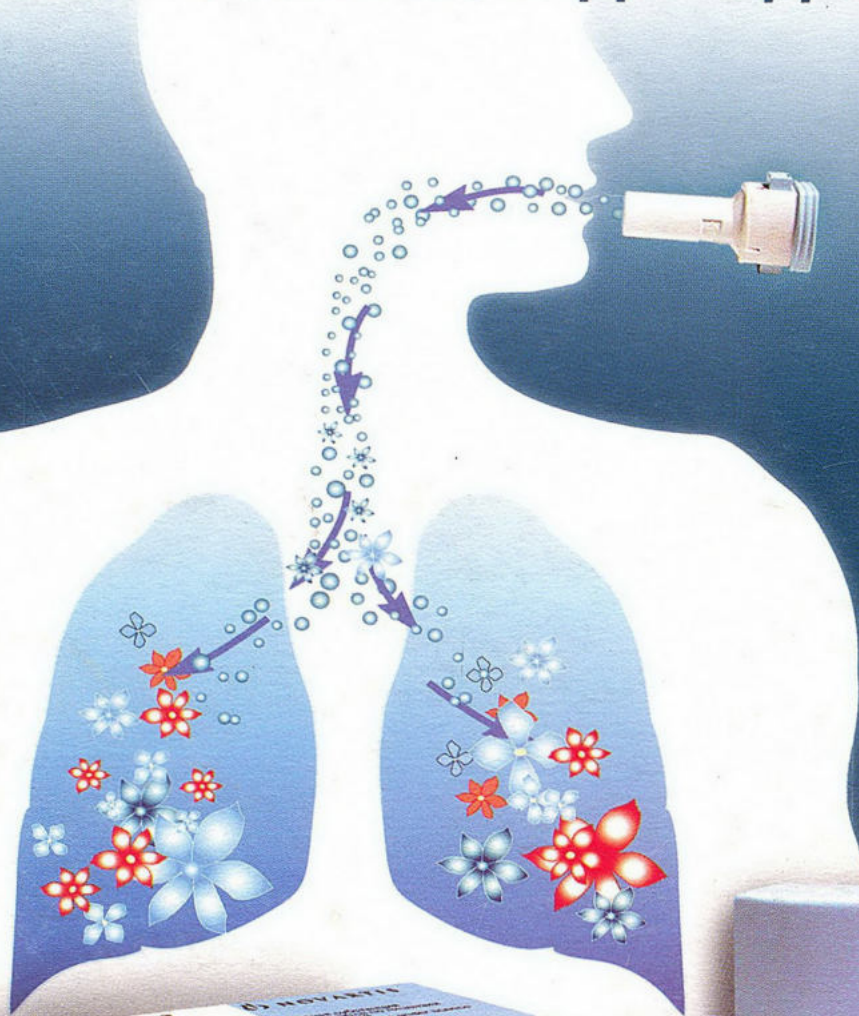
формотерол®

Форадил

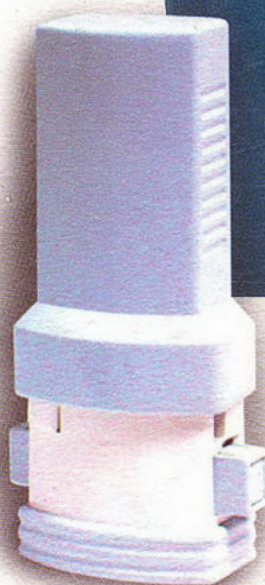


00346607

УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ!



**МГНОВЕННЫЙ
эффект
при ДЛИТЕЛЬНОМ
действии**



 **NOVARTIS**

