

Особенности бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе – этиопатогенез и терапия

Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов, В.Д. Толстова,
И.М. Радионович, Т.А. Богданова

ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Муковисцидоз (МВ) – самое частое наследственное заболевание среди лиц белой расы, без соответствующей терапии приводящее к раннему летальному исходу. МВ – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное моногенной мутацией и характеризующееся поражением экзокринных желез жизненноважных органов и систем.

Частота МВ значительно варьирует в зависимости от этнической принадлежности и/или географической зоны и колеблется от 1:600 (Бретань, Франция) до 1:400000 (страны Юго-Восточной Азии) [1,2]. В настоящее время в Российском центре МВ на учете состоит 1760 больных, а предполагаемое число больных МВ в РФ – около 12000. Средняя продолжительность жизни этих больных в развитых странах составляла в 1969 году 14 лет, в 1990 – 28 лет, в 1996 году – 31 год, в 2000 – 32 года; в РФ она была в 1997 году 16 лет, а в 2001 году – 24 года [2,3]. По данным J. Dodge, расчетные значения средней ожидаемой продолжительности жизни больных МВ, превышающие 50 лет для рожденных в 2000 году в Великобритании, выглядят очень реалистичными [4]. Во всем мире 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.

Ген CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости), идентифицированный в 1989 г. и расположенный на длинном плече хромосомы 7 в области q31, относится к суперсемейству АТФ-связывающих протеинов и является трансмембранным белком. Он расположен на поверхности большинства эпителиальных клеток, функционирует как цАМФ-зависимый хлорный канал, а также участвует в регуляции других ионных каналов [1].

На сегодняшний день выявлено более 1300 мутаций гена [The Cystic fibrosis Genetic Analysis Consortium, CFGAC. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>], ответственных за развитие симптомов МВ, из которых большинство являются редкими или даже уникальными [2,5,6,7]. В России наиболее часто встречаются следующие МВ мутации: F508del (52%), CFTRdele2,3(21kb) (6,3%), N1303K (2,4%), 2184insA (1,8%), 2143delT (2,0%), W1282X (2,7%), G542X (1,9%), 3849+10kbC-T (1,5%), R334W (0,7%), S1196X (0,5%), но общая доля МВ мутаций, идентифицированных у российских больных,

составляет всего около 75% всех обследованных мутантных хромосом [1,2].

Муковисцидоз протекает с сочетанным нарушением функции органов дыхания и пищеварительной системы, гепатобилиарной системы и урогенитального тракта. Возникновение большинства клинических проявлений заболевания связано с продукцией секретов повышенной вязкости и измененными физико-химическими свойствами: увеличением концентрации электролитов и белков в различных секретах при уменьшении водной фазы. Этот механизм лежит в основе двух секреторных аномалий, характерных для МВ – высокой концентрации электролитов (натрия, хлора и т.д.) в потовой жидкости и секрете ряда других систем и выделении очень вязкого муцина всеми слизистыми железами организма. Затруднение оттока вязкого секрета ведет к его застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани, прогрессирующим фиброзом [2,8].

Определяющим в клинической картине муковисцидоза является хронический бронхолегочный процесс, который нередко протекает с разной степенью обструкции дыхательных путей [1,2,8,9].

Изменения со стороны бронхолегочной системы выявляются уже при рождении или в первые недели жизни ребенка в виде гипертрофии подслизистых желез, обструкции протоков и гиперплазии бокаловидных клеток трахеи и крупных бронхов. К другим ранним проявлениям относится острая и хроническая перибронхиолярная инфильтрация воспалительными клетками. Результатом этих ранних изменений является обтурация периферических дыхательных путей. Вязкий бронхиальный секрет, представляющий собой очень концентрированный перенасыщенный раствор, еще больше тормозит движения патологически измененных ресничек эпителия бронхов, а компоненты секрета легко выпадают в осадок. В результате нарушается механизм самоочистки бронхов. Это способствует росту патогенной флоры и развитию воспаления, бронхолитов и бронхитов. В течение первого года жизни или позднее, часто после вирусной инфекции, снижающей эффективность локальных механизмов противомикробной защиты, в нижние отделы респираторного тракта проникает большое количество различных патогенных микробов [1,10,11].

У больных муковисцидозом слизь (в том числе и слизь респираторного тракта) существенно меняет свои физические и химические характеристики. Вязкий

секрет дыхательных путей содержит повышенное количество муцинов, ДНК и белка, что вызывает закупорку бронхов и нарушает процесс самоочищения легких [12]. Главным источником ДНК являются распадающиеся полиморфноядерные нейтрофилы, а также микробные агенты, особенно *P. aeruginosa*, которые скапливаются в дыхательных путях в ответ на хроническую бактериальную инфекцию.

