

© Коллектив авторов, 2008

*Н.И. Капранов¹, Л.В. Перегерко², Н.Ю. Каширская¹,
А.Л. Пухальский¹, В.Д. Толстова¹, Г.В. Шмарина¹*

СИСТЕМНЫЕ И ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

¹ ГУ Медико-генетический научный центр РАМН,

² Российская детская клиническая больница Росздрава, Москва

Авторы наблюдали 105 детей 5–15 лет со смешанной (легочно-кишечной) и преимущественно легочной формами муковисцидоза (МВ) среднетяжелого и тяжелого течения. Изучали

клиническую эффективность и безопасность кортикостероидов системного и местного действия. В зависимости от варианта терапии больные были разделены на 3 группы: 1-я — 44 ребенка, получавших базисную терапию и альтернирующий курс преднизолона (АКП); 2-я — 21 ребенок, получавший базисную терапию и ингаляционные кортикостероиды (ИКС); 3-я — 40 детей, получавших базисную терапию без кортикостероидов (группа сравнения). Базисная терапия состояла из микросферических ферментов, муколитических, бронхолитических препаратов, гепатопротекторов, кардиотропных средств, витаминов, кинезитерапии и антибиотиков для купирования обострений хронического бронхолегочного процесса. Критериями эффективности противовоспалительной терапии (ПВТ) были динамика показателей функции внешнего дыхания (ФВД) (ФЖЕЛ и ОФВ₁), массо-ростового индекса, рентгенологического индекса, оценка тяжести заболевания и маркеров воспаления местного (исследование в мокроте активности нейтрофильной эластазы, фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 8 — ИЛ8 и системного (исследование в крови ИЛ4, 10, интерферона γ —ИФ γ и тканевого фактора роста β_1 —ТФР β_1) ответа. Терапия ИКС сопровождалась положительной динамикой рентгенологической картины легких, показателей ФВД и нутритивного статуса. Показана способность ИКС контролировать и положительно влиять на воспалительный процесс в легких при сочетании МВ и бронхиальной астмы. У 5 больных лечение ИКС оказалось малоэффективным и было заменено на АКП. Существенных различий в содержании ИЛ8 и нейтрофильной эластазы в мокроте между группами больных выявлено не было, уровень ИЛ10 и ФНО α у больных, получавших АКП, был значимо ниже, чем в группе сравнения, и не отличался от такового у детей, получавших ИКС. Лечение АКП сопровождалось снижением содержания в крови ИЛ10 и ТФР β_1 , повышением ИФ γ и ИЛ4. Прием ИКС приводил к снижению уровня в крови ИЛ10, повышению содержания ИЛ4, ИФ γ и ТФР β_1 . Показан положительный иммуномодулирующий эффект АКП, выразившийся в повышении устойчивости к инфекциям и антифибротическом действии. ПВТ характеризовалась хорошей переносимостью, лишь у 3 больных отмечались нежелательные явления и осложнения (у одного ребенка, получавшего АКП, появились клинические признаки угнетения функции коры надпочечников; у 2 детей, получавших ИКС и не соблюдавших правила их использования, отмечалось поражение слизистой оболочки ротовой полости). У 2 пациентов на АКП и 2 больных на ИКС выявлен сахарный диабет (в группе сравнения сахарный диабет отмечен у 2 детей). Уровень АКТГ соответствовал возрастной норме во всех группах больных. Частота выявления нарушений минеральной плотности костной ткани была одинаковой во всех группах пациентов. Показаниями для применения ИКС при МВ служит сочетание основного заболевания с бронхиальной астмой, гиперреактивностью бронхов, полинозами, сезонными аллергическими ринитами, сопровождающихся длительным обструктивным синдромом.

Authors observed 105 children aged 5–15 years with mixed (pulmonary-intestinal) and pulmonary variant of moderate and severe cystic fibrosis (CF) in order to study clinical efficacy and safety of systemic and topical corticosteroids. All the patients were divided into 3 groups in dependence of therapy; 1st — 44 children treated by basic therapy and alternating course of oral Prednisolon (ACP), 2nd — 21 children treated by basic therapy and inhaled corticosteroids, 3rd (control group) 40 children received basic therapy without corticosteroids. Basic therapy included microspherical pancreatic enzymes, mucolytics, bronchodilators, hepatoprotectors, cardiotropic preparations, vitamins, kinetic therapy and antibiotics as treatment of chronic lung inflammatory process. Criteria of anti-inflammatory treatment (AIT) efficacy were: positive dynamic of lung ventilation parameters (FLVC and FEV₁), of body weight index, of X-ray index, estimation of CF severity and determination of inflammatory markers: both local (activity of neutrophilic elastase, tumor necrosis factor α [TNF α] and interleukin 8 [IL8] in sputum) and systemic (serum IL4, IL10, interferon γ [IFN γ] and tissue growth factor β_1). Therapy by ICS led to positive dynamic of X-ray lung pattern, lung ventilation parameters and nutritive state. The study showed capacity of ICS to control lung inflammatory process in cases of CF accompanied by bronchial asthma. ICS therapy was ineffective in 5 cases and was replaced by ACP. There were no significant difference between groups in concentration of IL8 and neutrophilic elastase in sputum; serum IL10 and TNF α in children treated by ACP were significantly lower than in control group and was similar with children treated by ICS. ACP therapy led to decreasing of serum IL10 and tissue growth factor β_1 , to increasing of IFN γ and IL4. ICS therapy led to decreasing of serum IL10, increasing of serum IL4, IFN γ and tissue growth factor β_1 . The study showed positive immunomodulating effect of ACP, presented as increased resistance to infections and as antifibrotic effect. AIT was characterized by good safety, side effects and complications occurred only in 3 patients (1 children treated by ACP had signs of depressed adrenal function, 2 children treated by ICS and did not maintain technique of inhalations developed oral candidiasis). Diabetes mellitus was diagnosed in 2 patients treated by ACP and 2 patients treated by ICS (2 cases of diabetes mellitus occurred in control group). Level of adrenocorticotropic hormone was agree to age norm in all the groups. Rate of low bone mineral density was equal in all the groups. Indications for ICS in patients with CF are: association with bronchial asthma, bronchial hyperreactivity, pollinosis, seasonal allergic rhinitis, accompanied by prolonged bronchial obstruction.

