

# МУКОВИСЦИДОЗ

Д.С. Липов, В.В. Скворцов, докт. мед. наук доцент, М.А. Лукина,  
М.В. Горшенина, А.А. Луговкина, Т.А.Салтовская  
Волгоградский государственный медицинский университет  
E-mail: vskvortsov1@ya.ru

Рассмотрены вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клинической формы, диагностики и терапии муковисцидоза.

Ключевые слова: муковисцидоз, терапия.



Муковисцидоз – МВ (кистозный фиброз поджелудочной железы или болезнь Ландштейнера–Фанкони) – наследственная системная экзокринопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся ранней манифестацией клинических проявлений с преимущественным поражением органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и ряда других органов и систем и имеющая большое медико-социальное значение [3].

МВ впервые описан в 1938 г. патологоанатомом Дороти Андерсен, которая, описывая кистозную дегенерацию поджелудочной железы в сочетании с легочной патологией у маленьких детей, предложила термин «кистозный фиброз» (англ. *cystic fibrosis*). Другое наименование – «муковисцидоз» – ввел С. Фарбер в 1944 г. (лат. *mucus* – «слизь», *viscus* – «вязкий»), указывая на роль повышения вязкости секрета экзокринных желез [1]. В то же время было доказано, что МВ — болезнь генерализованного характера с аутосомно-рецессивным типом наследования. Важным открытием 50-х годов явилось обнаружение Л. Гибсоном и Р. Куком повышенного содержания хлоридов в поте больных МВ во время жары в Нью-Йорке (тепловой коллапс у грудничков). Потовый тест стал «золотым стандартом» прижизненной диагностики МВ. Ранее в связи с чрезвычайно низкой выживаемостью больных считали, что МВ – патология исключительно детей раннего возраста, однако в последние годы отмечен значи-

тельный рост числа больных МВ подросткового, юношеского возраста и взрослых, что свидетельствует о его трансформации из безусловно фатального заболевания в хроническую патологию [2].

## Эпидемиология

Частота МВ значительно варьирует в зависимости от этнической принадлежности и (или) географической зоны; в России она составляет 1 случай на 4900 новорожденных. Это заболевание традиционно рассматривается как детская патология, однако в последние десятилетия доля взрослых выросла на 40% и составила 26,4% [3].

Средний возраст больных в 2015 г. составил 12,1 ± 9,5 года, медиана возраста – 9,7 (13,2) года. Самый старший пациент в 2015 г. наблюдался в Москве. Его возраст – 66,0 лет, возраст самого младшего пациента – 0,1 года. Доля взрослых пациентов (≥ 18 лет) – 24,6%. Среди больных преобладали мужчины: 51,7%. В России на учете состоит около 2000 больных, доля пациентов старше 15 лет – 28%, тогда как в начале 1990-х годов она была не более 10%.

У большинства больных МВ диагностировали в детстве, однако у 15% данный диагноз поставлен во взрослом возрасте. Хотя МВ считают мультисистемным заболеванием, однако чаще всего с возрастом в картине болезни начинает доминировать легочная патология, которая является причиной смерти в 90% случаев.

В Великобритании средний возраст взрослых (старше 18 лет) больных МВ составил 25,5 года, 30% имеют партнеров; по тяжести заболевания больные распределились так: у 29% – МВ легкого течения, у 64% – средней тяжести, у 7% – тяжелый МВ. 47% из опрошенных работают и получают зарплату; из-за состояния здоровья 42% не работают; 40% — студенты [6].

## Этиология

МВ развивается как исход мутации гена, расположенного на длинном плече 7-й хромосомы в области q31-q32 и наследуемого по аутосомно-рецессивному типу. Число гетерозиготных носителей гена МВ – 3–4%. В РФ насчитывается >5 млн носителей этого гена, а во всем мире – 275 млн. Мутация гена МВ приводит к нарушению функции белка – трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР), ко-

торый локализуется главным образом в эпителиальных клетках дыхательных путей, слюнных, потовых железах, поджелудочной железе, кишечнике и является каналом для транспорта ионов хлора [4].