Для больных МВ характерна полиморфность патогенов и определенная возрастная закономерность их появления: у детей первых 3-х лет жизни чаще всего из мокроты высеивается *Staphylococcus aureus*, с возрастом происходит последовательная колонизация бронхиального дерева *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavimonas oryzohabitans*, а также *Alcaligenes xylosoxidans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.* Данные патогены утяжеляют течение бронхолегочного процесса в результате выработки муцина, изменения реологии мокроты, дисбаланса как местного, так и общего иммунитета, отличаются трудно предсказуемым клиническим течением и полирезистентностью к антибиотикам [1,2,8,10]. Полная эрадикация возбудителя практически невозможна. Обычно даже эффективное лечение позволяет только лишь уменьшить степень обсеменения бронхиального дерева.

Aspergillus fumigatus высеивается из мокроты пациентов с МВ довольно часто. Клинической формой этой грибковой инфекции является аллергический бронхолегочный аспергиллез, частота его развития у пациентов с МВ варьирует от 5 до 15%.

Бактериальные агенты запускают воспалительный процесс, характеризующийся массивной инфильтрацией нейтрофилами. Привлечение нейтрофилов в легочную ткань обусловлено высоким уровнем ИЛ-8 – основного хемоаттрактанта для нейтрофилов, уровень которого в мокроте и ЖБАЛ больных МВ в 30–100 раз превышает аналогичные значения в сыворотке крови, что свидетельствует о преобладании локального синтеза ИЛ-8 в очаге воспаления – в легких. Мобилизация нейтрофилов преимущественно в средние и мелкие отделы дыхательных путей представляет собой ключевой ответ макроорганизма на бактериальное вторжение. При гибели поли- и мононуклеарных фагоцитов высвобождается большое количество энзимов (эластаза, катепсин G, протеаза III, коллагеназа, желатиназа, фактор активации плазминогена), оксидантов (свободные радикалы, миелопероксидаза), цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, лейкотриен В₄, эндотоксин), которые способствуют развитию «респираторного взрыва», разрушают эластин, фибронектин и другие структурные белки эпителия дыхательных путей, что способствует формированию бронхоэктазов [1,8,10,13,14,15].

Бронхоэктазы при МВ играют большую роль в патогенезе бронхиальной обструкции. Стенки бронха истончены и податливы; на вдохе они растягиваются, а на выдохе спадаются и увеличивают бронхиальную обструкцию [8,10]. Хроническое воспаление респираторного тракта приводит к формированию гиперреактивности бронхиального дерева, которая заметно ухудшает течение МВ и осложняет его лечение.

Полагали, что при МВ воспаление является следствием хронической инфекции. Однако совсем недавно в исследовании Verhaeghe С. с соавт. из Бельгии было выявлено достоверное повышение уровня провоспалительных белков в легких плодов с муковисцидозом, что доказывает возможность воспаления, предшествующего инфекции [16].

Хроническое воспаление неизбежно ведет к повреждению легочных структур. В ответ на воспаление стенки бронхов реагируют утолщением и увеличением числа гладкомышечных клеток бронхов, причем в большей степени это выражено в периферических дыхательных путях. Утолщение стенки бронхов у больных МВ в конечной стадии болезни было выражено больше, чем у астматиков, умерших в астматическом статусе [2].

Респираторная аллергия у больных МВ встречается весьма часто – в 48–60% случаев [8]. В наших наблюдениях астматические проявления были у 1/3 больных [1,2,10]. Мы не располагаем доказательством того, что у всех этих больных бронхоспазм имел аллергическую природу. У многих из них он возникал в период обострения воспалительного процесса, у 4,5% детей – в терминальной фазе пневмонии. У 16,0% больных астматический синдром отмечался как в анамнезе, так и в клинической картине поражения органов дыхания; многие из этих больных были направлены в клинику с первоначальным диагнозом резистентной к терапии бронхиальной астмы. У 4,8% больных выявлены грубые изменения бронхов. У 11,2% детей астматический синдром являлся фактически единственным проявлением патологии органов дыхания. Именно у этих больных можно было отметить наиболее благоприятное течение болезни. Согласно исследованиям Van Asperen P.P. и др., использовавших М-холиноблокаторы и β_2 -адреномиметики в провокационных пробах для выявления бронхореактивности с помощью гистамина, в ее индукции играют роль, по крайней мере, 2 механизма: вагусный рефлекс бронхоконстрикции, являющийся следствием повреждения дыхательных путей в результате хронического воспалительного процесса, а также специфический иммунный статус больных МВ [17]. В пользу первой причины М.Е. Hodson отмечает, что если частота атопии дыхательных путей у больных МВ не отличается от общепопуляционной, то такой аэроаллерген, как *Aspergillus fumigatus*, играет существенно большую роль в увеличении иммунной реактивности. Автор приводит данные, что дыхательные пути 57% пациентов МВ колонизированы данным патогеном. Это подтверждено положительными кожными пробами, а также уровнями специфических IgE, IgG, IgM к *Aspergillus fumigatus* [8].

