

В. Н. Запорожан, Н. Л. Аряев, Е. А. Старец

МУКОВИЩИДОЗ

Київ
"Здоров'я"
2001

Авторы:

В. Н. Запорожан — чл.-кор. АМН Украины, д-р мед. наук, проф., ректор Одесского государственного медицинского университета, зав. каф. акушерства и гинекологии;

Н. Л. Аряев — д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной педиатрии с последипломной подготовкой Одесского государственного медицинского университета;

Е. А. Старец — канд. мед. наук, асс. каф. госпитальной педиатрии с последипломной подготовкой Одесского государственного медицинского университета

Запорожан В.Н., Аряев Н.Л., Старец Е.А. / Муковисцидоз. — К.: Здоров'я, 2001. — 176 с.

ISBN 5-311-01206-4

В монографии рассматривается часто встречающееся наследственное заболевание — муковисцидоз. Представлена информация, касающаяся распространенности, молекулярно-генетической основы, патоморфологии, микробиологии и иммунологии этого заболевания. Наряду с описанием клиники, принципов ведения больных, современных методов диагностики и лечения детально освещены вопросы медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики муковисцидоза.

Для акушеров-гинекологов, педиатров, медицинских генетиков, семейных врачей, врачей-интернов, студентов высших медицинских учебных заведений III — IV уровней аккредитации.

У монографії розглядається спадкове захворювання, яке часто зустрічається, — муковісцидоз. Подано інформацію, що стосується поширення молекулярно-генетичної основи, патоморфології, мікробіології та імунології цього захворювання. Поряд з описами клініки, принципів ведення хворих, сучасних методів діагностики і лікування детально висвітлено питання медико-генетичного консультивання і пренатальної діагностики муковісцидозу.

Для акушерів-гінекологів, педіатрів, медичних генетиків, сімейних лікарів, лікарів-інтернів, студентів вищих медичних навчальних закладів III — IV рівнів акредитації.

3 4108020000
209-2001

ISBN 5-311-01206-4

© Запорожан В.М., Аряев М.Л.,
Старець О.О., 2001

Оглавление

От авторов	5
Раздел I. Общие вопросы	8
Глава 1. Эпидемиология муковисцидоза	8
Глава 2. Молекулярно-генетические основы заболевания	10
Глава 3. Пренатальные и постнатальные патоморфологические изменения при муковисцидозе	23
Глава 4. Микробиология и иммунология муковисцидоза	31
Глава 5. Диагностика муковисцидоза	37
Раздел II. Перинатологические аспекты муковисцидоза	44
Глава 1. Медико-генетическое консультирование при муковисцидозе	44
Глава 2. Пренатальная диагностика	50
Глава 3. Основные клинические проявления, особенности диагностики муковисцидоза у новорожденных и перспективы неонатального скрининга	57
Раздел III. Клиника муковисцидоза	62
Глава 1. Поражение бронхо-легочной системы при муковисцидозе	62
Глава 2. Поражение пищеварительного тракта и печени	82
Глава 3. Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	103
Глава 4. Рост и пубертатное развитие больных муковисцидозом	108

Раздел IV. Принципы ведения больных муковисцидозом	113
Глава 1. Диетологические подходы к лечению больных муковисцидозом и коррекция панкреатической недостаточности	113
Глава 2. Принципы антибактериальной терапии при муковисцидозе и лечение при обострении. Физиотерапия	119
Глава 3. Трансплантация органов и другие хирургические проблемы при муковисцидозе	137
Глава 4. Система оказания медицинской и психосоциальной помощи больным муковисцидозом и их семьям	139
Приложения	144
Приложение 1. Характеристика основных лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных муковисцидозом	144
Приложение 2. Таблица для оценки физического развития при муковисцидозе	166
Список литературы	168

Важнейшим достижением последних десятилетий прошедшего века, несомненно, является впечатляющий прогресс клинической генетики, особенно в части антенатальной и постнатальной диагностики и ведения больных с наследственными болезнями обмена веществ. Исследования в области медицинской генетики обеспечили наиболее интенсивный и обширный прирост знаний в сфере перинатологии и педиатрии. Новейшие молекулярно-генетические технологии не только оказались применимыми к "чисто" генетическим заболеваниям, но и обеспечивали возможность усовершенствования медицинских технологий лечения при всех заболеваниях в целом.

Справедливость вышеизложенного подтверждается на примере муковисцидоза — наиболее распространенного среди лиц европеоидной расы летального наследственного заболевания обмена веществ. Интенсивные исследования в области общей и клинической генетики позволили расшифровать локализацию мутантного гена, раскрыть сущность первичного биохимического дефекта и установить его взаимосвязь с возникающими клиническими проблемами. Стала возможной эффективная «агрессивная» терапия, которая, хотя и не приводит к выздоровлению больного, позволяет контролировать прогрессирование признаков заболевания, оказывает симптоматическое действие, улучшает качество жизни и увеличивает ее продолжительность. К сожалению, использование новейших медицинских технологий, например трансплантации легких, и увеличение про-

должительности жизни являются объективной предпосылкой возрастания частоты поздних осложнений заболевания, что составляет новую актуальную проблему.

В доступных практически врачам Украины книгах о муковисцидозе материал значительно устарел и не отражает в должной степени постоянно нарастающего объема научной и клинической информации.

Поэтому мы поставили перед собой задачу подготовки современного научного труда, в котором отражены принципы антенатальной и постнатальной диагностики муковисцидоза, а также представлен алгоритм ведения таких больных.

Все приведенные в монографии рекомендации проверены авторами и их коллегами в условиях работы Республиканского Центра по диагностике и лечению муковисцидоза, созданного на базе Одесской областной детской клинической больницы. В монографию включены результаты двух международных украинско-британских проектов: LIEN Programme Phage and TACIS (1994) и TACIS/LIEN Programme (1998), которые выполнялись кафедрой госпитальной педиатрии с последипломной подготовкой Одесского государственного медицинского университета и Международной Ассоциацией интегрированного здравоохранения (ИНА). Использованы материалы диссертационных работ Н.А. Кононенко, Л.Л. Поплавской, А.Г. Шаповалова, Ю.Г. Циунчик.

В книге широко представлен опыт отечественных и зарубежных авторов. Насколько удачной оказалась попытка создания современного научного труда по муковисцидозу, авторы надеются узнать из критических замечаний, которые будут приняты с глубокой благодарностью.

Список сокращений

- АМП — аминопептидаза
АМФ — аденозинмонофосфорная кислота
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная Организация здравоохранения
ГТП — гамма-глутамилтранспептидаза
ГПО — гипертрофическая пульмональная
остеоартропатия
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ — жизненная емкость легких
КОС — кислотно-основное состояние
ООЛ — остаточный объем легких
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ПДРФ — полиморфизм длины рестрикционных
фрагментов
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РНК — рибонуклеиновая кислота
ФВД — функция внешнего дыхания
ФОЕ — функциональная остаточная емкость легких
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
кЩФ — кишечная форма щелочной фосфатазы

Общие вопросы

Глава 1

Эпидемиология муковисцидоза

Муковисцидоз – наследственное аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, развивающееся вследствие продукции экзокринными железами секрета повышенной вязкости, с развитием вторичных изменений преимущественно в бронхолегочной, а также в пищеварительной и репродуктивной системах.

Мутации гена муковисцидоза являются самыми распространенными среди потенциально летальных мутаций для представителей белой расы. Их частота составляет 1:20. Частота муковисцидоза в мире в среднем составляет 1:2500 – 3000 новорожденных, в Украине – 1:2300 новорожденных. Данные о частоте муковисцидоза приведены в табл. 1 [1,2].

Ежегодно в мире рождаются более 45 000 больных муковисцидозом, в США – 1000, в Великобритании и Франции – 500 – 700, в России – 300.

Муковисцидоз крайне редко встречается среди коренного населения Азии и Африки (менее 1:100 000), однако у афроамериканцев, генофонд которых содержит существенную долю генов европеоидного происхождения, его частота значительно выше и составляет 1:17000 новорожденных [1].

Исследования полового различия, проведенные в Великобритании в течение 20 лет, показали, что на 100 девочек, больных муковисцидозом, родились 104,8 – 106,1 мальчик. Аналогичный показатель в об-

Таблица 1

**Частота муковисцидоза среди
представителей европеоидной расы
в различных странах**

Страна	Частота
Ирландия	1:2000
Австралия	1:2500
Великобритания	1:2500
Россия	1:2500
Турция	1:3000
Новая Зеландия	1:3000
Франция	1:2000 – 1:3500
Нидерланды	1:3500
США	1:2000 – 1:4000
Германия	1:4000
Дания	1:4500
Чехия	1:5500
Канада	1:5000
Швеция	1:8000
Финляндия	1:40000

щей популяции в этот период времени составил 100 на 110 [3].

Данные о сезонном колебании частоты рождения больных муковисцидозом противоречивы.

В настоящее время нет единого мнения о причинах столь высокой частоты гетерозиготного носительства потенциально летального гена, приводящего к заболеванию, существенно ограничивающему продолжительность жизни больных. Существует гипотеза о репродуктивных преимуществах гетерозиготных носителей гена муковисцидоза. Приводятся данные о большем количестве потомков, меньшем интервале времени между вступлением в брак и рождением первого ребенка у гетерозиготных носителей мутаций гена муковисцидоза по сравнению с контрольной группой [4].

Имеются данные, свидетельствующие о преимущественном выживании гетерозиготных носителей

мутаций гена муковисцидоза во время пандемий холеры в связи с редкостью развития у них алгидных форм заболевания [5,6].

С конца 30-х начала 40-х годов, когда заболевание было впервые выявлено во время аутопсий детей раннего возраста, погибших от пневмонии, тяжелого синдрома мальабсорбции с выраженной задержкой физического развития, продолжительность жизни больных значительно возросла, и в настоящее время в развитых странах составляет 26–30 лет [1]. В Украине продолжительность жизни таких больных увеличилась до 12 – 14 лет (в начале 70-х – 80-х годах – 2–3 года).

Таким образом, широкая распространенность муковисцидоза, тяжелое течение заболевания, приводящее к смерти больных в детском или молодом возрасте, диктуют необходимость обращения к этой проблеме в целях совершенствования диагностики и системы ведения больных, а также внедрения в медицинскую практику медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики, предотвращающей рождение больного ребенка.

Глава 2

Молекулярно-генетические основы заболевания

Ген муковисцидоза был открыт в сентябре 1989 г. в результате совместных исследований двух канадских (L.Ch.Tsui, J.Riordan, Торонто) и одной американской (F.Collins, Мичиган) лабораторий, применивших метод «прыжков» по хромосоме, а также метод насыщающего клонирования («прогулки» по хромосоме) в области q32 хромосомы 7. Таким об-

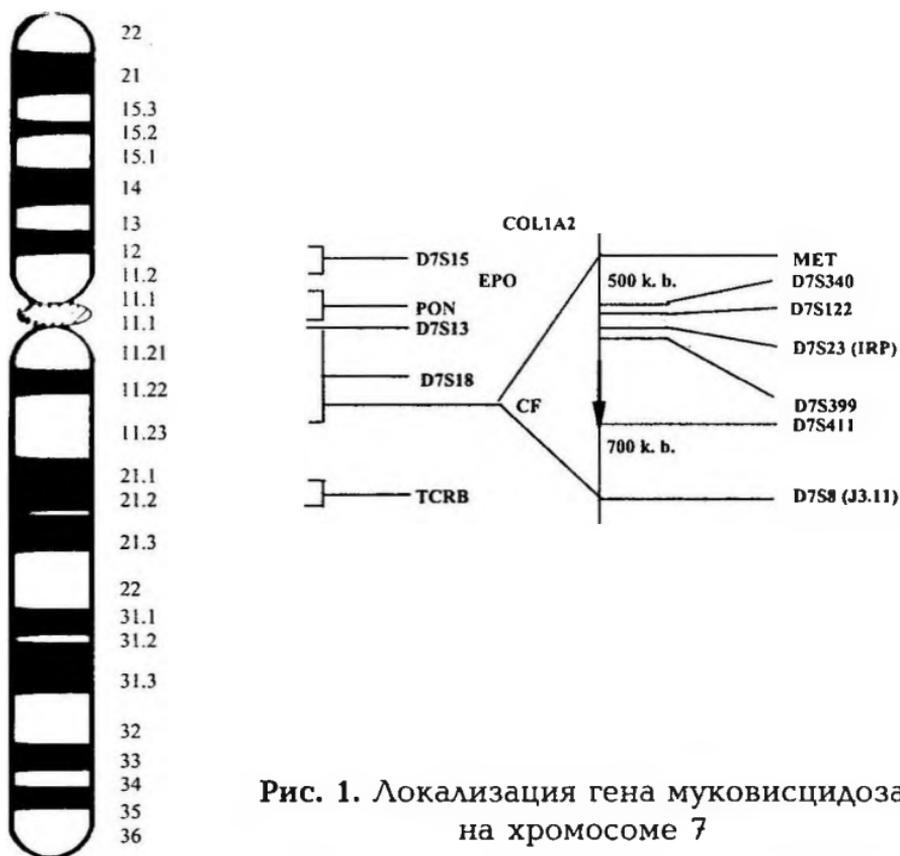


Рис. 1. Локализация гена муковисцидоза на хромосоме 7

разом, сам ген муковисцидоза и его белковый продукт были идентифицированы методом «обратной генетики» (от ДНК к белку; рис.1) [7,8].

Ген муковисцидоза состоит из 250 тыс. пар оснований, его смысловая часть, кодирующая иРНК, представлена 27 экзонами общей протяженностью 6129 пар оснований.

В настоящее время определена предсказанная ранее аминокислотная последовательность белкового продукта и выявлена его доменная организация. В частности, доказано, что экзоны 3 – 8 и 14 – 19 детерминируют симметричные структуры мембранной части белка, экзоны 9 – 12 и 19 – 23 – структуру симметричных АТФ-связывающих домена (NBD1 и NBD2), а большой непарный экзон 13 оп-

ределяет структуру непарного полярного R-домена, соединяющего две симметричные части белка и выполняющего регуляторную роль [7].

Нативный белок гена муковисцидоза до настоящего времени препаративно не выделен, однако его структура и функция детально изучены в генно-инженерных экспериментах на трансформированных бактериальных клетках и клетках эукариот. Продукт считывания иРНК на рибосомах становится функционально активным, претерпев гликозилирование и фосфорилирование [9]. Около 50 % функционально активного трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза находится в апикальной мембране эпителиальных клеток, образуя канал для передачи ионов хлора. Две структурные части белка, «прошивая» клеточную мембрану, создают канал, а R-домен выполняет роль поршня [10]. Остановимся подробнее на механизме функционирования канала. Активность трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза регулируется АТФ-зависимой протеинкиназой и АТФ. Первая обеспечивает фосфорилирование сериновых остатков R-домена, тогда как АТФ передает энергию двум нуклеотидсвязывающим доменам (NBD1 и NBD2). На рис.2 приведена гипотетическая схема работы хлорного канала [10]. Исследования последних лет показали, что трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза, функционируя как АМФ-регулируемый хлорный канал, обладает рядом других очень важных функций. Одной из них является регуляция других хлорных и натриевых каналов, проведение воды и АТФ, другой – исполнение роли сенсора внутриклеточного уровня АТФ и т. д. Так, обнаружено, что через трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза-хлорный канал на поверхность клетки может транспортироваться

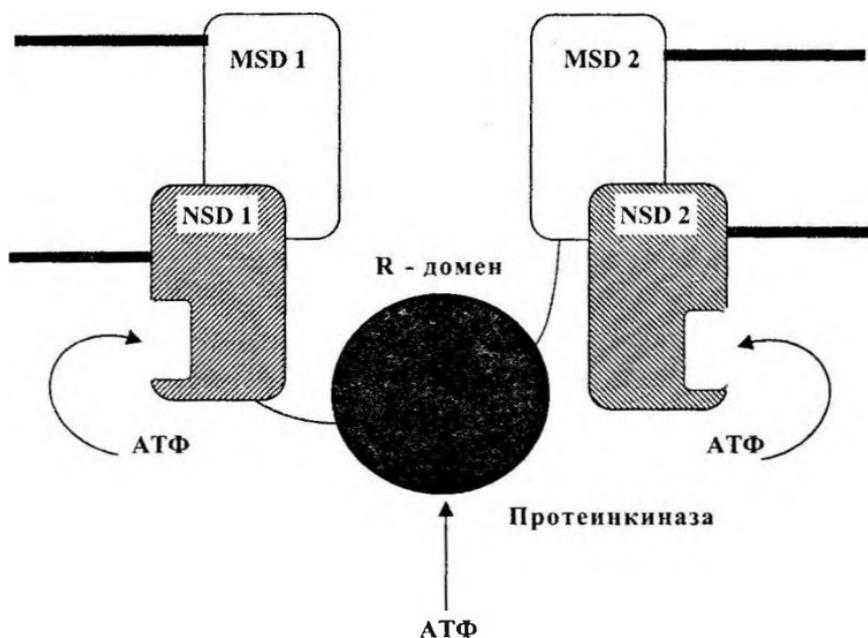


Рис. 2. Схема работы хлорного канала

цАМФ, которая способна регулировать активность других, хлорных каналов клетки [11].

Таким образом, согласно современным представлениям, трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза действует не только как обычный хлорный канал эпителиальных клеток, но и как переключатель, балансирующий абсорбцию натрия и секрецию хлора.

При муковисцидозе нарушение функции или отсутствие трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза ведет к увеличению абсорбции ионов натрия и к уменьшению секреции ионов хлора. Следствием этого является дегидратация секретов всех экзокринных желез организма. Таким образом, первичным звеном патогенеза муковисцидоза являются мутации гена, приводящие к нарушению функции или отсутствию трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза.

Уже в первых исследованиях, посвященных анализу молекулярной структуры гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза, было обнаружено наличие однотипной мутации 10-го экзона гена у 70–80 % всех хромосом с мутантным геном. Эта мутация представляет собой делецию трех нуклеотидов, следствием чего является отсутствие аминокислоты фенилаланина в 508-м положении трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза. Мутация получила название $\Delta F508$ [12]. Будучи основной у всех изученных групп белой расы (кроме евреев-ашкенази), данная мутация, однако, существенно варьировала по частоте в разных популяциях. Более того, оказалось, что распространение ее в Европе происходит не случайно, а следует определенному градиенту: с севера на юг и с запада на восток. Так, максимальная частота $\Delta F508$ (80–85 %) была зарегистрирована в Дании и Великобритании. В то же время на юге Европы она снижалась до 50 %. Минимальная частота данной мутации (около 30 %) определена у жителей Ближнего Востока.

Специальными исследованиями было доказано, что мутация $\Delta F508$ возникла однократно примерно 10 000 лет назад [6] и со временем распространилась по Европе и всему миру. Принимая во внимание, что данная мутация в гомозиготном состоянии приводит к особенно тяжелым клиническим формам муковисцидоза, остается загадочным столь долгое сохранение ее в популяциях. Предполагают, что фактором отбора гетерозигот мутации $\Delta F508$ могли быть эпидемии холеры. Нельзя исключить, что гетерозиготы были более устойчивы к обезвоживанию. Полагают, что благодаря изменению электролитного баланса на поверхности эпителиальных клеток гетерозиготы мутации $\Delta F508$ имеют повышенную резистентность к туберкулезу, тифу, гриппу, малярии, бубонной чуме и даже сифилису [6]. Складывается

впечатление, что в гетерозиготном состоянии мутации гена муковисцидоза действительно оказывают определенное благоприятное действие и при некоторых условиях могут выступать в качестве позитивного селективного фактора. Относится ли сказанное только к $\Delta F508$ или распространяется и на другие мутации этого гена, остается неизвестным. Согласно классическим представлениям медицинской генетики, столь высокая частота муковисцидоза могла быть следствием серии мутаций этого гена в доисторическую эпоху (но уже после выделения рас) с последующей селекцией и генетическим дрейфом этих наследственных изменений в процессе миграции населения и формирования этнических групп [6].

Представления о некоторых фенотипических преимуществах гетерозигот, несмотря на некоторую фактическую обоснованность, пока нельзя рассматривать как окончательные. Накапливается все больше данных, свидетельствующих и об обратном. Так, у больных тяжелыми хроническими заболеваниями дыхательных путей и легких в последнее время все чаще определяют наличие мутаций гена муковисцидоза, особенно $\Delta F508$ в гетерозиготном состоянии.

Кроме $\Delta F508$, в настоящее время обнаружено свыше 700 других мутаций. Большинство из них представлено спорадическими случаями. Вместе с тем, некоторые из них (например, G551D, R553X, G542X, N1303K) могут составлять до 5 % всех мутантных хромосом в некоторых популяциях белой расы [13]. Некоторые мутации гена муковисцидоза характерны для определенного региона (например, 1677delTA — для популяции Причерноморского бассейна [14]), другие — для отдельных этнических групп или наций (например, мутация W1282X встречается почти исключительно у евреев-ашкенази [15]). Вместе с

тем, до сих пор не обнаружено ни одной мутации гена муковисцидоза, столь широко распространенной, как $\Delta F508$. Во всем мире, в том числе и в Украине, продолжается активный поиск других основных мутаций. Высказана гипотеза, что каждая этническая группа должна иметь свой специфический спектр не- $\Delta F508$ мутаций гена муковисцидоза.

Согласно последним данным [16], первичный повреждающий эффект мутаций гена муковисцидоза на молекулярном уровне может реализовываться в результате нарушения следующих процессов (рис. 3):

1. Синтеза белка трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза.
2. Процессинга белка — гликозилирование, фосфорилирование.
3. Регуляции функции белка трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза.
4. Проведения ионов хлора.

Из этого следует, что в случае мутации 1-й группы блокируется сам процесс синтеза трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза. При мутации 2-й группы нарушается процессинг, т. е. созревание первичного белкового продукта гена муковисцидоза, а также его нормальная миграция из эндоплазматического ретикула в мембрану эпителиальных клеток. Именно таков механизм действия мутации $\Delta F508$.

Трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза в случае мутации 3-й группы способен нормально достигать клеточной мембраны и встраиваться в нее, однако процесс регуляции его функции с помощью АТФ полностью нарушается.

В настоящее время обнаружено сравнительно мало мутаций, затрагивающих мембраносвязанные части белка (4-я группа). Такие мутации, несмотря на почти нормальную локализацию в мембране и вполне

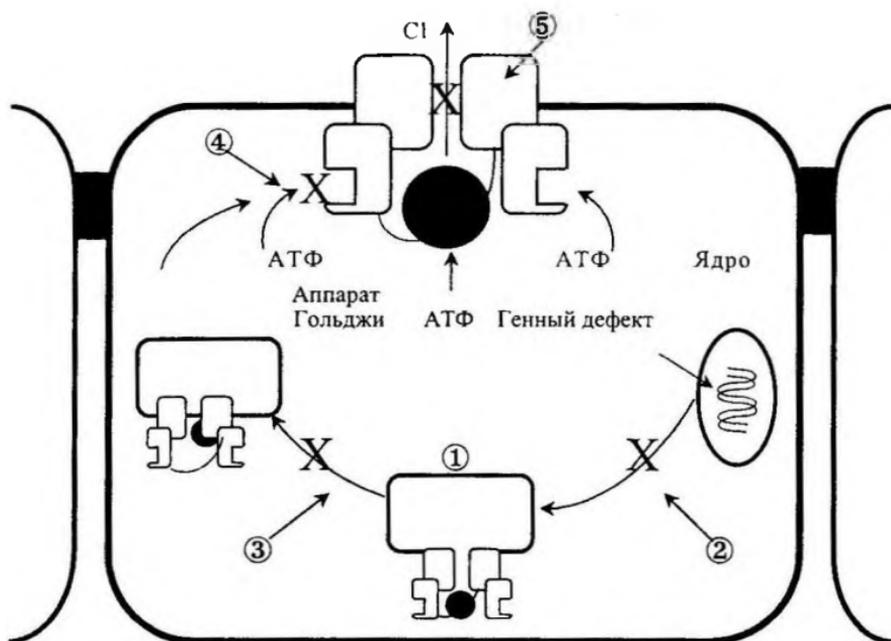


Рис. 3. Первичный механизм действия мутации гена CFTR:

- 1 – эндоплазматическая сеть (ЭР); 2 – класс 1 – дефект продукции белка; 3 – класс 2 – дефект процессинга; 4 – класс 3 – дефект регуляции; 5 – класс 4 – дефект проведения ионов Cl

адекватные процессы регуляции, приводят к тому, что проводимость ионов хлора значительно снижается.

Данные, полученные в последнее время, свидетельствуют о том, что разные мутации гена муковисцидоза не только по-разному влияют на проводимость ионов, но и оказывают различное воздействие на способность трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза регулировать другие хлорные каналы клетки. Так, мутация G551D блокирует не только сам хлорный канал, но и препятствует его активации, тогда как мутация A551D, относящаяся к той же 3-й группе, не нарушает регуляторных функций белкового продукта гена муковисцидоза [17].

В настоящее время сведения о первичном биохимическом дефекте получены только в отношении сравнительно немногих мутаций гена муковисцидоза. Каков механизм действия остальных мутаций этого гена и как они проявляют себя при сочетании разных мутаций у одного больного, остается неизвестным и требует детального анализа.

Рассматривая вопрос о мутациях гена муковисцидоза, необходимо подчеркнуть, что в настоящее время в странах Западной Европы и Северной Америки интерес к поиску новых мутаций значительно ослабел. Объясняется это прежде всего тем, что в большинстве этих стран уже идентифицировано более 90 % мутаций, т. е. найдено подавляющее большинство всех возможных мутаций этого гена. Поиски новых мутаций оправданы только в тех странах, где число идентифицированных мутаций невелико, в частности в Украине.

Исследуя варианты генных мутаций у наблюдавшихся нами в Украинском Центре по лечению и диагностике муковисцидоза больных, мы проанализировали корреляцию генотипа и фенотипа в течении заболевания. Благодаря высокой частоте гомо- и гетерозигот мутации $\Delta F508$ (соответственно 38,89 % и 31,49 %), удалось детально проанализировать фенотипические проявления данной мутации, сравнить клинику у больных с наличием данной мутации и с невыясненным вариантом генной мутации. В 95,2 % случаев в гомозиготном и в 94,1 % случаев в гетерозиготном состоянии мутация $\Delta F508$ ассоциируется с панкреатической недостаточностью. В 66,7 % наблюдений среди гомозигот $\Delta F508$ и в 47,1 % случаев среди гетерозигот первые признаки заболевания развились в период новорожденности, в 4,8 % случаев среди гомозигот и в 5,9 % случаев среди гетерозигот манифестацией муковисцидоза был меконияльный илеус.

Течение заболевания расценивалось как тяжелое, прогрессирующее у 81% гомозигот мутации $\Delta F508$ и у 53 % гетерозигот.

Тяжесть состояния больных, прогрессирующий характер заболевания в настоящее время определяются в первую очередь состоянием бронхо-легочной и сердечно-сосудистой систем, которое непосредственно связано с колонизацией больного мукоидными формами синегнойной палочки. Мы отмечаем раннюю (в возрасте до 2-х лет) колонизацию *Ps.aeruginosa* у 81 % гомозигот мутации $\Delta F508$ и у 29,4 % гетерозигот. Клинические и функциональные признаки легочного сердца были обнаружены у 19,1 % гомозигот мутации $\Delta F508$. Для иллюстрации вышесказанного приводим выписки из историй болезней наблюдавшихся нами больных.

Больной С., 11 лет (история болезни № 6303). Клинический диагноз: муковисцидоз, тяжелое течение, панкреатическая недостаточность; пневмосклероз базальных отделов легких, бронхоэктазы; легочное сердце; билиарный цирроз печени. Жалобы на повышение температуры тела до 38 °С, частый кашель с трудноотделяемой мокротой зеленого цвета, одышку в покое.

Анамнез жизни. Мальчик от первой беременности и родов. Беременность протекала с угрозой прерывания и токсикозом в первой половине. Родился доношенным с массой тела 3400г. Находился на грудном вскармливании до 1 года. Впервые заболел острой пневмонией — в трехмесячном возрасте. Тогда же появился жирный, неустойчивый, зловонный стул. На первом году жизни 8 раз болел острым бронхитом и пневмонией. В дальнейшем обострения заболевания наблюдаются 4—5 раз в году.

Мать мальчика страдает хроническим холециститом. Отец здоров.

Объективно: состояние ребенка тяжелое, обусловленное выраженной дыхательной недостаточностью. Отстает в физическом развитии. Рост — 130 см, масса тела — 25 кг (параметры роста и массы ниже 3 центиля). Частота ды-

хания в покое — 40 в 1 мин., частота пульса — 120 в 1 мин. Кожа бледная с сероватым оттенком, выражены акроцианоз и периорбитальные тени. Грудная клетка бочкообразной формы. Утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ногти — «часовых стекол».

При перкуссии легких участки укороченного перкуторного звука чередуются с участками тимпанита. *Аускультативно*: в нижних отделах ослабленное дыхание, диффузно выслушиваются сухие и единичные влажные мелкопузырчатые хрипы. Деятельность сердца ритмична. Тоны глухие. Живот увеличен, вздут. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см, плотная, край ее заострен. Селезенка выступает из-под края реберной дуги на 10 см, плотная, безболезненная. *Общий анализ крови*: эритроциты — $4 \times 10^{12}/л$; гемоглобин 134 г/л; лейкоциты — $4,8 \times 10^9/л$; гранулоциты эозинофильные — 4%; палочкоядерные — 3%; сегментоядерные — 62%; лимфоциты — 21%; моноциты — 9%; СОЭ — 11 мм/ч. Хлориды пота — 170,6 ммоль/л. Тимоловая проба — 12 SH. Протеолитическая активность кала отсутствует.

На рентгенограмме органов грудной клетки определяются вздутие легочной ткани по периферии, неоднородное снижение пневматизации за счет усиления и деформации легочного рисунка с фиброзными изменениями и плотными очаговыми тенями. Корни легких расширены, уплотнены. Реакция междолевой плевры справа. Легочное сердце.

При микробиологическом исследовании мокроты выделена *Ps.aeruginosa*.

При иммунологическом исследовании выявлено резкое снижение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов на всех этапах фагоцитоза, завершенность фагоцитоза отсутствует.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено увеличение печени на 4 см, в основном, за счет левой доли. Структура ее неоднородна, повышенной эхогенности. Желчный пузырь нормальных размеров, стенки его резко утолщены. Головка поджелудочной железы — 18 мм, тело — 17 мм (норма 14 мм),

хвост — 17 мм (норма 14 мм). Структура ткани железы неоднородна, повышенной экзогенности.

При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация $\Delta F508$ в гомозиготном состоянии.

Мутации R553X и G551D встречались в одном наблюдении каждая в компаундном гетерозиготном состоянии.

У больного М. с мутацией R553X мы наблюдали тяжелое, прогрессирующее течение смешанной формы муковисцидоза, осложнившееся дистальным интестинальным обструктивным синдромом. В возрасте 12 лет больной М. умер.

У больной К., которая была носителем мутации G551D, наблюдалось среднетяжелое течение смешанной формы заболевания.

Таким образом, клиническое течение муковисцидоза во многом определяется первичным повреждающим эффектом мутаций гена муковисцидоза; $\Delta F508$, не препятствуя трансляции, нарушает транспорт белка так, что он не достигает апикальной мембраны клетки и, следовательно, поток ионов хлора через канал отсутствует. Этим объясняется тяжелая клиника заболевания, особенно у гомозигот $\Delta F508$.

Мутация R553X относится к 1-й группе мутаций, вызывающих нарушение синтеза трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза. Она вызывает образование стоп-кодона, прекращающего наращивание белковой цепи ТРБМ.

G551D относится к 3-й, более «мягкой» группе мутаций, которые не затрагивают процессинг белка. Хлорный канал формируется, но функционирует менее эффективно, чем в норме.

Интересным фактом является то, что мутация K117N в гомозиготном состоянии или чаще в компаунде с другими мутациями, в том числе с $\Delta F508$, обнаруживается у пациентов с врожденным отсутствием семявыносящих канальцев. При этом клиника муковисцидоза у них, как правило, отсутствует или очень стерта.

Кроме огромного разнообразия мутаций самого гена, на их проявление оказывают существенное влияние и другие гены. Однако имеются данные, свидетельствующие о том, что фенотипические проявления заболевания могут зависеть от состояния генов главного локуса гистосовместимости [18].

В 1993 г. Международным Консорциумом по изучению генетики муковисцидоза была разработана специальная анкета клинических признаков и результатов идентификации мутаций, по которой и проводилось сравнение. Основным препятствием для подобных исследований была низкая частота мутаций, а также то, что в подавляющем большинстве случаев больные были носителями двух разных мутаций. Причем одной из них чаще всего была мутация $\Delta F508$, тогда как для выяснения более четкой зависимости необходимо изучение проявления мутации в гомозиготном состоянии.

Данные, полученные в результате исследований, позволяют сделать вывод, что терминирующие мутации, т. е. мутации, останавливающие синтез трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза, клинически проявляются как формы муковисцидоза с тяжелыми кишечными и легочными проявлениями. Такой фенотипический эффект коррелирует не только с функцией белка как хлорного канала, но и как регулятора других хлорных каналов клетки. Те мутации, при которых регуляторные функции трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза еще сохраняются, как правило, коррелируют со сравнительно слабо выраженной легочной патологией [17].

Отдельного рассмотрения заслуживает проблема фенотипа и генотипа при изучении репродуктивной функции больных муковисцидозом и фенотипически нормальных лиц с азоспермией и врожденным отсутствием семенных протоков.

Известно, что у гетерозиготных носителей мутаций гена муковисцидоза репродуктивная функция

не нарушена, а по некоторым данным даже несколько повышена.

