СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Т. Гембицкая, доктор медицинских наук, профессор,
А. Черменский, кандидат медицинских наук,
Л. Ковалева, кандидат медицинских наук,
НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета

Муковисцидоз (МВ) — частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости). Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется системным поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем, полиорганной манифестацией и обычно имеет тяжелые течение и прогноз. Характерная черта МВ — повышение вязкости секрета слизеобразующих желез. Поражение неслизеобразующих желез играет меньшую роль и выражается в значительном увеличении секреции ими ионов натрия и хлора.

Частота МВ среди живых новорожденных — представителей белой расы — колеблется, по данным ВОЗ, от 1 : 600 до 1 : 12 000. Проанализированы предварительные результаты массового скрининга новорожденных в Российской Федерации на МВ: частота МВ в Москве составляет 1 : 10 000, в Барнауле, Тюмени и Томске — от 1 : 2500 до 1 : 4000, в Санкт-Петербурге — 1 : 5000 новорожденных. На конец 2007 г. на учете в Федеральном центре МВ (Москва) состоят 1760 больных МВ, расчетное число больных должно составлять около 12 000 [4]. За последнее время значительно увеличилась продолжительность жизни больных МВ. Известный английский ученый профессор J. Dodge считает, что больному МВ, родившемуся в 2000 г., можно гарантировать 50 лет жизни. Проведенные нами исследования показывают, что медиана выживаемости больных МВ в Санкт-Петербурге (23,9 года) сравнима с показателями европейских стран и возрастает год от года, что свидетельствует о повышении эффективности помощи этим больным [6].

МВ связан с мутацией идентифицированного в 1989 г. гена, расположенного на длинном плече хромосомы 7. Ген МВ относится к суперсемье АТФ-связывающих протеинов и является трансмембранным белком, располагающимся на поверхности большинства эпителиальных клеток и функционирующим как цАМФ-зависимый хлорный канал. Он участвует также в регуляции других ионных каналов и мембранного транспорта [3]. Наиболее распространенная мутация (обнаруживаемая в 70–80% всех случаев МВ) получила название delF508. Будучи доминирующей, она существенно варьирует по частоте в разных изученных популяциях. В России мутация delF508 встречается в 47–52% всех обследованных хромосом. Помимо delF508, в гене МВТР обнаружены и другие мутации (к 2007 г. — более 1300 [4]). Различные мутации синтезируют неодинаковое количество белка или белковый продукт гена различен по функциональным характеристикам, что сказывается на клинической картине болезни. Установлено, что при гомозиготном носительстве delF508 заболевание имеет тяжелое течение; при этом обязательно отмечается недостаточность внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы. При сочетании delF508 с «мягкими» мутациями течение МВ может быть менее тяжелым.

В настоящее время патогенез МВ объясняют функциональной неполноценностью хлорных каналов. В основе заболевания лежит нарушение солевого обмена эпителиальных клеток всех экзокринных желез организма. Нарушение транспорта ионов хлора приводит к изменению проницаемости мембраны для молекул воды и, как следствие, — к дегидратации выделяемого секрета. Секреты экзокринных желез сгущаются, что приводит к развитию мультисистемного заболевания (с поражением бронхолегочной системы, системы пищеварения, в первую очередь — поджелудочной железы, гепатобилиарной и репродуктивной систем). Повышение концентрации ионов натрия и хлора в секрете потовых желез, «потовый тест», отмеченное еще в 1952 г., до настоящего времени остается важным диагностическим признаком заболевания. Поскольку значительное количество МВТР найдено в поджелудочной железе и субмукозных железах бронхиального дерева, больше всего страдают дыхательная и пищеварительная системы. Вязкий бронхиальный секрет закупоривает мелкие респираторные пути, что осложняется субателектазами и дольковыми ателектазами. Перенесенные вирусные и вирусно-бактериальные инфекции у детей с резко измененным мукоцилиарным клиренсом приводят к тяжелым пневмониям, рецидивирующему бронхиту, повторным пневмониям и формированию хронического воспалительного процесса в легких с прогрессирующей обструкцией, от которой в значительной степени зависят прогноз и качество жизни этих больных. Доказано, что причиной более 90% летальных исходов при МВ служит неуклонное ухудшение функции легких и хроническая инфекция дыхательных путей. Среди этиологически значимых агентов у пациентов с МВ доминирует S. aureus и P. aeruginosa, добавляющие к ежегодному снижению легочной функции 2%.