Хорошо известно, что у больных МВ в условиях нарушения мукоцилиарного клиренса обструкция нарастает, что ведет к интенсификации инфекционного процесса и формированию порочного круга: обструкция–инфекция–воспаление с повреждением тканей легких (рис. 1). Клиническим проявлением порочного круга является прогрессирующее снижение функциональных показателей дыхания.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) является одним из важных методов определения тяжести поражения органов дыхания у больных МВ и оценки

эффективности проводимой терапии. Диагностическая ценность исследования ФВД возрастает при обследовании детей старше 5–8 лет. Обычно у больных раннего возраста параметры ФВД (ФЖЕЛ и ОФВ₁) остаются нормальными. Начальные обструктивные изменения обусловлены застоем мокроты, отеком воздушных путей, воспалением и интенсивной продукцией вязкого секрета. ОФВ₁ является ранним и наиболее чувствительным показателем нарушения ФВД, благодаря несложности и стандартизации его выполнения. По мере прогрессирования хронического бронхолегочного процесса отмечается снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), жизненной емкости легких и форсированной жизненной емкости легких. Их стабильное снижение связано с деструкцией паренхимы легких. Исследование ФВД позволяет оценить уровень реакции бронхов на применение бронходилататоров и выявить пациентов, у которых их назначение будет эффективным. **При исследовании ФВД у большинства больных обнаруживается комбинация обструктивных и рестриктивных нарушений**, для раннего выявления которых в последнее время зарубежные исследователи предлагают использовать высокочастотную компьютерную томографию (ВКТ) легких [1,18]. При сравнении с показателями ФВД ВКТ оказалась более чувствительной, в частности, для выявления структурных нарушений (утолщение стенок бронхов, кист, бронхоэктазов и ателектазов) [18].

Известно, что чем раньше начата терапия МВ, тем лучше прогноз заболевания и качество жизни больного. Обязательными составляющими комплексного лечения больных МВ являются: лечебная физкультура (физиотерапия, кинезитерапия); муко- и бронхолитическая терапия; антимикробная терапия; ферментотерапия препаратами поджелудочной железы; витаминотерапия; диетотерапия; лечение осложнений МВ.



Рис. 1. Схема нарушения функции бронхолегочной системы у больных муковисцидозом

Терапия обструктивного синдрома при МВ включает применение муколитиков и бронхорасширяющих средств с обязательной кинезитерапией, а также противовоспалительные препараты, включая антибиотики, стероидные и нестероидные гормональные средства, макролиды и др.

Кинезитерапия, основной целью которой является очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты, блокирующей бронхи и предрасполагающей к инфекционному поражению легких, является одним из малозатратных, но важных и сложных компонентов терапии при муковисцидозе. Регулярная кинезитерапия помогает не только лечить обострения хронического бронхолегочного процесса, но и предупреждать их [1].

В нашем центре применяются аутогенный дренаж, флаттер-терапия, активный цикл дыхания, дренажные положения тела, клопфмассаж, хаффинг, дыхание с положительным давлением на выдохе, дренаж с помощью фиксирующей ленты, занятия на гимнастических мячах и мини-батуте, тренировочные упражнения, ингаляционная респираторная техника, дыхательные игры, упражнения на расслабление и коррекцию грудной клетки, элементы спорта и подвижные игры. Следует отметить, что до настоящего времени нет доказательств явного преимущества какого-то одного из вышеуказанных методов.

В стационаре занятия проводятся индивидуально или в группе по 3–5 детей; ежедневно; 1 или 2 раза в день; через 1 час после завтрака или за 1 час до обеда; вечером: за 2 часа до сна; в среднем по 45 мин. В домашних условиях мы рекомендуем проводить занятия 1–2 раза в день по 15–30 минут, в зависимости от общего состояния ребенка.

Целесообразно комбинировать разные методы кинезитерапии, подбирать их индивидуально с учетом общего состояния больного, характера и степени поражения бронхолегочного процесса, функции легких, сатурации O₂, имеющихся осложнений, а также возраста ребенка, его психоэмоционального статуса, уровня общей физической работоспособности и других особенностей. Как правило, чем меньше возраст ребенка, тем пассивнее методы кинезитерапии. По мере роста ребенка вводятся более эффективные активные методики (табл. 1).