Муковисцидоз (МВ) — полиорганная моногенно наследуемая патология, которая является важной медико-социальной проблемой. В организации помощи данному контингенту больных совершенно необходимо располагать данными о частоте МВ в стране, разных регионах и/или этнических группах. Эту наряду с другими важными задачами (лечение, реабилитация, медико-социальная адаптация больных) цель преследует внедрение в национальный проект «Здоровье» программы обязательного неонатального скрининга на МВ с 2006 г. Полученные предварительные результаты свидетельствуют о значительном региональном различии распространенности МВ (от 1:2500 до 1:9000 новорожденных), и только по окончательным итогам мы сможем ответить на этот важный вопрос.

В настоящее время благодаря ранней диагностике и лучшему пониманию патогенеза и совершенствованию лечебно-реабилитационных режимов МВ не только рано диагностируется, но и эффективно лечится, в том числе и в России.

Известно, что наибольшее влияние на качество и продолжительность жизни больных МВ оказывают нарушения со стороны органов дыхания, которые характеризуются выраженным иммунным ответом с интенсивной миграцией нейтрофилов, продуцирующих свободные радикалы и протеолитические ферменты (эластазу). В бронхолегочном секрете таких больных обнаруживается повышенное содержание провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8). Таким образом, иммунная система больного МВ практически с момента рождения функционирует в условиях избыточной антигенной нагрузки, что можно рассматривать как перманентный стресс, требующий постоянной мобилизации адаптационных систем организма [1].

В настоящее время ведется дискуссия о первичности инфекции или воспаления в бронхолегочной системе у больных МВ. Есть убедительные данные [2] о предшествующем воспалении из-за генного дефекта, что доказывается повышением маркеров воспаления *in situ* у больных МВ первых месяцев жизни без каких-либо клинико-функциональных нарушений со стороны бронхолегочного аппарата, диагностированным неонатальным скринингом.

Противники этой позиции, а их большинство, говорят о малой чувствительности современных методов ранней диагностики инфекции. Решение этого вопроса практически важно, так как меняет подходы к своевременному, адекватному лечению бронхолегочных изменений (антимикробная или противовоспалительная терапия).

Кортикостероиды (КС), как системные противовоспалительные средства, применяются давно. Использование их в ряде случаев является необходимым и зачастую единственным решением при лечении больных МВ. В то же время хорошо

известно о побочных эффектах стероидной терапии, включая задержку роста, нарушение толерантности к глюкозе с формированием сахарного диабета, изменение минеральной плотности костной ткани, приводящей к остеопении/остеопорозу, желудочно-кишечные кровотечения, что, естественно, вызывает настороженность при ее назначении [3]. Аналогичное мнение высказывается и по поводу альтернирующего курса преднизолона (АКП) [4], несмотря на то, что ни мультицентровых, ни моноцентровых исследований, посвященных определению показаний для назначения длительных курсов системных КС и оценке их эффективности, у больных МВ не проводилось.

Впервые об опыте АКП у детей, больных МВ, сообщила Ауербах в 1985 г. [5], а с 1989 г. мы стали назначать преднизолон в виде АКП тяжелым больным МВ в НИИ педиатрии АМН. Вскоре (в первые 3 месяца) нами были получены побочные реакции в виде той или иной степени формирования синдрома Кушинга, так как преднизолон назначался в терапевтических дозах — 1–1,5 мг/кг массы. Это побудило нас к снижению доз до 0,5 мг/кг массы. Результаты мультицентровых исследований также привели к необходимости снижения дозы преднизолона до 0,4–0,5 мг/кг массы и осторожного подхода к его назначению [6–8].

Целью настоящей работы явилось изучение клинической эффективности и безопасности КС системного и местного действия у детей и подростков, больных МВ.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 105 больных 5–15 лет с МВ со смешанной (легочно-кишечной) и преимущественно легочной формами, средней тяжести и тяжелым течением по модифицированной шкале Швахмана–Брасфильда.

Все больные находились на активном диспансерном наблюдении (регулярные, 1 раз в 3 месяца, консультации и/или повторные госпитализации с обследованием). Обследование включало антропометрию, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), клинический анализ крови с гемосиндромом, биохимический анализ крови (общий белок, протеинограмма, креатинин, холестерин, глюкоза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, триглицериды, электролиты — K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺), общий анализ мочи, копрологическое исследование, посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, рентгенографию органов дыхания. Наряду с этим проводили обследование и коррекцию терапии сопутствующих патологий.

