

© 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 $\Delta$ 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 дородовая 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 obturация 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, бронхоолита 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 немучоидный 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,

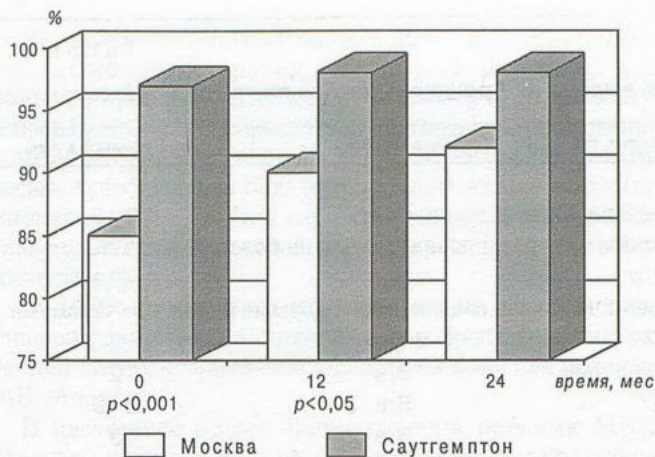


Рис.2. Сравнение весоростовых показателей больных муковисцидозом детей из Москвы и Саутгемптона (Великобритания) на фоне приема препарата КРЕОН.

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

Таблица 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
<b>Профилактически или при нетяжелом обострении бронхолегочного процесса</b>				
Amoxicillin	50—100 мг/кг	1 г 4 раза	Внутри	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
<b>При тяжелом обострении бронхолегочного процесса</b>				
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
<b>Цефалоспориновые антибиотики 1—2-го поколения для внутримышечного и внутривенного введения в максимальных возрастных дозах</b>				
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 ОФВ<sub>1</sub> 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 селективной 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
<b>Антациды</b>		
Магний- и алюминий-содержащие	Гавискон, маалокс	1—2 пакетика (таблетки) 4 раза в день
H <sub>2</sub> -гистамино-блокаторы	Ранитидин (зантак)	5—6 до 10 мг/кг в сутки
	Фамотидин (квamatел)	10—20—40 мг в сутки, 2 раза в день
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол (лосек)	1 мг/кг в сутки, однократно (до 20 мг в сутки)
<b>Прокинетики</b>		
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
<b>Повышающие тонус гастроэзофагеального сфинктера</b>		
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 — гельзолин 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 гельзолин 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

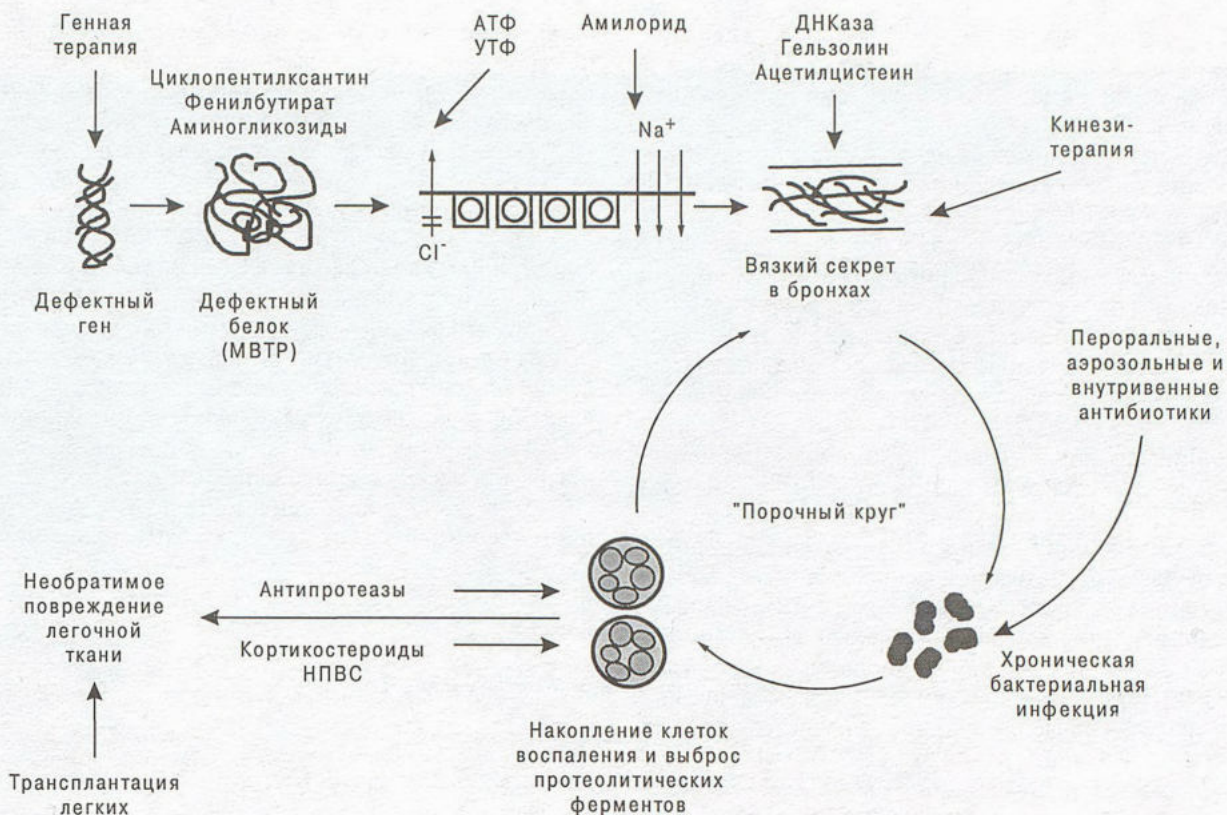


Рис.4. Подходы к терапии заболеваний легких при муковисцидозе.

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 преднизолона (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 ОФВ<sub>1</sub>) 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 ОФВ<sub>1</sub>). 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  $\alpha_1$ -антитрипсин ( $\alpha_1$ -антипротеаза —  $\alpha_1$ -АР). Он обеспечивает более 90% антиэластазной защиты. Хотя продукция  $\alpha_1$ -АР у больных МВ сохранена,

ее активность подавляется чрезмерным содержанием нейтрофильной эластазы в мокроте при МВ. Рекомбинантный  $\alpha_1$ -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  $\alpha_1$ -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 $\alpha$  — фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) (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 potential difference techniques and protocol for assessing 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 in hospitalized patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1994; 124: 250—254.
5. Konstan M.W., Stern R.C., Docrshuk C.F. Efficacy of the flutter 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