Таблица 1. Методики кинезитерапии (физиотерапии) бронхолегочной системы для больных муковисцидозом в зависимости от возраста

Методика	Возраст пациента (годы)		
	0-3	3-9	>9
Физиотерапия грудной клетки	+	+	+
Активный цикл дыхания	-	+	+
Аутогенный дренаж	-	-	+
РЕР	±	+	+
Вибрационная РЕР	-	+	+
Внутрилегочная перкуSSIONная вентиляция	-	±	+
Высокочастотная осцилляция грудной клетки	±	+	+
Упражнения	+	+	+
± Может не подходить некоторым пациентам			

Кинезитерапия, наряду с физическими упражнениями и занятиями спортом, поддерживает хорошую физическую активность и повышает качество жизни больных муковисцидозом.

Применение муколитических препаратов направлено на разжижение бронхиального секрета и поддержание эффективного очищения бронхиального дерева от вязкой мокроты при МВ. Чаще других мы назначаем следующие муколитические препараты: Дорназу альфа, тиолы, амброксолгидрохлорид.

1. Тиолы, способные своими сульфгидрильными группами разрывать прочные дисульфидные связи патологически вязкого геля мокроты: N-ацетилцистеин (используется ингаляционно, внутрь и внутривенно, выпускается в виде гранул, таблеток, порошков, растворов, применяется из расчета 30 мг\кг\сут в 2–3 приема). Ацетилцистеин обладает не только муколитическим действием, но и является выраженным антиоксидантом.

2. Стимуляторы выработки легочного сурфактанта: амброксолгидрохлорид (используется внутрь 1–2 мг\кг\сут. в 2–3 приема и внутривенно 3–5 мг\кг\сут., выпускается в виде сиропа, таблеток, растворов для в\в введения). Амброксолгидрохлорид, помимо стимуляции выработки сурфактанта, деполимеризует молекулы муцина, усиливает активность мерцательного эпителия, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

3. Дорназа альфа (Пульмозим, «Ф.Хоффманн–Ля Рош Лтд.», Швейцария) – генно-инженерный муколитик, представляющий собой рекомбинантную человеческую Дназу.

Как уже было указано выше, высокая концентрация ДНК, в основном нейтрофильной (а у больных МВ она достигает, по данным разных источников, от 3 до 15 мг/мл мокроты) считается одним из основных факторов накопления патологически вязкого инфицированного секрета бронхов. В 1988 году компанией «Дженентек Инк.», США, входящей в группу компаний Рош, была клонирована и воспроизведена по рекомбинантной технологии точная копия природного человеческого фермента Дназы, который расщепляет внеклеточную ДНК. С 1993 года препарат **Пульмозим** («Ф. Хоффманн–Ля Рош Лтд», Швейцария), разработанный специально для лечения больных МВ, успешно применяется во многих странах мира. Он представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы 1, вырабатываемый поджелудочной железой и другими тканями. Дорназа альфа вызывает гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных, что значительно снижает ее вязкоэластические свойства и улучшает мукоцилиарный клиренс. Пульмозим рекомендуется применять один раз в сутки в одно и то же время, в дозе 2,5 мг в 2,5 мл на ингаляцию. Его не следует ни с чем смешивать, а ингаляции проводить через компрессорный ингалятор. Детям раннего возраста Пульмозим ингалируется через лицевую маску.

Наши многолетние клинико-функциональные наблюдения за 108 больными, ежедневно получающими Пульмозим в дозе 2,5 мг/сут., доказали его высокую эффективность [1,9,18]. Более того, было показано, что Пульмозим может применяться у больных всех

возрастных групп (самому младшему пациенту, начавшему терапию Пульмозимом, было 3 месяца) и при любой тяжести течения бронхолегочного процесса. Причем наибольший эффект был выявлен у детей в возрасте до 5 лет: МРИ увеличился на 4%; частота респираторных эпизодов сократилась на 38%; длительность курсов внутривенной антибактериальной терапии уменьшилась на 35%. При сравнительном изучении эффективности Пульмозима в течение 2 лет мы выявили, что больные МВ, получающие Дорназу альфа в конце исследования имели достоверно лучшие клинико-функциональные показатели (массо-ростовой индекс (МРИ), ОФВ₁, ФЖЕЛ, частота респираторных эпизодов и длительность курсов внутривенной терапии), чем пациенты, не получавшие Пульмозим ($p < 0,05$).

На фоне терапии Пульмозимом снизилась степень обсеменения мокроты *St. aureus* и *P. aeruginosa*. Противовоспалительное действие Пульмозима при немуконидной форме синегнойной инфекции характеризовалось снижением содержания белка и нейтрофильной эластазы в мокроте и уменьшением признаков воспаления в периферической крови в виде достоверного повышения чувствительности лимфоцитов к антипролиферативному действию дексаметазона у больных первой группы ($p = 0,02$), а также достоверным повышением противовоспалительного ответа лимфоцитов периферической крови на ФГА ($p < 0,05$) при мукоидной синегнойной инфекции [10,19].