В последнее время появились сообщения о том, что у лиц с азоспермией и особенно с врожденным билатеральным отсутствием семявыносящих протоков резко увеличена частота мутации $\Delta F508$ [19]. Дальнейший анализ показал, что наряду с мутацией $\Delta F508$ у таких больных встречаются и другие мутации гена муковисцидоза — G542X, R117H [20].

Предполагают, что наблюдаемый патологический эффект обусловлен не гетерозиготным носительством определенных мутаций гена муковисцидоза, а наличием пока неидентифицированных мутаций этого гена на других хромосомах [21].

Таким образом, выявление первичных эффектов мутаций гена муковисцидоза имеет не только научное, но и практическое значение. Прежде всего, это относится к выбору рациональной схемы лечения каждого больного, так как в зависимости от типа мутаций объектом коррекции могут быть разные процессы: созревание, транспорт или функции самого белка, трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза.

Глава 3

Пренатальные и постнатальные патоморфологические изменения при муковисцидозе

Патогенез поражения различных органов и систем при муковисцидозе связан с выделением экзокринными железами секрета повышенной вязкости, а также повторными бронхо-легочными инфекциями и колонизацией *Ps.aeruginosa*.

Дыхательная система

Исключая случаи смерти новорожденных от мекониевого илеуса, поражение дыхательной системы с развитием легочно-сердечной недостаточности является основной причиной смерти при муковисцидозе.

Верхние дыхательные пути

При муковисцидозе чаще поражаются верхние дыхательные пути. Слизистые железы носовой части глотки выделяют такой же вязкий секрет, как и другие экзокринные железы. Изменения отмечаются и в околоносовых пазухах, что приводит к развитию пансинусита. По данным различных авторов, у 7—20 % больных диагностируют полипы носа [22]. Полипы часто множественные и могут быть причиной нарушения носового дыхания. С помощью гистологических исследований обнаруживают мукозные кисты и гиперплазию слизистых желез. Наличие полипов носа не свидетельствует о тяжести панкреатической недостаточности и поражения легких.

Выявляемые ультраструктурные изменения мерцательного эпителия неспецифичны и включают его дезорганизацию и различные нарушения структуры ресничек.

У некоторых больных в процесс может вовлекаться также евстахиева труба, что приводит к снижению слуха и развитию хронического отита.

Нижние дыхательные пути

Пренатальные изменения. Большинство авторов считают, что легкие детей с муковисцидозом при рождении не имеют патологических изменений [1].

Однако в некоторых исследованиях легких плода во II триместре беременности отмечается аккумуляция слизи в трахеобронхиальных железах при отсутствии других изменений.

Постнатальные изменения. У детей с первых дней жизни обнаруживают гистологические изменения в легких. У новорожденных, погибших от мекониевого илеуса до присоединения легочной инфекции, выявляют гипертрофию подслизистых желез, обструкцию их выводных протоков, гиперплазию слизистых клеток трахеи и крупных бронхов [23]. Количество трахеобронхиальных слизистых желез у новорожденных с муковисцидозом значительно повышено по сравнению с контрольной группой [24].

В дальнейшем отмечается расширение бронхиол и альвеол, возникает обструкция периферических отделов дыхательных путей вязким бронхиальным секретом, который представляет собой очень концентрированный перенасыщенный раствор. Компоненты последнего легко выпадают в осадок, который является благоприятной средой для развития микробов. После присоединения инфекции воздухоносные пути заполняются густым слизисто-гнойным содержимым, в состав которого входят бактериальные колонии, нейтрофильные гранулоциты и густая слизь. Воспалительный процесс приводит к отеку слизистой оболочки, обструкции, бронхоспазму и еще большему увеличению продукции вязкого бронхиального секрета, который вызывает закупорку бронхов слизисто-гнойными пробками и может привести к развитию ателектазов. Ателектазы могут возникать в результате увеличения перибронхиальных лимфатических узлов. У новорожденных, умерших от муковисцидоза, закупорка бронхов и бронхиол является наиболее ранним макроскопическим патоморфологическим признаком заболевания.

Поражение легких при муковисцидозе носит неспецифический характер. Поэтому только по совокупности изменений нескольких органов патологоанатом может диагностировать муковисцидоз. Повторные инфекции ведут к развитию язвенных бронхита и бронхиолита, приводящих к необратимой дилатации стенок бронхов с развитием бронхоэктазов. Наиболее частой локализацией бронхоэктатических изменений являются верхние доли обоих легких, правая средняя доля, верхние отделы нижних долей. Как уже отмечалось, ниже места обструкции слизисто-гнойными пробками развиваются ателектазы, имеющие чаще гнездный характер. Развитие в ткани ателектаза воспалительного процесса часто приводит к абсцедированию и формированию парабронхиальных абсцессов. Исходом ателектатически-пневмонических очагов является формирование фиброзных изменений, имеющих, как и бронхит, диффузный характер.

При микроскопическом исследовании бронхов выявляют слизисто-гнойный экссудат, обычно изъязвление их стенок, инфильтрацию нейтрофильными гранулоцитами, лимфоцитами и плазмócитами. В бронхиолах также наблюдаются гиперсекреция слизи, явления воспаления, изъязвления. Бокаловидные клетки, которые в норме не обнаруживаются в бронхиолах, пролиферируют. Этим объясняется гиперсекреция слизи в бронхиолах.

Прогрессирование легочного процесса в конечном итоге приводит к развитию осложнений: ретенционным кистам, субплевральным буллам, спонтанному пневмотораксу.

При ультраструктурных исследованиях легких больных муковисцидозом определяют лишь неспецифические изменения, связанные с наличием гиперсекреции слизи и присоединением инфекции.

Таким образом, патологоанатомическая картина поражения бронхо-легочной системы характеризуется определенными стадиями развития:

I стадия — бронхи и бронхиолы заполнены вязким слизисто-гнойным содержимым с наличием большого количества бактерий. При микроскопическом исследовании обнаруживают эпителий, богатый слизистыми элементами, расположенный на отечной, обильно васкуляризованной мембране, инфильтрированной лимфоцитами и гистиоцитами. Слизистые железы гипертрофированы.

II стадия — бронхи и бронхиолы перекрыты пробками и расширены, окружены большими воспалительными муфтами. Наблюдаются гибель реснитчатого эпителия, атрофия мышечной и соединительной ткани стенки бронхов.

III стадия — терминальная — дистальные отделы бронхов превращаются в мешки, заполненные густым гноем, стенки их истончены. Легкое можно охарактеризовать как «решетчатое» с множественными абсцессами, кистами. Поражение плевры представляет собой картину перипневмонических изменений, гнойного плеврита или пиопневмоторакса.

С прогрессированием процесса развивается вазоконстриктивная легочная гипертензия, которая вначале носит обратимый характер. Затем возникают изменения просвета сосудов в результате интимального фиброза, носящие необратимый характер. Гладкомышечная ткань прорастает в альвеолярные артериолы. Эти нарушения прогрессируют с возрастом больных и являются одной из причин кровохарканья.

Сердечно-сосудистая система

Изменения сердечно-сосудистой системы при муковисцидозе обычно вторичны. При аутопсии наиболее часто обнаруживают гипертрофию или дилатацию полости правого желудочка, дистрофические изменения мышцы сердца.

Пищеварительная система

Кишки

Пренатальные изменения. В кишках плода уже с 17-й недели беременности обычно присутствуют густые мекониальные пробки. Эти изменения могут прогрессировать в мекониальный илеус, при котором наблюдается механическая обструкция дистальной части подвздошной кишки. При микроскопическом исследовании обнаруживают гиперплазию бокаловидных клеток, неизмененные ворсинки и крипты.

Обструкция плотным меконием может вести к ишемическому некрозу стенки кишки с перфорацией и развитием мекониального перитонита.

Постнатальные изменения. У всех больных наблюдается расширение просвета тонких и толстых кишок. При микроскопическом исследовании обнаруживают расширение слизистых желез стенки кишок, гиперплазию бокаловидных клеток с повышенной секрецией слизи в крипты, фиброз подслизистого слоя.

Поджелудочная железа

Пренатальные изменения. Многие авторы сообщают о внутриутробном поражении поджелудочной железы с 18—20-й недели беременности с на-

личием расширенных протоков и формирующимися кистами [24,25].

Постнатальные изменения. Макроскопически поджелудочная железа часто не изменена, хотя в далеко зашедшей стадии заболевания она может быть уплотнена, дольки ее могут быть мелкими, разобщенными разросшейся соединительной тканью. Иногда отмечается наличие мелких кист.

Микроскопические изменения поджелудочной железы весьма характерны и считаются классическими. Чаще всего они распространяются на всю железу, но иногда поражаются преимущественно отдельные части: головка, тело или хвост. Отмечают множественные кисты различных размеров, образующиеся вследствие расширения внутридольковых и междольковых протоков и ацинусов. Вокруг кист, внутри и между долек разрастается рыхлая и грубоволокнистая соединительная ткань с очаговым скоплением лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток.

Ацинарная паренхима подвергается атрофии и постепенно замещается соединительной тканью.

Описаны четыре степени тяжести поражения поджелудочной железы при муковисцидозе: I — накопление секрета; II — экзокринная атрофия; III — атрофия с лимфоматозом; IV — фиброз с тотальной облитерацией экзокринной части поджелудочной железы с вовлечением панкреатических островков [26].

Кроме того, имеются сообщения о случаях аденокарциномы поджелудочной железы у больных муковисцидозом.

Печень

Поражение печени встречается практически у всех детей, погибших от муковисцидоза, даже в пе-

риод новорожденности. Наиболее часто встречающиеся изменения носят характер пролиферации желчных протоков с перипортальным воспалением и фиброзом (фокальный билиарный цирроз). У некоторых пациентов фиброз прогрессирует с образованием множественных узлов. Данная патология является причиной развития портальной гипертензии с гиперспленизмом и расширением вен пищевода. У большинства больных выявляют диффузную жировую инфильтрацию ткани печени. При микроскопическом исследовании обнаруживают аккумуляцию вязкой слизи в просвете желчных протоков, а также мультилокулярные слизесодержащие кисты, локализующиеся в эпителии и субмукозно [27].

У 12 % больных муковисцидозом, ввиду нарушения оттока вязкой, литогенной желчи, диагностируют камни желчного пузыря [28].

Мочеполовая система

Гломерулярные изменения, обнаруживаемые у погибших от муковисцидоза больных, обычно носят вторичный характер и являются результатом сахарного диабета и артериальной гипертензии.

У женщин анатомические дефекты половой системы отсутствуют, но повышенная вязкость слизи канала шейки матки может быть одной из причин бесплодия. В яичниках больных обнаруживают множественные фолликулярные кисты [29].

Почти у всех мужчин, страдающих муковисцидозом, имеются анатомические дефекты половой системы, у большинства — двусторонняя атрезия *vas deferens*.

Глава 4

Микробиология и иммунология муковисцидоза

Поражение бронхо-легочной системы при муковисцидозе непосредственно связано с основным патогенетическим механизмом — продукцией клетками эпителия экзокринных желез секрета повышенной вязкости, что приводит к возникновению механического препятствия очищению бронхов и нарушению функции реснитчатого эпителия. Это создает благоприятные условия для размножения микроорганизмов, проникающих в нижние дыхательные пути. Персистенция бактерий в дыхательной системе больного значительно увеличивает вязкость мокроты за счет ДНК бактериальных клеток и нейтрофильных гранулоцитов, замыкая, таким образом, круг бронхиальной обструкции.

Острые респираторные вирусные инфекции

ОРВИ, вызванные вирусами гриппа А и В, парагриппа 1 и 3, риновирусами, аденовирусами, РС-инфекция, значительно снижая функциональные показатели легких, делают больных особенно восприимчивыми к вторичной колонизации бактериями.

Бактериальные инфекции являются основной причиной прогрессирования легочного процесса при муковисцидозе.

Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilis influenzae, Streptococcus pneumoniae — основные микроорганизмы, вызывающие обострение заболевания.

Для больных муковисцидозом характерна своеобразная последовательность колонизации бронхов различными микроорганизмами. У детей до 1 года наиболее часто выделяют *Staphylococcus aureus* и *Haemophilis influenzae*, реже пневмококки и *Enterobacteriaceae*. По мере прогрессирования заболевания неуклонно увеличивается частота высева синегнойной палочки, и у детей старшего возраста и взрослых она становится доминирующим микроорганизмом.

Характеризуя действие различных антибиотиков на колонизацию различных микроорганизмов, можно отметить, что инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*, *Haemophilis influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, — в основном, излечимы, тогда как *Pseudomonas aeruginosa* является основной причиной развития хронического инфекционного процесса в легких.

Pseudomonas aeruginosa — грамотрицательный микроорганизм, обитатель окружающей среды, встречающийся в водоемах, испражнениях людей и животных. Синегнойная палочка является эндемичной для больных муковисцидозом во всем мире. Кроме легких, она колонизируется в околоносовых пазухах. При исследовании сезонных колебаний начальной колонизации синегнойной палочки в течение 25 лет выявили, что 2/3 колонизации происходило в зимний период (октябрь-март), коррелируя с наличием ОРВИ [30]. Установлено также, что респираторно-синцитиальный вирус может располагать к развитию хронической инфекции, вызванной синегнойной палочкой [31].

Считают, что риск перекрестного инфицирования при муковисцидозе не очень велик, однако согласно современным эпидемиологическим требованиям больных делят на следующие группы:

- больные, у которых не выделена *Pseudomonas aeruginosa*;

- больные, у которых отмечается начальная колонизация *Pseudomonas aeruginosa*;
- больные с хронической синегнойной инфекцией, у которых выделены антибиотико-чувствительные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*;
- больные с хронической синегнойной инфекцией, у которых выделены множество антибиотико-резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*;
- больные с колонизацией *Burkholderia cepacia*.

Основные токсины и факторы вирулентности синегнойной палочки представлены в табл. 2.

Некоторые токсины — эластаза, алкалиновая протеаза — играют роль в начале колонизации синегнойной палочки. Они препятствуют неспецифическим и специфическим иммунологическим механизмам защиты организма. Позже в течении развития инфекции значение этих факторов становится сомнительным в связи с их нейтрализацией специфическими антителами. Так, эластаза и алкалиновая протеаза могут быть обнаружены в секрете бронхов в течение последних нескольких месяцев инфекции до образования нейтрализационных антител. Альгинат считается антигеном, клинически коррелирующим с плохим прогнозом муковисцидоза [32].

Экзотоксины А и S вызывают деструкцию ткани легких. Особенностью синегнойной инфекции является также способность *Ps.aeruginosa* синтезировать слизистую (муциновую) оболочку, усиливающую вязкость бронхиального секрета и, как следствие, обструкцию бронхов.

Burkholderia cepacia. Около 20 лет тому назад появились сообщения об эпидемических вспышках инфекций, связанных с *Burkholderia cepacia*. В настоящее время она встречается в 0,5 % случаев у детей первого года жизни и в 3,4—5,7 % случаев у детей старшего возраста и взрослых.

Таблица 2

**Основные токсины и факторы вирулентности
*Pseudomonas aeruginosa***

Функция	Фактор вирулентности
Адгезия	Жгутики
Адгезия, формирование микроколоний	Альгинат
Препятствуют неспецифическим и специфическим механизмам иммунной защиты	Феназиновые пигменты
Эндотоксины, основные компоненты иммунных комплексов	Липополисахариды
Препятствуют неспецифическим и специфическим (гуморальным и клеточным) механизмам иммунного ответа, присутствуют в иммунных комплексах	Эластаза, алкалиновая протеаза
Цитотоксичен (повышает мембранную проницаемость клеток)	Лейкоцидин
Вызывает оксидативный разрыв моноцитов	Рамнолипид
Деградация лецитина в легочной ткани	Фосфолипаза С
Ингибирует хемотаксис моноцитов	Липаза
Ингибирует биосинтез белков	Экзотоксин А
Участвует в адгезии, ингибирует биосинтез белков	Экзотоксин S
Резистентность к β -лактамам антибиотикам	β -лактамаза

Инфекции, вызываемые *Burkholderia cerasia*, могут иметь три клинические варианта:

- хроническое асимптоматическое носительство;
- прогрессирование заболевания в течение многих месяцев с лихорадкой, прогрессивной потерей массы тела;
- быстрое, обычно фатальное прогрессирование инфекции у пациентов со среднетяжелым течением заболевания [33].

Burkholderia cepacia является более резистентной к антибиотикам, чем *Pseudomonas aeruginosa* [34,35].

Обнаружение у больного муковисцидозом *Burkholderia cepacia* требует его изоляции от других больных.

Однако в нижних дыхательных путях больных муковисцидозом могут колонизироваться также многие другие организмы.

Хронический процесс вызывают мукоидные формы *Klebsiella*, *E.coli*, *Citrobacter*, *Proteus*.

Aspergillus fumigatus выделяют из мокроты большинства больных муковисцидозом, и в 10 % случаев он является причиной развернутых клинических форм аллергического бронхопульмонального аспергиллеза [36,37,38].

Наши данные [39], а также результаты обследования большого количества больных другими исследователями [1] свидетельствуют о том, что у больных муковисцидозом не выявляется иммунологическая недостаточность клеточного и гуморального типа.

Таким образом, можно сказать, что при муковисцидозе нормальная иммунная система борется с микроорганизмами, колонизирующими аномальную бронхо-легочную систему.

Высокий уровень сывороточных иммуноглобулинов М и G, определяемых у больных, не предотвращает прогрессирования воспалительного процесса. Что касается клеточного иммунитета, то в динамике воспалительного процесса характерно умеренное снижение относительного и абсолютного числа Т-клеток [40], не отличающееся от аналогичных показателей у детей с хроническим бронхитом [40,41,42].

При изучении местного иммунитета доказано, что хроническая бактериальная инфекция ведет к ослаблению местных защитных факторов организма.

При исследовании секреторного IgA в содержимом бронхов, т. е. непосредственно в очаге воспа-

ления, было выявлено абсолютное снижение его уровня [43].

В результате изучения промывной жидкости при проведении бронхоскопии определены довольно высокие показатели содержания лизоцима. Это свидетельствует о разрушении большого количества нейтрофильных гранулоцитов, находящихся в просвете бронхов. Однако при исследовании их функциональной активности были получены результаты, свидетельствующие о снижении их функции. Некоторые авторы высказывают гипотезу, согласно которой протеаза, выделяемая нейтрофильными гранулоцитами при фагоцитозе, стимулирует продукцию секрета у больных муковисцидозом [44]. Полученные данные позволили сделать вывод, что у больных, особенно под влиянием тяжелого течения болезни, отмечается постепенное нарастание недостаточности фагоцитарной функции.

Многими авторами у больных муковисцидозом описано высокое, более чем в 2—3 раза превышающее норму, содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [45]. Выявлена четкая корреляция между уровнем ЦИК и тяжестью процесса, обострением, наличием осложнений, характером микробной флоры, колонизирующей дыхательную систему.

Важным аспектом иммунологии при муковисцидозе является наличие высокого уровня антителообразования. Многими авторами уже в начальных стадиях колонизации *Pseudomonas aeruginosa* отмечается нарастание титра антител. В настоящее время остается открытым вопрос о роли специфических антител в течении муковисцидоза. Данные многочисленных исследователей неоднозначны, а порой и противоречивы. Одни авторы связывают высокий уровень антител с обширными повреждениями легких и избыточным образованием ЦИК,

обладающих разрушительным действием. Другие считают этот процесс безусловно защитным, способствующим осуществлению фагоцитарной реакции [46].

Из-за неясности этого вопроса не решена проблема целесообразности активной иммунизации.

Имеется больше данных о пассивной иммунизации. Многими клиницистами получен положительный клинический результат от применения анти-синегнойного иммуноглобулина, содержащего высокие титры антител к синегнойной палочке и ее липополисахариду у больных муковисцидозом. В настоящее время ставится вопрос об активной индукции антител, обладающих опсонизирующей активностью путем ранней вакцинации больных, что может способствовать обратному развитию воспалительной реакции.

Глава 5

Диагностика муковисцидоза

Ранняя диагностика и незамедлительно начатое лечение во многом определяют прогноз течения муковисцидоза, улучшают психологическую и социальную адаптацию больных.

В типичных случаях диагностика муковисцидоза, как правило, не вызывает особых затруднений. Однако, в сегодняшнем понимании заболевания, оно включает фенотипический спектр от хорошо известных развернутых клинических проявлений в детском возрасте до двусторонней врожденной атрезии семявыносящих протоков у мужчин зрелого возраста без легочной и панкреатической недостаточности.

Основными критериями диагностики муковисцидоза являются комбинация хронического брон-

хо-легочного процесса, характерных симптомов поражения пищеварительного тракта и задержки физического развития, повышенного содержания электролитов в потовой жидкости.

По нашим данным у 5%, по данным других авторов [1] у 10–15% больных, муковисцидоз манифестирует в неонатальный период мекониальным илеусом. Ранним проявлением заболевания является продолжительная холестатическая желтуха новорожденных.

Приблизительно у 2/3 больных муковисцидозом после рождения отмечаются симптомы ферментной недостаточности поджелудочной железы. У 15% детей резидуальная ферментная активность поджелудочной железы адекватна для образования клинически нормального стула. Эта панкреатически «достаточная» группа больных генетически характеризуется отсутствием мутации $\Delta F508$ или наличием ее в компаундном гетерозиготном состоянии. У большинства пациентов этой группы недостаточность функции поджелудочной железы развивается позднее, обычно в течение первого года жизни.

У 20% больных в первые 5 лет жизни наблюдается выпадение прямой кишки. Часто отмечаются преходящие колики, обусловленные скоплением в подвздошной кишке вязких каловых масс, что в некоторых случаях ведет к развитию симптомов кишечной непроходимости. Это состояние является эквивалентом мекониального илеуса и в литературе обозначается как дистальный интестинальный obstructивный синдром.

Недостаточность функции поджелудочной железы и, как следствие, мальабсорбция приводят к низкой прибавке массы тела и задержке физического развития.

Другая группа признаков заболевания связана с потерей электролитов с потовой жидкостью. К ним

относятся соленый вкус кожи ребенка и отложение кристаллов соли по длине волос, а также развитие электролитных нарушений в виде потери сознания при высокой температуре окружающей среды; гипонатриемии и гипокалиемии в сочетании с метаболическим алкалозом (псевдосиндром Бартера).

Однако наиболее часто при муковисцидозе наблюдается респираторная симптоматика. У детей раннего возраста — это сухой кашель, который позже становится мучительным, приступообразным.

Необходимо выделить также атипичные варианты муковисцидоза.

Аntenатальный период.

- При ультрасонографическом исследовании в качестве первоначального признака муковисцидоза могут быть выявлены дилатация тонких кишок и кальцификация брюшины как антенатальные признаки мекониального илеуса.

Грудной возраст.

- Соленый вкус кожи.
- Быстрое сморщивание в воде кожи ладонной поверхности концевых фаланг пальцев.
- Обструктивный синдром.
- Гипотрофия без стеатореи.
- Длительная холестатическая желтуха.
- Псевдосиндром Бартера с гипонатриемией, гипокалиемией и метаболическим алкалозом.
- Признаки дефицита витамина Е (гемолитическая анемия, отеки).
- Признаки дефицита витамина А (выбухание родничка, парез лицевого нерва).
- Геморрагические расстройства вследствие дефицита витамина К (более вероятны при грудном вскармливании).

Преддошкольный и школьный возраст.

- Астма.
- Полипоз носа.

- Рецидивирующие синуситы.
- Выпадение прямой кишки.
- Дистальный интестинальный обструктивный синдром.

Старший возраст.

- Нарушение толерантности к глюкозе.
- Увеличение печени.
- Портальная гипертензия со спленомегалией, асцитом и расширением вен пищевода.

Подростковый период, взрослые.

- Бесплодие у мужчин, врожденная двусторонняя атрезия семявыносящих протоков.
- Тепловой удар.

Потовый тест

Несмотря на открытие гена муковисцидоза и множества его мутаций, основным методом диагностики остается потовый тест. Подавляющее число исследователей считают его достоверность равной 95–99 %. Стандартный потовый тест был разработан в 1959 г. Gibson и Cooke [47]. Для его проведения необходимо получить не менее 100 мг потовой жидкости. С этой целью потоотделение стимулируют при помощи ионофореза 0,07–0,15 % раствора пилокарпина в течение 8–10 мин. Концентрацию ионов натрия определяют путем пламенной фотометрии, ионов хлора — титрования.

Результаты оценивают с учетом возраста больного. У здоровых новорожденных в первые дни жизни уровень электролитов может находиться на верхней границе нормы или быть повышенным. У 5–10 % здоровых подростков и взрослых содержание хлоридов и натрия в потовой жидкости может быть выше 60 ммоль/л. Диагностическим критерием муковисцидоза является содержание обоих ионов в

потовой жидкости выше 60 ммоль/л у детей и выше 70 ммоль/л у подростков и взрослых. Сомнительным считают результат 35—60 ммоль/л, который является предпосылкой для проведения повторных исследований и молекулярно-генетического тестирования. Интерпретировать результат рекомендуется, когда навеска пота превышает 100 мг, исследование проведено, как минимум, дважды.

Исследование электролитов потовой жидкости целесообразно проводить, начиная с четырехнедельного возраста, когда ребенок достигнет массы не менее 3 кг.

Сравнение концентрации натрия в потовой жидкости больных муковисцидозом и здоровых детей показало, что в обеих группах она увеличивается к 12 годам и затем значительно не изменяется. Концентрация хлора у здоровых детей с возрастом повышается и незначительно изменяется у больных муковисцидозом [1].

«Фальш-негативные» результаты выявляют:

- у больных муковисцидозом с гипонатриемией или отеками;
- у больных, принимающих некоторые лекарственные препараты (антибиотики группы клоксацилина).

«Фальш-позитивные» результаты описаны при следующих состояниях:

- тяжелых расстройств питания;
- адреналовой недостаточности;
- нефрозе;
- синдроме Мориака;
- гипотиреозе;
- мукополисахаридозе;
- эктодермальной дисплазии;
- семейном холестазе;
- фукозидозе;
- гипопаратиреоидизме;
- ВИЧ-инфекции.

Таблица 3

Средний уровень электролитов потовой жидкости

Вариант мутации	№	Уровень электролитов потовой жидкости, ммоль/л
ΔF508/ΔF508	21	116,09
ΔF508/«другая»	17	95,00
«Другая»/«другая»	14	67,04

При оценке сомнительных результатов — 35 — 60 ммоль/л, необходимо учитывать следующее:

- у здоровых лиц концентрация ионов натрия обычно выше, чем концентрация ионов хлора;
- у больных муковисцидозом концентрация ионов хлора выше, чем концентрация ионов натрия;
- сумма концентрации ионов натрия и хлора у здоровых детей обычно меньше 140 ммоль/л, а у больных муковисцидозом — выше 140 ммоль/л.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что имеется четкая коррелятивная связь между концентрацией электролитов в потовой жидкости больных и тяжестью течения заболевания, а также вариантом генной мутации. Учитывая высокую частоту гомо- и гетерозигот мутации ΔF508 среди наблюдаемых нами больных, мы проанализировали и сравнили средний уровень электролитов потовой жидкости в этих группах, а также в группе больных с генотипом «другая»/«другая». В табл. 3 приведен средний уровень электролитов потовой жидкости в наблюдаемых группах [48].

Для диагностики стеатореи используют следующие методы:

- копрологическое исследование, позволяющее микроскопически определить наличие жировых капель в стуле;
- определение суточной потери жира с калом.

Метод определения суточной потери жира с калом считают основным в диагностике стеатореи. При приеме адекватного количества жира с пищей (детям раннего возраста — 3 г/кг в сутки, детям старшего возраста и взрослым — 3—100 г/кг в сутки) нормальный уровень его в фекалиях обычно не превышает 5 г/сут. У детей старше 6 мес коэффициент абсорбции жира (принятый жир — потерянный жир/принятый жир) должен быть выше 90 %.

Перинатологические аспекты муковисцидоза

Глава 1

Медико-генетическое консультирование при муковисцидозе

В настоящее время наиболее распространенным и эффективным подходом к профилактике наследственных заболеваний, в том числе и муковисцидоза, является медико-генетическое консультирование. Главная задача медико-генетического консультирования — предупреждение рождения больного ребенка. Важность данной задачи подтверждается тем фактом, что у 15 % семей, наблюдаемых нами, более 1 ребенка страдают муковисцидозом. На рис. 4, 5, 6 приведены родословные семей Л., П. и И.

Подавляющее большинство браков, в которых рождаются дети, больные муковисцидозом, — это браки между гетерозиготными носителями гена муковисцидоза (рис. 7). Поэтому до недавнего времени семья обращалась для медико-генетического консультирования лишь после рождения больного ребенка. Вероятность рождения следующего больного ребенка составляет $1/4$ и не зависит от степени родства родителей.

Если один из супругов гетерозиготных носителей гена муковисцидоза вступит в брак с другим партне-

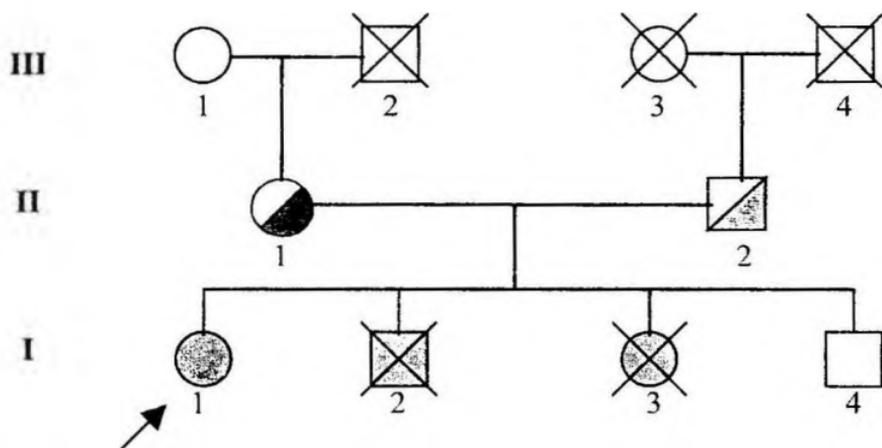


Рис. 4. Генеалогическое дерево семьи Л.:

I_1 — пробанд; I_2 — умер в возрасте 2 мес от острой пневмонии; I_3 — умер в возрасте 4 мес от острой пневмонии; II_1 — гетерозиготный носитель мутации ΔF 508 гена муковисцидоза. Страдает хронической пневмонией, желчнокаменной болезнью; II_2 — гетерозиготный носитель мутации ΔF 508 гена муковисцидоза. Страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки; I, II, III — поколения семьи на рис. 4–6

ром, не состоящим в родстве ни с ним, ни с его предыдущим партнером, то вероятность того, что второй партнер также является гетерозиготным носителем гена муковисцидоза, представляет довольно малую величину, и риск рождения в такой семье больного ребенка будет составлять 1:200. Ситуация усложняется, если между партнерами имеется кровное родство.

В настоящее время актуальным становится вопрос медико-генетического консультирования вступающих в брак больных муковисцидозом. Большинство больных муковисцидозом мужчин бесплодны, у них наблюдается азооспермия без нарушения сексуальной потенции. Однако описаны несколько случаев отцовства больных муковисцидозом мужчин [50].

Несмотря на отсутствие видимых анатомических дефектов, репродуктивная функция женщин, стра-

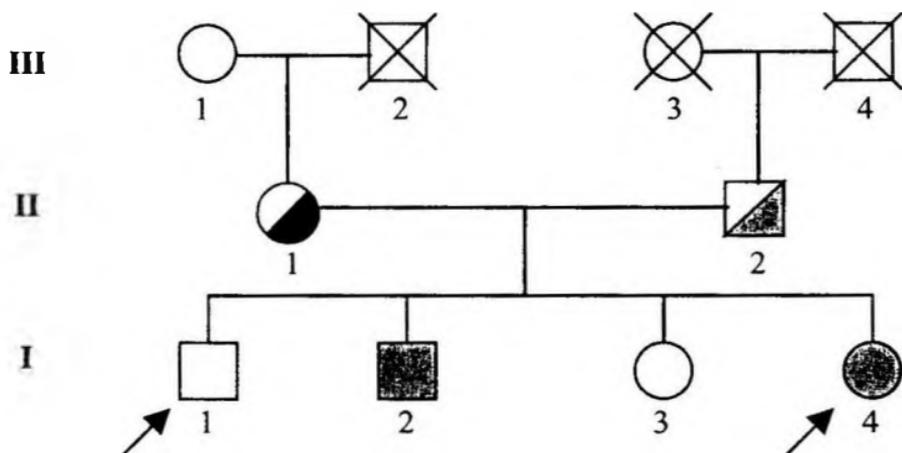


Рис. 5. Генеалогическое дерево семьи П.:

I_4 — пробанд; II_1 — мать — гетерозиготная носительница мутации ΔF 508 гена муковисцидоза, страдает желчнокаменной болезнью; II_2 — брат 21 года, болен муковисцидозом, смешанной формой; III_2 — умер в возрасте 59 лет от инфаркта миокарда; III_3 — умерла в возрасте 54 лет от рака молочной железы; III_4 — умер в возрасте 75 лет

дающих муковисцидозом, обычно нарушена. Наиболее частой причиной бесплодия является закупоривание канала шейки матки слизистой пробкой [23], которая образует своеобразный барьер для проникновения сперматозоона в полость матки. Аменорея, часто наблюдающаяся при муковисцидозе, может быть вторичной по отношению к прогрессированию легочно-сердечной недостаточности и плохому нутрицивному статусу.