В настоящее время известно >1900 мутаций гена MB; доминирует мутация F508del, выявленная в 66% 20 000 изученных хромосом у больных MB во всем мире [3].

В РФ наиболее часто встречаются следующие типы мутаций гена MB: F508del (52% случаев), 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%). Доля мутаций гена MB у российских больных – около 75% всех обследованных мутантных хромосом.

Необходимы первичная профилактика MB, дородовая диагностика в семьях, уже имеющих детей с MB, что в настоящее время реализуется в ряде областных центров РФ (Москва, Санкт-Петербург, Томск, Уфа, Новосибирск, Ростов-на-Дону, Краснодар, Красноярск, Владивосток) [3].

### Патогенез

Недостаток функции белка при MB приводит к нарушению работы хлоридного канала, расположенного в апикальной (верхушечной) части клеток экзокринных желез. В результате этого дефекта анионы хлора задерживаются в клетке, усиливают абсорбцию катионов натрия и воды. Потеря воды из просветов экзокринных желез ведет к повышению вязкости их секрета, обтурации органов и нарушению их функций.

В легких происходит обезвоживание секрета бронхов; он становится более вязким, нарушается клиренс слизи на поверхности реснитчатого эпителия. Это провоцирует развитие бактериальной инфекции; ведущую роль играют следующие виды микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, мультирезистентные штаммы *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *P. aeruginosa*. Хроническое инфицирование дыхательных путей патогенными микроорганизмами вызывает морфологические изменения бронхиального дерева и интерстиция легких; типичные изменения при MB – бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, очаги интерстициального фиброза, кистозные изменения, буллезные эмфиземы и ателектазы сегментов.

В поджелудочной железе довольно рано происходят обтурация протоков вязким секретом и кистозно-фиброзное перерождение ее паренхимы, что способствует аутолизу ткани железы с формированием типичного фиброзно-кавернозного панкреатита, явлений стеатореи, мальабсорбции и сопутст-

вующей недостаточности жирорастворимых витаминов A, D, E, K, приводящей к отставанию в физическом развитии. В результате поражения островков Лангерганса развивается эндокринная недостаточность поджелудочной железы, что ведет к формированию сахарного диабета.

Патологические изменения в печени характеризуются закупоркой внутрипеченочных протоков (холангиол), сопровождающейся воспалительной инфильтрацией, разрастанием междольковой соединительной ткани с формированием мелкоузлового билиарного цирроза печени. Приблизительно у 30% пациентов имеет место жировой гепатоз. У 25% больных описаны изменения желчного пузыря в виде его гипоплазии, часто – с образованием камней [1].

### Клинические проявления

Классификация MB по МКБ-11:

- классический MB с панкреатической недостаточностью;
- классический MB с ненарушенной функцией поджелудочной железы;
- атипичный MB;
- изолированная обструктивная азооспермия\*;
- хронический панкреатит\*;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез\*;
- диссеминированные бронхоэктазы\*;
- диффузный панбронхиолит\*;
- склерозирующий холангит.

Основные формы MB:

- смешанная, с поражением желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы (75–80% случаев);
- преимущественно легочная (15–20%);
- преимущественно кишечная (5%);
- печеночная с явлениями цирроза, портальной гипертензии и асцитом;
- изолированная электролитная (псевдосиндром Барретта).

**Бронхолегочные нарушения.** Обычно уже в первые недели жизни у большей части новорожденных с MB наблюдаются кашель, приступы удушья, одышка, иногда – рвота. Кашель усиливается ночью. Эти симптомы связаны с нарушением мукоцилиарного транспорта. Сочетание гиперсекреции вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою мокроты в мелких дыхательных путях.

Как правило, воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное (респираторно-синцитиальные вирусы, адено- и риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа) поражение носоглотки, гортани, трахеи, неизбежно ведущее к гибели клеток

\*Необходимо, чтобы по крайней мере одна мутация была идентифицирована [11].