При обострении бронхолегочного процесса дети получали парентеральную антибактериальную терапию в течение 2–4 недель до стабилизации состояния с подтверждением клинико-функциональных показателей. Оценку тяжести заболевания проводили по шкалам

Таблица 1

Динамика показателей ФЖЕЛ и ОФВ₁* у детей старше 5 лет, получавших преднизолон, и у больных группы сравнения

Показатели	-36 мес	-24 мес	-12 мес	0 мес	12 мес	24 мес***	36 мес	48 мес	60 мес
Группа 1а	n=8	n=11	n=16	n=23	n=24	n=20	n=13	n=12	n=7
Возраст, годы	9,5±0,6	9,0±0,7	9,6±0,7	9,6±0,6	10,7±0,6	10,9±0,6	12,0±0,8	12,8±0,8	13,9±0,9
ФЖЕЛ, %	61,6±6,7 p=0,057**	64,1±7,7 p=0,045	63,1±6,6 p=0,020	54,9±3,8***	60,5±4,4*** p=0,006	65,6±4,3 p=0,04	72,6±5,7 p=0,048	74,1±3,2 p=0,275	67,1±6,9 p=0,731
ОФВ ₁ , %	57,2±8,4 p=0,003	53,6±7,6 p=0,013	56,4±7,0 p=0,003	46,7±3,9***	50,8±5,0*** p=0,009	56,9±5,0 p=0,006	58,2±5,5 p=0,027	63,1±4,6 p=0,057	53,9±7,7 p=0,895
3-я группа				n=32	n=37	n=40	n=40	n=37	n=32
Возраст, годы	—	—	—	9,0±0,4	9,4±0,4	9,8±0,4	10,8±0,5	11,9±0,5	12,5±0,5
ФЖЕЛ, %	—	—	—	70,5±3,2	73,5±3,0 p=0,515	72,7±3,2 p=0,750	74,8±3,6 p=0,926	75,6±3,5 p=0,784	69,6±4,0 p=0,548
ОФВ ₁ , %	—	—	—	64,4±3,6	66,4±3,5 p=0,849	68,2±3,4 p=0,926	68,6±3,9 p=0,812	66,9±3,7 p=0,428	59,1±3,8 p=0,146

Здесь и в табл. 3–5: * показатели сопоставляли с соответствующими значениями в 0 точке; ** значения p рассчитывали, используя парный критерий Стьюдента; *** p<0,02 (непарный критерий Стьюдента) по сравнению с показателями в группе сравнения; **** в точке 24 мес и далее значения показателей ФЖЕЛ и ОФВ₁ у больных обеих групп значимо не отличались между собой.

Швахмана–Брасфильда в модификации С.В. Рачинского и Н.И. Капранова (1987), которая учитывает общую активность, клинические проявления, состояние питания и физического развития, рентгенологическое обследование, и по шкале Криспина–Нормана, позволяющей рассчитать рентгенологический индекс.

Главными критериями терапевтической эффективности противовоспалительной терапии (ПВТ) в нашем исследовании были динамика показателей ФВД (ФЖЕЛ и ОФВ₁); массо-ростового индекса (МРИ); рентгенологического индекса (РИ); оценка тяжести заболевания и маркеров воспаления местного и системного ответа. В группе детей (24 пациента), получавших преднизолон,

показатели ФВД оценивали еще и ретроспективно — в течение 3 лет до начала терапии.

Для оценки массы и роста мы использовали перцентильные графические стандарты, полученные Национальным центром по статистике здоровья (National Centre for Health Statistics — NCHS) и рекомендованные ВОЗ. Все измерения (рост, масса тела) производили по общепринятой методике [9], определяли процент отклонения их от нормы с учетом возраста и пола детей с подсчетом МРИ, который рассчитывали по формуле: МРИ = фактическая масса · 100% / идеальная масса по росту и полу. За норму принимали показатели МРИ от 110 до 90%.

Таблица 2

Динамика показателей ФЖЕЛ и ОФВ₁ у детей, получавших преднизолон с раннего возраста, и у больных группы сравнения

Показатели	5 лет	6 лет	7 лет	8 лет	9 лет	10 лет	11 лет	12 лет	13 лет	14 лет	15 лет
Группа 1б	n=9	n=8	n=8	n=9	n=10	n=7	n=4	n=4	n=6	n=5	n=6
ФЖЕЛ, %	89,5±4,5 p=0,059*	88,7±5,1 p=0,031	94,4±7,1 p=0,021	89,4±7,2 p=0,051	92,9±6,8 p=0,010	89,1±10,3 p=0,142	95,3±11,3 p=0,096	91,4±10,9 p=0,143	80,7±7,7 p=0,312	87,5±7,5 p=0,130	84,2±13,8 p=0,535
ОФВ ₁ , %	84,9±4,5 p=0,389	84,8±3,7 p=0,029	87,7±8,1 p=0,054	82,7±9,7 p=0,127	83,9±8,2 p=0,030	82,8±12,7 p=0,154	77,6±14,3 p=0,315	76,1±13,7 p=0,361	67,3±11,0 p=0,611	80,7±9,1 p=0,139	72,9±15,9 p=0,603
3-я группа	n=16	n=16	n=21	n=28	n=37	n=40	n=29	n=32	n=32	n=29	n=22
ФЖЕЛ, %	76,2±4,9	73,8±3,6	73,1±2,8	72,3±3,0	70,0±3,8	71,3±3,3	68,8±4,3	70,0±2,9	71,3±4,0	72,9±3,6	77,2±3,7
ОФВ ₁ , %	79,2±4,7	71,9±4,1	68,3±3	65,5±3,5	62,0±3,7	61,2±3,6	60,1±4,5	61,3±3,3	61,0±4,2	63,7±3,9	65,9±4,2

* значения p рассчитывали, используя непарный критерий Стьюдента.