Впервые беременность у женщины, страдающей муковисцидозом, была описана в 1960 г. [51]. При анализе 129 беременностей у 100 женщин, больных муковисцидозом, проведенном в 1980 г. в США и Канаде, не выявлено повышения частоты выкидышей или врожденных пороков развития. Доказано статически значимое повышение частоты преждевременных родов, задержки внутриутробного роста и развития плода, а также повышение показателя

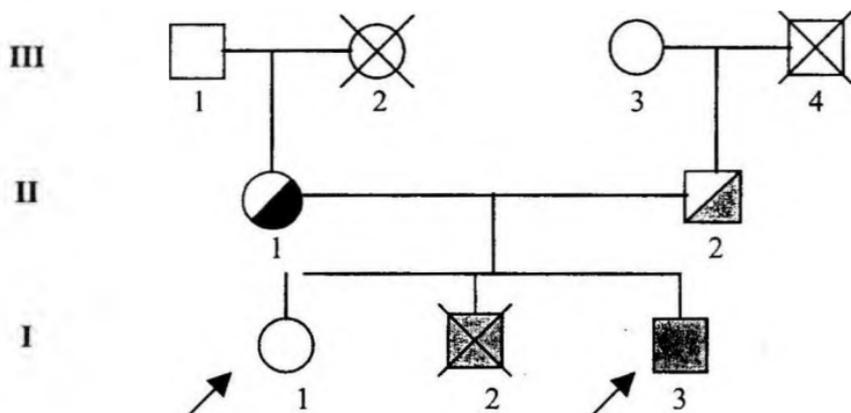


Рис. 6. Генеалогическое дерево семьи И.:

I_3 — пробанд; II_1 — мать — гетерозиготная носительница мутации $\Delta F 508$ гена муковисцидоза; I_2 — сибс — умер от смешанной формы муковисцидоза в возрасте 3 лет; III_2 — умерла в возрасте 63 лет, страдала сахарным диабетом II типа; III_4 — умер в возрасте 65 лет от нарушения мозгового кровообращения

перинатальной смертности в указанной группе больных [52].

В случае брака больного муковисцидозом со здоровым партнером, не состоящим с ним в кровном родстве и, наиболее вероятно, не являющегося носителем мутантного гена муковисцидоза, все дети в этом браке будут здоровыми гетерозиготными носителями гена муковисцидоза (рис. 8). Очень редко партнер может быть гетерозиготным носителем, тогда половина ожидаемого потомства окажется больной.

При вступлении в брак больной муковисцидозом и его партнер нуждаются в молекулярно-генетическом обследовании для возможной верификации варианта генной мутации и определения гетерозиготного носительства.

Для здоровых сибсов больных муковисцидозом вероятность быть гетерозиготными носителями мутаций гена муковисцидоза составляет $2/3$. Рассмотр-

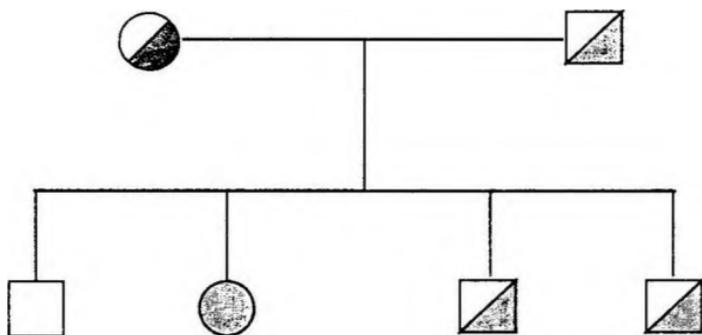


Рис. 7. Брак между гетерозиготными носителями гена муковисцидоза

рим пример вступления в брак мужчины, родные брат и сестра которого страдали муковисцидозом. Невеста не состоит с ним в родстве.

Основу популяционной генетики составляет закон Харди-Вейнберга. Согласно этому закону, в достаточно большой популяции, где скрещивания случайны, соотношение частот трех генотипов $AA:AB:BB$ будет следующим $p^2:2pq:q^2 = (p+q)^2 = 1$, где p — частота аллеля A , q — частота аллеля B . Согласно закону Харди-Вейнберга и исходя из частоты носительства гена муковисцидоза, вероятность того, что невеста гетерозигота, равна $2pq \approx 2q \approx 1/20$. Следовательно, вероятность того, что пробанд и его невеста оба гетерозиготы, составляет $2/3 \cdot 1/20 = 1/30$. Если они оба гетерозиготы, то риск родиться большим муковисцидозом для их первого ребенка будет $1/4 \cdot 1/30 = 1/120$. Таким образом, риск, связанный с браком такого типа, невелик.

В описанных выше случаях, были рассмотрены варианты браков между индивидуумами, не состоящими в родстве. Родственными браками являются браки между индивидуумами, имеющими, по крайней мере, одного общего предка. Несомненно, что под такое определение попадает огромное число

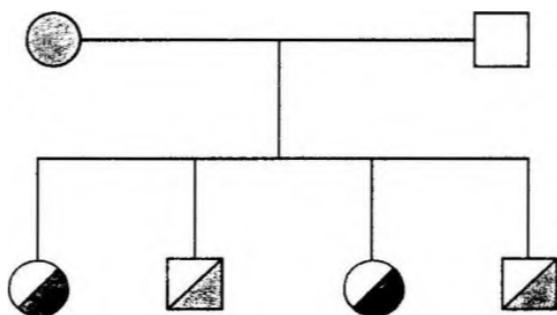


Рис. 8. Брак между больной муковисцидозом и здоровым мужчиной

браков. Родственными считают браки между супругами, которым известны общие предки в трех или четырех предшествующих поколениях. Вероятность того, что у потомка от данного брака в определенном локусе будут два идентичных гена, полученных от общего предка, определяется коэффициентом инбридинга F . Коэффициент инбридинга F является величиной относительной, т.е. считается средним коэффициентом инбридинга в популяции. В большинстве европеоидных популяций средний коэффициент инбридинга F настолько мал, что его принимают за нуль (иначе говоря, все браки являются случайными). И он не может повлиять на расчеты коэффициента инбридинга F для отдельных семей. Расчет коэффициента инбридинга F является трудоемким процессом. В табл.4 приведен коэффициент инбридинга F для наиболее распространенных типов родственных браков.

В случае, когда sibс больного муковисцидозом вступает в брак с родственником, риск для потомства значительно выше, чем когда sibс больного вступает в брак с партнером, не состоящим с ним в родстве. В общем случае, выражая его через коэффициент инбридинга F , он будет равен $2/3 F$.

Таблица 4

Коэффициент инбридинга для наиболее распространенных типов родственных браков

Характер брака	Коэффициент инбридинга F
Между сибсами	1/4
Между полусибсами	1/8
Между дядей (тетей) и племянницей (племянником)	1/8
Между двойными двоюродными сибсами	1/8
Между двоюродными сибсами	1/16
Между двоюродными дядей и племянницей	1/32
Между троюродными сибсами	1/64

Рассчитав риск рождения больного ребенка в семье, консультант предлагает провести пренатальную диагностику, являющуюся следующим этапом медико-генетического консультирования.

Глава 2

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика в настоящее время является неотъемлемой составной частью медико-генетического консультирования. Несмотря на несомненную экономическую эффективность, пренатальная диагностика должна осуществляться строго исходя из желания семьи, которая проходит медико-генетическое консультирование. Вопрос необходимости проведения пренатальной диагностики и все организационные вопросы целесообразно решать до наступления беременности. Одним из важных моментов является отношение семьи к возможному прерыванию беременности, если возникнет такая необходимость после проведения процедуры пренатальной диагностики.

В ходе пренатальной диагностики отношения между семьей и консультантом-генетиком должны быть настолько доверительными, чтобы, получив негативный ответ, члены семьи не утратили надежду в рождение здорового ребенка.

Еще с начала 80-х годов появилась возможность диагностировать муковисцидоз внутриутробно. Первый тип пренатальных тестов был биохимическим и основывался на достоверном снижении активности ферментов гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), аминопептидазы (АМП), а также кишечной формы щелочной фосфатазы (кЩФ) в амниотической жидкости плодов с муковисцидозом [53]. Причиной такого снижения является нарушение транспорта кишечного содержимого плода в амниотическую жидкость в связи с его повышенной вязкостью. Дальнейшие исследования показали, что диагностически наиболее значимое снижение активности ГГТП, АМП и кЩФ отмечается на 17–19-й неделях беременности. Этот срок беременности является оптимальным также для проведения амниоцентеза, так как достаточны размеры матки и количество околоплодных вод, имеется оптимальное соотношение между количеством и жизнеспособностью клеток в околоплодных водах, а также есть время (2-4 нед) для проведения исследований и решения вопроса о прерывании беременности.

Амниоцентез может проводиться трансабдоминально под контролем ультрасонографии или трансвагинально с помощью шприца и иголки с мандреном. Трансабдоминальный способ является более предпочтительным в связи с риском спонтанного аборта и инфекционных осложнений при выполнении данной манипуляции трансвагинально. Для исследования в стерильную пробирку берут вторую порцию околоплодных вод (15–20 мл). Первая порция, объемом несколько миллилитров, содержащая

клетки передней брюшной стенки и стенки матки, непригодна для исследования.

При проведении амниоцентеза могут возникнуть следующие осложнения:

- Спонтанный аборт непосредственно после амниоцентеза (с усовершенствованием техники операции с использованием ультразвукографического контроля количество спонтанных абортов составляет 1:200 – 1:350) [54].
- Вытекание амниотической жидкости, приводящее к олигогидроамниону.
- Пункционное повреждение плода (редко).
- Инфекция (при нарушении правил асептики).

Техника выполнения биохимического теста подробно изложена в соответствующих методических рекомендациях [55,56]. Анализ проводят путем измерения оптической плотности свежеполученного образца амниотической жидкости, инкубированного с соответствующим субстратом на приборе мультискан.

В результате внедрения методов молекулярной генетики при муковисцидозе, как и при многих других моногенных наследственных болезнях, проводят **молекулярную пренатальную диагностику** в двух основных вариантах:

- прямую – основанную на идентификации мутации;
- непрямую – основанную на анализе полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализе).

В основе молекулярных методов диагностики наследственных болезней лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР; рис.9.).

ПЦР позволяет в течение 2 – 3 ч получить несколько миллионов копий заданной последовательности ДНК.

При прямом методе молекулярной диагностики осуществляется детекция мутаций гена муковис-

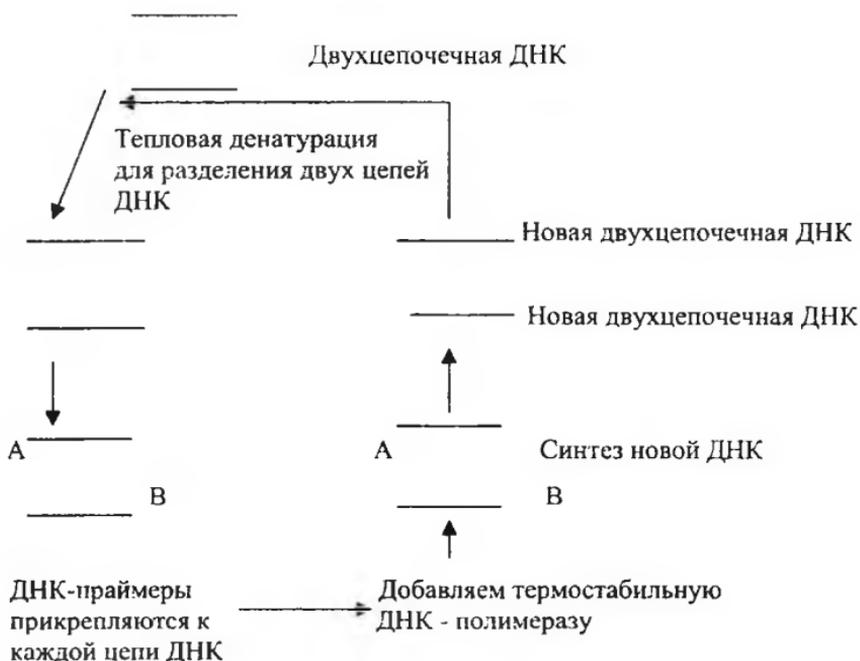


Рис. 9. Принципиальная схема ПЦР

цидоза. Для каждой из известных мутаций, в особенности для всех мажорных мутаций гена муковисцидоза, разработаны специальные методы детекции. Детекция мутантного сайта проводится после получения при помощи ПЦР достаточного количества копий заданной последовательности ДНК. Главное преимущество прямого подхода в диагностике муковисцидоза — это возможность судить о наличии или отсутствии соответствующей мутации по анализу ДНК одного индивидуума. Такой подход особенно важен для семей высокого риска, где уже погиб больной ребенок.

Непрямой метод молекулярной диагностики, или анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ), основан на оценке участков ДНК, расположенных в непосредственной близости или внутри гена муко-

Таблица 5.

Основные осложнения трансцервикального и трансабдоминального доступов при проведении биопсии хориона [54]

Трансцервикальный доступ	Трансабдоминальный доступ
Вагиниты	Удаленное от передней брюшной стенки место взятия образца
Вагинизм	Невозможность обхода кишок или миом
Недоступность канала шейки матки	Предшествующие операции на брюшной полости
Угол между направлением шейки и матки – 130°	Аномальная активность матки
Срок гестации более 12 нед	Вагинальное кровотечение
Вагинальное кровотечение	

висцидоза. Для проведения такого анализа необходимо обследовать родителей и больного ребенка, так как только таким способом можно определить с каким маркерным молекулярным аллелем каждого из родителей сцеплен мутантный ген. Необходимость обследования больного ребенка является существенным недостатком данного метода. Основное преимущество непрямого метода — возможность пренатальной диагностики в семьях высокого риска, где не удастся определить конкретные мутации.

ДНК-базированные (молекулярные) методы пренатальной диагностики муковисцидоза проводят путем анализа клеток амниотической жидкости или биоптата хориона.

Биопсию хориона производят под ультразвуковым контролем трансабдоминально или трансцер-

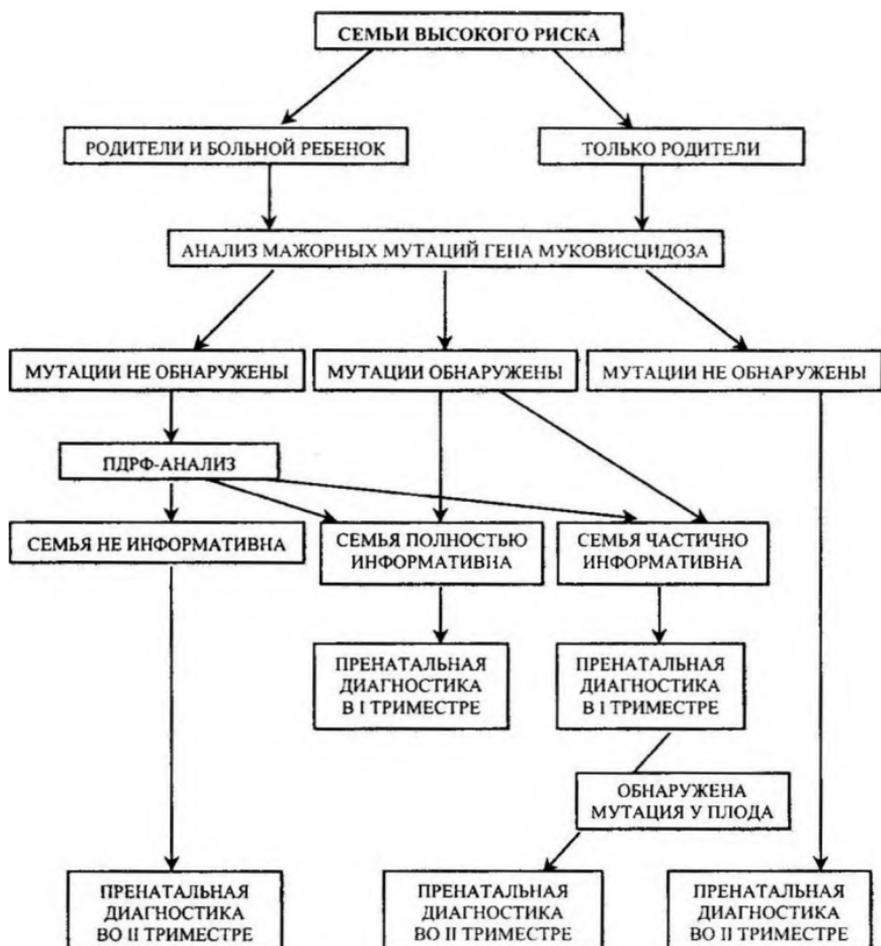


Рис. 10. Схема пренатальной диагностики муковисцидоза в семьях высокого риска

викально. Цервикальный путь является оптимальным для проведения исследования в I триместре (на 10–12-й неделе) беременности.

Постановка диагноза в ранние сроки беременности с последующим прерыванием ее сопряжена с меньшим стрессом для женщины и ее семьи и более редкими осложнениями. Проведение манипуляции не требует предоперационной подготовки и послеоперационного наблюдения. Для забора материала

плаценты используют специальный катетер и шприц для биопсии. Материал берут трансвагинально или трансабдоминально. Под контролем ультразвукографии производят аспирацию материала через катетер в шприц. Ультразвуковой контроль позволяет снизить вероятность осложнений. При взятии материала происходит фетоматеринская трансфузия, поэтому резус-отрицательным женщинам целесообразно ввести анти-D-иммуноглобулин. Как при трансабдоминальном, так и при трансцервикальном доступе взятия материала существуют противопоказания, основные из которых приведены в табл. 5.

В последнее время практическое распространение получил метод нехирургического лаважа яйцеклеток человека, оплодотворение, развитие зиготы до бластоцисты в лабораторных условиях (в пробирке — *in vitro*). Затем зародышевый пузырек имплантируется в матку. Этот метод способствовал появлению нового направления в генетике — **предимплантационной диагностики**. Микрохирургически от зародыша отделяют 1–2 клетки на стадии 8–16 клеток. С использованием ПЦР и методов молекулярной диагностики можно диагностировать муковисцидоз до имплантации зародыша в полость матки.

Пренатальная диагностика муковисцидоза проводится в семьях высокого риска по схеме, представленной на рис. 10 [55].

Основные клинические проявления, особенности диагностики муковисцидоза у новорожденных и перспективы неонатального скрининга

Наиболее характерными клиническими проявлениями муковисцидоза у новорожденных являются мекониальный илеус, пролонгированная ретенционная желтуха, кашель и симптомы панкреатической недостаточности.

Мекониальный илеус — наиболее раннее клиническое проявление муковисцидоза, которое встречается у 4–15 % больных [57]. В ряде случаев это состояние может быть диагностировано пренатально *in utero* при ультразвуковом исследовании уже на 17–18-й неделе беременности [58], но обычно — это неонатальная непроходимость кишок.

Патофизиология. Причиной мекониального илеуса является экзокринная панкреатическая недостаточность, а также повышение активности ингибитора трипсина в меконии. Слизистые железы кишок вырабатывают густой секрет, который не способен полноценно обволакивать их стенку, в результате чего на нее налипают вязкий замазкообразный меконий, образуя своеобразную пробку вблизи илеоцекальной заслонки.

Клиническая картина, характерная для мекониального илеуса, обнаруживается уже в первые 24–48 ч жизни новорожденного.

Состояние новорожденного прогрессивно ухудшается, отмечаются вздутие живота, рвота с примесью желчи и мекония, нарастает интоксикация.

При пальпации живота определяют тестообразные массы и шнуровидные уплотнения по ходу кишок. Если непроходимость кишок своевременно не диагностируется, возникает перфорация стенки кишки с последующим развитием перитонита.

В результате рентгенографического исследования органов брюшной полости выявляют раздувание петель тонких кишок выше места обструкции и «исчерченность», которая возникает благодаря смешиванию дегидратированного мекония и воздуха в верхних квадрантах брюшной полости, чаще справа. Уровни жидкости на рентгенограммах органов брюшной полости обычно отсутствуют. При наличии антенатальной перфорации кишок при рентгенологическом исследовании обнаруживают пятна перитонеальной кальцификации. Лабораторное подтверждение муковисцидоза у новорожденных с мекониальным илеусом затруднено ввиду неинформативности потового теста в первые несколько недель жизни.

Больных с неосложненным мекониальным илеусом лечат консервативно, используя клизмы с панкреатическими ферментами, ацетилцистеином. В осложненных случаях оперативное лечение включает резекцию расширенного участка кишки, выведения подвздошной кишки в виде двустволки и введения в дистальный конец ферментов поджелудочной железы. Существует методика создания анастомоза конец в бок с выведением на кожу дистального отрезка кишки. После восстановления проходимости кишок производят реконструктивную операцию.

В течение 15 лет мы наблюдаем 11 детей с мекониальным илеусом. Основанием для диагностики были типичная клиническая картина заболевания, данные рентгенологического обследования и оп-

ределение у некоторых детей хлоридов потовой жидкости.

У 2 детей мекониальный илеус удалось размыть 10% раствором N-ацитилцистеина. У 5 больных консервативная терапия была безуспешной и закончилась мекониальным перитонитом с летальным исходом. У 4 больных диагноз муковисцидоза при жизни поставлен не был и доказан был на аутопсии.

Мекониальный илеус очень редко встречается у новорожденных, не больных муковисцидозом, но почти во всех случаях он ассоциируется с патологией поджелудочной железы — стеноз выводного протока, парциальная панкреатическая аплазия.

Затяжная ретенционная желтуха в период новорожденности является основанием для предположения диагноза муковисцидоз. Патофизиологически затяжная желтуха в период новорожденности не связана с поражением паренхимы печени, а является следствием временной закупорки внутри- и внепеченочных желчных протоков вязкой желчью. Клинически такая желтуха чаще всего имеет тенденцию к спонтанному обратному развитию.

Своеобразный мучительный сухой кашель в период новорожденности является одним из наиболее частых ранних симптомов муковисцидоза.

По различным литературным данным приблизительно от 75 до 85% больных муковисцидозом имеют клинические признаки **экзокринной панкреатической недостаточности** сразу после рождения. Однако подтверждение диагноза муковисцидоза в неонатальный период с помощью исследования электролитов в потовой жидкости, как уже указывалось выше, невозможно. Этот метод исследования является неинформативным до достижения ребенком 4-месячного возраста и массы тела 3 кг.

Скрининг новорожденных

Клиническая вариабельность муковисцидоза, создающая трудности в его диагностике, а также необходимость ранней диагностики заболевания свидетельствуют о поиске путей скрининга новорожденных.

Для проведения скринирующих исследований предлагались определение уровня альбумина в меконии, иммунореактивного трипсина в пятне крови новорожденного, а также другие тесты. Нормальный уровень альбумина в меконии — менее 3 мг/г. У новорожденных, больных муковисцидозом, обычно этот показатель приближается к 80 мг/г. Иммунореактивный трипсин, измеренный в сухом пятне крови, в 2—5 раз выше у новорожденных, больных муковисцидозом, чем у здоровых детей. Однако оба эти теста изолированно имеют низкую чувствительность и высокий процент «фальш-негативных» и «фальш-позитивных» результатов. Сравнительная характеристика основных скринирующих тестов приведена в табл. 6.

Таблица 6

Скринирующие тесты для диагностики муковисцидоза [1]

Метод	«Фальш-позитивные» результаты, %	«Фальш-негативные» результаты, %
Исследование альбумина в меконии	>0,5	25–40
Определение иммунореактивного трипсина крови	0,2–0,6	0–20
Дополнительное обследование при помощи молекулярно-генетических методов	Минимальные	Минимальные

Сочетание метода определения иммунореактивного трипсина в крови новорожденных с детекцией мажорных мутаций значительно повышает точность данного исследования. Однако вопрос экономической целесообразности внедрения скринирующих программ в Украине окончательно не решен.

Клиника муковисцидоза

Глава 1

Поражение бронхо-легочной системы при муковисцидозе

В патоморфологии муковисцидоза особое место занимает поражение бронхо-легочной системы, которое является причиной смерти 90% больных.

После открытия гена муковисцидоза, его белкового продукта (трансмембранного белка муковисцидоза) стало возможным понимание первичного эффекта мутаций гена муковисцидоза, их влияние на клеточную физиологию респираторного тракта.

Клеточная физиология респираторного тракта. Поверхность эпителиальных клеток, обращенная в просвет бронхиального дерева, покрыта синхронно движущимися ресничками, осуществляющими мукоциллиарный клиренс. Для эффективного функционирования реснички должны «плавать» в особой жидкой среде. Источник этой жидкости (место продуцирования, а также его механизм) ясен не до конца. Гипотетически она продуцируется на периферии бронхо-легочного дерева и продвигается краниально движением ресничек. В связи с тем, что альвеолярная поверхность гораздо больше поверхности воздухопроводящих путей, часть жидкости, синтезированной альвеолоцитами, реабсорбируется.

Na^+ абсорбируется через натриевый канал в апикальной мембране и выталкивается через базолатеральную поверхность эпителиальной клетки $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -зависимой АТФ-азой. Затем Na^+ частично возвращается в клетку по градиенту концентрации. Этот ионный транспорт сопровождается осмотическим движением воды, приводящим к уменьшению количества перипиллярной жидкости. В ответ на это существуют механизмы, ведущие к регидратации апикальной поверхности эпителиальных клеток. Обеспечивая низкую внутриклеточную концентрацию Na^+ , $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -зависимая АТФ-аза способствует движению Na^+ внутрь клетки через расположенный на базолатеральной поверхности клетки $\text{Na}^+/\text{Cl}^-/\text{K}^+$ канал. Заходящий в этом случае внутрь клетки Cl^- создает градиент концентрации на апикальной мембране для движения через расположенный там хлорный канал (трансмембранный белок муковисцидоза).

Вода, следуя за Cl^- , регидратирует секрет на поверхности клетки, обращенной в просвет воздухоносных путей. Строение хлорного канала подробно изложено в разделе I «Молекулярно - генетические основы заболевания».

У больных муковисцидозом аномальный генный продукт (нефункционирующий хлорный канал) не позволяет выйти из клетки Cl^- , что вызывает дегидратацию бронхиального секрета. Дегидратированный секрет имеет нарушенные реологические свойства, что приводит к изменению мукоциллиарного клиренса и развитию хронической эндобронхиальной инфекции (рис.11).

Сразу после рождения легкие ребенка стерильны и имеют нормальную микроскопическую структуру. Патоморфологическая и микробиологическая ха-



Рис. 11. Патогенез поражения бронхо-легочной системы при муковисцидозе

рактеристика бронхо-легочного процесса представлена в I разделе.

Клинические данные. По данным Hodson Geddes [1], приблизительно у 1/3 больных муковисцидоз манифестирует на первом году жизни легочными инфекциями. По данным нашей клиники, за 10-летний период наблюдения начало заболевания с поражения дыхательной системы отмечалось у 57 % больных.

Наиболее частыми симптомами у детей раннего возраста были своеобразный кашель и затрудненное дыхание. Кашель обычно сухой мучительный, с трудноотделяемой мокротой, часто может носить пароксизмальный характер и сопровождаться рвотой, что может послужить причиной ошибочного диагностирования коклюша.

У детей старшего возраста и взрослых кашель наиболее выражен утром, после физической нагрузки

и массажа. У большинства больных манифестации заболевания, а также обострению процесса предшествуют ОРВИ. Частота ОРВИ у больных муковисцидозом значительно выше, чем у других детей.

В редких случаях в течение длительного времени муковисцидоз протекает бессимптомно, манифестирует между 3 и 6 годами жизни.

Следующим важным симптомом, появляющимся в раннем возрасте, является одышка. На первых этапах она возникает только при физической нагрузке, на фоне ОРВИ или при обострении бронхо-легочного процесса. В зависимости от степени активности, тяжести течения муковисцидоза одышка на последующих этапах становится более выраженной, практически постоянной, наблюдаемой и в покое.

Тяжелое течение бронхо-легочного процесса определяет деформации грудной клетки, которые возникают у больных в раннем возрасте (рис.12).

У больных муковисцидозом своеобразной является температурная реакция. Наряду с лихорадкой, сопровождающей ОРВИ и бронхо-легочные обострения, мы наблюдали температурные «пики» в дневное время вне обострений заболевания. Обычно они сопровождались выраженным ознобом, слабостью, головной болью и купировались самостоятельно через 2–3 ч. В дальнейшем, при прогрессировании муковисцидоза, количество температурных «пиков» увеличивается. Мы согласны с мнением ряда авторов, что инфекционный процесс при муковисцидозе не ограничивается бронхо-легочной системы, а по сути является «пульмональным сепсисом»[1].

Основной особенностью аускультативной картины является большое разнообразие симптомов. Чаще всего (у 70 % детей в наших наблюдениях) выслушивается жесткое дыхание над обоими легкими, над зонами пневмосклероза и ателектазов — ослабленное. При наличии массивной легочной ин-

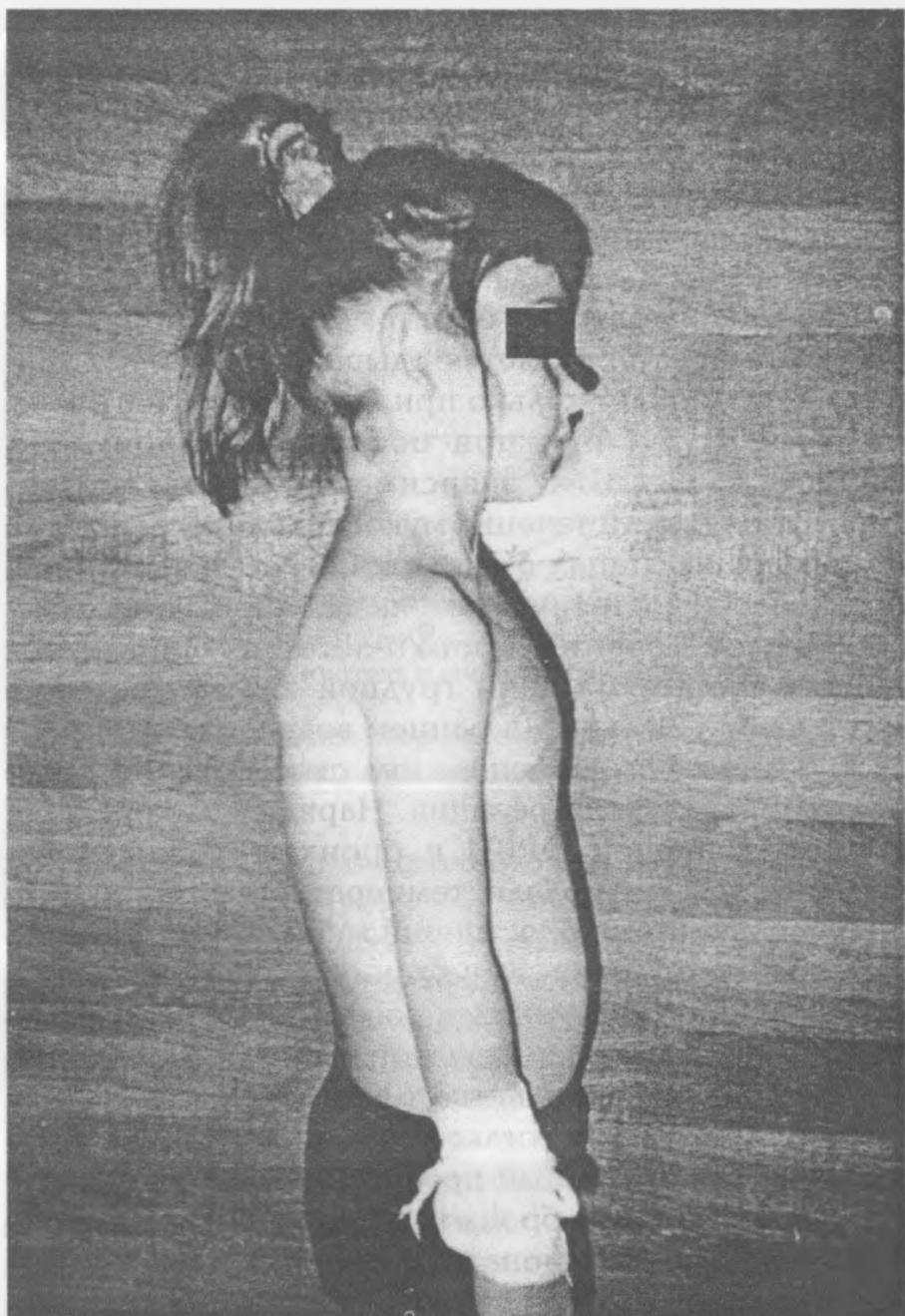


Рис. 12. Деформация грудной клетки

фильтрации выявляют бронхиальное дыхание. У части детей с тяжелым течением муковисцидоза с выраженными многочисленными бронхоэктазами может выслушиваться амфорическое дыхание. Типичным для муковисцидоза является наличие постоянных или часто выслушиваемых влажных хрипов, имеющих диффузный характер. При обострении заболевания — хрипы мелкопузырчатые, при наличии пневмонии — крепитация. Появление сухих хрипов может свидетельствовать о бронхообструктивном синдроме, который мы наблюдали у 23 % больных.

При оценке степени тяжести поражения бронхо-легочной системы очень важным является обнаружение признаков острой и хронической гипоксии — цианоза, деформации концевых фаланг пальцев — проявление **остеоартропатии**.

При муковисцидозе описаны три основных типа артропатий:

1. Гипертрофическая пульмональная остеоартропатия.
2. Эпизодические артриты.
3. Сопутствующие артропатии, не связанные с муковисцидозом.

Гипертрофическая пульмональная остеоартропатия (ГПО) — синдром, включающий следующие симптомы:

- деформацию концевых фаланг пальцев в виде «баранных палочек» (рис.13);
- хроническую, обычно симметричную боль в костях или суставах;
- периоститы в дистальной части длинных трубчатых костей.