мерцательного эпителия, что открывает путь бактериальной флоре. Развивается порочный круг: обструкция — воспаление — чрезмерная секреция мокроты. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхолитов, бронхитов, пневмоний [3].

Кашель напоминает таковой у больных коклюшем; обнаруживаются учащенное дыхание, увеличение переднезаднего размера грудной клетки и слабовыраженное, но стойкое втяжение нижних межреберных мышц. В анамнезе ряда больных имеются данные о различных симптомах со стороны бронхолегочной системы, напоминающих проявления рецидивирующих инфекций дыхательных путей, но длящихся дольше и постепенно приобретающих хроническое течение. Аускультативные патологические признаки могут вообще не выявляться или присутствовать в виде сухих и влажных мелко- и крупнопузырчатых хрипов. На рентгенограмме органов грудной полости — уплотнение стенок бронхов, разной степени уплотнение и гиперинфляция легочной ткани. Могут развиваться ателектазы в сегментах и долях легких, причем поражение правой верхней доли относится к диагностическим признакам МВ.

Легочная форма МВ клинически протекает как тяжелая хроническая пневмония, непрерывно рецидивирующая, с выраженным синдромом обструкции дыхательных путей. Рецидивирующее течение бронхолегочной патологии обусловлено развитием так называемого порочного круга. Суть его в том, что накапливаемый в просвете дыхательных путей вязкий секрет приводит к obturации дыхательных путей, которая, в свою очередь, способствует развитию хронического воспаления. Склонность к хроническому воспалению объясняется нарушением у этих больных гуморального иммунитета (снижение уровня секреторного иммуноглобулина А) и клеточного. Следствием нарушения бронхиальной проходимости и воспаления являются ателектазы, хроническая эмфизема, деформация бронхов, бронхоэктазы. В микробном пейзаже легких доминируют золотистый стафилококк, гемофильная и синегнойная палочка. Предполагается, что дефектный белок при МВ (МВТР), кодируемый геном, влияет на состав сахаров на поверхности клеток дыхательных путей, что создает благоприятные условия для их колонизации микробами, особенно — синегнойной палочкой. Плохим прогностическим признаком является хроническая колонизация *P. ceracla* и особенно — *P. aeruginosa*.

**Поджелудочная железа.** При незначительном поражении поджелудочной железы синдромы мальдигестии и мальабсорбции отсутствуют, имеются лишь лабораторные проявления внешнесекреторной не-

достаточности (низкий уровень трипсина и липазы в крови и дуоденальном содержимом, нередко — выраженная стеаторея). Клинически проявляются лишь значительные нарушения внешнесекреторной функции.

Клиническое проявление кистозного фиброза поджелудочной железы — экзокринная недостаточность, которая имеет место у большинства больных МВ и проявляется нарушением ассимиляции жира, стеатореей и отставанием в физическом развитии. Нарушение стула встречается уже с первых дней жизни у 47% больных МВ, а к году — у 76%. У пациентов, не получающих лечения, имеется постоянный дефицит жирорастворимых витаминов — А, Е, D и К. В более старшем возрасте в результате вовлечения в патологический процесс  $\beta$ -клеток островков Лангерганса примерно у 1/5 больных развивается панкреатогенный сахарный диабет [3].

**Кишечник.** Нарушение транспорта натрия, хлора и воды в тонкой кишке сопровождается закупоркой ее дистальных отделов густым и вязким меконием и развитием мекониального илеуса у 15% новорожденных больных. За редким исключением, картина мекониального илеуса свидетельствует о МВ. В более позднем возрасте у 20% больных МВ возможны обструкция просвета кишечника на уровне илеоцекального угла клейким секретом слизистой и каловыми массами, формирование “эквивалента мекониального илеуса” или развитие синдрома дистальной интестинальной обструкции. Другой причиной интестинальной обструкции у больных МВ может быть инвагинация тонкой кишки.