Для оценки локального противовоспалительного эффекта в мокроте определяли в динамике активность нейтрофильной эластазы, уровень содержания фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 8 (ИЛ8). Уровень системных маркеров воспаления определяли по содержанию в крови интерлейкина 10 (ИЛ10) и тканевого фактора роста β_1 (TGF β_1). Полученные результаты сравнивали с показателями здоровых детей, проходивших профилактическое обследование в ДКБ № 38 г. Москвы (главный врач — к. м. н. Голоденко В.И.).

Обработку данных проводили при помощи критерия Вилкоксона и критерия t-Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Показаниями для получения АКП в малых дозах (0,3–0,5 мг/кг фактической массы тела) были обструктивный синдром (27% больных), ателек-

тазы (30%), прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность (43% больных). Начало ПВТ тщательно контролировалось общим самочувствием, клиническим состоянием больного, физикальной картиной и функциональными показателями легких, биохимическими показателями крови (КОС, электролиты, уровень гликемии).

В зависимости от вида терапии дети, включенные в исследование, были разделены на 3 группы:

1-я группа — 44 ребенка, получавших преднизолон в стартовой дозе 1,0–1,2 мг/кг/сут в течение 15–20 дней с последующим снижением дозы до 0,3–0,5 мг/кг фактического веса и переводом на альтернирующий курс (через день);

2-я группа — 21 ребенок, применявший ингаляционные кортикостероиды (ИКС) (беклометазо-

Таблица 3

Динамика показателей нутритивного статуса* больных МВ, принимавших преднизолон, и в группе сравнения

Показатели	Продолжительность терапии, мес					
	0	12	24	36	48	60
1-я группа	n=44	n=44	n=40	n=37	n=36	n=36
Возраст, годы	6,1±0,7	7,0±0,7	8,0±0,7	9,0±0,7	10,2±0,8	11,0±0,9
Масса, %	75,9±2,6	81,0±2,4 p=0,007**	82,8±3,1 p=0,006	83,5±3,0 p=0,003	82,2±4,2 p=0,057	83,6±4,4 p=0,129
Рост, %	95,1±1,0	96,2±0,9 p=0,077	96,0±1,0 p=0,211	97,0±1,1 p=0,065	96,4±1,4 p=0,328	96,6±1,8 p=0,784
МРИ, %	83,2±1,9	87,4±1,8 p=0,008	89,8±1,9 p=0,023	88,2±2,2 p=0,119	86,6±2,6 p=0,168	89,7±2,8 p=0,156
3-я группа	n=40	n=40	n=39	n=32	n=31	n=28
Возраст, годы	6,7±0,5	7,9±0,5	9,1±0,5	10,3±0,5	11,3±0,6	11,6±0,6
Масса, %	81,8±1,8	83,7±1,9 p=0,083	83,0±2,1 p=0,503	82,8±2,4 p=0,914	82,3±2,7 p=0,606	80,3±3,0 p=0,280
Рост, %	96,4±0,8	97,4±0,8 p=0,035	97,8±0,8 p=0,011	97,3±0,8 p=0,334	97,4±1,0 p=0,478	97,3±1,0 p=0,687
МРИ, %	87,7±1,4	87,6±1,4 p=0,859	86,2±1,6 p=0,684	85,8±1,6 p=0,226	86,2±1,9 p=0,204	84,9±1,9 p=0,056

Таблица 4

Динамика показателей ФЖЕЛ и ОФВ₁ в группе больных МВ, принимавших ИКС, и в группе сравнения

Показатели	Продолжительность терапии, мес					
	0	12	24	36	48	60
2-я группа	n=19	n=15	n=15	n=13	n=11	n=9
Возраст	10,2±0,6	11,5±0,7*	11,8±0,8*	12,7±0,9	11,8±0,9	12,5±1,1
ФЖЕЛ, %	63,0±3,0	69,0±4,8 p=0,217	70,3±4,5 p=0,103	71,0±6,4 p=0,952	73,8±2,8 p=0,176	73,3±5,7 p=0,408
ОФВ ₁ , %	54,8±3,7	61,5±5,7 p=0,143	64,0±5,3 p=0,114	60,7±7,8 p=0,435	62,2±3,3 p=0,525	62,0±6,5 p=0,643
3-я группа	n=40	n=40	n=39	n=32	n=31	n=28
Возраст	9,0±0,4	9,4±0,4	9,8±0,4	10,8±0,5	11,9±0,5	12,5±0,5
ФЖЕЛ, %	70,5±3,2	73,5±3,0 p=0,515	72,7±3,2 p=0,750	74,8±3,6 p=0,926	75,6±3,5 p=0,784	69,6±4,0 p=0,548
ОФВ ₁ , %	64,4±3,6	66,4±3,5 p=0,849	68,2±3,4 p=0,926	68,6±3,9 p=0,812	66,9±3,7 p=0,428	59,1±3,8 p=0,146

Таблица 5

Динамика показателей нутритивного статуса* у больных МВ, принимавших ИКС, и группы сравнения