Классический синдром ГПО может наблюдаться не только при муковисцидозе, но и при других состояниях, сопровождающихся хронической гипоксией. Развернутая клиническая картина ГПО обычно

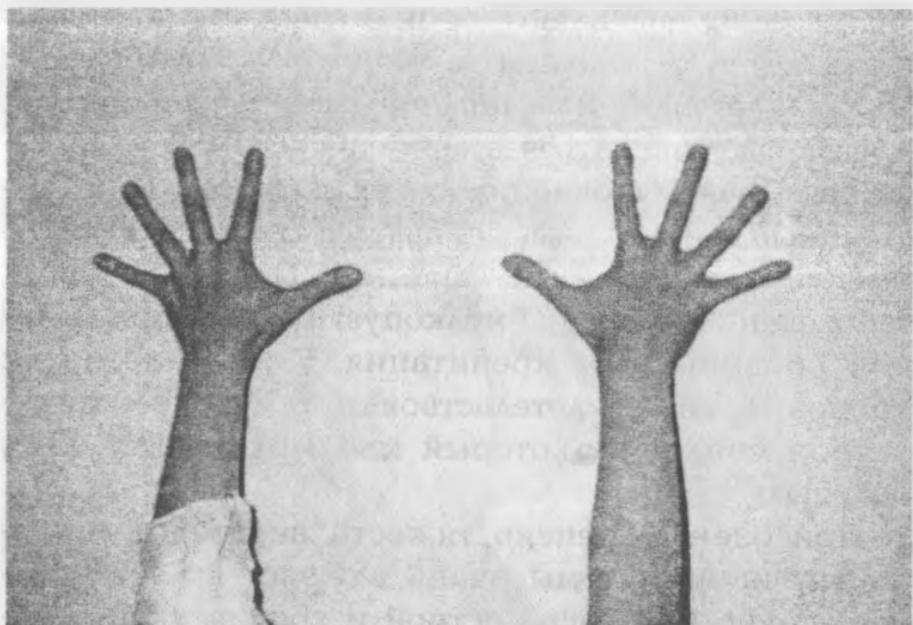


Рис. 13. Деформация кольцевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек»

выявляется у детей старшего возраста и взрослых больных муковисцидозом. Исключение составляют деформации концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек», которые могут развиваться у детей младшего возраста с тяжелым, прогрессирующим течением бронхо-легочного процесса. Среди больных муковисцидозом с ГПО обычно преобладают мужчины (2:1)

Рентгенологические изменения костей при ГПО проходят три стадии:

1. Единичные периостальные наложения, прилегающие к корковому веществу длинных трубчатых костей.

2. Множественные периостальные наложения.

3. Периостальные наложения, проникающие внутрь коркового вещества костей.

Патогенез **эпизодических артритов** при муковисцидозе, как и ГПО, до конца не ясен.

По данным *Hodson, Geddes*, эпизодические артриты встречаются у 8,5 % больных муковисцидозом. Возникают они, как правило, остро, в течение 12–24 ч повышается температура тела, появляются боль и отечность в суставе.

Часто эпизодические артриты ассоциируются с поражением кожи в виде узловой эритемы и других форм узелковых поражений кожи, обычно локализующихся в дистальных отделах конечностей. При рентгенологическом исследовании изменения в костях не выявляются.

Рентгенологическое исследование при муковисцидозе остается основным методом для оценки прогрессирования поражения легких.

Сразу после рождения больных детей патологические изменения на рентгенограммах легких отсутствуют. Впоследствии ведущими являются нарушения в интерстициальной ткани, расположенной перибронхиально, которые проявляются усилением легочного рисунка, появлением линейных или круглых теней, сетчатости, ячеистости, чередованием очаговых изменений и просветлений, представляющих собой заполненные или опорожнившиеся парабронхиальные абсцессы (рис.14), сегментарные или долевые ателектазы (рис.15), пневмонические инфильтраты, расширение и смазанность рисунка корней легких (рис.16). Иногда рентгенологическая симптоматика может несколько отставать от клинической картины. Степень рентгенологически определяемых изменений в легких варьирует от незначительной до резко выраженной.

Одним из ранних рентгенологических симптомов является эмфизема легких, проявляющаяся в виде повышения прозрачности легочной ткани, искривления грудины с зиянием ретростерального пространства, уплощения куполов диафрагмы, расширения межреберных промежутков.

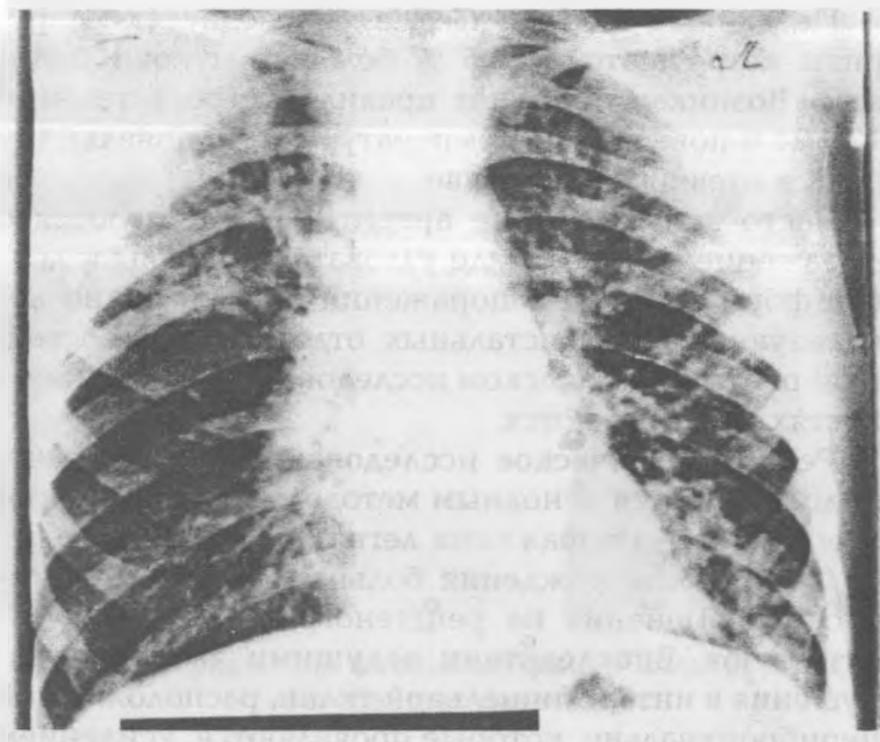


Рис. 14. Рентгенологические изменения в легких при муковисцидозе: долевые ателектазы

Для муковисцидоза характерна определенная картина тени сердца: сердце «висит» на сосудах, кажется капельным. У некоторых детей фиброз в прикорневых зонах легких выражен настолько, что тень сердца четко не определяется: сердце как бы «замуровано» в фиброзно измененные ткани легкого (рис.17).

Анализ рентгенограмм больных, которые находились под нашим наблюдением, представлен в табл. 7.

Для анализа рентгенологических изменений в органах грудной полости при муковисцидозе предложен ряд таблиц, что позволяет объективно оценить тяжесть поражения легких, а также определить прогноз течения заболевания.

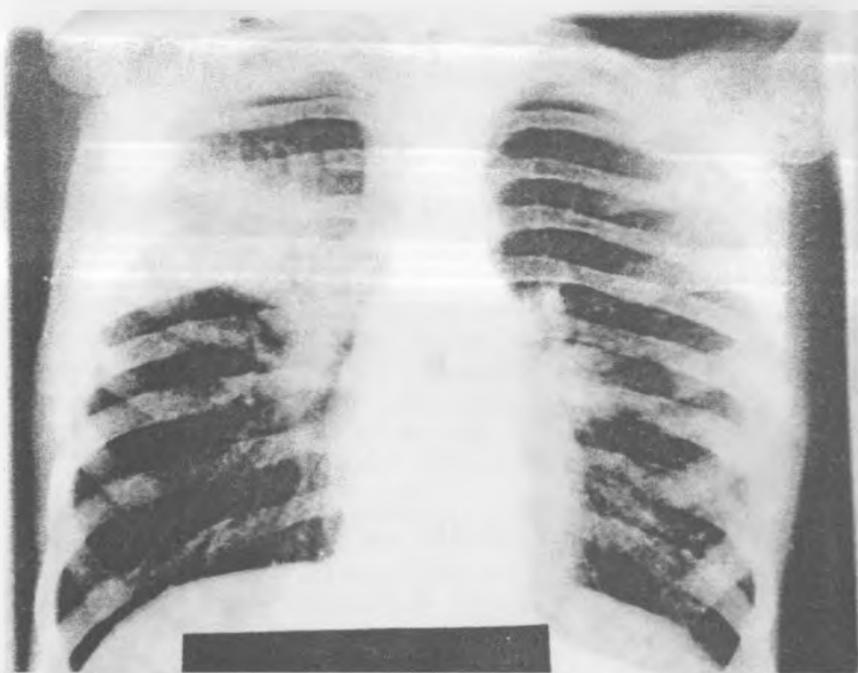


Рис. 15. Рентгенологические изменения в легких при муковисцидозе: усиление легочного рисунка, линейные или круглые тени, сетчатость, ячеистость, чередование очаговых изменений и просветлений

По нашим данным, наиболее удобной является таблица Брасфилда (табл. 8) [59].

Для анализа тяжести течения муковисцидоза, индивидуального прогноза заболевания Н.И.Капранов и Е.В.Рачинский (1995) предлагают использовать шкалу Брасфилда в комплекте со шкалой Швахмана (табл. 9) [60], что значительно облегчает интегральную оценку тяжести заболевания, а также позволяет охарактеризовать динамику и эффективность лечения.

Для более тонкой идентификации изменений нижних дыхательных путей и паренхимы легких большое значение имеет компьютерная томография. Недостатками данного метода являются:

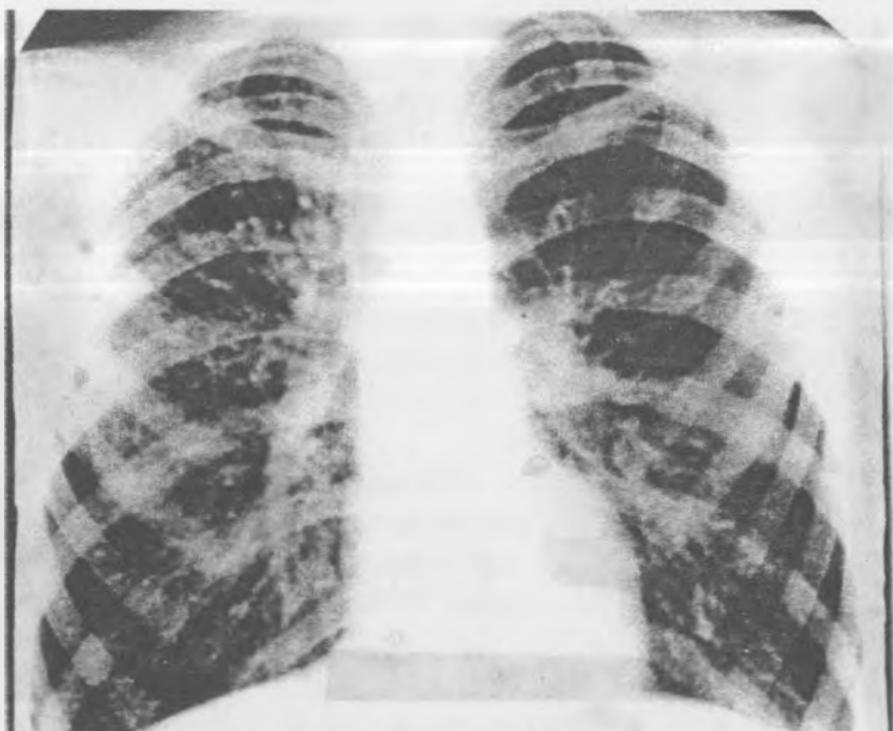


Рис. 16. Рентгенологические изменения в легких при муковисцидозе: инфильтраты, расширение и смазанность корней

- необходимость введения седативных препаратов детям раннего возраста;
- высокая радиационная нагрузка;
- высокая стоимость исследования.

При бронхоскопическом исследовании выявляют значительные изменения бронхиального дерева с поражением бронхов всех или большинства сегментов по типу бронхита и бронхоэктазов.

В нашей клинике мы проводим бронхоскопию детям с муковисцидозом на протяжении более чем 20 лет, как правило, повторно в динамике наблюдения. Эндобронхиальные изменения обнаруживаются в виде катарального (18 %), катарально-гнойного (42 %) и гнойного (40 %) эндобронхита. При

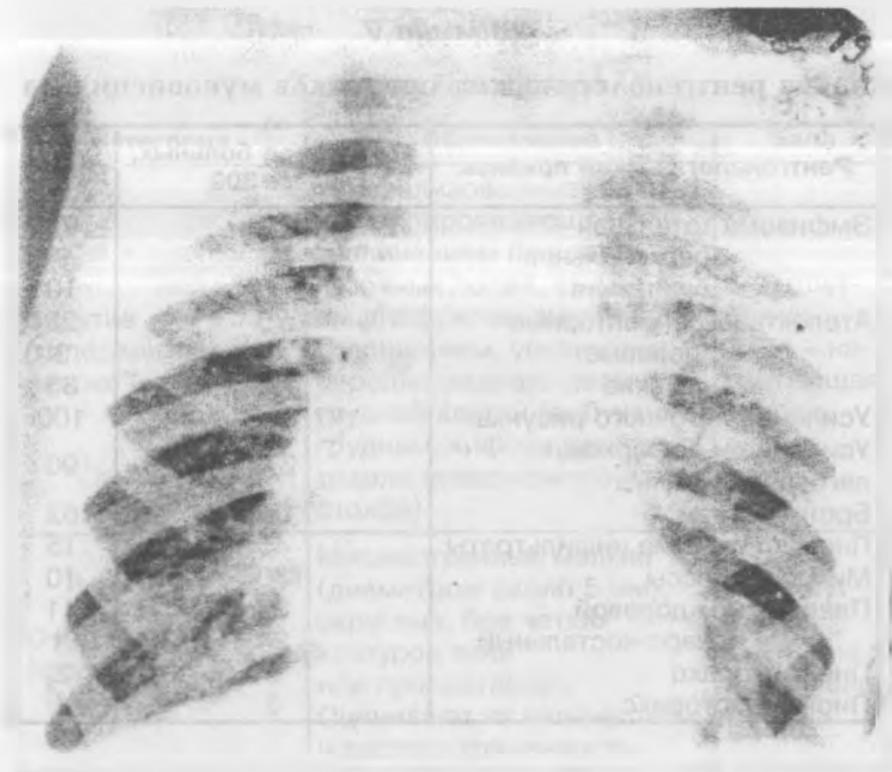


Рис. 17. Рентгенологические изменения в легких при муковисцидозе: нечеткость границ сердечной тени

исследовании были выявлены повышенная вязкость мокроты, обтурация секретом сегментарных и долевых бронхов, а также наслоение мокроты в виде островков и полосок на стенках главных бронхов и трахеи в виде нитей или широких мембран.

Характерно наличие гнойных пробок, локализующихся в области трахеобронхиальных узлов, скатов бифуркации трахеи и на внутренней стенке главных бронхов, и имеющих вид плотных, выступающих над уровнем слизистой оболочки округлых гнойных образований. Кроме того, было отмечено, особенно у детей раннего возраста, концентрическое сужение просвета трахеи и крупных бронхов в результате набухания слизистой оболочки.

Таблица 7

Анализ рентгенологических признаков муковисцидоза

Рентгенологический признак	Количество больных, всего 300	%
Эмфизема тотальная	276	92
региональная	27	9
буллезная	30	10
Ателектазы сегментарные	75	25
долевые	9	3
мелкие	105	35
Усиление легочного рисунка	300	100
Усиление и деформация легочного рисунка	270	90
Бронхоэктазы	186	62
Пневмонические инфильтраты	45	15
Микроабсцессы	30	10
Плеврит междолевой	33	11
плевро-костальный	24	8
Пневмоторакс	6	2
Пиопневмоторакс	3	1

Для изучения функции легких используют следующие методы: спирографию, капно - и бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких, газов крови, кислотно-основного состояния и др.

Бронхиальная обструкция при муковисцидозе носит генерализованный характер и связана как с наличием патологически вязкого секрета в просвете бронхов, так и с бронхоэктазами. Перибронхиальное воспаление, повторные воспалительные процессы приводят к склеротическим изменениям в бронхолегочной системе, вплоть до развития пневмофиброза, что обуславливает **рестриктивные** нарушения, которые обнаруживают при исследовании **функции внешнего дыхания (ФВД)**.

Выраженность функциональных изменений прямо связана с тяжестью течения муковисцидоза. По мере течения заболевания происходит увеличение ги-

Таблица 8

Таблица Брасфилда

Категория	Обозначение	Балл
Вздутие (гипервентиляция) легких	Генерализованное вздутие легких, проявляющееся увеличением площади легочных полей, смещением диафрагмы вниз и ее уплощением; увеличением передне-заднего размера грудной клетки (выбухание грудины, кифоз грудного отдела позвоночного столба)	0 – отсутствие; 1 – 4 – нарастающая тяжесть
Очаговые поражения	Множественные мелкие (диаметром около 5 мм), округлые, без четких контуров тени или просветления. Оценивают их количество и распространенность	0 – отсутствие; 1 – 4 – нарастающая тяжесть
Линейные тени	Линейные тени уплотненных стенок бронхов, обусловленные их воспалительной инфильтрацией	0 – отсутствие; 1 – 4 – нарастающая тяжесть
«Большие» поражения	Сегментарные и долевые ателектазы или инфильтраты, включая острую пневмонию	0 – отсутствие; 1 – 4 – нарастающая тяжесть
Значительные изменения	Последствия изменений	0 – отсутствие; 1 – 4 – нарастающая тяжесть; 5 – осложнения (пневмоторакс и др.)

Таблица 9

Оценка тяжести течения муковисцидоза в баллах (Швахман,1977)

Оценка состояния	Балл	Общее состояние	Клинические данные	Состояние питания	Рентгенологические изменения
Хорошее (86–100 баллов)	25	Нормальные работоспособность и посещение школы	Кашель по утрам, отсутствие дыхательной недостаточности, нормальная частота пульса	Масса тела и рост на уровне 25 центиля	Нет рентгенологических изменений
Удовлетворительное (71–85 баллов)	20	Утомляемость к вечеру, нормальное посещение школы	Кашель по утрам, отсутствие признаков дыхательной недостаточности, в легких физикальных изменений нет	Масса тела и рост между 15–25 центилями	Минимальные изменения, эмфизема
Средней тяжести (56–70 баллов)	15	Быстрая утомляемость, значительное снижение работоспособности с тенденцией к добровольным паузам в течение дня. Ограниченная возможность посещения школы	Незначительные проявления дыхательной недостаточности, сухость кожи, умеренная тахикардия, деформация фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», незначительная деформация грудной клетки, непостоянные хрипы в легких, незначительное увеличение печени	Масса тела и рост на уровне 3 центиля	Эмфизема, усиление легочного рисунка, сегментарные ателектазы

Тяжелое (41–55 баллов)	10	Значительная слабость, короткие периоды активности с длительными паузами отдыха. Обучение только на дому	Общий цианоз с выраженным акроцианозом, сероватый оттенок кожи, сухость, иногда расчесы, значительная тахикардия и одышка. Выраженная килевидная деформация грудной клетки, деформация фаланг по типу «барабанных палочек», постоянные хрипы с обеих сторон грудной клетки. Умеренная гепатоспленомегалия	Масса тела и рост ниже 3 центиля	Тяжелая эмфизема, ателектазы, пневмонические очаги, бронхоэктазы
Очень тяжелое (менее 40 баллов)	5	Постельный или сидячий режим	Серовато-землистый цвет кожи, расчесы, выраженная тахикардия и одышка. Грубая деформация грудины по типу «куриной», деформация фаланг пальцев по типу «барабанные палочки». Большое количество влажных хрипов, легочное сердце. Значительная гепатоспленомегалия. Ежедневные температурные «пики» вне периода обострения	Глубокие нарушения питания	Значительные рентгенологические изменения, долевые ателектазы, бронхоэктазы

первентиляции легких. Это проявляется резким увеличением **остаточного объема легких (ООЛ)**. Так как одновременно значительно снижается **жизненная емкость легких (ЖЕЛ)**, то отношения ЖЕЛ и ООЛ в структуре **общей емкости легких (ОЕЛ)** изменяются на противоположные.

В норме ООЛ/ОЕЛ составляет 26—27 %, на долю ЖЕЛ приходится 73—75 %. При муковисцидозе ООЛ/ОЕЛ часто достигает 60—70 %.

Большинство методов исследования ФВД требуют активного участия пациента, поэтому могут полноценно выполняться у детей старше 6 лет. Такие легочные объемы, как ОЕЛ и ООЛ могут измеряться либо с помощью разведения инертного газа (гелия) в закрытой системе, метода вымывания азота либо метода бодиплетизмографии. Наибольшее распространение получил метод разведения инертного газа (гелия), который осуществляется с помощью газоанализатора ПООЛ. Пациент подключается после спокойного выдоха к спирографу, под колоколом которого находится воздушно-гелевая смесь, содержащая 4—5% гелия. В это время газ, наполняющий легкие, представляет **функциональную остаточную емкость легких (ФОЕ)**. Пациент дышит до выравнивания концентрации гелия в спирографе и легких. У здоровых детей и пациентов с нормальными легочными объемами этот процесс длится 5—6 мин. Чем больше ООЛ, тем больше времени требуется для выравнивания концентрации гелия в системе прибор — легкие. Однако исследование не рекомендуется проводить больше 10 мин, так как ребенок очень устает, и это не позволяет ему в конце исследования сделать глубокий выдох после максимального вдоха для определения ЖЕЛ.

Обследую больных муковисцидозом, необходимо быть очень внимательным, так как у некоторых детей

может усугубиться гипоксемия (появится или усилится акроцианоз). Добавление кислорода в рабочий колокол спирографа позволяет провести исследование у детей с клинически выраженными симптомами гипоксемии.

Н.И.Капранов (1995) рекомендует при функциональном обследовании первичного больного соблюдать следующую последовательность: сначала делают забор крови для определения кислотно-основного состояния (КОС) и измеряют напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) [60]. Затем проводят спирографию с ее качественным анализом. Эти данные позволяют предварительно оценить тяжесть функциональных изменений и прогнозировать переносимость следующих методик.

Для анализа полученных результатов используют должные величины, в которых присутствуют различные параметры организма: рост, масса тела, возраст, поверхность тела, корреляция параметров функции внешнего дыхания с ростом. При оценке показателей у детей с муковисцидозом правильнее использовать должные величины, учитывающие рост ребенка, а не возраст, так как они значительно отстают в физическом развитии от своих сверстников.

Степень изменений легочных объемов обычно зависит от тяжести течения заболевания и наличия обострения. При тяжелом течении заболевания функция легких существенно изменена, что приводит к выраженному нарушению газообмена, проявляющемуся гипоксемией и гиперкапнией.

Во время обострения также ухудшаются показатели функции дыхания: значительно снижается ЖЕЛ за счет ограничения вдоха, в 1,5–3 раза учащается дыхание. Обычно в первые дни обострения при лечении происходит дальнейшее ухудшение функциональных показателей, что связано с усиле-

нием отхождения мокроты. Однако, начиная с 3—5-го дня, при уменьшении количества мокроты, улучшаются и функциональные показатели.

Прогрессирование бронхо-легочного процесса и развитие легочного сердца приводят к дальнейшему ухудшению функциональных показателей легких.

Оценка результатов исследования кислотно-основного состояния у больных муковисцидозом представляет определенные сложности. Потеря электролитов сама по себе приводит к метаболическому алкалозу. Поэтому при муковисцидозе метаболический алкалоз рассматривается не как компенсация респираторного ацидоза, а как первичное проявление метаболических нарушений. Можно говорить о параллельном нарушении кислотно-основного состояния и гомеостаза: респираторном и метаболическом компонентах.

Поражение ЛОР-органов при муковисцидозе

Поражение ЛОР-органов при муковисцидозе связано с первичным звеном патогенеза заболевания, вызывающим изменения всех тканей, образующих слизь.

Вторичные изменения, наблюдающиеся при муковисцидозе, можно представить в виде следующей схемы (рис. 18).

Частота полипов носа у больных муковисцидозом, по нашим данным, составляет 12% , по данным различных авторов, она колеблется — 10—32% [1].

Гистологическое исследование слизистой оболочки полости носа позволяет выявить деградацию железистого эпителия с образованием ретенционных кист. Указанные изменения не специфичны для муковисцидоза. Отличием от аллергического полипоза носа

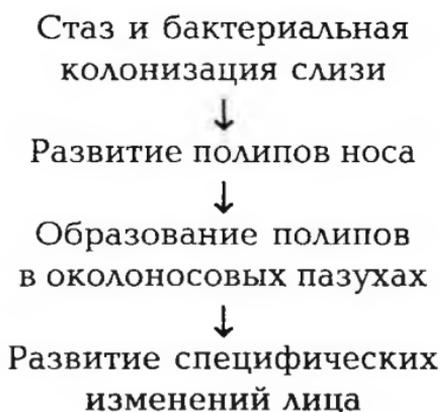


Рис. 18. Патогенетическая схема поражения ЛОР-органов при муковисцидозе

является меньшая выраженность эозинофильной инфильтрации, выявляемая при муковисцидозе.

У более чем 90% больных муковисцидозом отмечается поражение околоносовых пазух. Несмотря на патогенетическую связь, больные муковисцидозом склонны к заболеванию средним отитом не в большей степени, чем здоровые дети [61].

Выраженность симптомов поражения ЛОР-органов может быть различной: от асимптомных случаев со спонтанной регрессией полипов до тяжелых поражений с затруднением носового дыхания и развитием anosmia и деформаций лицевого скелета.

Медикаментозная терапия при полипах (местная или системная кортикостероидная и антигистаминная), как правило, малоэффективна. Хирургический метод лечения — полипэктомия — также является паллиативным ввиду частого обратного развития полипов.

Поражение пищеварительного тракта и печени

Поражение поджелудочной железы. Значение поджелудочной железы в патогенезе синдрома мальабсорбции было отмечено в 1938 г. Dorothy Andersen, который ввел термин «кистозный фиброз поджелудочной железы» [62].

До обнаружения в 1953 г. потовых электролитных нарушений при муковисцидозе и внедрения в практику потового теста совершенствовались диагностические тесты выявления муковисцидоза на основе синдрома мальабсорбции.

Патологоанатомические изменения в поджелудочной железе включают:

- обструкцию проксимальных канальцев;
- недоразвитие и деструкцию ацинарных клеток;
- фиброз, жировую и микрокистозную трансформацию с атрофией функционирующей экзокринной ткани;
- стеноз выводных протоков с образованием камней [57].

Тяжесть гистологических и функциональных изменений поджелудочной железы у различных больных варьирует в зависимости от возраста [23].

Нарушения в поджелудочной железе наблюдаются уже на ранних стадиях внутриутробного развития плода. Но, несмотря на это, ацинарная ткань сразу после рождения ребенка сохраняет способность синтезировать ферменты, что доказывается высоким уровнем иммунореактивного трипсиногена в сыворотке больных. Иммунореактивный трипсиноген, как установлено, является панкреатическим

трипсиногеном, и повышение его уровня объясняется обструкцией выводных протоков экзокринной ткани поджелудочной железы. У большинства больных муковисцидозом в течение первого года жизни уровень иммунореактивного трипсиногена понижается ниже нормы. Это является результатом процессов обструкции и деструкции, которые продолжают до тех пор, пока вся функционирующая экзокринная ткань поджелудочной железы не будет разрушена. Маркером этого процесса является панкреатически ассоциированный пептид [63].

Открытие гена муковисцидоза и его аномального белкового продукта позволило объяснить нарушение функции поджелудочной железы как изменение транспорта хлоридов и жидкости.

Сгущение секрета приводит к микродуктальной и дуктальной обструкции, развитию типичных прогрессирующих деструктивных изменений поджелудочной железы.

В норме объем секрета поджелудочной железы у взрослых составляет 1500 мл в сутки. Он содержит ферменты, гидролизующие белки, жиры и углеводы. Протеазы представлены трипсиногеном и химотрипсиногеном, прокарибосипептидазами А и В, проэластазой, которые выделяет поджелудочная железа в неактивном виде. Трипсиноген под действием энтерокиназы — фермента, вырабатываемого слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки, превращается в трипсин. Последний в свою очередь переводит другие протеазы в активные формы химотрипсина, карбосипептидаз А и В и эластазы. Секреция ферментов в неактивном состоянии предохраняет в норме поджелудочную железу от самопереваривания. Амилаза расщепляет полисахариды до олигосахаридов, липаза — эмульгированные триглицериды, эстераза — эфиры холестерина

на. Эти ферменты поджелудочная железа секретует уже в активной форме. Колипаза является необходимым кофактором влияния липазы на триглицериды, так как она нарушает взаимодействие между триглицеридами и желчными солями, тем самым облегчая действие липазы на триглицериды.

Выработка поджелудочной железой недостаточного количества ферментов для переваривания и всасывания пищевых ингредиентов определяется как **панкреатическая недостаточность**.

По данным *Hodson, Geddes* [1], приблизительно у 85% больных муковисцидозом панкреатическая недостаточность выявляется с момента рождения. Основными клиническими проявлениями панкреатической недостаточности являются:

- мекониальный илеус;
- диарея /стеаторея;
- дефицит жирорастворимых витаминов;
- гемолитическая анемия (в период новорожденности);
- отеки (гипопротеинемия);
- задержка физического развития;
- ректальный пролапс;
- дистальный интестинальный обструктивный синдром;
- инвагинации.

Диарея при муковисцидозе развивается преимущественно по принципу осмотического механизма. Основным признаком нарушения всасывания является стеаторея. В толстой кишке бактерии гидроксигируют непереваренные жиры, что повышает проницаемость клеток и активную секрецию анионов колоноцитами. В результате объем каловых масс увеличивается, стул становится светлее и приобретает неприятный запах. Основным клиническим признаком панкреатической недостаточности — увеличение размеров живота (рис. 19).

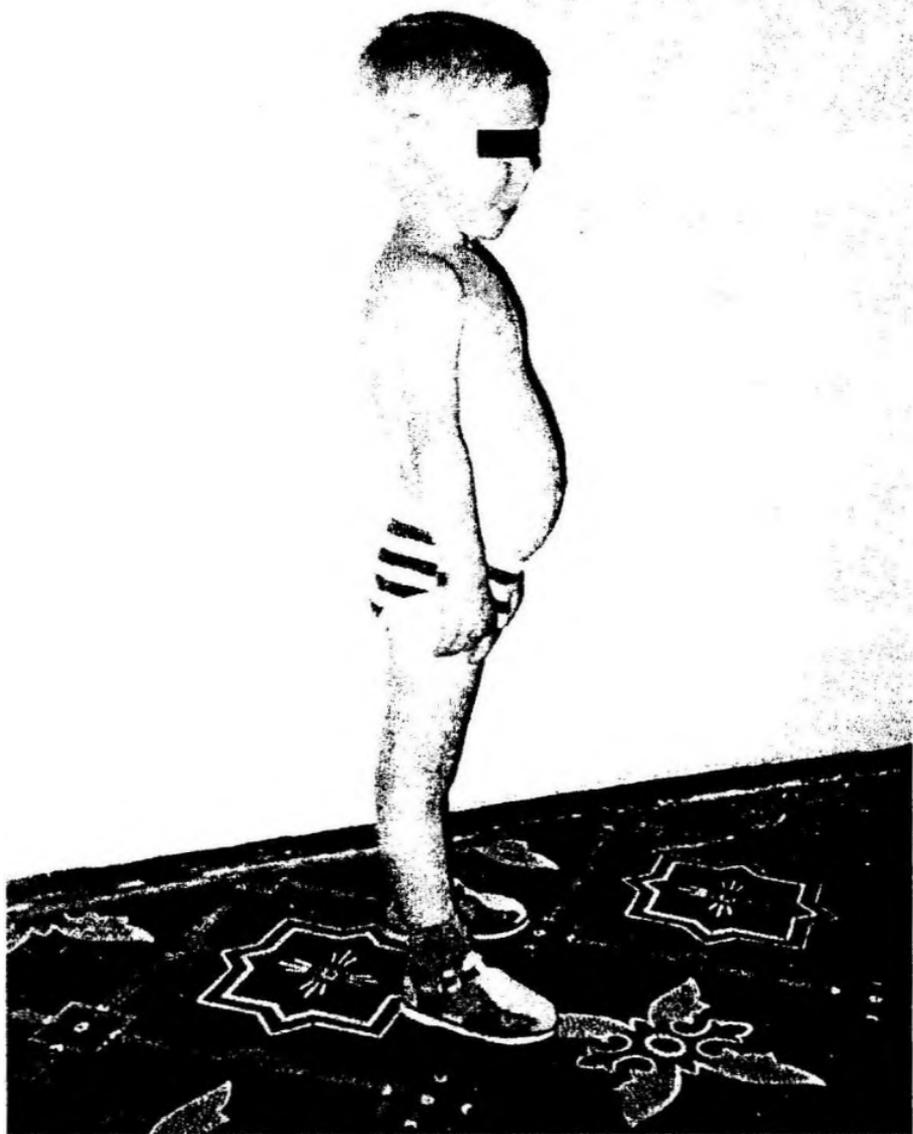


Рис. 19. Увеличение размеров живота у больного муковисцидозом

Задержка физического развития. При нарушении всасывания питательных веществ в пищеварительном тракте ткани начинают использовать запасы жиров и белков организма. Поступление питательных веществ в результате мальабсорбции не соответствует потере запасов и потребностям роста организма, возникает отрицательный баланс между поступлением и потреблением калорий. Несмотря на компенсаторную гиперфагию, у больных наблюдается задержка физического развития (рис. 20).

Гипопротеинемия и потеря белков. В норме экскреция белка в просвет кишки либо отсутствует, либо очень мала. При муковисцидозе барьер слизистой оболочки кишки либо поврежден, либо отсутствует, что приводит к выходу белков из интерстициального пространства через энтероцит в просвет кишки. При этом альбумины теряются через стенку кишки быстрее, чем синтезируются в печени. Более того, нарушение всасывания аминокислот приводит к нарушению синтеза альбуминов. Следствием гипопротеинемии являются отеки.

Таким образом, экзокринная панкреатическая недостаточность проявляется нарушением всасывания, в основном, белков и жиров. Нарушение всасывания углеводов наблюдается редко.

Для коррекции панкреатической недостаточности используют препараты нового поколения, содержащие ферменты поджелудочной железы (см. раздел IV, главу 1). Их применение с заместительной целью позволяет компенсировать панкреатическую недостаточность. Однако диарея при муковисцидозе может быть обусловлена также и причинами, не связанными с мальдигестией и мальабсорбцией.



Рис. 20. Задержка физического развития и увеличение размеров живота у больной муковисцидозом

Причины диареи, ассоциированные с муковисцидозом, следующие:

- Неадекватная доза ферментов.
- Неправильный прием ферментов.
- Биологически неактивные ферменты:
- низкая рН желудочного содержимого;
- быстрое прохождение пищевого комка по тонким кишкам;
- несоблюдение срока годности фермента.

Причины диареи, не связанные с муковисцидозом, следующие:

- Инфекционные заболевания.
- Включение в диету большого количества послабляющих продуктов.

Другие причины мальабсорбции:

- нарушение толерантности к лактозе;
- экссудативная энтеропатия;
- прямое действие антибактериальных препаратов;
- целиакия.

Панкреатит при муковисцидозе

При муковисцидозе часто встречается панкреатит. *Shwachman* [64] описывал клинику обострения хронического панкреатита у 10 подростков и лиц молодого возраста. У 2 пациентов панкреатит был диагностирован до установления диагноза муковисцидоза. Описан панкреатит, ассоциированный с муковисцидозом, у детей младшего возраста [65].

Клинически панкреатит манифестирует тяжелым острым приступом абдоминальной боли, сопровождающейся рвотой. Боль чаще всего локализуется в надчревной области, носит опоясывающий характер. При лабораторных исследованиях выявляют повышение активности амилазы в моче и сыворотке крови, при ультразвуковом исследовании можно обнаружить увеличение поджелудочной железы.

Терапия острого панкреатита включает разгрузку кишок при помощи назогастрального зонда, использования H_2 -блокаторов. Инфузионную терапию и парентеральное питание продолжают до прекращения поступления желудочного содержимого по назогастральному зонду.

Микрокисты, кисты и камни поджелудочной железы

Множественные микроскопические или небольшие макроскопические ретенционные кисты являются типичным патоморфологическим проявлением муковисцидоза. Эти кисты развиваются в результате дуктальной обструкции протоков поджелудочной железы вязким секретом. Обычно их размер не превышает 1–3 мм в диаметре, в редких случаях встречаются кисты больше 10 мм. В большинстве случаев кистоз поджелудочной железы при муковисцидозе асимптомен, однако некоторые авторы описывают его воспалительный компонент [66].

Камни поджелудочной железы, обнаруживаемые у больных муковисцидозом при аутопсии или компьютерной томографии, редко клинически манифестируют. Однако описана тяжелая абдоминальная боль у больных с камнями, диагностированными при помощи компьютерной томографии, которую купировали с помощью литотрипсии [67]. Гигантские кисты поджелудочной железы, которые являются причиной абдоминальной боли, встречаются редко.

Поражение пищеварительного тракта

Гистологические изменения пищеварительного тракта описаны еще в первых работах по муковисцидозу. Так, Фарбер (1900) отмечал **аномальный ха-**

рактар слизи в двенадцатиперстной кишкe, пищеводе и эозинофильные пробки в слюнных железах.

Эти изменения обусловлены аномальным ионным транспортом и отражают общие нарушения, которые являются следствием дефекта гена и продукцией аномального генного продукта [68].

Слюнные железы и ротовая часть глотки. Гистологические изменения в слюнных железах включают закупорку выводных протоков слизистыми пробками, аналогичными таковым в поджелудочной железе. Однако клинические проявления поражения слюнных желез обычно нетяжелые. *Сиалоли-тиаз* — часто встречающееся осложнение муковисцидоза, основной причиной которого считают высокое содержание кальция в слюне больных. По нашим данным, приблизительно у 90% больных муковисцидозом увеличение слюнных желез протекает бессимптомно.

Определение слюнной амилазы в сыворотке крови обычно свидетельствует о компенсаторном повышении ее активности, не выявляемое при обнаружении общей сывороточной амилазы.

У детей раннего возраста определяется повышение активности фарингеальной липазы [1], что может быть важным фактором пищеварения в этой возрастной группе.

Осложнениями лечения при муковисцидозе являются:

- афтозный стоматит как результат приема гранул ферментов без капсул;
- оральная кандидоз, возникающий при использовании ингаляционных стероидов и приеме антибиотиков.

Нарушение моторики пищеварительного тракта. Нарушение моторики верхних отделов пищеварительного тракта — гастроэзофагальный рефлюкс,

дистальных отделов — дистальный интестинальный обструктивный синдром как эквивалент мекониального илеуса можно объединить в единичный генерализованный гастроинтестинальный синдром нарушения моторики.

Этиопатогенез этих изменений является мультифакториальным и ясен не до конца. Некоторые фармакологические средства (простагландины, эуфиллин), как было показано, вызывают расслабление кардиального сфинктера [69]. Описаны также случаи нарушения секреции гормонов пищеварительного тракта, регулирующих моторику, в связи с изменением всасывания и метаболизма эссенциальных жирных кислот и простагландинов [70].

Панкреатическая недостаточность как причина мальдигестии и мальабсорбции опосредованно нарушает моторику пищеварительного тракта. Непереваренные и частично переваренные белки, жиры и углеводы оказывают раздражающее действие на рецепторы подвздошной кишки.

Основные причины абдоминальной боли при муковисцидозе приведены в табл. 10.

Гастроэзофагальный рефлюкс — аномально повышенная тенденция регургитации содержимого желудка в пищевод, приводящая в некоторых случаях к аспирации содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки.

Гастроэзофагальный рефлюкс у больных муковисцидозом впервые был описан в 1975 г. [71]. В дальнейшем было установлено, что он встречается почти у половины больных. Мы наблюдали гастроэзофагальный рефлюкс, диагностированный путем эзофагогастроуденоскопии, у 27% больных. На рис. 21 представлена гипотетическая схема генетических механизмов развития гастроэзофагального рефлюкса.

Таблица 10

Основные причины абдоминальной боли
при муковисцидозе

Причина абдоминальной боли, связанной с муковисцидозом	Причина абдоминальной боли, не связанной с муковисцидозом
Дистальный интестинальный обструктивный синдром	Заболевания мочевыводящей системы
Заболевания желчного пузыря	Воспалительные и другие заболевания репродуктивной сферы
Селезеночная боль (у пациентов со значительной спленомегалией)	Психосоциальные причины
Эзофагиты (как следствие гастроэзофагального рефлюкса)	Запор
Фиброзирующие колонопатии	Инфекционно-воспалительные заболевания пищеварительного тракта

Большинство авторов делят симптомы гастроэзофагального рефлюкса на гастроинтестинальные и респираторные.

Основные клинические симптомы гастроэзофагального рефлюкса.

Респираторные: кашель, эпизоды апноэ (у новорожденных), одышка, обструкция и инфекции нижних дыхательных путей, ателектазы.

Гастроинтестинальные: тошнота, регургитация или рвота, абдоминальная боль, беспокойство (у детей раннего возраста), анорексия, нарушения нутрицивного статуса.

Другие: железодефицитная анемия, руминационный синдром.

Тяжелым осложнением гастроэзофагального рефлюкса при муковисцидозе является развитие пищевода Баррета.



Рис. 21. Этиопатогенетическая схема развития гастроэзофагального рефлюкса

Эквиваленты мекониального илеуса (дистальный интестинальный обструктивный синдром). *Jensen* (1961) впервые применил термин «эквивалент мекониального илеуса» [72] для описания интестинальной обструкции у больных муковисцидозом после неонатального периода. Он наиболее часто проявляется частичной кишечной непроходимостью с болевым синдромом и пальпируемыми каловыми массами. Обычно обструкция вязкими каловыми массами наблюдается в терминальном отделе подвздошной кишки или правом отделе толстой кишки и определяется как дистальный интестинальный обструктивный синдром [57].

Патофизиологические основы дистального интестинального обструктивного синдрома до конца не ясны. Ранее предполагали, что больные с мекониальным илеусом в анамнезе предрасположены к развитию его эквивалентов впоследствии. Однако эти данные не нашли подтверждения.

Установлено, что одним из предрасполагающих факторов является неадекватная (субоптимальная) доза ферментов. Дегидратация больных, возникающая в силу различных причин, также может способствовать развитию дистального интестинального обструктивного синдрома [1]. Следовательно, можно сказать, что причины дистального интестинального обструктивного синдрома мультифакториальны. Они включают панкреатическую недостаточность, а также вязкость интестинального секрета в связи с нарушением электролитного транспорта [68] и аномальной кишечной моторикой [73]. Частота описанных в литературе случаев широко варьирует и зависит от возраста (2% — у больных моложе 5 лет, 27% — у больных до 30 лет) [1].

Shwachman описывает дистальный интестинальный обструктивный синдром как манифестацию муковисцидоза [1].

Основной клинический симптом — коликообразная боль в правом нижнем квадранте брюшной полости, усиливающаяся после еды. Патогномоничным симптомом считают наличие пальпируемых масс в правой подвздошной области. Иногда можно наблюдать растянутые петли кишок с видимой перистальтикой. Обычно дистальный интестинальный обструктивный синдром является причиной **частичной** непроходимости кишок, однако может осложниться **полной** непроходимостью кишок, **инвагинацией** кишок.

Для диагностики наиболее важное значение имеют наличие пальпируемых масс в правой подвздошной области и данные рентгенологического исследования органов брюшной полости.

Для профилактики развития дистального интестинального обструктивного синдрома необходимо соблюдать адекватный водный режим и режим приема ферментов. Рекомендуют также в рацион больных включать достаточное количество растительного масла.

Лечение основано на назначении препаратов, снижающих плотность и вязкость каловых масс:

N-ацетилцистеин — *per os* 30 мл раствора, разведенного водой или фруктовым соком каждые 4—8 ч. Клизма из 50 мл 20% раствора препарата, разведенного 50 мл воды.

Гастрографин — *per os* детям младше 8 лет 50 мл, разведенных в 200 мл воды или сока. Клизма из 100 мл препарата 2 раза в течение 24 ч.

Наличие дистального обструктивного синдрома не является показанием для снижения дозы ферментов, напротив, причиной для оптимизации дозы путем постепенного увеличения ее после купирования основных симптомов.

У больных муковисцидозом в 4,9 % случаев встречается аппендицит [1]. Заболевание протекает в виде катаральных или перфоративных форм.

При муковисцидозе широко распространено **выпадение прямой кишки**. Наиболее часто это наблюдается у детей в возрасте 2 мес — 2,5 года и является признаком неадекватности дозы ферментов и ассоциируется с:

- значительной стеатореей;
- тяжелым поражением бронхо-легочной системы, возможно, вследствие повышения внутрибрюшного давления.

Пролапс обычно затрагивает слизистую оболочку и подслизистый слой и не требует хирургического лечения.

Фиброзирующие колонопатии являются осложнением приема высоких доз некоторых ферментных препаратов [74].

Однако ни один случай заболевания не ассоциировался с приемом креона [61].

Синдром целиакии у больных муковисцидозом встречается с частотой 1:220 (частота в общей популяции 1:1100) [1].

Описана также интолерантность к коровьему молоку, базирующаяся на дефиците интестинальной лактазы или аллергической реакции, приводящей к энтеропатии [1].

Высказана гипотеза о роли муковисцидоза в возникновении злокачественных новообразований, базирующаяся на возможности взаимодействия мутантного гена муковисцидоза с онкогенами и дефиците антиоксидантов (витамин E) [75].

Поражение печени

Вовлечение печени в патологический процесс при муковисцидозе впервые описано более 50 лет назад на основе патологоанатомических исследований [62]. Типичный билиарный цирроз некоторые авторы

описывают при 50% патологоанатомических исследований и у 25% взрослых больных [1, 76].

Симптомы поражения гепатобилиарной системы при муковисцидозе могут обнаруживаться уже в неонатальный период в виде ретенционной желтухи, которая, однако еще не связана с поражением паренхимы, а развивается вследствие временной внутри- и внепеченочной закупорки желчных протоков. Такая желтуха чаще всего имеет тенденцию к спонтанному обратному развитию. Однако любая затяжная желтуха у новорожденного должна настораживать врача в отношении муковисцидоза. Часто ее принимают за билиарную атрезию и применяют хирургический метод лечения.

Анализируя случаи летального исхода у 65% больных муковисцидозом, мы обнаружили морфологические признаки поражения печени. У большей части больных отмечалась жировая дистрофия печени, у 25% — сочетание диффузной жировой дистрофии с явлением холестаза, у 15% — морфологические признаки фокального и мультилобулярного цирроза печени.

Клинически выраженные симптомы поражения печени появляются поздно, как правило, лишь в стадии выраженного цирроза. Частота и тяжесть изменений в печени возрастают с увеличением продолжительности жизни больных [77].

Патоморфологически фокальный билиарный цирроз при муковисцидозе характеризуется фиброзом печеночной паренхимы с отеком, хронической воспалительной клеточной инфильтрацией, пролиферацией эндотелия внутрипеченочных желчных протоков. Описанные изменения сочетаются с обструкцией желчных протоков мукоидными пробками.

Патогенез поражения печени при муковисцидозе следующий: в связи с частичной обструкцией

внутрипеченочных желчных протоков происходит «рефлюкс» компонентов желчи в гепатоциты, благодаря чему в них увеличивается концентрация липофильных желчных кислот как первичных (хенодезоксихолевая кислота), так и вторичных (дезоксихолевая и литохолевая кислоты). Доказано, что эндогенные желчные кислоты в высоких концентрациях обладают гепатотоксическим действием [78,79].

Фактором поражения печени при муковисцидозе является также обструкция общего желчного протока. Наиболее вероятной причиной образования стриктур общего желчного протока является его сдавление фиброзно измененной поджелудочной железой.

Поиски корреляции вариантов генной мутации и тяжести поражения печени при муковисцидозе не увенчались успехом [80].

Некоторые авторы считают, что соотношение мужчин и женщин среди больных с тяжелыми поражениями печени — 3:1 [81]. При изучении антигенов гистосовместимости отмечено повышение частоты A2, B7, DR2 и DQW6 у больных с выявленными поражениями печени [1]. Присутствие субпопуляции лимфоцитов, цитотоксичных для гепатоцитов и направленных на специфические липопротеины печени, свидетельствует о том, что иммунные механизмы могут также играть роль в патогенезе поражения печени при муковисцидозе. Этот иммунный механизм, по-видимому, является вторичным по отношению к обструкции желчных протоков.

Жировая дистрофия печени, в основном, является следствием нарушения пищеварения, дефицита жирорастворимых витаминов и карнитина.

В прогрессировании поражения печени определенную роль играют неспецифические факторы,

связанные с гипоксией, ацидозом, гнойно-бактериальной интоксикацией, расстройством кровообращения, а также гепатотоксическое действие лекарств.

Симптомы поражения печени при муковисцидозе появляются поздно, как правило, лишь в стадии цирроза. Осложнения цирроза в виде желтухи, асцита, энцефалопатии у больных муковисцидозом наблюдаются редко. Наиболее часто (по нашим наблюдениям у 8% больных с поражениями печени) отмечаются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Для диагностики поражения печени большое значение имеет определение размеров печени, особенно ее левой доли.

Лабораторные исследования являются недостаточно информативными, так как их данные могут изменяться у ряда больных муковисцидозом только при уже сформированном циррозе печени.

Наиболее важной, по нашему мнению, при диагностике поражения печени является эхография. Этот метод очень чувствителен и позволяет выявить даже минимальные нарушения печени. Изменения эхогепатограмм при поражении печени можно разделить на несколько групп. В первую группу вошли эхогепатограммы с нарушениями в виде мелких эхосигналов типа инея (рис. 22), во вторую — с эхосигналами до 6—8 мм; в третью — с многочисленными или множественными эхосигналами величиной до 25—75 мм (рис. 23), расширением желчных протоков, уплотнением и отеком их стенок (рис. 24).

Применение доплер-эхографии позволяет наряду с расширением печеночных вен, обнаружить повышение в них давления.

Рентгеноскопия пищевода с контрастированием барием и эзофагоскопия, наряду с большой диа-

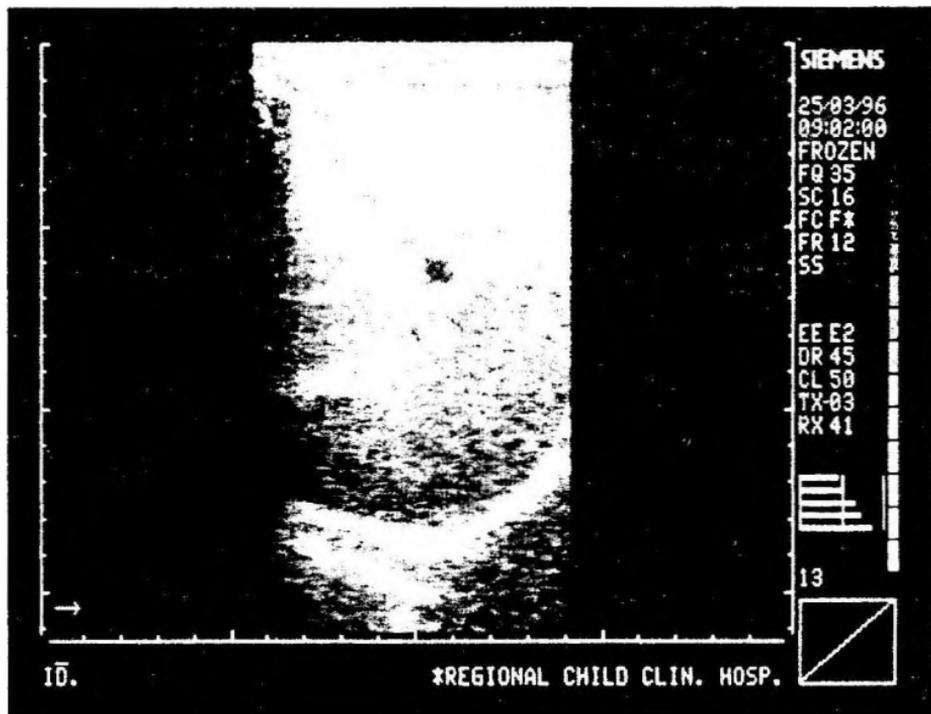


Рис. 22. Изменения эхогепатограммы при муковисцидозе

гностической ценностью, могут осложниться кровотечением из варикозно расширенных вен.

Внепеченочные заболевания желчных путей в той или иной степени очень часто встречаются при муковисцидозе. По нашим данным, приблизительно у 25% больных выявляется нефункционирующий желчный пузырь, у около трети больных он уменьшен в размере (менее 15 мм в длину и 5 мм в ширину). Часто встречаются стеноз и атрезия желчного протока.

При патологоанатомическом исследовании 24% взрослых больных муковисцидозом был диагностирован холелитиаз. У больных муковисцидозом камни чаще всего рентггеннегативны, и некоторые исследователи отмечают их холестериновую природу [82]. Ранее образование камней, в основном, объяснялось потерей желчных кислот и их дефицитом в связи с

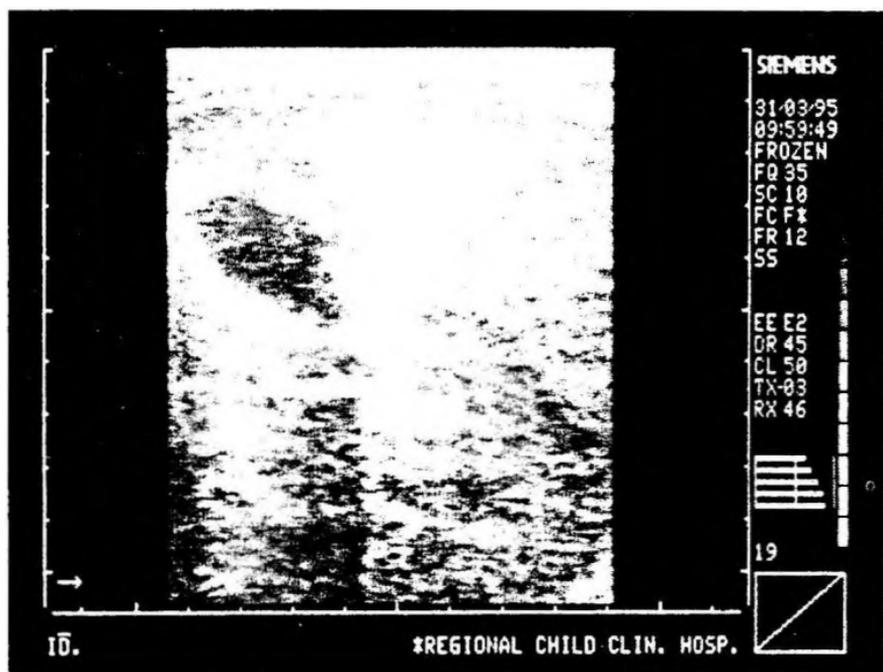


Рис. 23. Изменения эхогепатограммы при муковисцидозе

мальабсорбцией. В настоящее время в результате детального анализа химического состава желчи установлено, что основными причинами образования камней при муковисцидозе являются малый объем и высокая вязкость желчи. Осложнения холелитиаза, включающие холециститы, обструкция общего желчного протока описаны при муковисцидозе.

Урсодезоксихолевая кислота («Ursosan», «Ursofalk») увеличивает отток желчи и защищает гепатоцит от токсического воздействия гидрофобных (липофильных) желчных кислот. Урсодезоксихолевая кислота, принятая *per os*, вступает с ними в конкурентное взаимодействие. Высказана гипотеза о возможном иммунорегуляторном действии урсодезоксихолевой кислоты. Установлено, что использование препаратов урсодезоксихолевой кислоты, даже в стадии цирроза может привести к обратному развитию заболева-

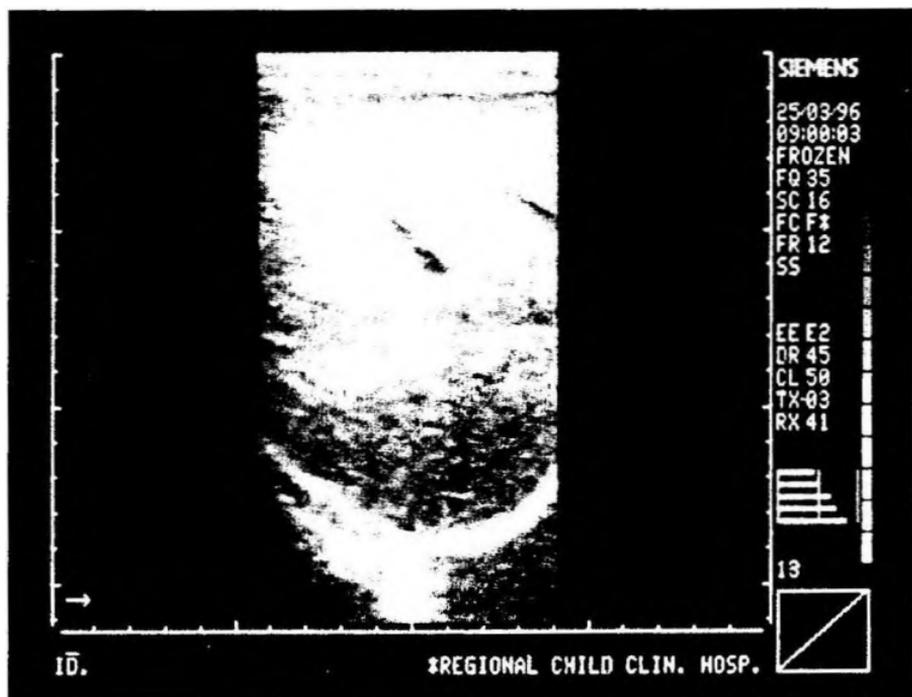


Рис. 24. Изменения эхогепатограммы при муковисцидозе

ния[61]. Рекомендуемая доза препарата составляет 15–25 мг/кг в сутки.

Холеретический эффект урсодезоксихолевой кислоты может также играть позитивную роль в профилактике холелитиаза.

Трансплантация печени не может играть существенную роль в ведении больных с тяжелыми поражениями печени, так как, как правило, тяжесть поражения печени коррелирует с тяжестью бронхо-легочного процесса. Противопоказаниями к трансплантации печени являются тяжелая легочно-сердечная недостаточность и колонизация *V.serasia*.

Показания к трансплантации определяют по шкале Noble – Jamieson (табл. 11) [20].

Трансплантация необходима при оценке выше 10 баллов.

Глава 3

Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе

Изменения в метаболизме глюкозы у больных муковисцидозом были описаны в 1938 и 1949 гг., а патогенетическая связь со специфическим, присущим именно муковисцидозу, фиброзом поджелудочной железы — в 1955 г. [1]. В различных литературных источниках приводятся частота сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе у таких больных от 21 до 75 %.

По данным M.Hodson, D.Gedds [1], нормальная толерантность к глюкозе наблюдается у 86% больных муковисцидозом младше 15 лет и у 35% — старше этого возраста (рис. 25).

Клинически выраженный сахарный диабет диагностируется у 25% больных в возрасте 20 лет и у 75% больных в возрасте 30 [83]. Описан случай сахарного диабета у ребенка 2 лет [84].

Патогенез. Основной причиной инсулиновой недостаточности у больных муковисцидозом является уменьшение количества β - клеток. У новорожденных детей с муковисцидозом поджелудочная железа имеет практически нормальные размеры. С возрастом происходят изменения, приводящие к ее уменьшению, истончению, кистозной трансформации. При микроскопическом исследовании обнаруживают расширение ацинусов и протоков, содержащих аморфный эозинофильный секрет, с уплотнением эпителия и маленькими кистами. Какое-то время панкреатические островки остаются неповрежденными, но в течение жизни больного происходит уменьшение количества ацинарной ткани с

Таблица 11

Шкала Noble – Jamieson

	Показание	Балл
Симптомы портальной гипертензии	Спленомегалия	4
	Варикозное расширение вен пищевода	4
	Одно- или двукратное кровотечение из варикозно- расширенных вен пищевода, требующее трансфузии крови	8
	Повторяющиеся подобные кровотечения	10
	Асцит	6
Функциональные печеночные пробы	Альбумин < 30г/л	2
	Протромбиновое время >19	2
Гиперспленизм	Лейкоциты < 4×10^9 /л Тромбоциты < 100×10^9 /л	2
Нутрицивный статус	ИУ < 16 цент ОП < 5 цент ИУ (индекс упитанности) ОП (окружность плеча)	6

замещением ее на фиброзную, окружающую маленькие кластеры островков.

После открытия и клонирования гена муковисцидоза стало возможным определить экспрессию РНК данного гена в различных органах и тканях. Установлено, что иРНК гена муковисцидоза находится в центроэпителиальных внутридольковых клетках, выстилающих малые протоки, а не в самих β -клетках [1].

Наблюдая морфологические изменения в поджелудочной железе, нельзя не обратить внимание на ее α -клеточную функцию. Наряду с нормальным уровнем глюкагона в крови больных муковисцидозом, отмечается нарушение аргинин-стимулированной глюкагоновой секреции [1]. Уменьшение ее с возрастом связано с прогрессированием деструкции тка-

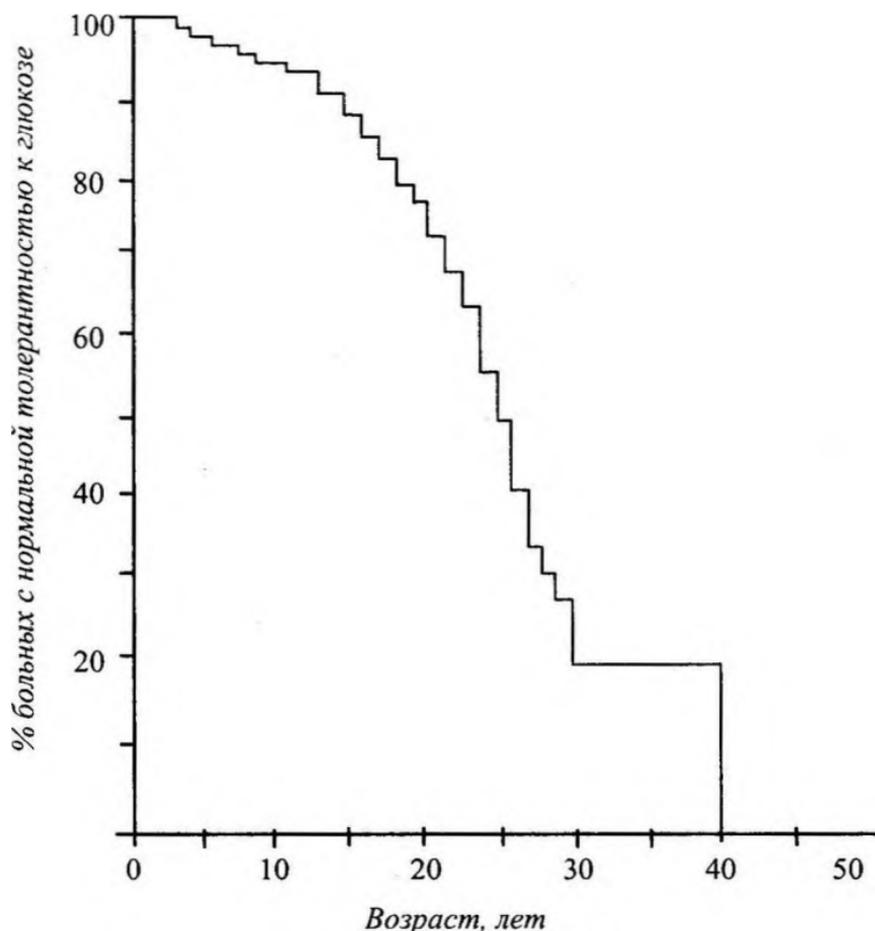


Рис. 25. Процент больных с нормальной толерантностью к глюкозе в зависимости от возраста

ни поджелудочной железы и свидетельствует о снижении массы α -клеток. Корреляции между сахарным диабетом и нарушенной толерантностью к глюкозе и вариантом генной мутации не выявлено.

Хорошо известно, что сахарный диабет I типа ассоциируется с определенным генотипом антигенов гистосовместимости (HLA-DR3 и/или HLA-DR4). При муковисцидозе различий в антигенах гистосовместимости у больных сахарным диабетом и без него обнаружено не было [1].

Таким образом, патогенез сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе определяются следующими факторами:

- Гистологически значительным фиброзом поджелудочной железы, уменьшением количества инсулин-продуцирующих β -клеток.
- Присутствием антител к клеткам панкреатических островков у 1/3 больных в возрасте от 11 до 23 лет.
- Отсутствием ассоциации с генетическими HLA — маркерами сахарного диабета I типа.

Клинические данные. Нарушение толерантности к глюкозе является клинически скрытым периодом, который со временем переходит в стадию выраженных симптомов сахарного диабета. Вначале нарушение толерантности к глюкозе проявляется эпизодически:

- во время тяжелых обострений бронхо-легочного процесса;
- при назначении энтеральных пищевых добавок;
- при систематической стероидной терапии.

Переход в стадию выраженных клинических проявлений сахарного диабета характеризуется классической триадой симптомов в виде полидипсии, полиурии и потери массы тела.

Особенностью течения сахарного диабета у больных муковисцидозом является редко возникающий кетоацидоз. Такое осложнение сахарного диабета, как микроангиопатия возникает на ранней стадии заболевания.

Тест определения толерантности к глюкозе, принятой *per os*, является основным методом для диагностики как нарушенной толерантности к глюкозе, так и сахарного диабета у больных муковисцидозом.

Мы рекомендуем определять толерантность к глюкозе больным муковисцидозом в следующих случаях:

- при наличии симптомов предполагаемого сахарного диабета;

- с необъяснимо недостаточной прибавкой или потерей в массе, ухудшением функции легких;
- всем больным старше 10 лет;
- перед планированной беременностью, если до этого не было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе.

Согласно критериям ВОЗ, нарушение толерантности к глюкозе диагностируется с помощью определения уровня глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после приема глюкозы выше 7,8 ммоль/л. Результат теста выше 11,1 ммоль/л через 2 ч после приема глюкозы свидетельствует о наличии у больного сахарного диабета.

Диетологические подходы. При наличии у больного муковисцидозом нарушенной толерантности к глюкозе или сахарного диабета необходимо обеспечить оптимальный нутрицивный статус и уровень гликемии должен быть в пределах нормы. Этому способствуют следующие рекомендации:

- энергетическая ценность пищи должна составлять 150% от нормальной, причем 40% в рационе должны составлять жиры, 20% — белки, 40% — углеводы;
- подбор дозы инсулина осуществляется на основе ее соответствия диете, а не наоборот;
- приемы пищи должны быть частыми (до 6 раз в сутки);
- каждый прием пищи должен сопровождаться приемом ферментных препаратов;
- не исключаются из диеты легко усваиваемые углеводы, не рекомендуются заменители сахара ввиду их послабляющего действия.

Лечение больных муковисцидозом при сахарном диабете предусматривает назначение инсулина. Начальная доза препарата может быть невысокой (0,25 ЕД/кг в сутки), разделенная на две подкожных

инъекции. Стандартно 2/3 суточной дозы вводят утром, 1/3 вечером. Целью инсулинотерапии является поддержание уровня гликемии натощак в пределах 4—8 ммоль/л.

По данным *C.M.Hill* [61], некоторые пациенты, особенно во время пубертатного периода, могут нуждаться в повышении дозы инсулина до 1—2 ЕД/кг в сутки, которая сравнима с дозой у больных сахарным диабетом I типа.

Больным с выраженной задержкой физического развития и нарушенной толерантностью к глюкозе может быть назначена доза инсулина 0,1ЕД/кг в сутки.