Отмечается задержка в росте со снижением количества подкожной жировой клетчатки и мышечной массы при нормальном или даже повышенном аппетите.

Выпадение прямой кишки отмечено у 25% больных, как правило, — в возрасте 1–2 лет. У детей старше 5 лет ректальный пролапс встречается значительно реже [2].

К факторам, предрасполагающим к выпадению прямой кишки, относятся приступы кашля у детей с измененным стулом, недостаточностью питания, ослабленным мышечным тонусом, вздутием кишечника и эпизодическими запорами.

**Печень и желчевыводящие пути.** Поражение гепатобилиарной системы является прямым следствием основного дефекта при МВ. Признаки фиброза печени в той или иной степени встречаются практически у всех больных МВ, а у 5% пациентов развивается билиарный цирроз печени с синдромом портальной гипертензии. В 2% случаев печеночная недостаточность становится причиной смерти больного. Желчнокаменная болезнь отмечается у 10–30% больных, причем частота холелитиаза не зависит от пола, но нарастает с увеличением возраста пациентов.

У 13% больных смешанной и кишечной формой МВ развивается цирроз печени. Он наиболее типичен для мутаций W128X, дельта-P508 и X1303K. У 5–10% больных обнаруживается билиарный цирроз печени с портальной гипертензией. По данным Welch, Smith (1995), клинические, морфологические, лабораторные, инструментальные признаки поражения печени обнаруживаются у 86% больных. У многих больных развивается также хронический холецистит, часто – калькулезный [3].

**Потовые железы.** Секрет потовых желез при МВ содержит много натрия и хлора: содержание соли превышает нормальный показатель в 5 раз. Это связано с нарушением реабсорбции ионов в выводящих протоках. Такая аномалия функции потовых желез выявляется уже при рождении и сохраняется на протяжении всей жизни пациента.

Большая потеря соли через кожные покровы ведет к истощению запасов натрия и хлора, хронической гипоелектролитемии (синдром псевдо-Барретта).

Повышение концентрации натрия и хлора лежит в основе потовой пробы – лабораторного теста для диагностики МВ. В условиях жаркого климата, при гипертермии и избыточной физической нагрузке потеря соли через кожные покровы приводит к электролитным расстройствам, гипохлоремическому алкалозу и тепловому удару.

**Репродуктивная система.** Почти у всех (97%) мужчин, больных МВ, развивается обструктивная азооспермия, вызванная обструкцией, атрофией или атрезией семявыносящих протоков. При этом сперматогенез не нарушен, что позволяет решить проблему бесплодия с помощью экстракорпорального оплодотворения.

У женщин, больных МВ, репродуктивная система не изменена. Однако возможно снижение детородной функции из-за повышения вязкости отделяемого цервикального канала матки, затрудняющего миграцию сперматозоидов; снижение фертильности связано также со вторичной аменореей, вызванной истощением [3].

### Диагностика муковисцидоза

Необходимость ранней диагностики МВ определяется следующим:

- раннее начало лечения обеспечивает более высокий терапевтический эффект и улучшает прогноз;
- своевременная постановка диагноза позволяет адаптироваться к состоянию, связанному с хроническим заболеванием;
- отсроченность диагностики, отсутствие адекватной терапии может привести к развитию необратимых патологических изменений;
- при последующей беременности показаны генетическое консультирование, пренатальная диагностика МВ;

- без лечения нарушения функции желудочно-кишечного тракта могут привести к значительному отставанию ребенка в развитии и недостаточности питания.

**Диагноз МВ клинически ставится, если обнаруживают:**

- хронический бронхолегочный процесс;
- кишечный синдром;
- положительный потовый тест (уровень хлоридов пота >60 мэкв/л);
- МВ у сибсов.

Для постановки диагноза МВ достаточно сочетания любых 2 из этих 4 признаков.

**Успехи в области генетики позволили разработать новые критерии диагностики МВ:**

- 1 из характерных клинических симптомов или случай МВ в семье, или
- положительный результат неонатального скрининга в семье в сочетании с повышенной концентрацией хлоридов пота (>60 ммоль/л), или
- 2 идентифицированные мутации, или
- значение разности назальных потенциалов в пределах от -40 до -90 мВ.