При назначении Пульмозима у 29,7% детей были выявлены побочные эффекты в первые 2 недели от начала терапии: фарингит – у 9,6%, ларингит – у 13,3%, ринорея – у 3,2%, гипертермия – у 1,6%, бронхоспазм – у 4,8% больных. Тем не менее большинству этих больных Пульмозим не отменяли, т.к. у 70% из них побочное действие купировалось самостоятельно в течение 2 недель. Катамнестические клинические наблюдения (более двух лет) свидетельствуют об отсутствии побочных эффектов и нежелательных явлений при длительном применении Пульмозима [19]. В связи с этим при начале применения Пульмозима требуется его пробное назначение для определения переносимости и клинической эффективности (в течение двух недель).

Если сравнивать эффективность различных муколитических препаратов у пациентов с МВ, то по данным Sun F. из Канады (рис. 2), снижение вязкости мокроты (*in vitro*) было более выражено под воздействием на нее Дорназы альфа, а не N-ацетилцистеина или физиологического раствора, применяемых в виде монотерапии. В то же время наибольший положительный муколитический эффект был выявлен при одновременном воздействии на мокроту Дорназы альфа и N-ацетилцистеина [20].

Таким образом, **Дорназа альфа (Пульмозим) – единственный из муколитических препаратов, который действует на все три звена порочного круга муковисцидоза** (обструкцию, инфекцию, воспаление): превосходит другие муколитические средства по влиянию на вязкоэластические свойства мокроты, обладает выраженным противовоспалительным эффектом, снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *P. aeruginosa*, улучшая прогноз заболевания. Базовым муколитиком

следует считать Дорназу альфа, назначаемую всем больным МВ сразу после установления диагноза. Следует отметить, что в сочетании с другими муколитиками клинический эффект Дорназы альфа может усиливаться: именно это мы обычно и практикуем в период обострения бронхолегочного процесса.

В последнее время появились работы австралийских ученых, указывающие на определенный муколитический эффект гипертонического раствора NaCl (3–7%) [21]. Однако отмечается неприятный вкус, раздражающее действие на бронхи и большая затрата времени на процедуру (4 раза в день).

При МВ, особенно у детей младшего возраста, часто выявляется обратимое сужение бронхов, которое играет важную роль в развитии обструкции. Хроническое воспаление респираторного тракта приводит к формированию гиперреактивности бронхиального дерева, которая заметно ухудшает течение заболевания и осложняет его лечение [22]. Общность патогенетических звеньев МВ и бронхиальной астмы (наличие обструкции, хронического воспаления и гиперреактивности дыхательных путей), а нередко (по нашим данным, у 29%, по зарубежным – до 48%) и сочетание этих заболеваний предполагают возможность использования наряду с муколитической и антибактериальной терапией противовоспалительных и бронхоспазмолитических противоастматических средств у больных МВ.

Для терапии обструктивного синдрома при МВ используются бронхорасширяющие препараты трех основных классов лекарственных средств: β_2 -агонисты, антихолинергические препараты и теофиллины. Стандартные бронходилататоры назначаются больным МВ по той же схеме, которая используется при терапии бронхиальной астмы.

Исследования последних лет показали, что β_2 -агонисты обладают широким спектром действия: бронходилатирующий эффект (воздействие на β_2 -рецепторы гладкой мускулатуры); антиаллергический эффект (подавляют высвобождение гистамина, индуцированного действием аллергена); влияют на функцию эпителия бронхов (регулируют движение ресничек, улучшают мукоцилиарный транспорт).

До недавнего времени в качестве бронходилататоров использовались только β_2 -агонисты короткого действия, которые необходимо ингалировать каждые 4–6 часов для поддержания бронхов в расширенном состоянии. Появившиеся на рынке β_2 -агонисты пролонгированного действия обеспечивают бронходилатирующий эффект в течение 12 часов и оказывают выраженное положительное воздействие на функцию легких. Длительно действующие β_2 -агонисты снижают гиперинфляцию легких, защищают клетки слизистой оболочки дыхательных путей, проявляют антинеофилфильную активность. Длительное применение, в частности, сальмотерола в течение года не приводит к снижению бронхолитического эффекта препарата. Имеются данные о том, что сальмотерол, не оказывая прямого действия на бактериальную обсемененность *P. aeruginosa* и *H. influenzae*, снижает индуцированное ими повреждение эпителия дыхательных путей (*in vitro*) [23].