Показатели	Продолжительность терапии, мес					
	0	12	24	36	48	60
1-я группа	n=21	n=20	n=13	n=11	n=9	n=8
Возраст, годы	9,4±0,8***	10,5±0,8***	12,7±0,8***	10,6±1,0	11,5±1,2	11,8±1,2
Масса, %	86,0±3,7	82,8±4,1 p=0,002**	79,9±3,0 p=0,215	87,5±5,1 p=0,490	92,1±5,4 p=0,480	95,9±8,7 p=0,602
Рост, %	96,3±0,8	95,7±1,4 p=0,616	95,2±1,2 p=0,044	98,1±1,6 p=0,812	98,1±1,2 p=0,966	99,0±2,6 p=0,766
МРИ, %	91,6±2,8	88,0±3,1 p=0,014	86,7±2,1 p=0,386	91,5±3,2 p=0,720	94,8±4,1 p=0,459	94,6±5,4 p=0,167
3-я группа	n=40	n=40	n=39	n=32	n=31	n=28
Возраст, годы	6,7±0,5	7,9±0,5	9,1±0,5	10,3±0,5	11,3±0,6	11,6±0,6
Масса, %	81,8±1,8	83,7±1,9 p=0,083	83,0±2,1 p=0,503	82,8±2,4 p=0,914	82,3±2,7 p=0,606	80,3±3,0 p=0,280
Рост, %	96,4±0,8	97,4±0,8 p=0,035	97,8±0,8 p=0,011	97,3±0,8 p=0,334	97,4±1,0 p=0,478	97,3±1,0 p=0,687
МРИ, %	87,7±1,4	87,6±1,4 p=0,859	86,2±1,6 p=0,684	85,8±1,6 p=0,226	86,2±1,9 p=0,204	84,9±1,9 p=0,056

на дипропионат, будесонид, флютиказона пропионат) в общепринятых педиатрических дозах;

3-я группа сравнения — 40 детей, которые постоянно получали базисную терапию, а также необходимые антибиотики для лечения обострений хронического бронхолегочного процесса или для проведения «профилактических» курсов.

В качестве базисного лечения дети получали микросферические ферменты с рН-чувствительной оболочкой (Креон, Панцитрат), муколитические препараты N-ацетилцистеина и амброксола гидрохлорида, дорназу-альфа, бронхолитические пре-

параты, гепатопротекторы, кардиотропные средства, витамины, кинезитерапию.

Результаты и их обсуждение

Анализ динамики показателей ФВД в группе детей старше 5 лет (группа 1а), получавших преднизолон в малых дозах, выявил, что в момент назначения преднизолона у большинства больных отмечалось выраженное снижение (до 30%) показателей ФВД. Так, показатель ОФВ₁ в точке «старт» в среднем составил 46,7±3,9% от должной нормы. На фоне те-

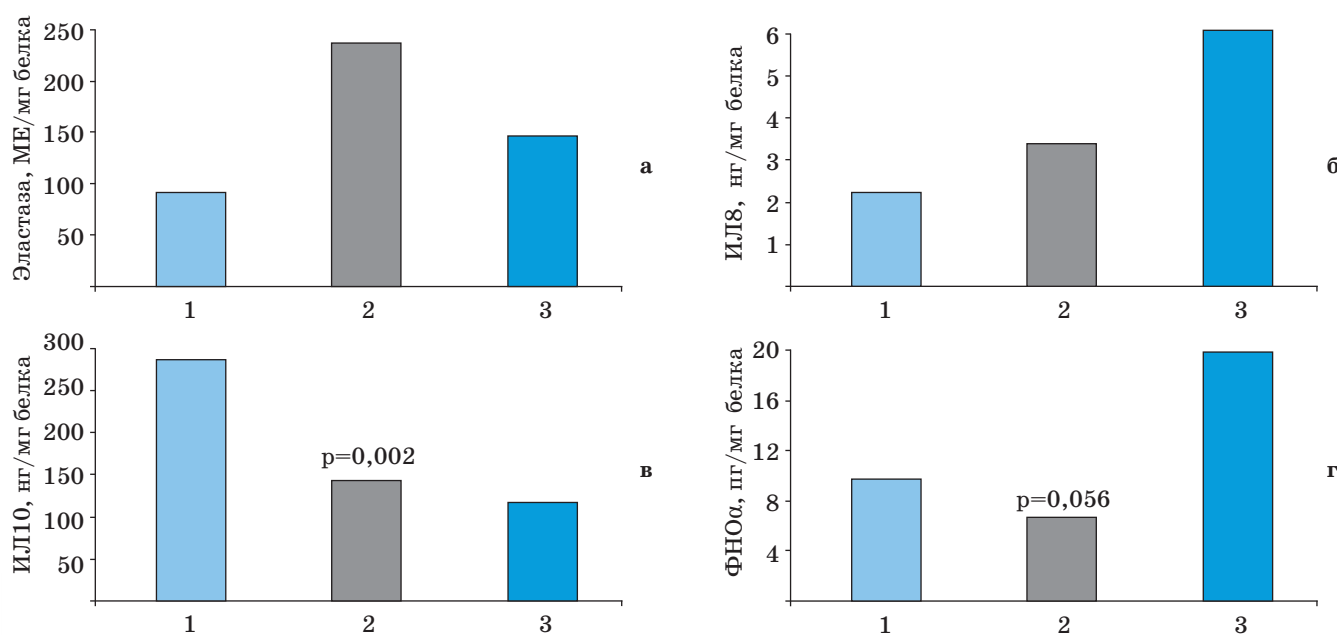


Рис. 1. Содержание в мокроте эластазы (а), ИЛ8 (б), ИЛ10 (в) и ФНОα (г) у наблюдаемых больных на момент окончания исследования.

Здесь и на рис. 4 и 5: 1 — группа сравнения, 2 — АКП, 3 — ИКС.

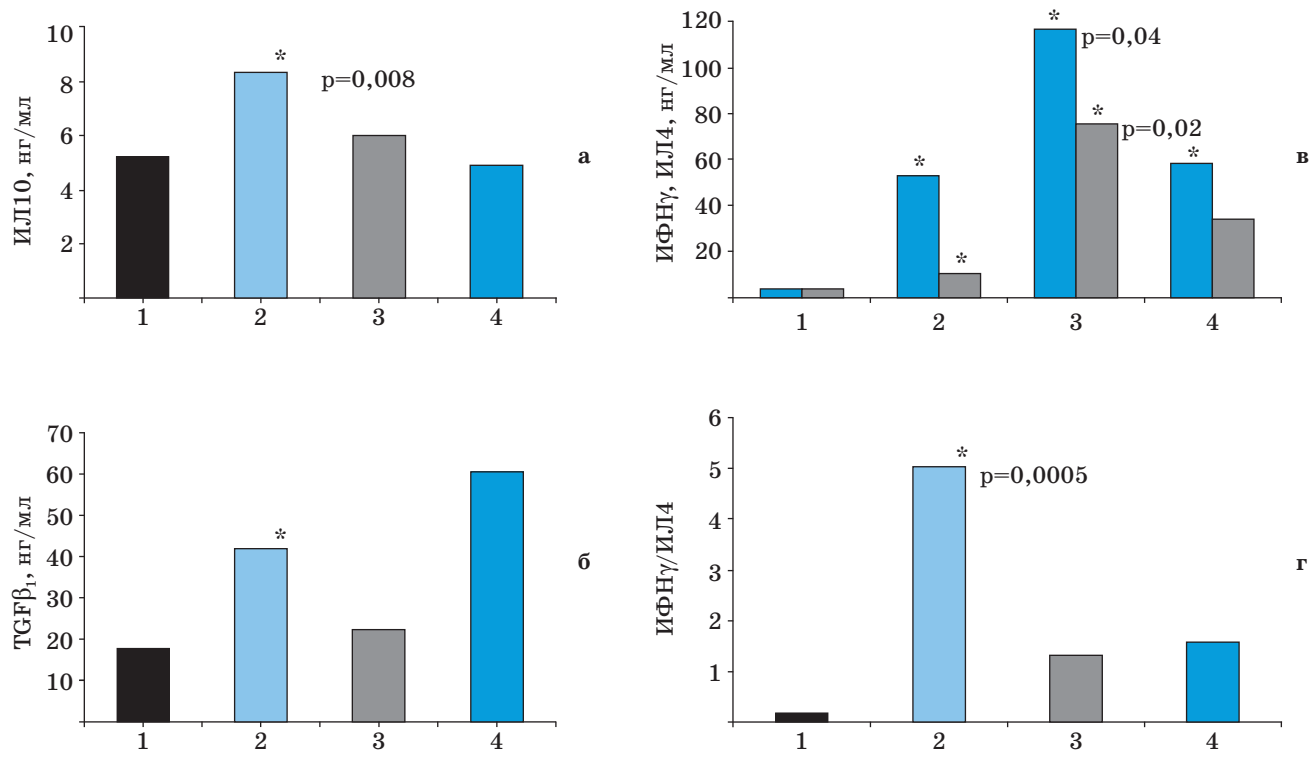


Рис. 2. Содержание в крови ИЛ10 (а), TGFβ₁ (б), ИФНγ и ИЛ4 (в) и их соотношения (г) у наблюдаемых больных на момент окончания исследования.

1 — здоровые дети, 2 — группа сравнения, 3 — АКП, 4 — ИКС; на рис. 2в: 1-й столбик — ИФНγ, 2-й столбик — ИЛ4; * $p < 0,001$ при сравнении со здоровыми детьми.

рации АКП показатели ФВД ежегодно возрастали, и к 3-му году наблюдения среднее значение ОФВ₂ достигло $58,2 \pm 5,5\%$ ($p=0,0027$), тогда как в группе сравнения отмечалось их снижение (табл. 1).

У больных, принимавших АКП с раннего возраста, к 5 годам нарушения вентиляционной функции легких не выявлялись. А в группе сравнения показатели ФВД к 5-летнему возрасту были снижены (табл. 2).

Сравнительные клинические наблюдения и исследования свидетельствуют об улучшении ФВД у больных, получавших преднизолон, сопровождавшемся достоверным увеличением показателей нутритивного статуса. У больных группы сравнения отмечалось существенное снижение значения МРИ ($p=0,056$) (табл. 3).

Изменения рентгенологической картины соответствовали положительной динамике показателей ФВД и нутритивного статуса ИКС, обладающие мощным местным противовоспалительным действием, в нашем исследовании получал 21 ребенок, у которых МВ сочетался с бронхиальной астмой (БА) легкого и среднетяжелого течения (6 детей); МВ + гиперреактивность бронхов (9 детей); МВ + аллергические проявления в виде аллергических ринитов (6 детей).

Как видно из табл. 4, нами выявлена положительная динамика ФВД у больных. Показатели массы и роста (% от должных величин), МРИ во 2-й группе значимо не отличались в точках, соответству-

ющих началу и окончанию исследования. Обращено внимание на первоначальное снижение параметров нутритивного статуса в точках, соответствующих 12-му и 24-му месяцам наблюдения, что, вероятно, связано с прогрессированием бронхолегочного процесса из-за недостаточного противовоспалительного эффекта ИКС у ряда пациентов. Далее и до конца исследования показатели нутритивного статуса оставались стабильно высокими в отличие от таковых у пациентов из группы сравнения (табл. 5).

Рентгенологические изменения у пациентов, получавших ИКС, соответствовали позитивной динамике ФВД. На момент старта РИ во 2-й группе и группе сравнения были равны $13,3 \pm 1,7$ и $16,6 \pm 1,7$ баллам соответственно; в конце исследования эти показатели составили $14,2 \pm 2,7$ и $15,3 \pm 1,7$ баллов соответственно.

ИКС положительно влияли и на общее состояние больных (в баллах). На начало исследования тяжесть состояния во 2-й группе и группе сравнения достигала $57,7 \pm 4,6$ и $63,9 \pm 4,6$ балла соответственно; к концу наблюдения — $63,4 \pm 7,3$ и $58,1 \pm 7,6$ балла соответственно.

Таким образом, была показана способность ИКС контролировать и влиять на воспалительный процесс в легких при сочетании МВ и БА. Следует отметить, что назначение ИКС требует внимательного наблюдения. Так, в нашем исследовании у 5 больных (24%) данная терапия оказалась малоэффективной и в связи с нарастающими симптома-

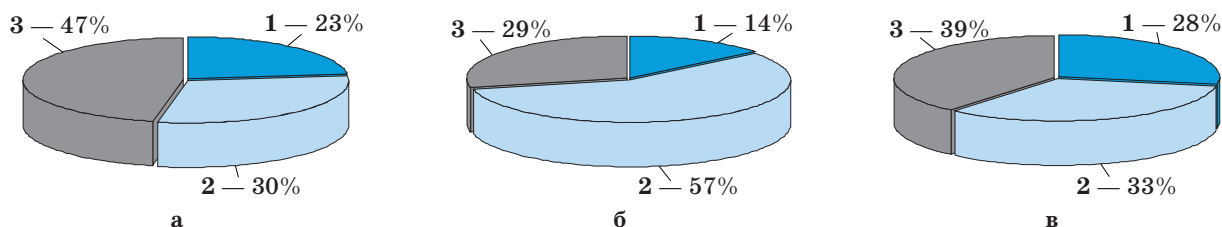


Рис. 3. Частота выявления нарушений минеральной плотности костной ткани у наблюдаемых больных, получавших АКП (а), ИКС (б) и не получавших КС (в).

1 — норма, 2 — остеопороз, 3 — остеопения.

ми дыхательной недостаточности (ДН) была заменена на АКП.

Безусловный интерес представляло исследование маркеров воспаления в мокроте больных, получавших АКП и ИКС (рис. 1). К моменту окончания исследования активность нейтрофильной эластазы и уровень ИЛ8 в мокроте детей, получавших ПВТ, значимо не отличались ни от группы сравнения, ни между собой. В то же время содержание ИЛ10 и ФНО α в группе, получавших АКП, было значимо ниже, чем в группе сравнения, что подтверждает локальный противовоспалительный эффект в легких. Таких различий для группы больных, получавших ИКС, обнаружено не было.

При исследовании системных маркеров воспаления в крови у больных, получавших АКП, было обнаружено значимое снижение содержания ИЛ10 и TGF β (рис. 2). По нашему мнению, в результате длительного приема малых доз преднизолона уменьшается супрессия иммунного ответа, связанная, по-видимому, с избыточным накоплением регуляторных Т-лимфоцитов — основных продуцентов этих двух цитокинов. Нами было обнаружено значимое повышение уровня основных регуляторных цитокинов ИФН γ и ИЛ4 в группе детей, получавших преднизолон, что также свидетельствовало о снижении активности иммуносупрессорных механизмов. Снижение до нормы уровня сывороточного цитокина TGF β ₁, обладающего выраженной профибротической активностью, на фоне лечения АКП может указывать на антифибротический эффект малых доз системных КС.

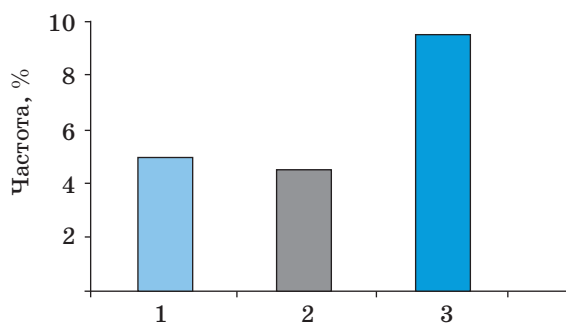


Рис. 4. Частота выявления сахарного диабета у наблюдаемых больных.

Несмотря на существенное увеличение содержания в периферической крови как ИФН γ , так и ИЛ4, соотношение этих цитокинов приблизилось к значениям, характерным для здоровых детей. Действительно, если у здоровых детей показатель ИФН γ /ИЛ4 был существенно меньше 1, то у больных из группы сравнения он оказался больше 5. В то же время у детей, получавших стероиды, со-

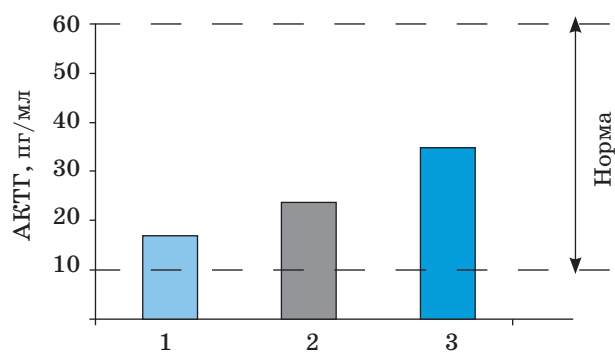


Рис. 5. Уровень АКТГ у наблюдаемых больных.

отношение ИФН γ /ИЛ4 не превышало 2 и значимо не отличалось от соответствующего показателя в группе здоровых детей (рис. 2).

Полученные результаты указывают на положительный иммуномодулирующий эффект АКП, выражающийся в повышении устойчивости к инфекциям и антифибротическом действии.

Таким образом, АКП можно рассматривать как заместительную терапию, призванную компенсировать недостаток гормонов стресса и прежде всего кортизола. В этом убеждают сравнительные уровни цитокинов у больных, не получавших ПВТ и у получавших АКП. Действительно, терапия преднизолоном приводила к заметному снижению таких показателей, как TGF β , ИЛ10 и ИФН γ , содержание которых в периферической крови после альтернирующего курса не отличалось от аналогичных показателей здоровых детей [10].

ПВТ характеризовалась хорошей переносимостью. Лишь у 3 пациентов (4,6%) отмечались нежелательные явления и осложнения. В 1-й группе, получавших АКП, одному пациенту пришлось

отказаться от предложенной терапии из-за клинических признаков угнетения функции коры надпочечников (резкая бледность кожных покровов с профузным потоотделением, вялость и адинамия, психоэмоциональная неадекватность) в день приема преднизолона. У 2 детей, получавших ИКС (беклометазона дипропионат в дозированном аэрозоле), не соблюдавших правила их использования, отмечено поражение слизистой оболочки ротовой полости в начале терапии, что не явилось поводом для отмены препарата.

Из всей группы больных нами выборочно были обследованы на наличие остеопороза 52 пациента. У 38 из них было выявлено нарушение минеральной плотности костной ткани (МПКТ): 19 детей имели остеопороз, у 19 больных была выявлена остеопения, причем частота выявления данной патологии не зависела от варианта и длительности применяемой терапии (рис. 3). Результаты исследования, проведенного совместно с Капустиной Т.Ю. и др., подтвердили корреляцию МПКТ с показателями ФВД, МРИ и тяжестью течения МВ [11].

В процессе наблюдения нарушение углеводного обмена с выявлением сахарного диабета было обнаружено у 6 детей (5,7%), из них 4 детей находились на ПВТ (6,1%): 2 ребенка — АКП, 2 пациента — ИКС (рис. 4). В группе сравнения также у 2 детей (5%) выявлен диабет 1-го типа с более ранней манифестацией, чем в группе детей, принимавших АКП. Это показывает, что нарушение углеводного обмена свойственно основному забо-

леванию и проводимая нами ПВТ не влияла на его появление.

Уровень содержания АКТГ в сыворотке крови изучали у 54 пациентов с разными вариантами и на различных сроках ПВТ. Нами не было выявлено значимых отличий от физиологической нормы. Следует отметить, что уровень содержания АКТГ без применения ПВТ у больных МВ был на нижней границе нормы (рис. 5).

Заключение

Мы считаем, что длительное применение КС (системные и местные) в терапии МВ оказывает выраженный клинко-функциональный эффект. Однако только АКП обладает антифибротическим действием, что подтверждалось снижением у него до нормы уровня сывороточного цитокина $TGF\beta_1$.

АКП не вызывал побочных эффектов и осложнений, характерных для терапии высокими дозами глюкокортикостероидов: уровень АКТГ соответствовал возрастной норме, нарушения МПКТ и углеводного обмена являлись проявлением основного заболевания, а не осложнениями проводимой терапии.

Сочетание БА легкого и среднетяжелого течения у детей с МВ, гиперреактивность бронхов, а также аллергические проявления в виде поллинозов и/или сезонных аллергических ринитов, сопровождающихся длительным обструктивным синдромом, являются показанием к применению ИКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Пухальская Д.А. и др. Особенности воспалительного процесса у больных муковисцидозом. Пульмонология. 2006; Приложение по муковисцидозу: 81–84.
2. Verhaeghe C, Delbecq K, de Leval L et al. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. *J. Cyst Fibros.* 2007; 6 (4): 304–308.
3. Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. *N. Engl. Med.* 2000; 342: 851–859.
4. Grealley P, Hussain MJ, Vergani D, Price JF. Interleukin-1 alpha, soluble interleukin-2 receptor, and IgG concentrations in cystic fibrosis treated with prednisolone. *Arch. Dis. Child.* 1994; 71: 35–39.
5. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet.* 1985; 2 (8457): 686–688.
6. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Моин Д.М. и др. Современные достижения и актуальные вопросы в проблеме муко-

висцидоза. Вест. РАМН. М.: Медицина. 1992; 4: 34–39.

7. Moyn DM, Kapranov NI, Kashirskaja NJ et al. Glucocorticoid hormones in complex treatment of CF children. XI International Cystic Fibrosis Congress. Dublin, 1992.

8. Kapranov N, Kashirskaja N, Moyn D. Hormones in complex therapy of CF children. Sixth Annual North American Cystic Fibrosis Conference. Washington. 1992: 331–356.

9. Gibson RS. Principles of Nutritional Assessment. New York. Oxford: Oxford University Press, 1990: 163–227.

10. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В. Преждевременное старение иммунной системы у больных муковисцидозом как следствие гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. VIII-Национальный конгресс по муковисцидозу. Ярославль, 2007: 123–128.

11. Капустина Т.Ю., Федорова В.С., Воронкова А.Ю. и др. Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом: частота, факторы риска, подходы к терапии. VIII Национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых». Ярославль, 2007: 73–74.