Неонатальный скрининг МВ основан на определении в крови новорожденных, страдающих МВ, иммунореактивного трипсина, уровень которого в 5–10 раз превышает норму.

В 2006 г. МВ включен в перечень заболеваний, подлежащих обязательному скринингу у новорожденных (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №185 от 22.03.06).

Скрининг имеет ряд положительных сторон, в частности:

- ранняя диагностика МВ у детей позволяет осуществлять своевременные адекватные лечебно-реабилитационные мероприятия;
- раннее выявление больных МВ способствует своевременному медико-генетическому консультированию их семей и дородовой ДНК-диагностике;
- позволяет определить частоту МВ в разных регионах страны, что важно для планирования объема лечебно-профилактической помощи этой категории больных.

**Исследование функции внешнего дыхания.** По мере прогрессирования бронхолегочного процесса отмечается снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), кривой жизненной емкости легких и форсированной жизненной емкости легких. Снижение указанных показателей на поздних стадиях заболевания связано с разрушением паренхимы легких и нарастанием рестриктивных расстройств. С помощью методов оценки функции легких можно

(Окончание – на с. 28)

(Окончание. Начало – на с. 22)

оценить реакцию бронхов на бронходилататоры и выявить пациентов, у которых применение этих препаратов будет эффективным [7].

**Тесты на недостаточность функции поджелудочной железы.** Необходимо провести копрологическое исследование и подтвердить наличие стеатореи. При микроскопическом исследовании в кале больных МВ с недостаточностью функции поджелудочной железы выявляются маслянистые капельки нейтрального жира. Измерение концентрации фекального трипсина и эластазы-1, обычно низкой или нулевой у больных МВ, подтверждает панкреатическую недостаточность.

**Общий анализ крови.** Характерна анемия разной степени выраженности, обычно нормо- или гипохромная. Анемия имеет полифакторный генез (снижение всасывания железа и витамина В<sub>12</sub> в кишечнике вследствие развития синдрома мальабсорбции). Возможны лейкопения, при развитии гнойного бронхита и пневмонии – лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

**Биохимический анализ крови.** Выявляется снижение содержания общего белка и альбумина, увеличение уровня α<sub>2</sub>- и γ-глобулинов, билирубина и аминотрансфераз (при поражении печени), снижение активности амилазы, липазы, трипсина и уровня железа, кальция (при развитии синдрома мальдигестии, мальабсорбции).

**Анализ пятен крови или образцов ДНК** на мажорные мутации гена МВ – наиболее чувствительный и специфический диагностический тест. Однако этот метод целесообразен для стран, где частота мутации дельта-Р508 > 80%. Кроме того, методика очень дорога и технически сложна.

**Пренатальная диагностика МВ** производится с помощью определения изоэнзимов щелочной фосфатазы в околоплодных водах. Применение этого метода возможно с 18–20 нед беременности.

**Рентгенологическое исследование легких** выявляет изменения, выраженность которых зависит от тяжести и фазы течения заболевания. Наиболее характерные изменения:

- усиление и тяжесть легочного рисунка вследствие перибронхиальных интерстициальных изменений;
- расширение корней легких;
- картина дольковых, субсегментарных или даже сегментарных ателектазов легких;
- повышение прозрачности легочных полей, преимущественно – в верхних отделах; низкое стояние и недостаточная подвижность диафрагмы; расширение за грудиного пространства (проявление эмфиземы легких);
- сегментарная или полисегментарная инфильтрация легочной ткани (при развитии пневмонии).

## Лечение

Лечение направлено на увеличение продолжительности и повышение качества жизни. Основные направления лечения больных МВ:

- диетотерапия;
- бронхо- и муколитическая терапия;
- антибактериальная терапия;
- ферментотерапия препаратами поджелудочной железы;
- витаминотерапия;
- лечебная физкультура (физиотерапия, кинезотерапия);
- лечение осложнений МВ;
- применение гепатотропных препаратов;
- ингаляционная терапия.

**Диетотерапия, поддержание нутритивного статуса.** Примерно 85% больных МВ страдают внешне-секреторной недостаточностью поджелудочной железы с очень низким уровнем или полным отсутствием панкреатических ферментов (липаза, амилаза, трипсин) в двенадцатиперстной кишке. При заместительной терапии больным МВ следует назначать микросферические ферменты поджелудочной железы с рН-чувствительной оболочкой в дозе 500–1000 ЕД/кг липазы во время основного приема пищи и половину этой дозы – при дополнительном приеме пищи (например, креон).

Активность панкреатических ферментов может быть снижена на фоне повышения кислотности желудочного сока. В этом случае максимальный эффект заместительной ферментной терапии достигается путем назначения антацидных препаратов – блокаторов Н<sub>2</sub>-рецепторов и (или) ингибиторов протонной помпы.

Адекватная ферментная терапия позволяет рекомендовать больным МВ высококалорийную диету, обеспечивающую 120–150% возрастной нормы; 35–40% энергетической потребности должно обеспечиваться жирами. Высококалорийные пищевые добавки в виде молочных коктейлей можно назначать пациентам с индексом массы тела < 18,5 кг/м<sup>2</sup> в дозе 800–900 ккал/сут в качестве дополнения к основному рациону. Во многих центрах при выраженном дефиците массы тела назначают зондовое кормление в ночное время с использованием назогастрального зонда или гастростомы.

Больные с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать жирорастворимые витамины А, D, E, K. Витамин К необходимо добавлять больным с заболеваниями печени и при длительном приеме антибиотиков. Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать витамин Е. Водорастворимые витамины назначают больным МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста.

**Уменьшение бронхиальной обструкции.** Обязательной составляющей частью терапии МВ является разжижение вязкой мокроты и очищение бронхиального дерева с использованием муколитиков и отхаркивающих средств. Неспецифические муколитики (N-ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин и их аналоги) применяются при лечении МВ ингаляционно, внутрь и внутривенно. Многолетний опыт применения этих препаратов свидетельствует об их хорошей переносимости и эффективности при лечении МВ. К неспецифическим отхаркивающим средствам относится раствор натрия хлорида в концентрации 3–9% (ингаляции), что способствует улучшению бронхолегочной функции.

Специфическим лекарственным средством лечения МВ является ДНКаза (дорназа- $\alpha$ ) – препарат, созданный специально для муколитической терапии МВ. Это – генно-инженерный муколитик, копия человеческого фермента ДНКазы, расщепляющий длинные цепи ДНК, которые высвобождаются из разрушенных ядер нейтрофилов, что значительно улучшает реологические свойства мокроты.

Проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности и безопасности этого рекомбинантного фермента у больных МВ [2, 3]. Установлено, что лечение дорназой- $\alpha$  снижает частоту обострений бронхолегочного процесса, значительно замедляет регресс ОФV<sub>1</sub> у больных МВ, улучшает нутритивный статус, оказывает выраженное противовоспалительное действие: снижает концентрацию интерлейкина-8 и нейтрофильной эластазы. Дорназа- $\alpha$  эффективна при однократной ингаляции в день; при двукратной ингаляции положительный эффект лечения сильнее [2, 5].

Степень бронхиальной обструкции при МВ могут снизить бронходилататоры. Бронходилататоры из группы  $\beta_2$ -агонистов – стандартный компонент базисной терапии МВ. Эффективность  $\beta_2$ -агонистов короткого действия у больных МВ доказана в ряде исследований. Показано, что в лечении бронхообструктивного синдрома у взрослых больных МВ антихолинергический бронходилататор (ипратропия бромид) эффективнее, чем  $\beta_2$ -агонисты. Усиление базисной терапии у взрослых пациентов антихолинергическим бронходилататором пролонгированного действия тиотропия бромидом в течение 6 мес позволило снизить тяжесть клинических симптомов и повысить толерантность к физической нагрузке [8, 9].

**Кинезотерапия.** Эффективность муколитической и бронхолитической терапии во многом зависит от качества кинезотерапии. Это – комплекс мер, направленных на мобилизацию и эвакуацию мокроты из бронхиального дерева. Традиционно применяемые методики: перкуSSIONный массаж, постуральный дренаж, аутогенный дренаж, цикл актив-

ного дыхания. С успехом используются приборы, позволяющие благодаря механическому воздействию улучшить эвакуацию гнойной мокроты из бронхиального дерева; прежде всего – это аппараты для вибрационно-компрессионной, ультразвуковой терапии и интрабронхиальной перкуссии. Ежедневная терапия больного МВ: ингаляция бронхолитического препарата, затем – прием муколитического средства (амброксол, ацетилцистеин или физиологический раствор), дренаж мокроты с использованием элементов кинезотерапии, ингаляция антибиотика.

Всем пациентам с МВ во всем мире рекомендуется вести активный образ жизни, заниматься физическими упражнениями, в том числе – с элементами спорта.

Из рекомендуемых видов спорта можно назвать: плавание, легкий бег, езду на велосипеде, катание на лыжах в прогулочном режиме, бадминтон, малый теннис, волейбол, туризм. Если нет аллергии, можно заниматься райттерапией — ездой на лошадях. Запрещаются виды спорта, связанные с повышенной опасностью травматизации: коньки, хоккей, футбол, бокс, тяжелая атлетика, разные виды борьбы, мотоспорт.

Пациентам, которые активно занимаются спортивными упражнениями, необходимо каждые 6 мес проводить контрольные исследования: ЭхоКГ, ЭКГ, определение функции внешнего дыхания.

**Промывание носа** – необходимая для больного МВ ежедневная процедура. Она способствует профилактике обострений хронического гайморита, этмоидита и полипоза носа. В качестве растворов, используемых с этой целью, применяются изотонический раствор натрия хлорида, раствор морской соли с минералами, раствор N-ацетилцистеина. Объем раствора для промывания носа с одной стороны – 100–200 мл. Давление жидкости при промывании должно составлять 10–20 см вод. ст., температура раствора – в пределах 37°C. Применять с этой целью пипетки, шприцы, резиновые груши или аналогичные устройства («Долфин») категорически запрещается.

**Антибактериальная терапия.** Наличие хронической респираторной инфекции в основном определяет тяжесть состояния при МВ. В связи с этим антибактериальная терапия представляется одним из самых важных направлений лечения. Тяжесть инфекционного процесса в легких обусловлена как разным характером патогенной микрофлоры, так и морфологическими изменениями, сформировавшимися в бронхолегочной системе вследствие хронического воспаления. Наиболее частым возбудителем инфекции является золотистый стафилококк, однако у взрослых начинает доминировать синегнойная палочка и другая грамотрицательная флора [5].

Такие факторы, как особенности фармакокинетики антибиотиков при МВ (максимальная концентрация в сыворотке крови у больных МВ ниже, чем при введении той же дозы препарата больным с другой патологией), внутрибронхиальная локализация микроорганизмов, плохое проникновение в мокроту большинства антибиотиков, часто встречающаяся антибиотикоустойчивость микроорганизмов, диктуют необходимость внутривенного введения высоких разовых и суточных доз антибиотиков [4, 5]. Выбор антибактериальных препаратов зависит от результата микробиологического исследования мокроты и антибиотикограммы.

Ингаляции антибиотиков больным МВ проводятся длительно, что позволяет добиться более высокой концентрации препаратов в бронхиальном секрете и контролировать обсемененность мокроты возбудителями.

Разработаны специализированные ингаляционные формы противосинегнойных препаратов для лечения МВ – тобрамицин, колистин и азтреонам. В многочисленных многоцентровых исследованиях доказаны безопасность и клиническая эффективность ингаляционного тобрамицина, снижение числа обострений, улучшение респираторной функции и уменьшение колонизации синегнойной палочки у больных, получавших этот препарат.

Созданы специальные формы в виде сухого порошка, более удобные в применении, что повышает приверженность больных лечению. Изучается эффективность ингаляционных формамикаина, левофлоксацина и ципрофлоксацина.

**Трансплантация легких** является методом выбора у больных МВ тогда, когда ресурсы консервативного лечения исчерпаны. Показаниями к трансплантации легких при МВ являются выраженная дыхательная недостаточность с  $ОФВ_1 < 30\%$  от должной, гипоксемия, гиперкапния, формирование легочной гипертензии.

При трансплантации производится пересадка обоих легких, возможна также пересадка комплекса легкие – сердце с последующей процедурой «домино», т.е. с пересадкой сердца больного МВ другому реципиенту.

**Генная терапия.** Ученые синтезировали ген белка МВТР. В настоящее время предпринимаются активные попытки ввести этот ген в эпителиальные клетки бронхов. Доказано, что даже 10% уровень нормального МВТР может обеспечить физиологическую функцию легких. Это – новый этап в лечении МВ, этиологический подход к лечению заболевания.

**Корректоры хлорных каналов.** Применение вещества VX\_770, так называемого «корректора» хлорного канала (исследование STRIVE), привело к приросту  $ОФВ_1$  на 17%; частота обострений уменьшилась на 55%; масса тела увеличилась на 2,7 кг.

Подтверждением нормализации функции хлорного канала явилось снижение концентрации хлоридов при проведении потового теста: в группе пациентов, получавших VX\_770, в отличие от группы плацебо наблюдалось статистически значимое ее снижение.

Таким образом, лечение больных муковисцидозом основано на комплексной терапии с применением антибактериальных, муколитических и бронхолитических препаратов в сочетании с ферментотерапией и физиотерапией [10]. Перспективы лечения связаны с дальнейшей разработкой антибактериальной терапии, методов трансплантации и генетической коррекцией.

### Литература

1. Амелина Е.Л. и др. Респираторная медицина. Под ред. А.Г. Чучалина. В 2-х т. М., 2013. Т. 2. С. 693–713.
2. Гембицкая Т., Черменский А., Бойцова Е. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии. Врач. 2012; 2: 5.
3. Капранов Н.И., Радионович А. М., Каширская Н. Ю., Толстова В. Д. Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения. Клиницист. 2010.; 4:42–51.
4. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе. Мед генетика 2004; 9:398–412.
5. Красовский С.А., Самойленко В.А., Амелина Е.Л. Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии. Практическая пульмонология. 2013; 1: 42–6.
6. Скворцов В.В. Внутренние болезни. М.: Эксмо; 2010: 1072 с. в лечении хронического панкреатита в детском возрасте // Медицинский совет. 2014; 14: 72–8.
7. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Меднова Д.А. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и исследование функции внешнего дыхания в практике работы терапевта. Терапевт. 2015; 8: 25–33.
8. Мухтаров Т.А., Тумаренко А.В., Скворцов В.В. Хронический необструктивный бронхит. Медицинская сестра. 2015; 8: 39–42.
9. Тумаренко А.В., Скворцов В.В. Диагностика и лечение хронического обструктивного бронхита. iDoctor. 2013; 10:44–47.
10. Муковисцидоз (клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация): учебное пособие для врачей. А.В. Орлов, О.И. Симонова, Е.А. Рославцева, Д.И. Шадрин. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014: 15–40.
11. Болезни детского возраста от А до Я. О.И. Симонова [и др.]. М., 2014. Вып. 5.

### CYSTIC FIBROSIS

D.S. Lipov; Associate Prof. V.V. Skvortsov, MD; M.A. Lukina; M.V. Gorshenina; A.A. Lugovkina, N.A. Bessonov; A.A. Proleiskaya;

Volgograd State Medical University

The paper considers the epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical form, diagnosis and therapy of cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, therapy.