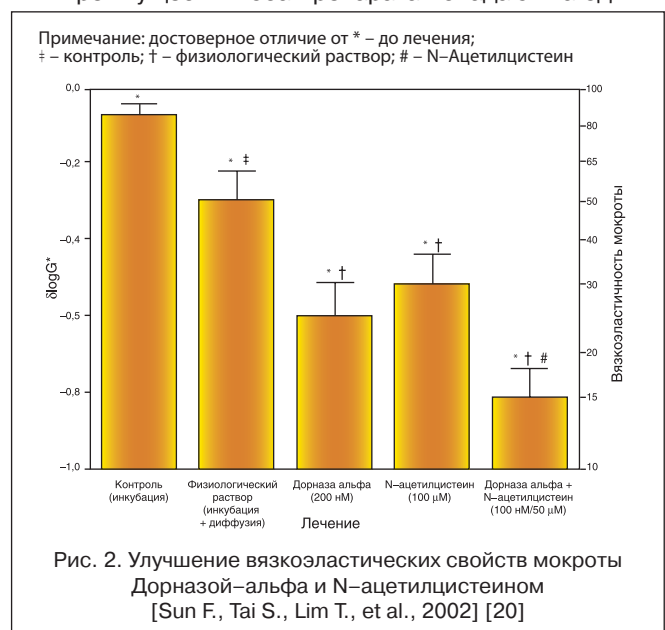
Современная концепция поражения легких при му-

ковисцидозе свидетельствует о роли чрезмерного иммунного ответа организма в повреждении легочной ткани. В последние годы больше внимания уделяется противовоспалительным препаратам. Основными являются глюкокортикоиды местного и системного действия, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), а в последнее время и макролиды. Единое мнение о схеме противовоспалительной терапии при МВ еще не сформировано.

Механизм противовоспалительной активности глюкокортикостероидов (ГКС) остается предметом научных исследований. С 1989 г. мы применяем альтернирующие курсы преднизолона (0,3–0,5 мг/кг/сут., через день), что улучшает функциональные и клинические показатели у больных при длительном применении (ряд больных получают преднизолон более 15 лет). Кроме того, кортикостероиды все еще остаются препаратом выбора при лечении аллергического бронхолегочного аспергиллеза (перорально и парентерально 1–2 мг/кг/сут. для преднизолона) [10].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) имеют преимущества, которые обеспечивают их высокую эффективность и минимальное системное действие: высокое сродство к рецепторам, выраженная местная противовоспалительная активность, более низкие (примерно в 100 раз) терапевтические дозы, низкая биодоступность (что позволяет свести к минимуму побочное системное действие).

Комбинированные препараты для ингаляционного введения, содержащие в своем составе ГКС и β_2 -агонисты) длительного действия появились в медицинской практике несколько лет назад. Среди них – “Серетид® Мультидиск®» в дозировке 50/100, 50/250 мкг по сальмотеролу и флютиказон пропионату, а также “Симбикорт турбухалер®» в дозировке 4,5/80 и 4,5/160 мкг по формотеролу фумарату дигидрату и будесониду. Комбинированные препараты являются наиболее перспективными средствами в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Использование этих препаратов обладает целым рядом дополнительных преимуществ – оба препарата попадают на одни и



те же участки слизистой оболочки, благодаря чему могут лучше взаимодействовать друг с другом, обеспечивают лучшую приверженность больных к лечению, а их использование обходится дешевле.

Макролиды (в частности, полусинтетические 14-членные (кларитромицин, рокситромицин) и 15-членные (азитромицин) производные эритромицина А.) в современных исследованиях рассматриваются как потенциальные иммуномодуляторы. Их противовоспалительное и иммуномодулирующее действие связывают со способностью влиять на хемотаксис нейтрофилов, воздействовать на выработку провоспалительных цитокинов, увеличивать эндогенную продукцию глюкокортикоидов, обладать антиоксидантной активностью [14].

В нашем центре МВ 55 больным в возрасте 6–17 лет с хронической синегнойной инфекцией наряду с базисной терапией были назначены макролиды в субтерапевтических дозах. Контрольную группу составили больные того же возраста и тяжести состояния. Они получали только базисную терапию МВ, а основная группа – еще и кларитромицин в дозе 250 мг через день в течение 12 месяцев или азитромицин в дозе 250 мг через 2 дня на 3-й в течение 18 месяцев. Результаты проведенных исследований показали, что длительный прием малых доз макролидов замедляет прогрессирование хронического бронхолегочного процесса у больных МВ, что позволяет рекомендовать их больным МВ с хронической колонизацией синегнойной палочкой [24].

МВ – хроническая патология, поэтому пациенты нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывной терапии в течение всей жизни. Лечение больных МВ предпочтительно проводить в специализированных центрах. Терапия МВ не ограничивается рамками медикаментозного лечения: больным МВ требуется комплексная медицинская помощь при активном участии не только врачей, но и медицинских сестер, диетологов, кинезитерапевтов, психологов и социальных работников. Следует также активно вовлекать в процесс лечения обоих родителей пациента и обучать их необходимым навыкам помощи больному ребенку. В ряде случаев необходима генетическая консультация родителей и других близких родственников больного МВ.