Сахарный диабет и нарушенная толерантность к глюкозе являются «возрастной» проблемой муковисцидоза, которая становится все более актуальной с увеличением продолжительности жизни больных.

Нарушение толерантности к глюкозе необходимо активно диагностировать на стадии, когда оно не отражается на нутрицивном статусе и течении бронхо-легочного процесса.

Глава 4

Рост и пубертатное развитие больных муковисцидозом

Увеличение продолжительности жизни больных ставит перед врачами, наблюдающими больных муковисцидозом, проблемы мониторингования роста и пубертатного развития.

По данным *C.M.Hill* [61], пубертатное развитие у больных муковисцидозом задерживается на 3—4 года. Задержка роста и запаздывающее пубертатное развитие, особенно у мужчин, является дополнительной психологической травмой. Причины указанных явлений мультифакториальны. К ним относятся:

- нарушенное всасывание в кишках;
- прогрессирующее бронхо-легочного процесса;
- сахарный диабет;
- прием кортикостероидов и др.

У большинства **мужчин, больных муковисцидозом**, наблюдается азоспермия без нарушения сексуальной потенции. Существуют единичные литературные сообщения о мужчинах-отцах, страдающих муковисцидозом [50].

Основной причиной азоспермии являются различные формы обструкции или отсутствие *vas deferens*. Степень выраженности морфологических изменений колеблется от семявыносящих протоков с макроскопически нормальной структурой и участками обструкции до более часто встречающегося их двустороннего отсутствия. Механизм этих нарушений ясен не до конца. Однако установлено, что обструкция и атрофия семявыносящих протоков вторичны по отношению к изменениям в составе семенной жидкости. Экспрессия и РНК гена муковисцидоза в тканях яичек объясняет аномальный ионный транспорт в хлорных каналах в апикальной мембране эпидимальных клеток. Это приводит к сгущению и повышению вязкости семенной жидкости. Структурные нарушения мужской репродуктивной системы при муковисцидозе могут возникнуть как антенатально, так и постнатально. Об этом свидетельствуют данные о почти нормальной структуре *vas deferens* у некоторых новорожденных мальчиков [1].

При гистологическом исследовании яичек выявляют их нормальную структуру. Количество тестостеронпродуцирующих клеток Лейдига и сперматогенез в пределах нормы. Предстательная железа, в основном, не вовлечена в патологический процесс.

У мужчин, больных муковисцидозом, выявлена корреляция половых структурных изменений с вариантом генной мутации. Молекулярно-генетическое обследование позволяет у мужчин зрелого возраста диагностировать муковисцидоз без поражения легких и нарушения всасывания в кишках, у которых причиной бесплодия является двустороннее отсутствие *vas deferens*. Как правило, у них обнаруживается компаундное гетерозиготное носительство так называемых мягких мутаций гена муковисцидоза, при которых отсутствует панкреатическая недостаточность [85].

Репродуктивная функция женщин, страдающих муковисцидозом, также обычно нарушена. Данные патологоанатомических исследований свидетельствуют о том, что у таких женщин канал шейки матки закупорен слизистыми пробками. Последние образуют своеобразный барьер для проникновения сперматозоонов в полость матки. При исследовании экспрессии гена муковисцидоза выявлена его иРНК только в эндометрии.

В полном объеме степень нарушения репродуктивной функции у женщин, больных муковисцидозом, до конца не ясна. Аменорея, часто наблюдающаяся при муковисцидозе, может быть вторичной по отношению к прогрессированию легочно-сердечной недостаточности и плохому нутрицивному статусу.

Оптимальное ведение и наблюдение таких больных может приблизить показатели роста и сроки пубертатного развития к норме, смягчить психологические последствия нарушения репродуктивной функции.

Для оптимизации ведения больных муковисцидозом мы рекомендуем:

- измерять рост 1 раз в 3—6 мес;
- измерять массу тела при каждом посещении клиники;

- при оценке роста использовать таблицы сигмальных отклонений, приведенные в приложении 2;
- оценку роста производить с учетом целевого (ожидаемого конституционального) роста.

Для вычисления целевого роста используют следующие методики:

Девочки:

(а) Средне-родительский рост:

$$\frac{\text{рост отца} + \text{рост матери}}{2} - 7 \text{ см};$$

(в) Целевой рост = (а) \pm 8,5 см.

Мальчики:

(а) Средне-родительский рост:

$$\frac{\text{рост отца} + \text{рост матери}}{2} + 7 \text{ см};$$

(в) Целевой рост = (а) \pm 10 см.

При задержке роста необходимо проанализировать следующие факторы:

- неоткоррегированный синдром мальабсорбции или неадекватную энергетическую ценность продуктов;
- состояние бронхо-легочной системы;
- возможное наличие сахарного диабета;
- эффект медикаментов (например, кортикостероидов).

Нарушение пубертатного развития диагностируется:

- при отсутствии признаков развития к 14 годам (для обоих полов);
- при дискордантном пубертатном развитии (нормальное развитие одних признаков с задержкой других).

При задержке пубертатного развития рекомендуют мальчикам назначать тестостерон в виде внутримышечных инъекций в дозе 50 мг /мес в течение 6 мес, девочкам — пероральные эстрогены с ин-

дивидуальным подбором дозы. Для нормального роста и полового развития мальчикам показано назначение синтетических анаболических стероидов, которые:

- стимулируют рост скелета без существенного влияния на костный возраст;
- могут стимулировать естественное пубертатное развитие.

Однако в редких случаях эти препараты вызывают побочный эффект.

Принципы ведения больных муковисцидозом

Глава 1

Диетологические подходы к лечению больных муковисцидозом и коррекция панкреатической недостаточности

При диетическом питании больных муковисцидозом необходимо учитывать следующие особенности организма:

- нарушение переваривания и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция);
- повышенные энергетические затраты;
- недостаточное энергетическое обеспечение организма вследствие плохого аппетита в период обострения заболевания.

Основной причиной мальабсорбции жира, как указывалось выше, является экзокринная **панкреатическая недостаточность**, встречающаяся у 85–87% больных. Кроме того, существует еще ряд факторов, которые могут существенно ухудшить усвоение жира. Это, во-первых, гиперсекреция соляной кислоты в желудке и поступление ее в двенадцатиперстную кишку в условиях уменьшенной секреции бикарбонатов, что ведет к снижению pH содержимого кишок. При этом снижается активность липазы, а желчные кислоты, необходимые для эмульгации жира,

преципитируются и теряются с каловыми массами. Во-вторых, уплотнение пристеночного слизистого слоя служит препятствием для всасывания жира в кишках.

Повышение энергетических затрат организма связано, в основном, с частыми бронхо-легочными обострениями и дыхательной недостаточностью, ведущей к тканевой гипоксии.

Причинами, ухудшающими аппетит, могут быть:

- интоксикация на фоне бактериального инфекционно-воспалительного процесса;
- дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность;
- эзофагит и гастроэзофагальный рефлюкс;
- выраженная схваткообразная боль, связанная с дистальным интестинальным обструктивным синдромом;
- наличие осложнений муковисцидоза (панкреатит, холецистохолангит, язвенная болезнь, холелитиаз, цирроз печени и др.).

У больных муковисцидозом развивается также полигиповитаминоз, особенно жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), эссенциальных жирных кислот, минеральных веществ, микроэлементов.

Применение адекватной заместительной ферментной терапии позволило принципиально по-новому подойти к диетическому питанию больных. Основным принципом диеты является увеличение энергетической ценности пищи на 20–50% выше нормы. Это достигается увеличением частоты приемов пищи высокой энергетической ценности (5–6 раз в день); 45–55 % суточной энергетической потребности организма покрывается за счет жиров, 15 % – за счет белков и 45–50% – за счет углеводов.

Доказано, что полиненасыщенные жиры (подсолнечное и оливковое масло) более эффективно абсорбируются в кишках больных муковисцидозом.

Для детей раннего возраста оптимальным вариантом вскармливания является грудное, так как материнское молоко содержит липазу и эссенциальные жирные кислоты. При искусственном вскармливании, используя адаптированные смеси, необходимо обеспечить энергетическую ценность рациона не менее 502–628 кДж/кг в сутки (120–150 ккал/кг в сутки). В случае недостаточной прибавки массы тела суточную энергетическую ценность рациона следует увеличить до 628–837 кДж/кг (150–200 ккал/кг). В этом случае показано использование смесей на полуэлементной основе, содержащие липиды жирных кислот с укороченными цепочками (так называемые среднецепочечные триглицериды) – «Прегестимил», «Нутрамиген», «пепти-Юниор». При первичной или вторичной лактазной недостаточности применяют низко- или безлактозные смеси.

Важным моментом, о котором необходимо помнить, является дополнительное подсаживание пищи. Рекомендуемые дозы хлорида натрия для детей следующие: 0–1 год – 2 ммоль/кг в сутки (раствор натрия хлорида); 1–5 лет – 600 мг/сут; 6–10 лет – 1200 мг/сут; >11 лет – 1800 мг/сут.

Патогенетически показанной больным муковисцидозом является фармакологическая коррекция жирорастворимых витаминов – ретинола ацетат (витамин А) и токоферола ацетат (витамин Е).

Суточные дозы для энтерального применения ретинола ацетата – 1000–5000 ЕД/сут в зависимости от возраста; токоферола ацетат – новорожденным – 10 мг/сут; детям до 3 лет – 30–50 мг/сут; детям старше 3 лет – 50–100 мг/сут; подросткам и взрослым – 200 мг/сут.

Для коррекции потребления микроэлементов рекомендуются следующие суточные дозы: цинк – 10–15 мг; молибден – 200–300 мг; медь – 2–3 мг;

марганец — 3—4 мг; хром — 100—150 мкг; селен — 100—125 мкг; йод — 100—150 мкг.

Для обеспечения суточной потребности в витаминах и микроэлементах мы рекомендуем применять поливитаминные комплексы — Мультитабс, Юникап М, Юникап Т и др.

В основе медикаментозной коррекции синдромов мальдигестии и мальабсорбции лежит **заместительная терапия ферментами поджелудочной железы**. Использование для коррекции экзокринной панкреатической недостаточности современных ферментных препаратов (креон, панцитрат), а также диеты высокой энергетической ценности позволило в значительной мере нормализовать нутрицивный статус больных. Ферментные препараты представляют собой микросферические гранулы в кислотоустойчивой оболочке, помещенные в желатиновую капсулу (табл. 12).

Основными преимуществами этих препаратов, в отличие от использовавшихся ранее, являются их кислотоустойчивость, равномерность распределения в пищевом комке, практически 100% биодоступность.

Дозу ферментных препаратов необходимо устанавливать индивидуально в специализированном лечебном учреждении, руководствуясь следующими принципами:

- начальная доза составляет 4000—5000 МЕ активности липазы/кг в сутки;
- у больных с тяжелым течением муковисцидоза и выраженной недостаточностью функции поджелудочной железы дозу необходимо постепенно увеличить до 8000—10 000 МЕ активности липазы/кг в сутки;
- критерием адекватности дозы является купирование симптомов панкреатической недостаточности — полифекалии, стеатореи и т.д.;

Таблица 12

Состав микросферических ферментных препаратов
(1 капсула)

Название препарата	Липаза, МЕ	Протеаза, МЕ	Амилаза, МЕ
Креон (8000)	8000	210	9000
Креон (25000)	25000	1000	18000
Панцитрат (10000)	10000	500	9000

- дозу распределяют между всеми приемами пищи (основными и дополнительными), рассчитывая разовую дозу исходя из содержания жира в рационе;
- ферментный препарат необходимо принимать непосредственно перед едой.

Детям раннего возраста ферменты дозируют без капсулы, учитывая низкую кислотность желудочного сока. Разовую дозу ферментов смешивают с едой (предпочтительно с фруктовым пюре или джемом) и дают непосредственно перед приемом пищи. При таком способе назначения ферментных препаратов следует избегать непосредственного контакта микрогранул со слизистой оболочкой полости рта ввиду возможного местного раздражающего действия.

Необходимость дальнейшего увеличения дозы ферментных препаратов выше 10 000 МЕ активности липазы/кг в сутки требует детального обследования больного и анализа причин рефратерности стеатореи и других симптомов мальабсорбции. Известно, что дозы ферментов выше 10 000–15 000 МЕ активности липазы/кг в сутки значительно повышают риск развития серьезного осложнения ферментной терапии — фиброзирующей колонопатии.

При коррекции панкреатической недостаточности на фоне заместительной ферментной терапии у подростков с признаками повышенной желудочной

секреции и рефрактерностью стеатореи используют антисекреторные препараты — блокаторы H_2 -рецепторов гистамина.

Критерием правильно назначенной диеты и дозы ферментов являются нормализация частоты и характера стула, показателей экскреции фекального жира до 5 г в сутки, отсутствие нейтрального жира в копрограмме (оптимальное — трехкратное ее выполнение), положительная динамика массы тела. По нашим данным, нормализация нутрицивного статуса страдающих муковисцидозом снижает тяжесть течения заболевания, способствует улучшению функциональных показателей дыхательной системы.

В ряде случаев, при отсутствии других возможных способов улучшить нутрицивный статус больных муковисцидозом, применяют **энтеральное зондовое питание**. Показаниями к его использованию являются:

- невозможность нормализовать нутрицивный статус больного в течение 6 мес при использовании адекватных диеты и дозы ферментных препаратов, а также другие причины (например, сахарный диабет);
- стойкое снижение аппетита;
- периоды, требующие повышенной энергетической ценности рациона (беременность, пубертатный период).

Энтеральное зондовое питание осуществляется, в основном, в ночное время, обеспечивая 1/3 — 1/4 суточной энергетической ценности рациона. В качестве пищевой добавки применяют стандартные адаптированные молочные смеси или смеси на полуэлементной основе. Ферменты принимают перед зондовым кормлением. При использовании смесей на полуэлементной основе разовая доза ферментов уменьшается наполовину.

Возможными осложнениями энтерального зондового питания являются:

- диарея или запоры;
- гастроэзофагальный рефлюкс;
- тошнота, рвота, приступы абдоминальной боли.

В некоторых западных Центрах при лечении больных муковисцидозом используют **гастростомический способ** дополнительного питания. Показаниями к проведению данной процедуры является комбинация следующих факторов:

- необходимость дополнительного питания;
- невозможность осуществления энтерального зондового питания.

Противопоказаниями для накладывания гастростомы могут быть тяжелый гастроэзофагальный рефлюкс и портальная гипертензия, при которой риск развития кровотечения из варикозно расширенных вен превосходит преимущества, полученные в ходе дополнительного гастростомического питания.

Учитывая наличие у больных муковисцидозом нарушения процессов пищеварения, а также частые курсы массивной антибактериальной терапии, приводящей к нарушению биоценоза кишок, при комплексном лечении необходимо использовать биопрепараты, содержащие бифидо- и лактобактерии, в диету включать продукты, содержащие их (кефир, йогурт).

Глава 2

Принципы антибактериальной терапии при муковисцидозе и лечение при обострении.

Физиотерапия

Несмотря на значительный прогресс в ведении больных муковисцидозом, приведший к увеличению продолжительности жизни, наиболее трудной зада-

чей остается сохранение функции легких. Именно прогрессирование бронхо-легочного процесса с формированием пневмосклероза, пневмофиброза и легочного сердца является основным фактором, определяющим ограничение продолжительности жизни при муковисцидозе.

Все меры, направленные на улучшение нутритивного статуса, опосредованно положительно влияют на легочную функцию.

Основными мерами, направленными непосредственно на сохранение функции легких, являются:

- очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты;
- подавление бактериальной инфекции;
- противовоспалительная терапия.

Выделение мокроты из дыхательных путей создает основу для успешной антибактериальной терапии и остается одной из главных задач при муковисцидозе.

Для уменьшения вязкости и эффективного удаления бронхиального секрета применяется комбинация физических, медикаментозных и инструментальных методов.

Физические методы эвакуации мокроты (физиотерапия) должны применяться у каждого больного муковисцидозом сразу после установления диагноза. Физиотерапевтические методы лечения подбирают индивидуально в зависимости от возраста, тяжести и обратимости легочных изменений, периода заболевания и готовности пациента к сотрудничеству. К физиотерапевтическим методам, применяемым при муковисцидозе, относят:

- постуральный дренаж;
- вибрационный массаж;
- аутогенный дренаж;
- лечебную физкультуру с применением активного цикла дыхания.

В первую очередь практическими навыками проведения указанных процедур должны овладеть родители больных, а также сами больные.

Для выполнения вибрационного массажа используют 8 основных положений тела:

для верхне-передних долей легких: положение сидя с опорой спины, голова приподнята (рис. 26);

для верхне-задних долей легких: положение сидя с опорой груди, голова приподнята;

для средне-передних долей легких: положение лежа на спине, голова на горизонтальной плоскости (рис. 27);

для средне-задних долей легких: положение лежа на животе, голова на горизонтальной плоскости (рис. 28);

для ниже-передних долей: положение лежа на спине, голова опущена (рис. 29);

для нижней доли левого легкого: положение лежа на правом боку, голова опущена (рис. 30);

для средней доли правого легкого: положение лежа на правом боку, голова опущена (рис. 30);

для ниже-задних долей легких: положение лежа на животе, голова опущена (рис. 31).

Массаж осуществляют прерывистой вибрацией (поколачивание ладонью, сложенной «лодочкой», похлопывание, сотрясение). У детей раннего возраста похлопывание производят 2—3 пальцами. Поколачивание в одной позиции длится 1—2 мин 15—20-секундными циклами с перерывами до 5 с.

Аутогенный дренаж — это способ очищения бронхов от вязкого секрета, осуществляемый больным самостоятельно. С помощью специальной системы дыхательных движений во время вдоха и выдоха достигается чередующееся расширение и сужение бронхов. Это приводит к образованию воздушного потока во время выдоха, который спо-



Рис. 26. Дренажное положение для верхне-передних долей легких



Рис. 27. Дренажное положение для средне-передних долей легких



Рис. 28. Дренажное положение для средне-задних долей легких



Рис. 29. Дренажное положение для нижне-передних долей легких

способствует удалению мокроты из мелких бронхов в более крупные до уровня трахеи. Окончательное удаление мокроты осуществляется при кашле.

Занятия дыхательной гимнастикой начинают с 2—3-летнего возраста. Дыхательную гимнастику проводят циклами, состоящими из трех компонентов. Упражнения, направленные на усиление вдоха, являются наиболее эффективным способом удаления



Рис. 30. Дренажное положение для нижней доли правого (левого) легкого



Рис. 31. Дренажное положение для нижне-задних долей легких

бронхиального секрета: улучшается аэрация легких и воздух используется в качестве поршня, выталкивающего сгустки бронхиального секрета из периферических бронхов. После усиленного вдоха делают спокойный выдох. Упражнение повторяют 3—4 раза подряд, затем следует короткая пауза — отдых в виде спокойного дыхания. Третьим компонентом аутогенной тренировки являются упражнения, направленные на усиление выдоха и откашливание мокроты, которые повторяют 1—2 раза.

Активный цикл дыхания. Метод форсированного выдоха, или так называемый «хаффинг», заключается в чередовании спокойных дыхательных циклов с последующим удалением мокроты с помощью форсированного выдоха:

- спокойное диафрагмальное дыхание;
- 4 глубоких вдоха в сочетании с похлопыванием грудной клетки на выдохе, выполненном самим больным или инструктором ЛФК (родителями);
- 1 или 2 форсированных ускоренных выдоха («хаффинг» — звук, производимый выходящим из

открытой голосовой щели воздухом при ускоренном выдохе);

- спокойное диафрагмальное дыхание.

Такие циклы проводят в течение 10 — 15 мин.

Из методик, использующих положительное давление на выдохе, необходимо остановиться на **стимулирующей ПЕП-маске**. Это очень эффективный метод очищения трахеобронхиального дерева от вязкой мокроты. ПЕП-маска создает сопротивление на выдохе, вследствие чего достигается тренирующий эффект дыхательных мышц. Однако ее применение требует осторожности и противопоказано больным с выраженной эмфиземой легких из-за опасности развития пневмоторакса.

Важным принципом описанных выше методов лечебной физкультуры, дыхательной гимнастики и массажа являются понимание необходимости и сути методики родителями и самим больным ребенком, а также положительная мотивация.

Опыт применения наблюдаемыми нами больными методами дыхательной физиотерапии доказывает их высокую эффективность, а отсутствие всяких материальных затрат при этом делает ее доступной для всех больных. Кажущаяся простота этих методик не должна вводить в заблуждение относительно необходимости ежедневного их выполнения 2 — 3 раза в день с увеличением кратности в период обострений. Их значение в очищении бронхиального дерева настолько велико, что среди всех методов, направленных на эвакуацию мокроты, только они являются неоспоримыми и стоят на первом месте.

Однако физические методы очищения дыхательных путей при обострении бронхо-легочного процесса недостаточны. Их следует сочетать с **химическими** (медикаментозными) методами с использованием муколитиков для разжижения мокроты. Хотя по этому поводу английские врачи шутят, что

они так же полезны, как запираение дверей конюшни после того, как украли лошадь. По нашему мнению, улучшение реологических свойств бронхиального секрета необходимо в комплексной терапии обострений бронхо-легочного процесса, когда увеличивается как продукция мокроты, так и ее вязкость.

Исторически наиболее эффективным муколитиком считают ацетилцистеин. Впервые его положительное влияние на вязкость мокроты было показано в 1962 г. [86]. Муколитическая активность ацетилцистеина связана с наличием свободной сульфгидрильной группы, разрывающей дисульфидные связи составляющих бронхиального секрета, тем самым разжижая его. Кроме того, описаны следующие положительные эффекты ацетилцистеина:

- обладает прямым и непрямым антиоксидантным действием;
- снижает уровень гуморальных медиаторов воспаления;
- защищает легочную ткань от повреждения, в том числе и аутоиммунного;
- снижает адгезивные свойства бактерий [61].

Мы рекомендуем ацетилцистеин применять комбинированно пер ос и ингаляционно. Суточная доза препарата, независимо от метода применения, должна составлять:

- до 3 лет — 150 мг;
- 3 — 7 лет — 300 мг;
- 7 — 10 лет — 450 мг;
- старше 10 лет — 600 мг.

Как правило, используют 20% раствор ацетилцистеина.

Однако при длительном применении ацетилцистеина нарушается подвижность ресничек эпителия бронхиального дерева [87], поэтому при тяжелом

обострении бронхо-легочного процесса его применение ограничивают до 2 нед.

В качестве муколитического препарата используют унитиол в ингаляциях из расчета 10 мг/кг в сутки, разделенные на 3 приема. Унитиол необходимо разводить изотоническим раствором хлорида натрия в соотношении 1:1. Длительность курса также не должна превышать 2 нед.

Хорошим муколитическим эффектом обладают препараты амброксола гидрохлорида, который является активным метаболитом бромгексина. Он обладает выраженным секретолитическим и секретокинетическим действием, так как стимулирует функцию цилиарного эпителия, а также активизирует образование сурфактанта альвеолами. В наших клинических наблюдениях в качестве муколитического препарата мы использовали «Амбробене» («Меркле»).

Доза «Амбробене» составляет:

Для применения per os (сироп 7,5 мг/мл):

- до 2 лет — по 1 мл 2 раза в день;
- 2—5 лет — по 1 мл 3 раза в день;
- 5—12 лет — по 2 мл 3 раза в день.

Для ингаляций:

- до 5 лет — по 2 мл 1—2 раза в день;
- старше 5 лет — по 2—3 мл 2—3 раза в день.

Для внутривенного и внутримышечного введения (15 мг в ампуле):

- до 2 лет — по 1/2 ампулы 2 раза в день;
- 2—5 лет — по 1/2 ампулы 3 раза в день;
- 5—12 лет — по 1 ампуле 2—3 раза в день.

Суточная доза амброксола гидрохлорида составляет 1,2—1,6 мг/кг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 3—4 мг/кг.

Клинические наблюдения, проведенные в нашем Центре, показали, что амброксола гидрохлорид является эффективным муколитиком, улучшающим

функциональные показатели легких и общее состояние больных.

В зарубежных клиниках для улучшения мукоцилиарного клиренса применяют рекомбинантную человеческую ДНК-азу («Пульмозим»). Обоснованность ее применения объясняется тем, что в мокроте больных содержится большое количество нейтрофильных гранулоцитов и микроорганизмов, при гибели и разрушении которых высвобождается много ДНК, что в значительной мере увеличивает плотность и вязкость мокроты. Доказано, что применение ДНК-азы способствует не только улучшению функции легких, но и уменьшает частоту обострения [20].

До настоящего времени дискуссионным остается вопрос о применении бронходилататоров при муковисцидозе. У некоторых больных с выраженным обструктивным синдромом или гиперреактивностью бронхов после их использования отмечается значительное улучшение функции легких. Однако в литературе имеются также сообщения об ухудшении отхождения мокроты и соответственно и функции легких в результате применения бронходилататоров [88].

Для использования **инструментальных методов** очищения бронхиального дерева — бронхоскопии с лаважем — существует ряд показаний:

- некупирующийся обструктивный синдром с нарушением отхождения мокроты;
- «свежие» ателектазы;
- ограниченная эмфизема.

Основными противопоказаниями для проведения бронхоскопии являются декомпенсированное легочное сердце и значительное нарушение функции внешнего дыхания.

Антибиотикотерапия

Борьба с легочной инфекцией в силу причин, связанных с химизмом мокроты больных, ее особым сродством к микробным возбудителям, является очень сложной задачей, предметом дискуссий и споров специалистов. В настоящее время нет единого мнения о профилактическом использовании антибактериальных препаратов, рациональном ведении больных с хронической колонизацией *Ps.aeruginosa* и т.д.

Выбор антибактериального препарата должен базироваться на следующих основных принципах:

- обязательном выделении микробного возбудителя (возбудителей) и определении наиболее активного (активных) антимикробного агента путем установления чувствительности *in vitro*;
- учете чувствительности всех микроорганизмов, выделенных из мокроты больных;
- контроле концентрации антибактериального препарата в крови для обеспечения максимального эффекта при минимальной его токсичности.

Разрабатывая схему антибактериальной терапии, мы считаем необходимым выделить основные клинические критерии и симптомы обострения бронхо-легочного процесса:

- увеличение частоты, тяжести и продолжительности кашля;
- увеличение количества мокроты или изменение ее цвета;
- усиление одышки, цианоза; аускультативные изменения;
- анорексия, потеря массы тела;
- ухудшение функциональных легочных показателей;
- появление новых рентгенологических изменений.

Первичными бактериальными возбудителями при муковисцидозе, ассоциированными с обострением

бронхо-легочного процесса в первые два года жизни ребенка, являются *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*. Частота выделения из мокроты *Ps.aeruginosa* увеличивается с возрастом. Частота их обнаружения от 5 до 20 лет возрастает от 34 до 74 % [89].

Стандартным вариантом стартовой комбинации антибиотиков при лечении больных с обострением бронхо-легочного процесса является сочетание антибиотика аминогликозидной группы и β -лактама. Аминогликозиды, включая гентамицин, тобрамицин, амикацин *in vitro* активны против большинства штаммов *S.aureus*, *H.influenzae*, *Ps.aeruginosa*. Минимальная продолжительность курса составляет 10—21 день. Определение длительности курса антибиотикотерапии базируется на:

- эрадикации возбудителя или снижении микробного числа;
- улучшении функциональных легочных показателей;
- положительной клинической динамике.

Основные антибиотики, используемые при лечении больных муковисцидозом, представлены в табл. 13.

Так как течение инфекционного процесса при муковисцидозе, вызванного синегнойной палочкой, имеет особенности, то, по нашему мнению, имеет смысл подробно остановиться на антибиотикотерапии этой инфекции. Фармакокинетика некоторых лекарственных препаратов у больных муковисцидозом также имеет отличительные черты.

Основным принципом антибиотикотерапии при первичной колонизации *Ps.aeruginosa* является ее интенсивность, что призвано предотвратить хронизацию инфекционного процесса.

При хронической колонизации *Ps.aeruginosa* существуют два основных терапевтических подхода:

1. Профилактическое внутривенное назначение антибиотикотерапии регулярными курсами неза-

Таблица 13

Антибиотики, используемые при лечении муковисцидоза

Антибиотик	Суточная доза, мг/кг	Кратность	Пути введения
<i>Производные пенициллина</i>			
Амоксициллин	50 – 75	4	<i>Per os</i>
Аугментин	50	3 – 4	<i>Per os</i>
Флуклоксациллин	50 – 75	3 – 4	<i>Per os</i>
Азлоциллин	200 – 250	3	В/в
Пиперациллин	200 – 250	3	В/в
Тикарциллин	250 – 300	4	В/в
Карбенициллин	150 – 200	3	В/в
<i>Цефалоспорины</i>			
Цефтазидим (фортум)	100 – 150	2 – 3	В/в
Цефоперазон (цефобид)	100 – 150	2 – 3	В/в
Цефтриаксон	50 – 100	1 – 2	В/в
<i>Монобактамы</i>			
Азтреонам	100 – 150	3 – 4	В/в
<i>Карбапенемы</i>			
Имипенем (тиенам)	50 – 60	3	В/в
Меропенем	100	3	В/в
<i>Аминогликозиды</i>			
Гентамицина сульфат	7 – 10	2 – 3	В/в, в/м
Амикацина сульфат	15 – 20	2 – 3	В/в
Тобрамицин	7 – 10	2 – 3	В/в
Нетилмицин	7 – 10	2 – 3	В/в
<i>Производные фторхинолона</i>			
Ципрофлоксацин	20 – 30	2	<i>Per os</i>

висимо от клинического статуса с определенными интервалами (например, 1 раз в течение 3–4 мес).

2. Применение внутривенной антибиотикотерапии только во время обострения.

Такие методы лечения имеют преимущества и недостатки. Их сравнительная характеристика приведена в табл. 14.

Таблица. 14

Сравнительная характеристика основных методов лечения при хронической колонизации *Ps.aeruginosa*

Профилактическое внутривенное введение антибиотиков	Внутривенная антибиотикотерапия при обострении
Унифицированный подход к выбору схемы лечения Снижение частоты обострений Улучшение функционального состояния легких Возможно улучшение общего состояния Возможно увеличение продолжительности жизни больных	Индивидуальный подход Снижение случаев резистентности микроорганизмов Снижение частоты аллергии к антибиотикам Снижение частоты осложнений при внутривенной терапии Снижение стоимости лечения

Выбор антисинегнойного антибиотика

β-лактамы. Первые представители группы β-лактамов не были активны против *Ps.aeruginosa*; α-карбокспенциллины обладали средней активностью в отношении синегнойной палочки. Однако высокая чувствительность к действию β-лактамаз ограничивает их применение. Мезлоциллин, пиперациллин и азлоциллин являются более активными антисинегнойными антибиотиками, но поддаются β-лактамазному гидролизу. Эти представители группы β-лактамов используются только в сочетании с аминогликозидами.

Карбопенемы (тиенам) высоко активны против *Ps.aeruginosa*, однако основной проблемой их применения является быстрое развитие устойчивых штаммов. Цефалоспорины обладают антисинегнойной активностью, начиная с третьего поколения (особенно цефтазидим).

β -лактамы действуют путем ингибирования ферментов, участвующих в биосинтезе пептидогликанов (элементов клеточной стенки), и/или активируют ферменты, называемые аутолизинами.

Наиболее значимым механизмом резистентности к β -лактамам, изученным в настоящее время, является появление мутаций, приводящих к дерепрессии продукции хромосомальной β -лактамазы (каррент). Эти мутации делают *Ps.aeruginosa* клинически резистентной ко всем β -лактамам, за исключением карбапенемов и четвертого поколения цефалоспоринов. Тиенам является потенциальным индуктором хромосомальной β -лактамазы и может синтезировать ее в количестве, сравнимом с эффектом некоторых мутаций. По этой причине он не может использоваться в комбинации с другими β -лактамными антибиотиками.

Аминогликозиды в комбинации с β -лактамными антибиотиками — одна из наиболее распространенных комбинаций, эффективных против большинства грамотрицательных микроорганизмов. Однако они обладают обратимой нефротоксичностью и необратимой ототоксичностью. Активными против *Ps.aeruginosa* являются гентамицин, амикацин и тобрамицин.

Аминогликозиды действуют непосредственно на наружную мембрану грамотрицательных микроорганизмов, делая ее проницаемой для других молекул антибиотиков. Этим в первую очередь объясняется синергизм аминогликозидов и β -лактамов. После проникновения в клетку аминогликозиды ингибируют биосинтез белка через ингибирование синтеза ДНК.

По данным некоторых авторов [20], резистентность к аминогликозидным антибиотикам составляет 5—12%. Она обусловлена двумя основными причинами. Первая связана с продукцией ферментов,

модифицирующих антибиотик ацетилированием, эденированием или фосфорилированием молекулы антибиотика. Это приводит к снижению эффективности модифицированного антибиотика. Другой тип резистентности, продемонстрированный на моделях животных, вызван «неспособностью» антибиотика справиться с большим количеством микробных клеток.

Хинолоны. В последнее время доказана возможность и перспективность применения при лечении больных муковисцидозом флюорохинолонов. Наиболее эффективным и клинически используемым из этой группы антибиотиков является ципрофлоксацин. Он улучшает функцию легких даже у больных с резистентной к антибиотикам *Ps.aeruginosa* благодаря ингибированию факторов вирулентности.

Фармакокинетика лекарственных препаратов, и антибиотиков в том числе, у больных муковисцидозом имеет свои особенности. В первую очередь это связано со склонностью таких больных метаболизировать лекарственные препараты быстрее, чем здоровые люди. Этим объясняется назначение **экстраординарно высоких доз** большинства антимикробных препаратов для достижения терапевтических концентраций в сыворотке крови или мокроте [20]. Антибиотики различных групп, включая аминогликозиды, пенициллины и триметопримсульфаметаксозол, должны назначаться в максимальных терапевтических и более высоких дозах.

Особенностью фармакокинетики аминогликозидов является толерантность больных к высоким дозам (150—200% стандартной дозы не вызывали ни одного случая ото- и нефротоксичности). Фармакокинетика ципрофлоксацина у больных муковисцидозом не отличается от таковой у здоровых лиц и не требует назначения повышенных доз препарата.

Таблица 15

Наиболее широко используемые при муковисцидозе
антисинегнойные антибиотики

Антибиотик	Доза
Азлоциллин	Дети – 300мг/кг в сутки Взрослые – 15 – 20г/сут
Цефтазидим	Дети – 150мг/кг в сутки Взрослые – 6г/сут
Азтреонам	Дети – 150 – 200мг/кг в сутки Взрослые – 6 – 8г/сут
Тиенам	Дети до 40кг – 60мг/кг в сутки Дети более 40 кг и взрослые – 1 – 2г/сут
Гентамицин	5 мг/кг в сутки
Тобрамицин	5 мг/кг в сутки

У больных муковисцидозом трудно достичь анти-микробной активности в мокроте. Так, биологическая активность аминогликозидов в мокроте незначительна. Некоторые авторы отмечают, что эрадикация *Ps.aeruginosa* из мокроты требует достижения в плазме крови такой концентрации гентамицина, которая в 20 раз превышает среднетерапевтическую [20].

В табл. 15 приведены дозы наиболее широко используемых при муковисцидозе антисинегнойных антибиотиков.

В последние 10 – 15 лет довольно широкое распространение у больных с хронической колонизацией *Ps.aeruginosa* получил аэрозольный способ введения антибиотиков. Преимуществом такого способа применения является возможность достижения высокой антимикробной концентрации непосредственно в очаге воспаления – в легких.

В ряде исследований [1] отмечено, что карбенициллин и гентамицин при ингаляционном использовании улучшают функциональные показатели легких, снижают частоту и продолжительность пре-

бывания больных в стационаре. При назначении азлоциллина и цефтазидима получены аналогичные результаты. Гентамицин, полимиксин В и его аналог коломицин мы применяли в виде ингаляций при помощи ультразвукового ингалятора. Ингаляции антибиотиков мы назначали больным с первичной и хронической колонизацией *Ps.aeruginosa*. Часть больных принимала ингаляции антибиотиков в период обострений и во время ОРВИ, другие — элективными курсами до 4 раз в год с профилактической целью.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности второго подхода, приводящего к снижению частоты обострений, улучшению функциональных показателей легких у больных с хронической колонизацией *Ps.aeruginosa*, а также назначения ингаляционных антибактериальных препаратов в период обострения в сочетании с внутривенной терапией.

Burcholderia cepacia резистентна практически ко всем известным антибактериальным препаратам. Резистентность к β -лактамам вызвана продукцией *B.cepacia* фермента цефалоспоридазы, ингибирующего их активность. Антимикробная терапия больных с колонизацией *B.cepacia* строится на тех же принципах, что и при хронической колонизации *Ps.aeruginosa*. В первую очередь она базируется на чувствительности *B.cepacia in vitro*. Продолжительность курса антибактериальной терапии не должна быть менее 2—3 нед. Чаще всего выявленной *in vitro* активностью против *B.cepacia* обладают цефтазидим, триметопримсульфаметоксазол и ципрофлоксацин.

Необходимо отметить, что с увеличением возраста больных уменьшается частота эрадикации возбудителя при антибактериальной терапии, и критерии успеха являются в большей степени клиническими, чем микробиологическими.

Противовоспалительная терапия

Обоснованность применения противовоспалительной терапии определяется возникающим непосредственно после рождения ребенка воспалением в легочной ткани. У больных в возрасте от 5 до 13 лет ибупрофен в дозе 20 — 30 мг/кг в сутки [61] статистически достоверно вызывал улучшение функциональных показателей легких. В других возрастных группах клинический эффект был гораздо менее выражен. Более низкие дозы ибупрофена могут вызывать обратный «провоспалительный эффект».

По нашему мнению, единственным показанием к назначению *per os* кортикостероидов при муковисцидозе является аллергический бронхопульмональный аспергиллез. Минимальная продолжительность курса преднизолона в дозе 1 мг/кг в сутки (максимальная доза 60 мг/сут) должна составлять 1 мес. Критериями эффективности лечения являются снижение уровня IgE в сыворотке крови больных, улучшение клинического статуса и функциональных показателей легких, положительная рентгенологическая динамика. По данным *Connett* [61], некоторые случаи бронхопульмонального аспергиллеза при муковисцидозе требовали продолжения кортикостероидной терапии в течение года и более. Получен положительный клинический эффект ингаляционного применения кортикостероидов. При лечении взрослых больных можно использовать антифунгальные антибиотики.

Трансплантация органов и другие хирургические проблемы при муковисцидозе

Большинство хирургических ситуаций при муковисцидозе связаны со специфическими проявлениями заболевания, а также с терапевтическими процедурами. В этой главе мы хотели бы обобщенно коснуться некоторых из них:

- Проблем доступа к центральным венам, а также гастростомии (проблемы, связанные с терапевтическими процедурами).
- Дифференциального диагноза острого живота.
- Проблемы трансплантации органов.

Необходимость длительных курсов антибактериальной терапии, а также обязательный внутривенный путь их введения делают актуальным поиски путей облегчения этой процедуры для больного ребенка, а также для медицинского персонала. К сожалению, в нашей стране не нашли пока широкого применения методики катетеризации центральных вен через плечевую вену, что делает невозможной длительную «домашнюю» внутривенную антибактериальную терапию.

Во многих зарубежных клиниках для длительного дополнительного питания используются ятрогенные фистулы-гастростомы (см. раздел IV). Основными противопоказаниями такого питания являются гастроэзофагальный рефлюкс и портальная гипертензия.

Острый живот. У большинства больных муковисцидозом периодически наблюдается боль в животе. Некоторые состояния — гастроэзофагальный

рефлюкс, почечная или печеночная колики — хотя и связаны с основным заболеванием, но по своим клиническим проявлениям и терапевтической тактике не отличаются от таковых у детей, не болеющих муковисцидозом. Другие, например, дистальный интестинальный обструктивный синдром, встречаются исключительно при муковисцидозе.

По данным различных авторов, от 10 до 50% больных муковисцидозом периодически страдают частичной обратимой интестинальной обструкцией, связанной с повышенной вязкостью обезвоженных каловых масс [61]. Часто в таких случаях эффективна консервативная терапия (см. раздел III). Однако нужно помнить, что боль в правой подвздошной области может быть обусловлена не только дистальным интестинальным обструктивным синдромом, но и патологией аппендикса, которая при муковисцидозе может носить как специфический, так и воспалительный (истинный аппендицит) характер. Специфическое поражение аппендикса связано с его обтурацией слизью и может провоцировать болевой синдром.

Боль в надчревной области может быть связана с гастритом и панкреатитом, которые часто ассоциируются с поражением гепатобилиарной системы. Большие кисты поджелудочной железы также могут быть причиной интенсивной опоясывающей боли.

Трансплантация легких. Первая попытка трансплантации легких человеку была осуществлена в 1963 г. В 1985 г. в Великобритании была произведена первая успешная трансплантация комплекса сердце — легкие двум больным муковисцидозом, которые в настоящее время живы [90]. В США в 1990—1995 гг. осуществлено 297 трансплантаций комплекса сердце — легкие и 3250 трансплантаций легких. Большинство реципиентов были больные

муковисцидозом. Трансплантационные подходы к лечению муковисцидоза изменили представление о так называемой терминальной помощи больным муковисцидозом: медицинские мероприятия должны быть направлены не только на облегчение страданий, но и на поддержание максимально возможного оптимального физического и психологического состояния больных, ожидающих трансплантации.

Основными **противопоказаниями** для проведения трансплантации легких являются:

- психическое заболевание;
- быстрое прогрессирование заболевания, чаще всего ассоциирующееся с хронической колонизацией *V.сerasia*;
- цирроз печени, сопровождающийся портальной гипертензией (возможна лишь трансплантация комплекса сердце — легкие — печень);
- сопутствующие онкологические или другие системные заболевания, сопровождающиеся полиорганной недостаточностью.

Глава 4

Система оказания медицинской и психосоциальной помощи больным муковисцидозом и их семьям

Муковисцидоз, являясь серьезной медицинской проблемой, представляет собой и комплекс социальных проблем. После постановки диагноза «муковисцидоз» ребенок оказывается «вершиной пирамиды» (рис. 32), от которой во многом зависит уровень медицинской, социальной помощи, а также качество его жизни.



Рис. 32. Пирамида медицинской и психосоциальной помощи больным муковисцидозом

Рождение в семье ребенка, больного муковисцидозом, обычно становится поворотным моментом в жизни всей его семьи, накладывает на родителей груз ежедневного выполнения медицинских назначений и манипуляций, ухода за хронически больным ребенком. Дополнительной психологической нагрузкой являются возможная ранняя смерть ребенка и высокая вероятность рождения больных детей в этой семье в будущем. Семья, в которой есть ребенок, больной муковисцидозом, нуждается в информационной и психосоциальной поддержке (рис. 33):

- Специалисты Центра по лечению и диагностике муковисцидоза после уточнения диагноза

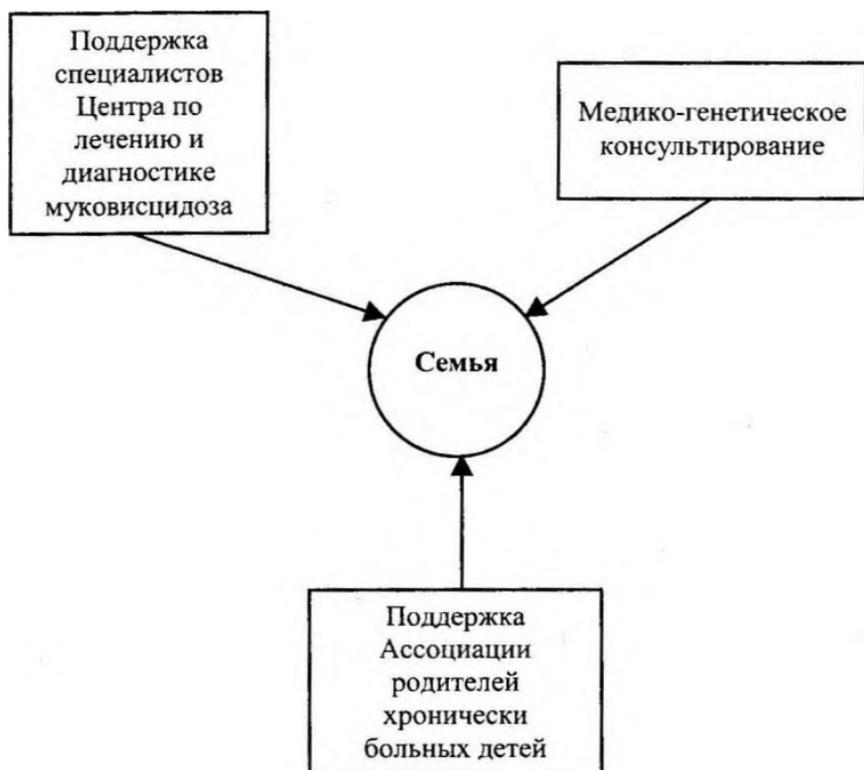


Рис. 33. Направления информационной и психосоциальной поддержки семей, имеющих детей, страдающих муковисцидозом

ознакамливают родителей с течением заболевания и его прогнозом, а также с основными медицинскими манипуляциями. Особое место при этом занимает обучение диетологическим подходам, режиму приема и дозирования заместительной ферментной терапии.

- Родителей также обучают одному из важнейших компонентов рационального ведения больных — физиотерапии (лечебной физкультуре, дренажному массажу, активному циклу дыхательной техники).
- В задачу медико-генетического консультирования входит информирование семьи о риске

рождения больного ребенка в будущем, о возможностях пренатальной диагностики, предупреждающей рождение больного ребенка.

- В нашей стране значение психосоциальной поддержки Ассоциации родителей хронически больных детей особенно велико, так как в Украине институт социальных работников находится в стадии развития.

Вопрос о посещении детских дошкольных учреждений и школы решается индивидуально, исходя из состояния ребенка. Большинство детей могут посещать школу, но врач, наблюдающий ребенка, должен решить вопрос об оптимальном режиме ее посещения. В некоторых случаях больному ребенку необходимо предоставить дополнительный выходной день или сократить учебный день. Дети с тяжело протекающим заболеванием должны обучаться на дому.

По нашему мнению, в квалифицированной психологической помощи нуждаются подростки, страдающие муковисцидозом. Наряду с психологическими проблемами подросткового возраста, дополнительной психологической нагрузкой для больных являются задержка физического и пубертатного развития (основные симптомы проявления болезни в этом возрасте), а также осознание сути заболевания.

В психологической помощи и поддержке нуждаются также семьи, в которых от муковисцидоза погибли дети. Кроме профессиональной психологической помощи, в этом случае особенно важна поддержка Ассоциации родителей хронически больных детей.

В системе оказания помощи больным муковисцидозом важное место занимают **семейные врачи или участковые педиатры**. Недостаточный уровень знаний именно на этапе первичной медицинской помощи является основной причиной запоздалой

диагностики. Активное наблюдение с оценкой параметров физического развития, коррекция диеты и дозы ферментных препаратов, профилактика бронхо-легочных обострений и амбулаторное лечение являются основными задачами первичного звена медицинской помощи в системе ведения больных муковисцидозом.

С 1990 г. на базе Одесской областной детской клинической больницы существует Республиканский **Центр по лечению и диагностике муковисцидоза**. Больные муковисцидозом находятся на диспансерном учете в Центре, одновременно находясь под наблюдением участкового врача, областного или городского пульмонологического и медико-генетического центров.

Основными задачами Центра являются:

- диагностика, лечение и диспансерное наблюдение больных муковисцидозом;
- организационно-методическая работа, обучение студентов Одесского государственного медицинского университета, врачей и среднего медицинского персонала;
- обучение родителей, психологическая поддержка семей, имеющих детей, страдающих муковисцидозом;
- научные исследования, подготовка научных статей и монографий по проблеме муковисцидоза;
- международное сотрудничество.

Приложение 1

Характеристика основных лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных муковисцидозом

АЗАКТАМ (AZAKТАМ)®

Aztreonam

Состав и форма выпуска. Активное вещество — азтреонам. Сухое вещество 0,5 и 1 г во флаконах.

Фармакологическое действие. Относится к классу монобактамных антибиотиков. Активен преимущественно в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов. Не разрушается пенициллиназой. Действует бактерицидно.

Режим дозирования. При среднетяжелом течении инфекционного процесса — 1–2 г каждые 8–12 ч. При тяжелом течении — 2 г каждые 6–8 ч, максимальная суточная доза — 8 г. Для струйного и внутривенного введения препарат растворяют в 6–10 мл воды для инъекций; вводят в течение 3–5 мин. Для внутривенной капельной инфузии 1 г препарата сначала разводят в 3 мл воды для инъекций, затем в 50–100 мл изотонического раствора хлорида натрия. Детям старше 1 нед препарат назначают по 30 мг/кг каждые 6–8 ч; детям старше 2 лет — по 50 мг/кг каждые 6–8 ч. Больным с выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина — от 10 до 30 мл/мин) назначают половину от средней разовой дозы.

Побочное действие. Возможны кожная сыпь, множественная эритема, петехии, крапивница, эозинофилия, изменение содержания тромбоцитов, анемия, нейтропения; повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы; диарея, тошнота, рвота, стоматит, изменение вкуса. При внутривенном введении — флебит, тромбоз флебит. В редких случаях отмечено развитие кандидоза, судорог, диплопии, бессонницы, головокружения; набухание молочных желез.

Противопоказания. Выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина — менее 10 мл/мин); выраженные нарушения функции печени; повышенная чувствительность к препарату.

АЗЛОЦИЛЛИН (AZLOCILLIN)®

СЕКУРОПЕН (SECUROPEN)®

Azlocillin

Состав и форма выпуска. Активное вещество — азлоциллина натриевая соль. Сухое вещество для внутримышечного введения 0,5, 1 и 2 г во флаконах. Сухое вещество для внутривенного введения 4, 5 и 10 г во флаконах.

Фармакологическое действие. Антибиотик широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов. Оказывает бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов. Высоко эффективен в отношении синегнойной палочки, включая штаммы, резистентные к карбенициллину и аминогликозидам. Разрушается β -лактамазами.

Режим дозирования. При среднетяжелом течении инфекционного процесса суточная доза для взрослых и детей старше 14 лет составляет 8 г; кратность внутримышечного или внутривенного введения — 4 раза. При тяжелом течении инфекцион-

ного процесса суточная доза может быть увеличена до 15—20 г. Новорожденным в возрасте до 7 дней назначают по 100 мг/кг 2 раза в сутки; новорожденным от 7 дней до 1 мес и детям до 1 года — по 100 мг/кг 3 раза в сутки; в возрасте от 1 года до 14 лет — по 75 мг/кг 3 раза в сутки. Значения клиренса креатинина ниже 30 мл/мин требуют коррекции режима дозирования азлоцилина.

Побочное действие. Аллергические реакции — крапивница, эритема, отек Квинке, ринит, конъюнктивит, эозинофилия; крайне редко — анафилактический шок. Возможны тошнота, рвота, диарея, метеоризм, нарушение вкуса и обоняния. При длительном назначении препарата в высоких дозах возможны лейкопения, удлинение времени кровотечения, повышение активности трансаминаз, нарушение функции почек, развитие кандидоза. В редких случаях — флебит и эритема в месте введения.

Противопоказания. Гиперчувствительность к пенициллинам.

АМБРОКСОЛ (AMBROXOL)®

АМБРОБЕНЕ (AMBROBENE)®

Ambroxol

Состав и форма выпуска. Активное вещество — амброксола гидрохлорид. Таблетки — 30 мг. Капсулы ретард — 75 мг. Раствор для применения per os (1 мл — 7,5 мг). Сироп (5 мл — 15 мг) во флаконах. Раствор для ингаляционного введения (1 мл — 7,5 мг). Раствор для инъекций (1 мл — 7,5 мг) в ампулах.

Фармакологическое действие. Обладает секретомоторным и секретолитическим действием; стимулирует серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, увеличивая содержание слизистого секрета и таким образом изменяет нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты. Одновременно активизируются гидроли-

тические ферменты и усиливается высвобождение лизосом из клеток Кларка — тем самым снижается вязкость мокроты. Кроме того, препарат усиливает движение ресничек мерцательного эпителия, улучшая мукоциллиарный клиренс. Амброксол также стимулирует образование сурфактанта и обладает незначительным противокашлевым действием.

Режим дозирования. Таблетки: обычная суточная доза для взрослых — 60 мг. Назначают по 1 таблетке 2 раза в день; при необходимости 3 раза в день с пищей, запивая небольшим количеством жидкости. Ретард капсулы назначают по 1 в день утром. Раствор назначают по 4 мл 3 раза в сутки в течение первых 2 — 3 дней, затем по 2 мл 3 раза в сутки. Раствор для ингаляций взрослым и детям старше 5 лет назначают в дозе 2 — 3 мл по 1 — 2 ингаляции в день. Препарат можно вводить внутримышечно, внутривенно или подкожно взрослым по 1 ампуле (при необходимости по 2 ампулы) 2 — 3 раза в день.

Детям обычно назначают *per os* сироп. Максимальная суточная доза составляет 10 мг/кг. Препарат можно применять в виде длительной внутривенной капельной инфузии.

Побочное действие. Аллергические реакции в виде кожной сыпи, крапивницы, ангионевротического отека. При длительном применении высоких доз препарата — боль в надчревной области, тошнота, рвота.

Противопоказания. Первый триместр беременности, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, повышенная чувствительность к препарату.

АМИКАЦИН (AMIKACIN)®

АМИКИН (AMIKIN)®

Amikacin

Состав и форма выпуска. Активное вещество — амикацина сульфат. Раствор для инъекций (1 мл —

0,05, 0,25 и 0,5 г) в ампулах или флаконах. Сухое вещество для инъекций 0,1 и 0,5 г во флаконах.

Фармакологическое действие. Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Действует бактерицидно. Высокоэффективен в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов, в том числе и синегнойной палочки, а также некоторых грамположительных микроорганизмов (стафилококков, в том числе и устойчивых к пенициллину, метициллину, некоторым цефалоспорином), некоторых штаммов стрептококков. Выводится в основном почками, создавая высокие концентрации в моче.

Режим дозирования. Возможно внутримышечное и внутривенное введение. При инфекционно-воспалительных процессах средней степени тяжести суточная доза для взрослых и детей составляет 10 мг/кг массы тела; кратность — 2 — 3 раза в сутки. Новорожденным и недоношенным детям назначают в начальной дозе — 10 мг/кг, затем каждые 12 ч вводят по 7,5 мг/кг. При инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, амикацин назначают в суточной дозе 15 мг/кг в 3 приема. Максимальная продолжительность курса лечения не должна превышать 10 дней. Больным с нарушением выделительной функции почек требуется коррекция режима дозирования в зависимости от значений клиренса креатинина.

Побочное действие. Возможны повышение уровня трансаминаз и билирубина в крови; аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, лихорадка, редко — отек Квинке); изменение картины периферической крови (анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения); тошнота, рвота, головная боль, сонливость. Нефротоксическое действие (от легких проявлений — олигурия, протеинурия, микрогематурия — до тя-

желых — почечная недостаточность); ототоксическое (от снижения слуха и вестибулярных расстройств до необратимого снижения слуха). Очень редко — нарушение нервно-мышечной проводимости.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к аминогликозидам, неврит слухового нерва, тяжелые нарушения функции почек, беременность.

АУГМЕНТИН (AUGMENTIN)®

Amoxicillin

Состав и форма выпуска. Активное вещество — амоксициллин, потенцированный клавуланатом. Таблетки — 0,375 г (0,25 г амоксициллина/0,125 г клавулановой кислоты). Таблетки — 0,625 г (0,5 г амоксициллина/0,125 г клавулановой кислоты). Сироп во флаконах (5мл содержит 0,156 г амоксициллина/0,03125 г клавулановой кислоты). Рег ос применяют амоксициллина тригидрат и калиевую соль клавулановой кислоты.

Порошок для инъекций — 0,6 г (0,5 г амоксициллина/0,1 г клавулановой кислоты) и 1,2 г (1 г амоксициллина/0,2 г клавулановой кислоты) во флаконах. Внутривенно применяют амоксициллина натриевую соль и калиевую соль клавулановой кислоты. Каждый флакон 1,2 г содержит приблизительно 1 ммоль калия и 3,2 ммоль натрия.

Фармакологическое действие. Антибиотик широкого спектра действия. Действует бактериостатически в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая штаммы продуцирующие β-лактамазу. Устойчивость к действию β-лактамазы обеспечивается клавулановой кислотой, входящей в состав препарата.

Режим дозирования. Взрослым и детям старше 12 лет при среднетяжелом течении инфекционного процесса назначают по 1 таблетке (0,375 г) 3 раза в

сутки. При тяжелом течении инфекционного процесса разовая доза составляет 1 (0,625 г) или 2 таблетки (0,325 г); кратность назначения — 3 раза в сутки. Возможно также внутривенное введение препарата в дозе 1,2 г каждые 6 — 8 ч. Максимальная разовая доза составляет 1,2 г, максимально допустимая суточная доза при внутривенном введении — 7,2 г.

Детям в возрасте младше 12 лет назначают препарат в виде сиропа. Разовая доза составляет: в 7 — 12 лет — 10 мл; в 2 — 7 лет — 5 мл (0,156 г на 5 мл); от 9 мес, до 2 лет — 2,5 мл (0,156 г на 5 мл). Кратность назначения — 3 раза в сутки. Внутривенная разовая доза для детей от 3 мес до 12 лет — 30 мг/кг.

Побочное действие. Редко — диспепсия, тошнота, рвота, диарея; описаны отдельные случаи нарушения функции печени, развития гепатита, холестатической желтухи. Имеются единичные сообщения о развитии псевдомембранозного колита.

Редко — аллергические и иммунопатологические реакции в виде крапивницы, отека Квинке, очень редко — анафилактического шока.

Возможны кандидоз и другие суперинфекции; в отдельных случаях — развитие флебита в месте инъекции.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

АЦЕТИЛЦИСТЕИН (ACETYLCYSTEIN)®

Acetylcystein

Состав и форма выпуска. Активное вещество — ацетилцистеин. Гранулят для приготовления раствора для приема per os 3 г в пакетиках (с содержанием активного вещества 0,1 г). Гранулят по 5 г в упаковке (с содержанием активного вещества 0,2 г).

Фармакологическое действие. Муколитическое средство. Разжижает мокроту, увеличивает ее объем,

облегчает выделение, способствует отхаркиванию. Действие препарата связано со способностью его сульфгидрильных групп разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи. Препарат сохраняет активность при наличии гнойной мокроты.

Режим дозирования. Доза препарата подбирается индивидуально. Детям от 2 до 6 лет назначают по 200 мг 2 раза в день или по 100 мг 3 раза в день в виде водорастворимого гранулята; младше 2 лет — по 100 мг 2 раза в день; от 6 до 14 лет и взрослым — по 200 мг 3 раза в день.

Побочное действие. Редко — тошнота, рвота, ощущение переполнения желудка, носовые кровотечения, шум в ушах. Крайне редко — изжога, диспепсия. При аэрозольной терапии — рефлекторный кашель, местное раздражение дыхательных путей; редко — стоматит.

Противопоказания. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; кровохарканье; легочное кровотечение; беременность; повышенная чувствительность к препарату.

Особые указания. Антибиотики пенициллиновой, цефалоспориновой и тетрациклиновой групп следует принимать не ранее, чем через 2 ч после ацетилцистеина.

БАЙПЕН (BAYPEN)®

Mezlocillin

Состав и форма выпуска. Активное вещество — мезлоциллин. Сухое вещество для инъекций во флаконах по 0,5, 1, 2, 10 г; 1 г байпена соответствует 1,074 г моногидрата натриевой соли мезлоциллина и содержит 1,853 мМ натрия.

Фармакологическое действие. Полусинтетический пенициллин из группы уреидопенициллинов.

Обладает широким спектром действия. Оказывает бактерицидное действие на большинство грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов. Высоко активен в отношении синегнойной палочки, включая штаммы, резистентные к карбенициллину и аминогликозидам.

Режим дозирования. Детям старше 14 лет и взрослым обычно назначают 80—150 мг/кг в сутки. Кратность приема — 2—3 раза в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200—300 мг/кг в сутки. Новорожденным с массой тела менее 3 кг и недоношенным детям байпен назначают по 75 мг/кг 2 раза в сутки. Новорожденным с массой тела больше 3 кг, а также детям до 14 лет — по 75 мг/кг 3 раза в сутки.

У детей с выраженной почечной недостаточностью следует применять не более половины обычной суточной дозы байпена. При сопутствующем нарушении функции печени указанные дозы следует еще раз снизить.

Побочное действие. *Со стороны пищеварительного тракта:* иногда возникают тошнота, рвота, метеоризм, диарея, обычно исчезающая в ходе лечения или после отмены препарата.

Аллергические и иммунопатологические реакции: иногда развиваются в виде экзантемы, зуда кожи. При крапивнице, которая является проявлением реакции немедленного типа на пенициллин, байпен необходимо отменить. Редко отмечают медикаментозная лихорадка, острый интерстициальный нефрит или васкулит, в отдельных случаях — анафилактический шок.

Со стороны органов кроветворения: в отдельных случаях может возникать лейкопения вплоть до агранулоцитоза, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: при введении повышенных доз байпена, особенно у больных с нарушением функ-

ции почек и печени, может возникнуть состояние возбуждения как следствие высокой концентрации препарата в спинномозговой жидкости, проявляющееся миоклонией, судорогами.

Со стороны органов чувств: нарушения вкуса и обоняния, которых можно избежать при соблюдении скорости введения готового раствора препарата около 5 мл/мин.

Местные реакции: редко — болезненность или тромбофлебит в месте инъекции.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к пенициллину.

Особые указания. На фоне применения байпена возможны ложноположительные результаты при проведении нингидриновой пробы, неферментативной реакции сахара крови, пробы Кумбса, а также реакций, свидетельствующих об уровне уробилиногена и протеинурии. При назначении байпена больным с тяжелыми водно-электролитными нарушениями необходимо учитывать содержание натрия в препарате.

БРУЛАМИЦИН (BRULAMYCIN) ®

Tobramycin

Состав и форма выпуска. Активное вещество — тобрамицина сульфат. Раствор для инъекций 1 мл и 2 мл (1 мл — 0,01 г или 0,04 г активного вещества) в ампулах.

Фармакологическое действие. Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Действует бактерицидно. Высоко активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в том числе и синегнойной палочки, а также некоторых грамположительных микроорганизмов.

Режим дозирования. Препарат вводят внутримышечно или внутривенно капельно (для внутривенной инфузии разовую дозу препарата разводят в

100—200 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы). Суточная доза составляет 4—5 мг/кг, кратность введения — 3 раза в сутки. Продолжительность курса лечения обычно составляет 10 дней, при необходимости она может быть увеличена до 3—6 нед.

Побочное действие. *Со стороны почек:* повышение уровней креатинина и остаточного азота в сыворотке крови, олигурия, цилиндрурия, протеинурия (обычно возникает у больных с нарушением функции почек).

Ототоксические проявления: вестибулярные расстройства, нарушения слуха обычно возникают при приеме высоких доз препарата или при длительном его применении.

Со стороны пищеварительного тракта и печени: тошнота, рвота, изменение функциональных проб печени.

Аллергические и иммунопатологические реакции: сыпь, крапивница.

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Прочие: возможны головная боль, вялость, лихорадка.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату.

ГЕНТАМИЦИН (GENTAMICIN) ®

Gentamicin

Состав и форма выпуска. Активное вещество — гентамицина сульфат. Сухое вещество для инъекций в ампулах. Раствор для инъекций (1мл — 0,01, 0,02 и 0,04 г) в ампулах.

Фармакологическое действие. Бактерицидный антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Высоко активен в отношении штаммов стафилококков, устойчивых к пеницилли-

нам и другим антибиотикам; многих грамотрицательных микроорганизмов, включая синегнойную палочку.

Режим дозирования. Препарат вводят внутримышечно или внутривенно в суточной дозе 5—7 мг/кг. Недоношенным и новорожденным детям назначают в суточной дозе 6 мг/кг, кратность введения — 2 раза в сутки.

Побочное действие. Возможны повышение концентрации трансаминазы билирубина крови; аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, лихорадка, редко — отек Квинке); изменения картины периферической крови (анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения); тошнота, рвота, сонливость. Нефротоксичность — от легких симптомов (олигурия, протеинурия, микрогематурия) до тяжелых проявлений (почечная недостаточность); ототоксичность — от легких проявлений (снижение слуха, вестибулярные расстройства) до тяжелых нарушений (необратимая глухота). Очень редко нарушение нервно-мышечной проводимости.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к аминогликозидам, неврит слухового нерва, тяжелая почечная недостаточность, беременность.

ЗИННАТ (ZINNAT) ®

Cefuroxime

Состав и форма выпуска. Активное вещество — цефуроксим аксетил. Таблетки 0,125, 0,25, 0,5 г. Гранулы для приготовления суспензии.

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый антибиотик III поколения. Действует бактерицидно. Устойчив к действию большинства β -лактамаз. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, не активен в отношении синегнойной палочки.

Режим дозирования. Взрослым назначают по 500 мг 2 раза в сутки; детям до 2 лет — по 125 мг 2 раза в сутки, 2—7 лет — по 250 мг 2 раза в сутки, старше 7 лет — по 500 мг 2 раза в сутки.

Побочное действие.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, крапивница, лихорадка, крайне редко — анафилактический шок.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, диарея. Описаны случаи псевдомембранозного колита.

Со стороны органов кроветворения: анемия, эозинофилия, лейкопения, нейтропения.

Изменения лабораторных показателей: транзиторное повышение уровня трансаминаз, билирубина.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препаратам цефалоспоринового ряда.

КРЕОН (KREON) ®

Pancreatin

Состав и форма выпуска. 1 капсула содержит панкреатина 0,3 г (липазы 8000 МЕ, амилазы 9000 МЕ, протеазы 450 МЕ).

Фармакологическое действие. Панкреатические ферменты, входящие в состав препарата, обеспечивают переваривание жиров, белков и углеводов, способствуя их всасыванию в тонких кишках.

Режим дозирования. Начальная суточная доза для больных с панкреатической недостаточностью составляет 4000—5000 МЕ активности липазы/кг. При необходимости доза может быть увеличена до 8000—10 000 МЕ активности липазы/кг в сутки.

Побочное действие. При суточной дозе препарата выше 10 000МЕ активности липазы/кг возможно развитие фиброзирующей колонопатии.

Противопоказания. К основным противопоказаниям относятся острый панкреатит и повышенная чувствительность к компонентам препарата.

МЕРОНЕМ (MERONEM) ®

Меропенем

Состав и форма выпуска. Лиофилизированный порошок для приготовления растворов для внутривенного и внутримышечного введения, содержит меропенема 500 мг и 1 г.

Фармакологическое действие. Меронем — β -лактамный антибиотик широкого спектра действия с бактерицидным эффектом. Высоко активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая синегнойную палочку.

Суточная доза препарата составляет 50 мг/кг (максимальная суточная доза не должна превышать 4 г). Кратность введения — 3—4 раза в сутки. Максимальная суточная доза для детей с массой тела менее 40 кг не должна превышать 2 г.

Побочное действие. *Со стороны пищеварительного тракта:* тошнота, рвота, диарея. Описаны случаи псевдомембранозного колита.

Со стороны органов кроветворения: эозинофилия, лейкопения, нейтропения, включая агранулоцитоз, тромбоцитопения или тромбоцитоз, анемия. Описана прямая положительная проба Кумбса.

Со стороны почек: олигурия, анурия, острая почечная недостаточность. В педиатрической практике описаны случаи окрашивания мочи в красный цвет.

Прочие: возможно нарушение вкуса.

При внутривенном введении препарата. *Со стороны ЦНС:* миоклония, спутанность сознания, судорожный синдром.

Местные реакции: боль, тромбоз, флебит в месте введения препарата.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата, к антибиотикам пенициллинового и цефалоспоринового рядов.

ТАЗОЦИН (TAZOCIN)®

Состав и форма выпуска. Активные вещества — пиперациллин и тазобактам. Сухое вещество для инъекций во флаконах. Каждый флакон содержит 4,5 г активных веществ (4 г пиперациллина и 0,5 г тазобактама) или 2,25 г активных веществ (2 г пиперациллина и 0,25 г тазобактама).

Фармакологическое действие. Комбинированный антибактериальный препарат. Содержит пиперациллин (полусинтетический антибиотик широкого спектра действия) и тазобактам — ингибитор β -лактамаз. Активен в отношении грамположительных, грамотрицательных аэробных, в том числе и синегнойной палочки, и грамотрицательных анаэробных микроорганизмов. Препарат активен в отношении штаммов микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы.

Режим дозирования. Препарат вводят внутримышечно или внутривенно медленно (в течение 30 мин). Суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 12 г пиперациллина и 1,5 г тазобактама.

Побочное действие. *Со стороны пищеварительного тракта и печени:* возможны тошнота, рвота, диарея; редко — транзиторное повышение трансаминаз и щелочной фосфатазы; в отдельных случаях — развитие псевдомембранозного колита.

Аллергические реакции: возможны — зуд, крапивница, эритема.

Со стороны органов кроветворения: анемия, тромбоцитопения, эозинофилия.

Противопоказания. Аллергия на пенициллины, цефалоспорины.

ТИЕНАМ (TIENAM) ®

Состав и форма выпуска. Активные вещества — имипенем и циластатин натрия. Сухое вещество для внутримышечных и внутривенных инъекций.

Тиенам 500 во флаконах по 0,5 г для внутривенного и внутримышечного введения.

Фармакологическое действие. Тиенам — комбинированный препарат, состоящий из имипенема и циластатина натрия. Имипенем — β -лактамный антибиотик широкого спектра действия с бактерицидным эффектом.

Циластатин натрия — специфический ингибитор фермента, осуществляющего метаболизм имипенема в почках, в результате чего значительно повышается концентрация неизмененного имипенема в мочевыводящих путях.

Высоко активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая синегнойную палочку.

Режим дозирования. Суточная доза препарата составляет 50 мг/кг (максимальная суточная доза не должна превышать 4 г). Кратность введения — 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза для детей с массой тела менее 40 кг не должна превышать 2 г.

Побочное действие. *Со стороны пищеварительного тракта:* тошнота, рвота, диарея. Описаны случаи псевдомембранозного колита.

Со стороны органов кроветворения: эозинофилия, лейкопения, нейтропения, включая агранулоцитоз, тромбоцитопения или тромбоцитоз, анемия. Описана прямая положительная проба Кумбса.

Со стороны почек: олигурия, анурия, острая почечная недостаточность. В педиатрической практике описаны случаи окрашивания мочи в красный цвет.

Прочие: возможно нарушение вкуса.

При внутривенном введении препарата. *Со стороны ЦНС:* миоклония, спутанность сознания, судорожный синдром.

Местные реакции: боль, тромбоз флебит в месте введения препарата.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата, к антибиотикам пенициллинового и цефалоспоринового рядов.

ТОКОФЕР (TOCOFER) ®

Tocopherol

Состав и форма выпуска. Активное вещество — токоферола ацетат, являющийся синтетическим препаратом витамина Е. Капсулы 0,1, 0,2 и 0,4г.

Фармакологическое действие. Оказывает антиоксидантное действие, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров.

Режим дозирования. Суточная доза составляет 1 г.

Побочное действие. Аллергические реакции. При приеме больших доз — диарея, боль в надчревной области.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к токоферола ацетату.

УРСОФАЛЬК (URSOFALK) ®

Ursodeoxycholic acid

Состав и форма выпуска. Активное вещество — урсодезоксихолевая кислота. Капсулы 0,25г.

Фармакологическое действие. Препарат связывается с глицином и таурином и выделяется из печени с желчью. Снижает насыщенность желчи холестерином и ее вязкость, повышает растворимость холестерина на поверхности уже образовавшихся желчных камней. В кишках урсодезоксихолевая кислота расщепляется и дегидроксилируется в литохолевую кислоту. Последняя частично абсорбируется и связывается с сульфатными анионами, затем с глицином и таурином и таким образом выделяется в желчь.

Режим дозирования. Суточная доза составляет 10 мг/кг. Всю ежедневную дозу необходимо принимать одновременно, вечером.

Побочное действие. Возможны диарея, кожный зуд, транзиторное повышение уровня трансаминаз.

Противопоказания. Острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчных протоков. Цирроз печени в стадии выраженной активности процесса. Энтерит, колит. Выраженные нарушения функции почек и печени.

ФОРТУМ (FORTUM) ®

Ceftazidime

Состав и форма выпуска. Активное вещество — цефтазидима пентагидрат. Сухое вещество для инъекций по 0,25, 0,5, 1 и 2 г во флаконах. Сухое вещество для инфузий 2 г в ампулах.

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый антибиотик III поколения для парентерального применения. Нарушает синтез клеточной стенки микроорганизмов. Обладает широким спектром действия. Устойчив к действию большинства β -лактамаз. Активен в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов, включая синегнойную палочку, грамположительных и грамотрицательных анаэробных микроорганизмов.

Фармакокинетика. Терапевтическая концентрация в плазме крови сохраняется на протяжении 8—12 ч. Период полувыведения при нормальной функции почек — 1,8 ч, при нарушенной функции почек — 2,2 ч. Связывание с белками плазмы — 10 %.

Цефтазидим плохо проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер.

Режим дозирования. Препарат применяют только парентерально. Доза для взрослых составляет 100—150 мг/кг в сутки; кратность введения — 3 раза в сутки. Детям старше 2 мес препарат назначают в дозе 30—

100 мг/кг в сутки в 2—3 приема. Максимальная суточная доза, обычно применяемая при муковисцидозе, — 150 мг/кг. Новорожденным и детям в возрасте до 2 мес цефтазидим назначают в суточной дозе 60 мг/кг, кратность введения — 2 раза в сутки.

Побочное действие. *Местные реакции:* болезненность, флебит или тромбофлебит в месте введения.

Аллергические реакции: сыпь, лихорадка, зуд, бронхоспазм.

Со стороны пищеварительного тракта: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, редко — стоматит, колит.

Со стороны мочеполовой системы: кандидоз, вагинит.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, парестезия.

Изменения лабораторных показателей: эозинофилия, положительная реакция Кумбса без гемолиза, транзиторное повышение уровня трансаминаз, креатинина в сыворотке крови.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к цефтазидиму, цефалоспорином, пенициллину.

ЦЕФОБИД (CEFOVID) ®

Cefoperazone

Состав и форма выпуска. Активное вещество — цефоперазона натриевая соль. Сухое вещество для инъекций во флаконах по 1 г. В одном флаконе содержится 1,5 ммоль натрия.

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый полусинтетический антибиотик с широким спектром действия. Применяется исключительно парентерально. Оказывает бактерицидное действие в отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов. В то же время он проявляет резистентность в отношении многих β -лактамаз. Це-

фобид активен в отношении синегнойной палочки и некоторых других *Pseudomonas*.

Режим дозирования. Суточная доза для взрослых может составлять 8 г. Разделив на две равные части, ее вводят каждые 12 ч. Для детей старше 7 дней суточная доза — 100—200 мг/кг. Кратность введения — 2 раза в сутки (суточные дозы до 300мг/кг не вызывали осложнения).

Побочное действие. *Аллергические реакции:* как и при лечении всеми цефалоспоридами, отмечаются реакции, связанные с индивидуальной гиперчувствительностью — макулопапулезная сыпь, крапивница, эозинофилия и лекарственная лихорадка.

Со стороны органов кроветворения: обратимая нейтропения, положительная прямая проба Кумбса, снижение уровня гемоглобина и гематокрита. Отмечены случаи непродолжительной эозинофилии и гипопротромбинемии.

Со стороны пищеварительного тракта и печени: диарея, редко — тошнота, рвота;

умеренное повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Местные реакции: флебит и тромбоз флебит в месте внутривенного введения препарата.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам.

ЦИПРОБАЙ (CIPROBAY) ®

Ciprofloxacin

Состав и форма выпуска. Активное вещество — ципрофлоксацина гидрохлорид моногидрат. Таблетки по 0,25, 0,5 и 0,75 г, покрытые оболочкой. Раствор для инфузий во флаконах по 50 мл (0,1 г ципрофлоксацина) и 100 мл (0,2 г ципрофлоксацина).

Фармакологическое действие. Антимикробное средство группы фторхинолонов. Ципрофлоксацин

ингибирует фермент ДНК-гиразу, который играет важную роль в сегментной деспирализации и спирализации бактерий во время размножения бактерий. Препарат оказывает быстрое бактерицидное действие не только в фазе размножения, но и в фазе покоя бактерий. Обладает высокой эффективностью в отношении практически всех грамотрицательных и грамположительных возбудителей, в том числе и синегнойной палочки. Ципрофлоксацин активен в отношении бактерий, синтезирующих β -лактамазу. Резистентность к ципрофлоксацину вырабатывается медленно и постепенно («многоступенчатый» тип).

Режим дозирования. При муковисцидозе суточная доза для взрослых при применении *per os* составляет 1,5 г. Для внутривенной инфузии используют 0,4 г 2 раза в сутки. У детей мы применяли ципрофлоксацин в суточной дозе 10 — 30 мг/кг. Кратность введения — 2 раза в сутки.

Побочное действие. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* возможна тахикардия; очень редко — ощущение приливов, мигрень, обморочное состояние.

Со стороны пищеварительного тракта и печени: тошнота, рвота, диарея, нарушение пищеварения, боль в животе, метеоризм, отсутствие аппетита; холестатическая желтуха, гепатит, очень редко — печеночная недостаточность.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, усталость, возбуждение, тремор; редко — расстройства сна, периферические расстройства чувствительности, потливость, неустойчивость походки, судороги, повышение внутричерепного давления, чувство страха, растерянности, ночные кошмары, депрессии, галлюцинации. Эти реакции требуют немедленной отмены препарата.

Со стороны органов чувств: редко — нарушение вкуса и обоняния, расстройства зрения (диплопия, хроматопсия), шум в ушах, временная тугоухость.

Со стороны органов кроветворения: эозинофилия, лейкопения, анемия, тромбоцитопения; очень редко — лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия.

Аллергические и иммунопатологические реакции: кожные высыпания, зуд, медикаментозная лихорадка; редко — отек Квинке, бронхоспазм, артралгии; очень редко — анафилактический шок; геморрагический синдром, васкулит, синдромы Ственса — Джонсона и Лайелла.

Местные реакции: флебит в месте внутривенного введения.

Прочие: очень редко — общая слабость, тендовагинит, фотосенсибилизация, нарушение функции почек, вплоть до развития транзиторной почечной недостаточности.

Противопоказания. Беременность; лактация; повышенная чувствительность к ципрофлоксацину и другим химиотерапевтическим средствам группы хинолонов.

Приложение 2

Таблица для оценки физического развития при муковисцидозе

Оценка физического развития по методу
сигмальных отклонений

Мальчики

Воз- раст	Рост				Масса			
	X+ δ	X- δ	X	δ	X+ δ	X- δ	X	δ
1 мес	55,96	51,50	53,74	2,24	4,687	3,521	4,104	0,583
2мес	60,20	55,83	58,01	2,18	5,735	4,598	5,114	0,621
3 мес	63,27	58,71	60,99	2,28	6,768	5,472	6,120	0,648
4 мес	65,83	61,53	63,68	2,15	7,761	6,111	6,891	0,780
5 мес	67,62	62,82	65,22	2,40	8,295	6,675	7,485	0,810
6 мес	69,58	64,58	67,08	2,50	9,114	7,332	8,229	0,890
7 мес	71,22	66,18	68,70	2,52	9,520	7,740	8,630	0,890
8 мес	72,46	68,10	70,28	2,18	10,170	8,190	9,180	0,990
9 мес	73,76	68,96	71,36	2,40	10,550	8,490	9,520	1,030
10 мес	75,18	70,68	72,63	2,25	11,260	8,880	10,070	1,190
11 мес	76,76	71,56	74,16	2,60	11,415	9,315	10,365	1,050
1 год	78,02	72,30	75,16	2,86	11,620	9,580	10,600	1,020
2 года	89,40	83,40	86,40	3,00	14,110	11,550	12,830	1,280
3 года	99,59	92,41	96,00	3,59	16,490	13,710	15,100	1,390
4 года	107,55	98,95	102,80	4,75	18,540	15,660	17,100	1,440
5 лет	114,30	104,10	109,20	5,10	21,180	17,220	19,200	1,980
6 лет	120,78	110,82	115,80	4,98	23,670	19,130	21,400	2,270
7 лет	129,35	118,45	123,90	5,45	29,05	21,95	25,900	3,550
8 лет	132,34	120,66	126,50	5,84	31,53	22,27	26,500	4,630
9 лет	137,36	125,24	131,30	6,06	34,21	24,79	29,900	4,710
10 лет	142,24	129,16	135,70	6,54	37,69	25,51	31,600	6,090
11 лет	149,14	135,26	142,20	6,94	43,11	29,89	36,500	6,610
12 лет	153,52	139,88	146,80	6,82	46,55	32,05	39,300	7,250
13 лет	159,43	143,57	151,50	7,93	50,25	34,85	42,500	7,750
14 лет	167,06	148,74	157,90	9,16	55,52	38,28	46,900	8,620
15 лет	172,16	156,14	164,30	8,16	63,19	44,41	53,800	9,390
16 лет	176,39	160,41	168,40	7,99	66,98	48,62	57,800	9,180
17 лет	179,10	163,10	171,10	8,00	70,99	53,21	62,100	8,890

Девочки

Воз- раст	Рост				Масса			
	X+ δ	X- δ	X	δ	X+ δ	X- δ	X	δ
1 мес	55,56	51,46	53,51	2,05	4,504	3,448	3,976	0,528
2 мес	58,88	54,50	56,69	2,19	5,306	4,208	4,757	0,549
3 мес	62,00	57,48	59,74	2,26	6,453	5,061	5,757	0,696
4 мес	64,00	59,60	61,80	2,20	6,990	5,610	6,300	0,690
5 мес	65,90	61,40	64,65	2,25	7,743	6,183	6,963	0,780
6 мес	68,21	63,21	65,71	2,50	8,490	6,750	7,620	0,870
7 мес	69,25	64,25	67,00	2,25	8,967	7,167	8,067	0,900
8 мес	70,94	66,04	68,49	2,45	9,546	7,686	8,616	0,930
9 мес	72,32	67,42	69,87	2,45	10,179	7,989	9,084	1,095
10 мес	74,27	69,37	71,82	2,45	10,437	8,547	9,493	0,945
11 мес	74,92	70,22	72,57	2,35	10,695	8,685	9,690	1,005
1 год	76,34	71,74	74,04	2,30	10,986	8,946	9,966	1,020
2 года	88,40	82,20	85,30	3,10	13,845	10,985	12,365	1,380
3 года	100,30	91,70	96,00	4,30	16,030	13,770	14,900	1,130
4 года	105,88	100,12	103,00	2,88	18,930	15,870	17,400	1,530
5 лет	115,49	104,31	109,90	5,59	21,410	17,190	19,300	2,110
6 лет	119,51	110,49	115,00	4,51	22,980	19,820	21,400	1,580
7 лет	127,52	116,68	122,10	5,42	29,240	21,360	25,300	3,940
8 лет	131,84	120,96	126,40	5,44	31,120	22,080	26,600	4,520
9 лет	135,52	124,68	130,10	5,42	33,130	23,070	28,100	5,030
10 лет	143,77	130,43	137,10	5,67	39,620	27,180	33,400	6,090
11 лет	150,79	135,05	142,90	7,89	45,100	29,89	37,300	7,890
12 лет	155,70	140,50	148,10	7,62	48,580	32,620	40,600	7,980
13 лет	160,24	145,96	153,10	7,14	53,240	37,160	45,200	8,040
14 лет	161,42	150,58	156,00	5,42	55,740	42,460	49,100	6,640
15 лет	162,86	152,74	157,80	5,06	59,540	45,060	52,300	7,240
16 лет	166,09	153,61	159,80	6,29	62,600	47,000	54,800	7,800
17 лет	165,40	154,00	159,70	5,70	63,650	48,750	56,200	7,450

Список литературы

1. *Hodson M.E., Geddes D.M.* Cystic fibrosis. — 1995. — 439p.
2. *Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Моин Д.М.* Современные достижения и актуальные вопросы в проблеме муковисцидоза// Охрана материнства и детства. — 1993. — №3. — С.34—39.
3. Office of Populations, Censuses and Surveys (1982) Review of the Registrar General on births and patterns of family building in England and Wales. — 1990. — №19.
4. *Lieberman J.* Inherited diseases of the lung. — 1988. — 187p.
5. *Dovoto M., Ronchetto P., Fanen P.* Screening for non del F508 mutation in 5 exons of the CFTR gene in Italy// Am.J.Hum.Genet. — 1991. — Vol.48. — P.1127—1132.
6. *Pritchard D.J.* Cystic fibrosis frequency, sex ratio anomalies and fertility: a new theory for the dissemination of mutant alleles// Science. — 1989. — Vol. 245. — P. 671—676.
7. *Riordan J.M., Rommens J.M., Kerem B.* Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA// Science. — 1989. — Vol. 245. — P. 1066—1073.
8. *Rommens J.M., Iannuzzi M.C., Kerem B., Melmer G., Drumm N.* Identification of cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping.// Science. — 1989. — Vol. 245. — P. 1059—1065.
9. *Gregory R.J., Cheng S.H., Rich D.R.* Expression and characterization of the cystic fibrosis transmembrane regulator// Nature. — 1990. — Vol. 347. — P.382—386.
10. *Anderson M.P., Gregory R.J., Thompson S.* Demonstration that CFTR is chloride channel by alteration of its anion selectivity// Science. — 1991. Vol. 253. — P. 202—205.
11. *Wilson D., Ellis L., Corey M.* Patients previously diagnosed with cystic fibrosis: value of nasal potential difference in borderline cases// Pediatric Pulmonology. — 1995. — Vol. 12. — P. 115.

12. *Kerem B., Rommens J.M., Buchanan J.A.* Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis// *Science*. – 1989. – Vol.245. – P.1073–1080.
13. *Tsui L.C.* Mutations and sequence variations detected in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene: A report from the cystic fibrosis analysis consortium// *Hum.Mutation*. – 1992. – Vol. 1, №3. – P. 197–203.
14. *Ivaschenko T.E., Baranov V.S., Dean M.* Two new mutations and other CFTR gene molecular changes detected by SSCP an analysis in the CF patients from the Russia// *Hum.Genet*. – 1992. – Vol.89. – P. 123–129.
15. *Shoshani T., Berkun Y., Yahav Y.* A new mutation in the cystic fibrosis gene, comprised of two adjacent DNA alterations, in common among Georgian Jews// *Genomics*. – 1992. – V. 15. – P. 236–237.
16. *Welsh M.J., Smith A.E.* Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis// *Cell*. – 1993. – Vol. 73. – P. 1251–1254.
17. *Garry R., Cutting M.D.* Implications of CFTR functions on the understanding of the relationship between genotype/phenotype// *Pediatric Pulmonology*. – 1995. – Vol. 12. – P. 119–127.
18. *Dean M., Schmura S., Osborne L.* Fssociation of the HLA DQA gene with pulmonary disease severity – a multicohort study// *Pediatric Pulmonology*. – 1995. – Vol. 12. – P. 206.
19. *Dumar V., Gervais R., Rigot J.M.* Abnormal distribution of CF Δ F508 allele in azoospermic men with congenital aplasia of epididimus and vas deference// *Lancet*. – 1990. – Vol. 336. – P. 512.
20. *Dodge J.A., Brock D.J.H., Widdicombe J.H.* Cystic Fibrosis. Current topics. – 1996. – 370 p.
21. *Kerem B., Harel-Nave N., Augarten A.* .Clinical presentation of papitients carryng the 5 thymideine tract in intron 8 from healthy individuals to typical CF// *Pediatric Pulmonology*. – 1995. – Vol. 12. – P. 203.
22. *Shwachman H., Kulczycki L.L., Muller H.L.* Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis// *Pediatrics*. – 1962. – Vol. 30. – P. 389–401.
23. *Oppenheimer E.H., Esterly J.R.* Pathology of cystic fibrosis; review of the literature and comoarison with 146

autopsied cases// *Perspect. Pediatr. Pathol.* — 1975. — Vol.2. — P. 241—278.

24. *Sturgess J., Imire J.R.* Quantitative evaluation of the development of tracheal submucosal glands in infants with cystic fibrosis and control infants// *Am. J. Pathol.* — Vol. 106. — P. 303—311.

25. *Ornoy A., Arnon J., Katznelson D.* Pathological confirmation of cystic fibrosis in the fetus following prenatal diagnosis// *Amer. J. Med. Genet.* — 1987. — Vol.28. — P.935 — 947.

26. *Vawter G.F., Shwachman H.* Cystic fibrosis in adults. An autopsy study// *Pathol. Ann.* — 1979. — Vol. 14. — P. 357—382.

27. *Schuster S.R., Shwachman H., Toyama W.* The management of portal hypertension in cystic fibrosis// *J. Pediatr. Surg.* — 1977. — Vol. 12. — P. 201—206.

28. *L'heureux P.R., Isenberg J.N., Sharp H.L.* Gallbladder disease in cystic fibrosis// *Am. J. Roentgol.* — 1977. — Vol. 128. — P. 953 — 956.

29. *Wang C.I., Reid B.S., Miller J.H* Multiple ovarian cysts in female patients with cystic fibrosis// *Cystic Fibrosis Club Abstr.* — 1981. — Vol. 22. — P.77.

30. *Johansen H.K., Hoiby N.* Seasonal onset of initial colonisation and chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis in Denmark// *Thorax.* — 1992. — Vol. 47. — P. 109—111.

31. *Petersen N.T., Hoiby N., Mordhorst C.—H.* Respiratory infections in cystic fibrosis caused by virus, chlamidia and mycoplasma — possible synergism with *Pseudomonas aeruginosa*, in *Perspectives in Cystic Fibrosis*// *Proceedings of 8th International Cystic Fibrosis Congress.* — 1980. — P. 346—351.

32. *Pedersen S.S., Hoiby N., Espersen F., Koch C.* Role of alginate in infection with mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis// *Thorax.* — 1992. — Vol. 47. — P. 6—13.

33. *Nelson J.W., Doherty C.J., Brown P.H.* *Pseudomonas cepacia* in patients with cystic fibrosis// *Lancet.* — 1991. — Vol. 338. — P. 1525.

34. *Geddes D.M.* Antimicrobial therapy against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas cepacia*// *Chest.* — 1988. — Vol. 94. — P. 140S—144S.
35. *Kumar A., Wofford-McQueen R, Gordon R.C.* Ciprofloxacin, imipenem and rifampicin; in vitro synergy of two and three drug combinations against *Pseudomonas cepacia*// *J.Antimicrob. Chemother.* — 1989. — Vol. 23. — P. 831—835.
36. *Hiller E.J.* Pathogenesis and management of aspergillosis in cystic fibrosis// *Arch.Dis.Child.* — 1990. — Vol. 65. — P. 397—398.
37. *Maguire S., Moriarty P., Tempany E., FitzGerald M.* Unusual clustering of allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis// *J.Pediatr.* — 1988. — Vol. 82. — P. 835—839.
38. *Pinel C., Grillot R., Gout J.R.* Cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis// *Arch. Dis. Child.* — 1991. — Vol. 39. — P. 617—620.
39. *Шевченко И.М.* Обоснование применения и оценка эффективности иммуномодуляторов в комплексной терапии муковисцидоза у детей// Автореф. дис. канд. мед. наук. — Одесса, 1994. — 22 с.
40. *Sorensen R.U., Klinger J.D.* Biological effects of *P.aeruginosa* phenazine pigments, in Basic research and Clinical Aspects of *Pseudomonas aeruginosa*// *Antibiot. Chemother.* — 1987. — Vol. 39. — P. 113 — 124.
41. *Sorensen R.U., Fredricks D.N., Waller R.L.* Inhibition of normal and malignant cell proliferation by pyocyanine and 1-hydroxyphenazine, in *Pseudomonas aeruginosa* in Human Diseases// *Antibiot. Chemother.* — 1991. — Vol. 44. — P. 85 — 93.
42. *Doring G., Frank F., Boudier C, Bellon G.* Impact of polymorphonuclear leukocyte elastase and cathepsin G on lymphocyte surface antigens in cystic fibrosis patients// *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 1994. — Vol. 149. — P. A366.
43. *Ramphal R., Viswanath S.* Why is *Pseudomonas* the colonizer and why does it persist// *Infection.* — 1987. — Vol. 41. — P. 339—344.

44. *Петросян А.А.* Функциональное состояние фагоцитирующих клеток при муковисцидозе у детей// Педиатрия. — 1987. — №6. — С. 110.

45. *Doring G., Albus A., Hoiby N.* Immunological aspects of cystic fibrosis// Chest. — 1988. — Vol.94. — P. 109S—114S.

47. *Doring G., Pfeiffer C., Weber U.* Parenteral application of a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine elicits specific anti-flagella antibodies in the airways of healthy individuals// Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994.

48. *Gibson L.E., Cooke R.E.* A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis// Pediatrics. — 1959. — Vol. 23. — P. 545—549.

49. *Старец Е.А.* Клинико-генетические аспекты муковисцидоза и его пренатальная диагностика// Автореф. дисс. канд.мед.наук. — Одесса, 1996. — 24 с.

50. *Feigelson J., Pecau Y., Schwachman H.* A propos d'une paternite chez un malade atteint de mucoviscidose// Arch. Fr. Pediatr. — 1969. — Vol. 26. — P. 937—944.

51. *Seigel B., Seigel S.* Pregnancy and delivery in a patient with CF of the pancreas// Obstet. Gynecol. — 1960. — Vol. 16. — P. 439—440.

52. *Canny G.J., Corey M., Livingstone R.A.* Pregnancy and cystic fibrosis// Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 77. — P. 850—853.

53. *Carbans H.J.B., Gosden C., Brock D.J.H.* Microvillar peptidase activity in amniotic fluid: possible use in the prenatal diagnosis of cystic fibrosis// Lancet. — 1983. — Vol. 3. — P. 329—331.

54. *Запорожан В.М., Сердюк А.М., Бажора Ю.І.* Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатологічній практиці. — К: Здоров'я, 1997. — 357 с.

55. *Баранов В.С., Гунтер Е.К.* Генетические аспекты муковисцидоза//Муковисцидоз/ Капранов Н.И., Рачинский С.В. — М: Медицина, 1995. — С. 8—24.

56. *Баранов В.С., Горбунова В.Н., Иващенко Т.Э.* Пренатальная диагностика, медико-генетическое консультирование и профилактика муковисцидоза (кистозного фиброза)// Методические рекомендации. — М.: Б.и., 1991. — 30 с.

57. *Park R.W., Grand R.J.* Gastrointestinal manifestations in cystic fibrosis: a review// *Gastroenterology*. — 1981. — Vol. 81. — P. 1143–1161.

58. *Muller F., Aurby M.C., Gasser B.* Prenatal diagnosis of cystic fibrosis II: meconium ileus in affected fetuses// *Prenat. Diagn.* — 1985. — Vol. 5. — P. 109–117.

59. *Brasfield D., Hichs G., Soong S., Tiller R.E.* The chest roentgenogram in Cystic Fibrosis: a new scoring system// *Pediatrics*. — 1979. — Vol. 3. — №1. — P. 24–29.

60. *Капранов Н.И. Рачинский С.В.* Муковисцидоз// *М.: Медицина*. — 1995. — 187 с.

61. *Hill C.M.* Practical Guidelines for Cystic Fibrosis Care. — 1998. — 203p.

62. *Andersen D.H.* Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease// *Am.J.Dis.Child.* — 1938. — Vol. 56. — P. 344–399.

63. *Orelle B., Keim V., Masciorta L.* Human pancreatitis-associated protein. Messenger RNA cloning and expression in pancreatic disease// *J.Clin.Invest.* — 1992. — Vol. 90. — P. 2284–2291.

64. *Shwahman H., Lebental E., Khaw P-T.* Recurrent pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes// *Pediatrics*. — 1975. — Vol. 55. — P. 86–94.

65. *Atlas A.B., Orenstein S.R., Orenstein D.M.* Pancreatitis in young children with cystic fibrosis// *J.Pediatr.* — 1992. — Vol. 120. — P. 756–759.

66. *Hernanz-Shulman M., Teele R.L., Perez-Atayde A.* Pancreatic cystosis in cystic fibrosis// *Radiology*. — 1986. — Vol. 158. — P. 629–631.

67. *Weiss A.A., Greig J.M., Fache S.* Lithotripsy of pancreatic stones in a patient with cystic fibrosis: successful treatment of abdominal pain// *Can.J.Gastroenterol.* — 1991. — Vol.6. — P. 25–28.

68. *O'Loughin E.V., Hunt D.M., Gaskin K.J.* Abnormal epithelial transport in cystic fibrosis jejunum// *Am.J.Physiol.* — 1991. — Vol. 260. — P. G758–G763.

69. *Goyal R.K., Rattan S.* Mechanism of the lower esophageal sphinkter relaxation. Action of prostoglandin E1 and teophylline// *J.Clin.Invest.* — 1993. — Vol. 52. — P. 337–341.

70. *Adrian T.E., McKiernan J., Johnstone D.I.* Hormonal abnormalities of the pancreas and gut in cystic fibrosis// Gastroenterology. — 1980. — Vol. 79. — P. 460–465.

71. *Feigelsen J., Sauvergrain J.* Reflux gastroesophagien dans la mucoviscidose// N.Press.Med. — 1975. — Vol. 4. — P. 2729–2730.

72. *Jensen K.* Meconium ileus equivalent in a fifteen year old patient with mucoviscidosis// Acta Pediatr.Scand. — 1962. — Vol. 51. — P. 344–348.

73. *Dalzell A.M., Freestone N.S., Billington D, Heaf D.P.* Small intestine permeability and oro-caecal transit time in cystic fibrosis// Arch.Dis.Child. — 1990. — Vol. 65. — P. 540–541.

74. *Smyth R.L., Van Velsen D., Smyth A.R.* Strictures of the ascending colon in cystic fibrosis and high strength pancreatic enzymes// Lancet. — 1994. — Vol.343. — P.85 — 86.

75. *Neglia J.T., Wielinski C.L., Warwick W.J.* Cancer risk among patients with cystic fibrosis// J.Pediatr. — 1991. — Vol.119. — P.764 — 766.

76. *Nagel R.A., Westaby D., Javaid A.* Liver disease and bile duct abnormalities in adult with cystic fibrosis// Lancet. — 1989. — P. 1422–1425.

77. *Резник Б.Я., Бабуи И.Л.* Клинический полиморфизм муковисцидоза у детей// Педиатрия. — 1988. — №10. — С. 61–65.

78. *Robb T.A., Davidson G.R., Kirubakaran C.* Conjugated bile acids in serum and secretions in response to cholecystokinin/secretin stimulation in children with cystic fibrosis// Gut. — 1985. — Vol. 26. — P. 1246–1256.

79. *Weizman Z., Durie P.R., Kopelman H.R.* Bile acid secretion in cystic fibrosis: evidence for a defect unrelated to fat malabsorption// Gut. — 1986. — Vol. 27. — P. 1043–1048.

80. *Duthie A., Doherty P.R., Williams C.* Genotype analysis for delta F508, G551D and R553X mutations in children and young adults with cystic fibrosis with and without chronic liver disease// Hepatology. — 1992. — Vol. 15. — P. 660–664.

81. *Scott-Jupp R., Lama M., Tanner M.S.* Prevalence of liver disease in cystic fibrosis// Arch.Dis.Child. — 1991. — Vol. 66. — P. 698–701.

82. *Angelico M., Gandin C., Canuzzi P.* Gallstones in cystic fibrosis: a critical reappraisal// *Hepatology*. — 1991. — Vol. 14. — P. 768—775.

83. *Lanng S., Hansen A., Thorsteinsson B., Nerup J., Koch C.* Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study// *British medical J.* — 1995. — Vol.311. — P. 655—659.

84. *Rodman H.M., Doershuk C.F., Roland J.M.* The interaction of two diseases: diabetes mellitus and cystic fibrosis// *Medicine*. — 1986. — Vol. 65. — P. 389—397.

85. *Anguiano A., Oates R.D., Amon J.A.* Congenital absence of the vas deference: a primary genital form of cystic fibrosis// *J.Am.Med.Assoc.* — 1992. — Vol. 267. — P. 1794—1797.

86. *Резник Б.Я., Бабуй И.Л., Луфшиц Л.А.* Муковисцидоз у детей и подростков. — К:Здоровье, 1994. — 142 с.

87. *Stafanger G., Bisgard H., Pedersen M.* Effect of N-acetylcysteine on the human nasal ciliary activity in vitro// *Eur. J. Resp. Dis.* — 1987. — Vol. 70.— P. 157—162.

88. *Raeburn D.* Bronchodilatator therapy in cystic fibrosis: for better or worse?// *Med. Hypothesis*. — 1998. — Vol. 26. — P.59—62.

89. *FitzSimmons S.* The changing epidemiology of cystic fibrosis// *J.pediatr.* — 1992. — Vol. 122. — P. 1—9.

90. *Yacoub M.H., Banner N.R., Khagani A.* Heart-lung transplantation for cystic fibrosis and subsequent domino heart transplantation// *J.Heart Transplant.* — 1990. — Vol. 9. — P. 459—467.