Патогенез поражения легких при МВ достаточно сложен. В развитии порочного круга обструкция — воспаление — инфекция (схема 1), по современным представлениям, основная роль отводится бронхообструкции, в генезе которой первичный генетический дефект, приводящий к гиперпродукции чрезмерно вязкого бронхиального секрета, имеет значение как для чисто механического препятствия, так и для запуска каскада реакций, стимулирующих повышение провоспалительных белков в легких у плодов с МВ [8]. По мнению авторов, асептическое воспаление в этих случаях предшествует инфекции.

Вязкость бронхиального секрета обусловлена содержанием 2 макромолекул: мукоидных гликопротеидов и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). У больных МВ вязкий секрет дыхательных путей содержит повышенное количество муцинов, ДНК и белка. Главным источником ДНК являются распадающиеся полиморфно-ядерные нейтрофилы, которые скапливаются в дыхательных путях в ответ на хроническую бактериальную инфекцию, а также микробные агенты, особенно P. aeruginosa.

Характерная особенность хронического воспалительного процесса в легких больных МВ — стойкая инфильтрация ле-

гочной ткани с массивной нейтрофилией в воздухоносных путях. Привлечение нейтофилов в легочную ткань обусловлено высоким уровнем интерлейкина (ИЛ) 8 (ИЛ8) — основного хемоаттрактанта для нейтрофилов. Так, содержание ИЛ8 в мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных МВ в 30–100 раз превышает аналогичные значения в сыворотке крови, что свидетельствует о преобладании локального синтеза ИЛ8 в очаге воспаления — легких [1]. По мере нарастания тяжести воспаления отмечается достоверное ($p<0,01$) возрастание уровней провоспалительных цитокинов: ИЛ1β, фактора некроза опухоли (ФНО) α, ИЛ8 [5]. Повышенная экспрессия этих цитокинов сопровождается уменьшением экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ10. Дериваты гибнущих нейтрофилов — эластаза, катепсин G, протеаза, коллагеназа, желатиназа, фактор активации плазминогена, свободные радикалы, миелопероксидаза, оксидазы, цитокины, эндотоксин — способствуют развитию «респираторного взрыва» и могут непосредственно разрушать легочные структуры (эластин, фибронектин и другие структурные белки), что способствует формированию бронхоэктазов. Кроме того, нейтрофильная эластаза — потенциальный стимулятор продукции ИЛ8 и бронхиального секрета. Клиническим проявлением порочного круга инфекция — воспаление — повреждение тканей легких является прогрессирующее снижение легочных функций.

Терапия бронхообструктивного синдрома при МВ, согласно современным представлениям, включает в себя применение муколитиков и бронхолитиков с обязательной кинезитерапией, а также противовоспалительных препаратов: антибиотики, стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, макролиды и т.д. (схема 2).

В борьбе с инфекцией дыхательных путей основное внимание уделяется антибактериальным препаратам, которые применяются для подавления причиннозначимой микрофлоры бронхиального секрета. Преимущество отдается противосинегнойным β-лактамам, фторхинолонам и аминогликозидам. Одна из наиболее перспективных групп — фторхинолоны. Из β-лактамных антибиотиков применяют имепенем, азлоциллин, пиперациллин и цефалоспорины 4-го поколения. Не утратили своего значения и аминогликозиды, например тобрамицин, который в настоящее время выпускается в специальной ингаляционной форме. Длительность курса антибактериальной терапии составляет обычно 2–3 нед. Во время обострений используют комбинации 2–3 препаратов под контролем чувствительности микрофлоры.

Учитывая сложный многоступенчатый механизм бронхообструктивного синдрома при МВ, особое значение придают максимально эффективному очищению бронхиального дерева от вязкой мокроты, блокирующей бронхи и предрасполагающей к их инфекционному поражению. Для этого используют целый комплекс мероприятий: ингаляции муколитиков — пульмозима, N-ацетилцистеина (флуимуцил, АЦЦ), амброксола и специальные физиотерапевтические приемы. Среди муколитических средств, безусловно, общепризнанным лидером является дорназа альфа (**Пульмозим**, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария), оказывающий мощное муколитическое и противовоспалительное действие.

В 1988 г. компанией «Дженентек Инк.», входящей в группу компаний Рош, была клонирована и воспроизведена по рекомбинантной технологии точная копия природного человеческого фермента дезоксирибонуклеазы, который расщепляет внеклеточную ДНК. С 1993 г. Пульмозим, разработанный специально для лечения больных МВ, успешно применяется во многих странах мира. Он представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы-1, вырабатываемой поджелудочной железой и другими тканями. Дорназа альфа вызывает гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных, что значительно снижает вязкоэластические свойства и улучшает мукоцилиарный клиренс. С 1992 г. проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности и безопасности Пульмозима у взрослых и детей, больных МВ. Исследования показали высокую эффективность и безопасность лекарственного средства, и препарат был рекомендован для длительного лечения больных МВ. В последние годы доказаны противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства препарата; в частности, по мнению ряда авторов, увеличение количества нейтрофилов в месте воспаления дыхательных путей больных МВ успешно

Схема 1. Патогенез поражения легких при МВ

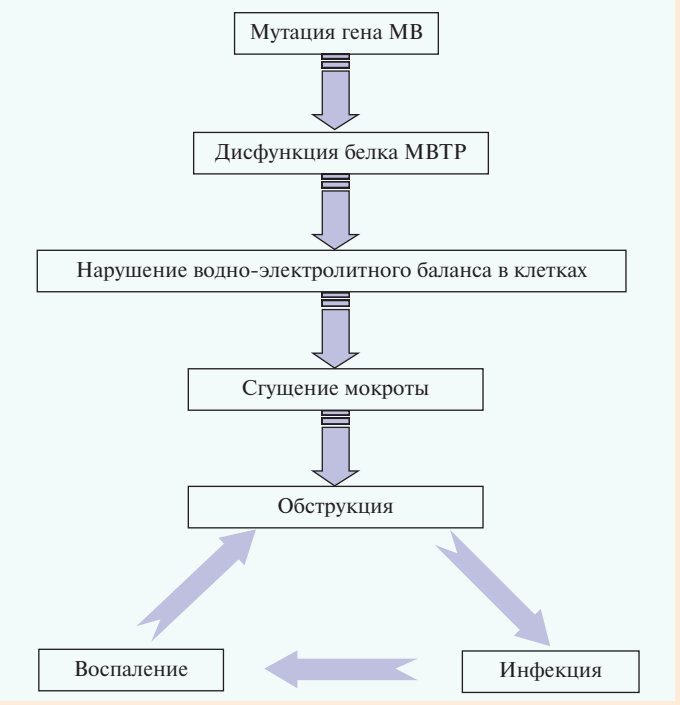
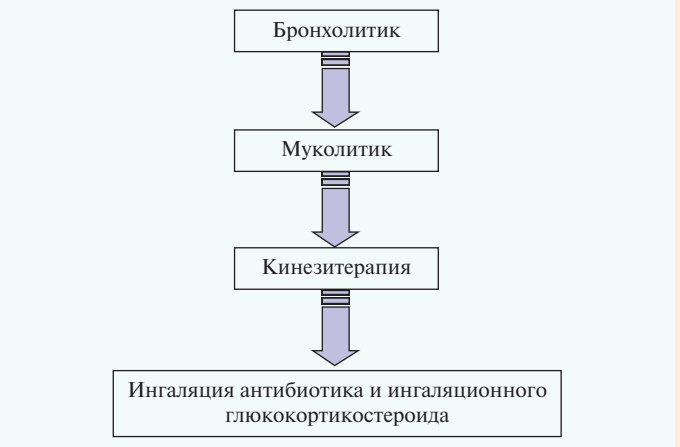


Схема 2. Ингаляционная терапия при МВ (Капранов Н. И., 2005)



корригируется терапией Пульмозимом [7]. Таким образом, включение в программу лечения лекарственных средств, которые помогают уменьшить продолжительность курсов антибактериальной терапии и потенциально обладают противовоспалительными и противомикробными свойствами, не будучи антибиотиками, чрезвычайно перспективно. Пока что единственным препаратом, обладающим этими свойствами наряду с муколитическим эффектом, является Пульмозим.

Реализация Национальной программы дополнительного лекарственного обеспечения жизненно важными медикаментами больных МВ была начата в Санкт-Петербурге в 2005 г. В список больных были внесены 45 пациентов, страдающих МВ, в том числе 16 взрослых от 18 до 45 лет. Все 45 пациентов получают Пульмозим в течение 2,5 года практически без перерывов в рекомендованных дозах. Отдельные больные (10 человек), с тяжелой и среднетяжелой формой МВ, получали Пульмозим в 2001–2004 гг. курсом от 1 мес до 2 лет. У половины из них верифицирована синегнойная инфекция. Все больные получали адекватную базисную терапию: микросферические панкреатические ферменты; урсодеоксихолевую кислоту; антибактериальную терапию, кинезитерапию; муколитики внутрь и ингаляционно (ацетилцистеин или амброксол); поливитамины. Для приема Пульмозима был использован компрессорный ингалятор немецкой фирмы «ПАРИ» — модель «ПАРИ-Бой». Ингаляции проводились в течение 10 мин, ингаляционно вводилось 2,5 мг Пульмозима в 2,5 мл растворителя. Всем больным при первичном назначении Пульмозима на 14 дней (и на 6 дней до начала лечения) отменяли все муколитические препараты как в ингаляциях, так и через рот для исключения их возможного влияния на реологические свойства мокроты и объективную оценку состояния.

Наше клинико-функциональное наблюдение за взрослыми и детьми, больными МВ, выявило высокую эффективность Пульмозима у 16 взрослых больных МВ, получавших Пульмозим в течение 2,5 года, частота респираторных эпизодов сократилась на 27%, частота госпитализаций уменьшилась вдвое, длительность курсов внутривенной антибактериальной терапии снизилась на 29%. Пульмозим, согласно международным рекомендациям, может применяться у детей с 5 лет, однако А. Воронкова и соавт. [2] расширили возрастные рамки применения Пульмозима и рекомендуют назначать его у детей раннего возраста сразу после установления диагноза.

У старших пациентов, в том числе взрослых, по нашему мнению, применение Пульмозима абсолютно необходимо, так как улучшение дренажной функции легких в ряде случаев может вызвать стабилизацию состояния, уменьшить частоту обострений и количество применяемых антибактериальных препаратов, что предупреждает ряд тяжелых токсико-аллергических реакций. В случаях тяжелого и крайне тяжелого течения МВ мы увеличивали дозу Пульмозима до 2 ингаляций в день и за истекшие 2 года не наблюдали каких-либо побочных действий. Пульмозим хорошо переносится больными. Отмена ингаляций потребовалась только 1 пациентке из-за выраженного бронхоспазма (больная страдает полиаллергией, бронхиальной астмой); у 4 (8,7%) больных отмечены осиплость голоса и фарингит, которые купировались самостоятельно.

Для терапии бронхообструктивного синдрома рекомендуется использовать бронхорасширяющие препараты из группы β_2-агонистов и антихолинергических средств, а также ингаляционные глюкокортикостероиды. В последнее время часто используются комбинированные препараты.

Особое место в комплексе мер восстановления дренажной функции бронхов занимает респираторная кинезитерапия, которая предусматривает постуральный и аутогенный дренаж, мануальную перкуссию, упражнения с применением техники форсированного выдоха. Много внимания уделяется специальным приспособлениям — PEP-маске и флаттеру, дающим возможность производить выдох с сопротивлением, что помогает отторжению секрета и открывает доступ воздуха в обтурированные ранее участки легких, увеличивая тем самым число функционирующих альвеол. В комплекс лечебных упражнений входят занятия лечебной физкультурой и спортом.

Таким образом, лечение бронхообструктивного синдрома у больных МВ должно быть комплексным и ранним. Пульмозим играет важную роль в этой терапии, оказывая эффективное действие на все патогенетические составляющие хронического воспалительного процесса при МВ (обструкцию, инфекцию, воспаление); он обладает весьма выраженными муколитическими и противовоспалительными свойствами, что позволяет добиться стабилизации воспалительного процесса без дополнительного применения антибактериальных (особенно противосинегнойных) препаратов. Препарат хорошо переносится больными, случаи отмены из-за нежелательных эффектов встречаются крайне редко. Препарат может применяться у больных МВ в периоды беременности и грудного вскармливания.

Пульмозим — жизненно необходимый препарат для длительного (базисного) лечения больных МВ, имеющих хронический инфекционный процесс в легких. Рекомендуется шире назначать его в детском возрасте для профилактики развития хронического воспаления в легких. В заключение необходимо подчеркнуть, что постоянное длительное применение Пульмозима невозможно без финансовой поддержки со стороны государства. С 2008 г. дорназа альфа вошла в перечень лекарственных средств, централизованно закупаемых за счет федерального бюджета, согласно Распоряжению Правительства РФ от 2 октября 2007 г. № 1328-р, для 7 наиболее тяжелых категорий больных (с гемофилией, МВ, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и(или) тканей).

Литература

1. Булгакова Т. В. Иммунологические аспекты хронического воспаления у больных муковисцидозом. Автореф. дис. … канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 15 с.

2. Воронкова А. Ю., Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. и соавт. Комплексное лечение муковисцидоза у детей раннего возраста: клиническое значение дорназы альфа // Сборник статей и тезисов VIII Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». — Ярославль, 2007. — С. 51–56.

3. Гембицкая Т. Е., Келембет Н. А., Иващенко Т. Э. и соавт. Значение некоторых генов-модификаторов в клиническом течении и исходах муковисцидоза // Пульмонология. — 2006 (приложение). — С. 57–60.

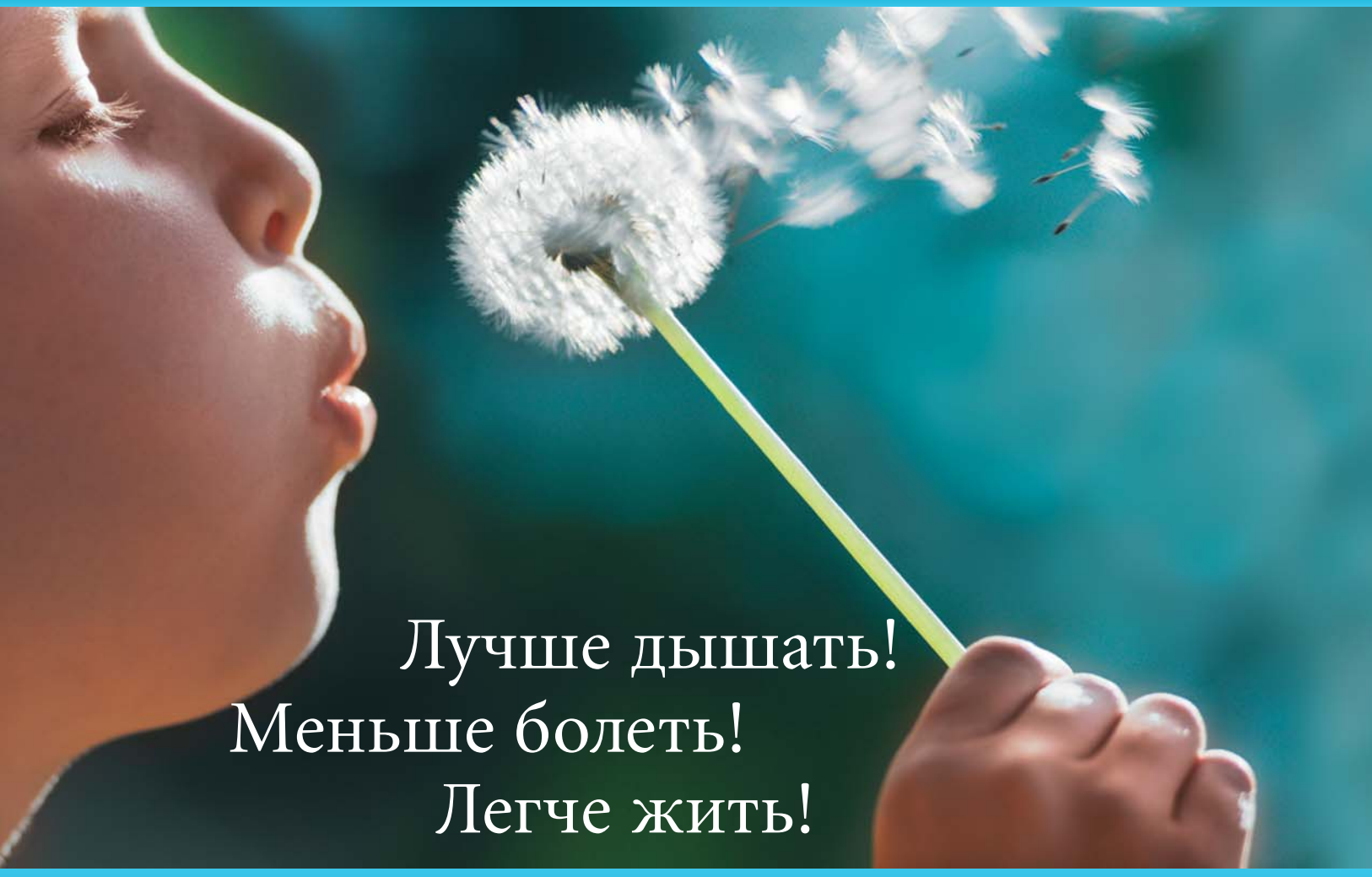
4. Каширская Н. Ю., Капранов Н. И., Толстова В. Д. и соавт. Особенности бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе: этиопатогенез и терапия // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 4 (285). — С. 247–254.

5. Сесь Т. П., Суркова Е. А., Гембицкая Т. Е. и соавт. Оценка иммунологических показателей в мокроте больных муковисцидозом // Пульмонология. — 2006 (приложение). — С. 61–63.

6. Черменский А. Г., Гембицкая Т. Е., Желенина Л. А. и соавт. Пятилетняя динамика медианы выживаемости больных муковисцидозом в Санкт-Петербурге // Пульмонология. — 2006 (приложение). — С. 61–63.

7. Paul K., Rietschel E., Ballman M. et al. Effect of Treatment with Dornase Alfa on Airway Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004; 169: 719–725.

8. Verhaeghe C., Delbecque K., de Leval L. et al. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus // J. Cest. Fibros. — 2007, jan 11; [Epub ahead of print].



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%, $ОФВ_1$ на 6%)[1]
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов[1,3]
- Повышает качество жизни[1]

[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

Roche

ЗАО "Рош-Москва"
Официальный дистрибьютор
"Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд." (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр "Неглинная Плаза"
Тел.: + 7 (495) 229-29-99
Факс: + 7 (495) 229-79-99
www.roche.ru