Пациенты с МВ нуждаются в частых повторных обследованиях с целью своевременного выявления осложнений заболевания и своевременной терапевтической и/или хирургической их коррекции, позволяющей предотвратить необратимые последствия таких осложнений.

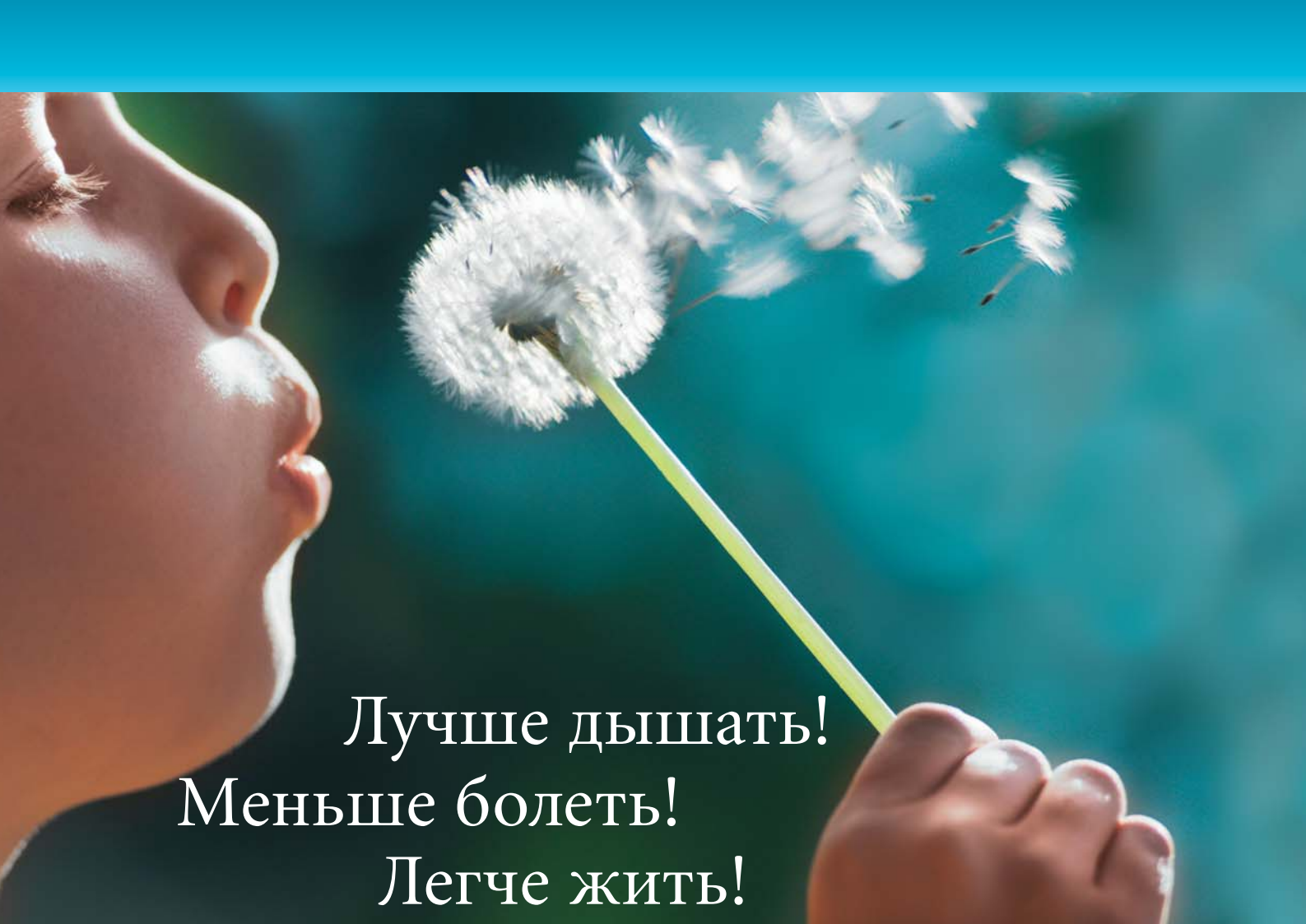
Данные литературы и наши собственные наблюдения свидетельствуют о замедлении темпов роста средней продолжительности жизни больных МВ, что диктует необходимость периодического пересмотра стандартов лечения, а также стратегии и тактики оказания медико-социальной помощи данному контингенту больных [1,2,8,10].

Литература

- Капранов Н.И. Муковисцидоз – современное состояние проблемы // Пульмонология – 2006. – Приложение по муковисцидозу. – С.3–11.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз: достижения и проблемы на

современном этапе. Медицинская генетика 2004; 9: 398–412.

- Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни // Пульмонология – 2001 – №3 – С.61–64
- Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic Fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003 // Eur Respir J. 2006 Dec 20; [Epub ahead of print]
- Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. Спб.: Интермедика; 2002;
- Witt M. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Gut 2003; Suppl 2:1131–41;
- Nissim-Rafinia M., Linde L., Kerem B. The CFTR gene: structure, Mutations and specific therapeutic approaches // in Cystic fibrosis in the 21st century. Edited by Bush A., Alton EFWF, Davies J.C., et al. – Prog Respir Res, Basel, Karger. 2006. – V.34. – P.2–10.
- Cystic Fibrosis. Second edition. Ed. Hodson M.E., Geddes D.M. – Arnold, a member of the Hodder Headline Group, London, UK. – 2000. – Pp.477.
- Pedreira C.C., Robert R.G., Dalton V. et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis // Pediatr Pulmonol. – 2005. – Vol.39, №3. – P.276–280.
- Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Метод. рекомендации. Издание второе (первое 2001) переработанное и дополненное / Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю., Шабалова Л.А., Васильева Ю.И., Капустина Т.Ю., Радионович А.М., Толстова В.Д. М.: 2005. – 109с.
- Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е. и др. Функциональные особенности цилиарного эпителия у больных муковисцидозом // 6-Национальный конгресс по муковисцидозу: Тез. докл. – СПб., 2003. – С.40–42.
- Bates R.D., Nahata M.C. Aerosolized dornase alfa (rDNase) in cystic fibrosis // J. Clin. Pharm. Therap. – 1995. – Vol.20, №6. – P.13–15.
- Armstrong DS, Grimwood K, Cardin JB, et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis // Am J Respir Crit Care Med. – 1997. – Vol. 156. P.1197–1204.
- Nguyen T., Louie S.G., Beringer PM, Gill M.A. Potential role of macrolide antibiotics in the management of CF lung disease // Curr Opin Pulm Med. – 2002. – Vol.8, №6. – P.521–528.
- Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Пухальская Д.А., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Особенности воспалительного процесса у больных муковисцидозом // Пульмонология – 2006. – Приложение по муковисцидозу. – С.81–84.
- Verhaeghe C, Delbecq K, de Leval L, et al. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus // J Cyst Fibros. 2007 Jan 11; [Epub ahead of print]
- Van Asperen PP, Manglick P.,Allen H. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in cystic fibrosis// Pediatr Pulmonol. 1988;5(3):139–44
- Tiddens H.A. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis // Pediatric Pulmonology. – 2002. – Vol.34. – P.228–231.
- Воронкова А.Ю., Шмарина Г.В., Дубовик Л.Г. и др. Дорназа альфа: клинические и лабораторные эффекты // Пульмонология – 2006. – Приложение по муковисцидозу. – С.25–29.
- Sun F., Tai S., Lim T., et al. Additive effect of dornase alfa and Nacetyln on transportability and viscoelasticity of cystic fibrosis sputum // Can Respir J. – 2002 Nov–Dec. – V.9(6). – P.401–406.
- Daviskas E, Anderson SD. Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway // J Aerosol Med. 2006 Spring;19(1):100–9.
- Желенина Л.А., Ефимова Н.С., Орлов А.В. и др. Атопия и гиперреактивность бронхов при бронхообструктивном синдроме у больных муковисцидозом // Аллергология. – 2006. – №1. – С.10–14.
- Dowling R.B., Johnson M., Cole P.J., Wilson R. Effect of fluticasone propionate and salmeterol on Pseudomonas aeruginosa infection of respiratory mucosa in vitro // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 14, №2. –P. 363–369.
- Радионович А.М., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Клиническое значение длительного применения субтерапевтических доз макролидов при хронической синегнойной инфекции у больных муковисцидозом // Пульмонология – 2006. – Приложение по муковисцидозу. – С.40–46.



Лучше дышать!
Меньше болеть!
Легче жить!

Улучшает функцию легких при муковисцидозе Уменьшает частоту инфекций

- Достоверно снижает риск возникновения инфекций дыхательных путей на 34%²
- Снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*¹
- Увеличивает индекс массы тела на 10,8%¹
- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ на 5%, ОФВ₁ на 6%)¹
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов^{1,3}
- Повышает качество жизни¹

¹ Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы. Методические рекомендации. Москва, 2005 г.

² Quan J.M., Tiddens H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alpha in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *Journal of Pediatrics*, 2001; 139: 813-820

³ Paul K., Rietschel E., Ballmann M. et al. Effect of treatment with Dornase Alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004; Vol.169, p.719-725



Пульмозим
дорназа альфа



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 125445, Москва,
ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru