

# Система пищеварения при муковисцидозе — терапия наиболее важных патологических состояний

Н.Ю. Каширская, В.Д. Шерман, З.А. Кусова, Н.И. Капранов

МГНЦ РАМН, Москва

## Введение

Муковисцидоз (МВ) – наиболее частое из моногенно наследуемых заболеваний среди европеоидов. Заболевание обусловлено мутациями в гене *CFTR*, муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости. Белок *CFTR*, функционируя как цАМФ-зависимый хлорный канал, регулирует работу других хлорных и натриевых каналов, участвует в проведении воды и АТФ и выполняет ряд других важных функций [1]. В связи с неспособностью дефектного белка адекватно выполнять работу хлорного канала в клетке накапливаются ионы  $Cl^-$ , и внутри клетки устремляются ионы натрия. Последние в свою очередь играют роль насоса, что обуславливает усиленное всасывание воды из околоклеточного пространства. В итоге секрет большинства желез внешней секреции сгущается, затрудняется его эвакуация, в органах возникают вторичные изменения.

При этом заболевании в той или иной степени в патологический процесс вовлекается весь организм, но в большей степени – органы дыхания, поджелудочная железа, печень, желчные пути, желудочно-кишечный тракт, потовые железы и половые органы у мужчин.

Определяющими для жизни больного являются характер и степень поражения легких, а также системы пищеварения, прежде всего – поджелудочной железы (ПЖ) и печени. Благодаря ранней диагностике и новейшим терапевтическим режимам заболевание давно перестало быть чисто педиатрической проблемой. По данным зарубежных исследователей средняя продолжительность жизни больных МВ возросла с 15 лет (в 1970 г.) до 36–38 лет (в 2008 г.). В настоящий момент ожидаемая средняя продолжительность жизни больных, рожденных в 2007–2008 гг., приближается к 50 годам [2, 3]. В РФ, к сожалению, средняя ожидаемая продолжительность жизни не так высока: в 1997 году была 16 лет, в 2001 году – 24 года, а в 2007 – 27 лет. По данным Российского регистра больных муковисцидозом средний возраст 1526 наблюдаемых в 2009 году больных составил 10,2 года (минимальный – 0,09 года, максимальный – 51,99 года), в то время как средний возраст больных, наблюдаемых в экономически развитых странах Европы, составляет 18–21 год. В России 79% пациентов моложе 18 лет. Медиана возраста постановки на учет ( $7,20 \pm 0,43$ ) года.

В настоящий момент описано около 2000 мутаций и более 200 полиморфизмов в гене *CFTR*, частоты которых широко варьируют в разных этнических группах. Установлена четкая зависимость между недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы и мутациями в гене *CFTR*. Однако связь между другими проявлениями МВ и *CFTR* генотипом неоднозначна. В частности, течение бронхолегочного процесса, определяющее качество и продолжительность жизни больных МВ в 90% случаев, напрямую не зависит от *CFTR* генотипа. Считают, что за патологию желудочно-кишечного тракта отвечают модулирующий локус хромосомы 19q13 (*CFM1*) (мекониальный илеус),  $Ca^{2+}$ -активированный канал проводимости калия (*KCNN4*), маннозо-связывающий лектин (*MBL*), *AT-α1* [4]. Ряд авторов полагает, что риск развития поражения печени у больных МВ может зависеть от наличия аллеля *DQw6* генов главного

го комплекса гистосовместимости, маннозо-связывающего лектина (*MBL2*), мутаций *Z* и *S* гена ингибитора протеаз (*A1AT*), аллельного варианта *TGF-β* и др. [5, 6].

## Поражение поджелудочной железы Патогенез

По данным различных авторов панкреатическую недостаточность имеют 85–90% больных муковисцидозом. Поражение ПЖ выявляется уже в антенатальном периоде. У больных МВ из-за нарушенного анионного транспорта (основными анионами являются  $HCO_3^-$  и  $Cl^-$ ) в белковый субстрат не поступает необходимого количества жидкости, он остается более вязким, и скорость его продвижения замедляется. В связи с этим белки преципитируются на стенках мелких выводных протоков, вызывая их обструкцию и полную закупорку. В результате панкреатические ферменты, которые продолжают вырабатываться в ацинусах в обычном количестве, не достигают двенадцатиперстной кишки. Накопление активных ферментов приводит к аутолизису ткани поджелудочной железы. На более отдаленных стадиях этого процесса, часто уже на первом месяце жизни, тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани – отсюда другое название заболевания: «кистозный фиброз». Неминуемым следствием разрушения поджелудочной железы становится нарушение переваривания и всасывания в желудочно-кишечном тракте, прежде всего жиров и белков. Помимо этого при муковисцидозе происходит нарушение выработки бикарбонатов. При отсутствии соответствующего лечения эти процессы приводят к задержке физического развития ребенка. Некоторые мутации гена МВ (*IV* и *V* класса) связаны с медленным развитием описанного выше хронического панкреатита и наличием сравнительно сохранной функции поджелудочной железы в течение многих лет. В старшем возрасте примерно у пятой части больных развивается инсулинозависимый сахарный диабет [7].

## Коррекция панкреатической недостаточности

Большим МВ заместительная терапия должна проводиться только современными высокоактивными микрогранулированными препаратами с рН-чувствительной оболочкой. Эффективность этих препаратов определяется, во-первых, высокой степенью активности исходного субстрата (панкреатина), используемого для их производства, во-вторых, особой их формой (минимикросферы, микросферы и микротаблетки размером от 0,4 до 2,0 мм), обеспечивающей равномерное перемешивание с желудочным содержимым и синхронное с пищей прохождение в двенадцатиперстную кишку [8, 9]. Кроме того, рН-чувствительная оболочка микросфер защищает панкреатин от разрушения в желудке. Сами гранулы помещены в желатиновые капсулы, которые защищают микросферы от преждевременной активации в ротовой полости и пищеводе и облегчают прием препарата. Капсулы достигают желудка, где и растворяются, высвобождая микрогранулы. В двенадцатиперстной кишке при  $pH \approx 5,5$  растворяется оболочка микрогранул, и высокоактивные ферменты начинают свое действие [7, 10].

Таблица 1. Рекомендации по подбору доз (ЕД по липазе) микросферических панкреатических ферментов для больных муковисцидозом

Дети грудного возраста	Дети старше 1 года
Около 2500–3300 ЕД на 120 мл молока (молочной смеси), что примерно равно 400–800 ЕД липазы на г жира в питании	2000–6000 ЕД/кг/сут
	Равноценно 500–4000 ЕД липазы на г жира в съедаемой пище
	500–1000 ЕД/кг на основной прием пищи
	250–500 ЕД/кг на дополнительный прием пищи
Дозы выше 3000 ЕД/кг в еду или 10 000 ЕД/кг в сутки говорят о необходимости дополнительного обследования ЖКТ у больного МВ.	
Дозы выше 6000 ЕД/кг в еду или 18 000–20 000 ЕД/кг в сутки угрожаемы по развитию крайне редкого, но грозного осложнения – фиброзирующей колонопатии	

Подбор доз панкреатических ферментов больным МВ осуществляется индивидуально. О достаточности дозы можно судить по клиническим (нормализация частоты и характера стула) и лабораторным показателям (идеально – исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация концентрации триглицеридов в липидограмме стула). При подборе дозы ферментов можно пользоваться следующими рекомендациями, суммированными нами в табл. 1 [10, 11, 12].

Последние годы практически все больные в РФ получают препараты «Креон 10000» или «Креон 25000» фирмы «Солвей фарма», теперь «Эбботт» (Германия), которые позволяют длительное время поддерживать нормальный физический статус нашим пациентам. Исключительность применения именно креона объясняется его включением в список дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) для отпуска по бесплатным рецептам больным муковисцидозом. Недавно появившаяся высокоактивная форма препарата «Креон 40000» сможет позволить сократить количество капсул до 1–2, принимаемых больными одновременно с приемом пищи [13]. В дополнение ко всему препарат «Креон®» – первый и пока единственный препарат ферментов поджелудочной железы, зарегистрированный в России, одобренный Американским регуляторным ведомством (FDA) в соответствии с новыми правилами по перерегистрации любых продуктов на основе панкреатических ферментов [14].

На Российском фармацевтическом рынке в настоящее время имеется еще как минимум четыре микросферических препарата: микротаблетки «Панцитрат» 10 000 и 25 000 (дистрибьютор в России – Бофур Ипсен, Франция); «Микразим» 10000 и 25000 ЕД (СТИ-МЕД-СОРБ, ОАО группа компаний ЛЕК-СИРЬ ООО (сейчас АВВА РУС/СТИ-МЕД-СОРБ), Россия); «Эрмиталь», выпускаемый в трех формах – 10000 ЕД, 25000 ЕД и 36 000ЕД, фармацевтической компании Грюненталь (Герма-

ния); микропеллеты «Панзинорм» 10 000 (фирмы КРКА, Словения). Первый препарат ранее довольно широко применялся больными муковисцидозом, особенно взрослыми, и может считаться наряду с креоном препаратом выбора для больных муковисцидозом. Проведенное нами в 2008 году мультицентровое исследование по клинической эффективности и безопасности микразима выявило, что препарат обладал высокой частотой (26%) серьезных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, потребовавших его отмены, и отсутствием эффективности еще у 14%. Поэтому он не был рекомендован к широкому применению у больных муковисцидозом. По препарату «Эрмиталь» уже имеются положительные отзывы о кратковременном применении, и он может рассматриваться как препарат резерва при муковисцидозе. По клинической эффективности микропеллет панзинорма у нас пока нет никаких собственных данных [12].

**Диета**

Использование микросферических ферментов позволяет рекомендовать больным с МВ высококалорийную диету с сохранением физиологической нормы жира.

Потребность в энергии у детей с МВ может быть повышена на 50–90% по сравнению с теоретическими расчетами на фактический вес и на 20–50% по сравнению со здоровыми детьми соответствующего возраста и пола. Калорийность суточного рациона должна рассчитываться не на фактический, а на долженствующий вес.

В повседневной практике можно пользоваться следующими средними ориентирами для расчета необходимых дополнительных калорий (свыше рекомендуемых возрастных норм): 1–2 года – +200 ккал/сут, 3–5 лет – +400 ккал/сут, 6–11 лет – +600 ккал/сут, старше 12 лет – +800–1000 ккал/сут [3, 10, 11].

Таблица 2. Рекомендуемые дозы жирорастворимых витаминов и бета-каротина для больных муковисцидозом

Витамины	Больные муковисцидозом, которым показаны витамины	Дозы
А	Все с ПН	4000–10000 МЕ*/сутки
Д	Все с ПН	400–2000 МЕ*/сутки, в зависимости от концентрации в сыворотке
Е	Все 0 – 6 мес	25 МЕ***/сутки
	6–12 мес	50 МЕ***/сутки
	1–4 года	100 МЕ***/сутки
	4–10 лет	100–200 МЕ***/сутки
	более 10 лет	200–400 МЕ***/сутки
К	Все с ПН при патологии печени	от 1 мг в сутки до 10 мг в неделю, 10 мг в сутки
Бета-каротин	Все с ПН	0,5–1 мг/кг в сутки, максимум 50 мг в сутки
В <sub>12</sub>	Тест Шиллинга < 45% после резекции подвздошной кишки	100 мкг в/м/месяц

\*витамин А: МЕ × 0,3 = мкг; \*\*витамин Д: МЕ/40 = мкг; \*\*\*витамин Е: МЕ/1,49 = мг.

## Витамины и микроэлементы

Показано, что при использовании указанных препаратов в адекватных дозах жиры пищи практически полностью расщепляются до свободных жирных кислот, фосфолипидов, ди- и моноглицеридов, холестерина; однако у большинства больных сохраняется нарушение всасывания липидных метаболитов и выявляется выраженный дефицит жирорастворимых витаминов А, D, Е, К и каротиноидов [7, 10, 11].

Жирорастворимые витамины и бета-каротин должны добавляться к пище ежедневно всем больным с панкреатической недостаточностью (ПН) (табл. 2). Пациенты с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно должны получать дополнительно витамин Е. Водорастворимые витамины назначаются больным МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста, за исключением витамина С, потребность в котором у больных повышена, и витамина В<sub>12</sub> в случаях резекции подвздошной кишки [11].

Большинство больных МВ нуждаются в дополнительном введении натрия и хлоридов. Потребность в хлориде натрия возрастает во время обострения легочного процесса, при гипертермии, полифекалии, в условиях жаркого климата. Особенно следует обращать внимание на детей раннего возраста (до 2 лет), у которых может развиваться синдром псевдо-Барттера (сольтеряющая форма муковисцидоза), характеризующийся резким снижением уровня электролитов (калий, натрий) и метаболическим ацидозом. Без своевременной коррекции состояние может оказаться фатальным. В каждом конкретном случае следует индивидуально подбирать дозу электролитных растворов после дополнительного обследования [15].

Пациентам с муковисцидозом необходимо дополнительное введение кальция, особенно в связи с высокой частотой остеопороза, выявляемого у подростков и взрослых (не менее 400–800 мг детям и 800–1200 мг подросткам в сутки). Соотношение кальция к фосфатам должно составлять 1:2.

Имеются сообщения о возможной недостаточности у больных муковисцидозом магния, особенно во время длительного приема аминокислот, железа, цинка, меди, селена, но назначение соответствующих препаратов может быть произведено только после дополнительного обследования каждого конкретного больного [3, 10, 11]. Так, на сегодня нет оснований для назначения селеновых препаратов пациентам с МВ, так как панкреатические ферменты содержат 0,5–1,6 мкг/г селена, и этого количества достаточно для активности глутатионовой пероксидазы [11].

## Поражение печени

Частота вовлечения гепатобилиарной системы в патологический процесс по данным разных авторов составляет от 20 до 80% [16, 17]. Белок CFTR локализуется в апикальных мембранах эпителиальных клеток желчных протоков, где развиваются изменения электролитного транспорта, подобные изменениям в бронхолегочной системе. В результате этого желчь становится вязкой, развивается гепатоцеллюлярный и канальцевый холестаза, который приводит к целой серии патологических реакций: с одной стороны, к задержке гепатотоксичных желчных кислот, продукции медиаторов воспаления, цитокинов и свободных радикалов, усилению перекисного окисления липидов и повреждению клеточных мембран; с другой стороны, к избыточному поступлению желчи в кровь и ткани и к уменьшению количества или даже отсутствию желчи в кишечнике [16].

Характерной морфологической картиной поражения печени при МВ является фокальный билиарный фиброз с явлениями отека, хронической воспалительноклеточной инфильтрацией, пролиферацией желчных протоков, скоплениями эозинофильных масс во внутриспеченочных протоках.

Лишь у части больных (5–20%) эти изменения прогрессируют и ведут к мультинодулярному билиарному циррозу и портальной гипертензии. До настоящего времени генез этих выраженных изменений не ясен и является многофакторным, включая влияние модифицирующих генов. В недавнем международном исследовании на большом количестве пациентов была доказана взаимосвязь развития тяжелого поражения печени с портальной гипертензией у пациентов с муковисцидозом, имеющих Z аллель SERPINA1 (1-antitrypsin или 1-antiprotease) [17]. Важно отметить, что при МВ функция гепатоцита длительно не страдает, и клинические признаки печеночной недостаточности у больных МВ развиваются крайне редко.

У больных МВ с явными клиническими признаками заболевания печени обычно выявляются тяжелые нарушения питания, как в целом, так и в отношении специфических макро-нутриентов, жирорастворимых витаминов и факторов свертывания крови [11].

Желчнокаменная болезнь встречается приблизительно у 3–10% больных МВ. Около 25% наблюдаемых нами больных МВ имеют гипоплазированный или полностью склерозированный желчный пузырь [16, 18].

## Лечение поражений печени при МВ

На современном этапе лечение поражений печени включает: коррекцию питания, терапевтическое и хирургическое лечение, в том числе трансплантацию печени. Генная инженерия остается пока терапией будущего.

Единственным этиотропным лекарственным препаратом, доказавшим свою эффективность во многих рандомизированных исследованиях, является урсоекохеновая кислота (УДХК), давно применяющаяся при лечении желчнокаменной болезни и эффективно растворяющая в таких случаях холестериновые камни [11]. Еще в 1990 году было показано, что УДХК улучшает продвижение желчных кислот за счет стимуляции богатого бикарбонатами желчеотделения. Именно этот механизм важен для коррекции нарушений в печени при МВ, где желчные протоки забиты вязкими и плотными секретами. УДХК обладает и прямым цитопротективным действием, благодаря способности молекул УДХК образовывать друг с другом димеры и в таком виде встраиваться в мембраны гепатоцитов, тем самым делая их неуязвимыми к цитотоксичным мицеллам. Кроме того, посредством механизма обратной связи она снижает всасывание холестерина в кишечнике, секрецию холестерина в желчь и синтез холестерина в печени, что уменьшает литогенность желчи [16, 18, 19]. Многими исследованиями показана эффективность сочетанного назначения УДХК и таурина [11]. Удобной для детей является жидкая форма УДХК, которая, к сожалению, не всегда доступна в РФ.

Результаты клинических испытаний, проведенных совместно с Т.Ю. Капустиной, указывают на необходимость назначения УДХК в дозе не менее 15–20 мг/кг/сут больным МВ при начальных клинико-лабораторных признаках поражения печени. При этом наблюдается выраженное холеретическое действие УДХК у больных МВ. Кроме того, нами выявлено мембраностабилизирующее действие с выраженным антиоксидантным эффектом препаратов УДХК [18].

Появившиеся в последнее время на Российском фармацевтическом рынке другие лекарственные формы УДХК, включая отечественные, в противопоказаниях имеют детский возраст и наличие выраженных нарушений функции поджелудочной железы. Учитывая, что более 70% больных в РФ – дети, а экзокринная панкреатическая недостаточность выявляется у 90%, безопасность приема таких препаратов вызывает пока настороженность.

В России периодически предпринимаются попытки изучения клинической эффективности препарата «Гептрал» (s-ademetionine)

Таблица 3. Частота некоторых патологических состояний со стороны желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе (собственные данные и данные литературы) [3, 9, 11, 20, 21]

Патологическое состояние	Наши данные	Литературные данные
Гастроэзофагеальный рефлюкс	11%	26,5–80%
Синдром дистальной интестинальной обструкции	8%	8–16%
Хронические запоры	2,3%	
Аппендицит	3%	1,5%
Мекониевый илеус	4,5%	6–20%
Инвагинация	1%	1%
Целиакия	0,4%	0,4%
Болезнь Крона	0	0,22%
Инфекционные энтероколиты ( <i>Clostridium difficile</i> , <i>Giardia lamblia</i> )	7%	16%
Выпадение прямой кишки	21%	20%
Фиброзирующая колонопатия	ни одного случая	сейчас редко
Онкологические заболевания ЖКТ	один случай	редкие случаи

фирмы «Эбботт» [20]. Однако достоверных данных о необходимости и безопасности его применения, особенно у детей, ни отечественными, ни зарубежными авторами получено не было.

Пересадка печени показана больным с МВ с терминальной стадией поражения печени, но с относительно сохранной функцией внешнего дыхания. Возможна полная или частичная пересадка печени. По данным разных авторов, более одного года выживают от 75% до 80% больных, более 10 лет – 60%. При сочетанной пересадке легких и печени, или легких, сердца и печени более одного года выживают до 70% [16].

### Поражение желудочно-кишечного тракта

Помимо нарушения функции поджелудочной железы у больных МВ имеются патологические изменения в самом желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Известно, что тремя основными функциями желудочно-кишечного тракта являются переваривание, всасывание и продвижение кишечного содержимого. Интестинальные нарушения при МВ представляют собой комбинацию нарушенной хлоридной секреции, ко-

торая ведет к дегидратации кишечного содержимого, и повышения слизиобразования. Повышенное выделение желудочного сока (имеющееся у 70% больных МВ) на фоне сниженного количества бикарбонатов в соке поджелудочной железы ведет к низкому рН в двенадцатиперстной кишке. Избыток вязких гликопротеинов и бокаловидных клеток в тонкой кишке ведет к снижению всасывания питательных веществ. Увеличенное количество бокаловидных клеток обнаружено в различных органах: в прямой кишке, аппендиксе, протоках поджелудочной железы, пищеводе, двенадцатиперстной кишке, а также в бронхиальном дереве. Многими авторами описано значительное снижение скорости продвижения содержимого в тонкой кишке, что может приводить к повышенному росту патологических бактерий, ведущему к усилению мальабсорбции. Это может вызываться наличием непереваренных жиров и аминокислот в нижнем отделе тонкой кишки [3, 9, 21].

Благодаря проводимым обследованиям больных с муковисцидозом, в каждом конкретном случае могут выявляться различные заболевания со стороны ЖКТ, являющиеся осложнением самого муковисцидоза или связанные с имеющимися при нем нарушениями (табл. 3). Параллельно возможно выявление сопутствующих состояний, например лактазной недостаточности или аллергии к белкам коровьего молока, которые не позволяют справиться с синдромом мальабсорбции только заместительной панкреатической терапией.

**Гастроэзофагеальный рефлюкс** встречается более чем у 1/3 больных МВ. Его развитие связано с задержкой желудочного освобождения, повышенной продукцией кислоты и нарушением перистальтики желудка. Он поддерживается у многих больных из-за поражения легких и усиливается при кашле и определенных приемах физиотерапии. Следует учитывать, что и сам рефлюкс-эзофагит может привести к усилению поражения легких. Регулярно проводимая эндоскопия позволит вовремя назначить медикаментозную терапию. Для лечения необходимо возвышенное положение после еды. Назначаются демолсификанты и прокинетики – препараты группы метоклопрамида, повышающие тонус гастроэзофагеального сфинктера (цизаприд или препульсид 10 мг 3–4 раза в день за 30–15 мин до еды и перед сном взрослым и детям старше 12 лет, 12-недельный курс), группы домперидола – мотилиум. Из антацидов в последнее время широко начали применяться блокаторы протонной помпы (омепразол, лансопризол по 20 мг в сутки), снижающие кислотность желудочного сока. К хирургическому лечению обращаются только в крайних случаях [3].

**Меконияльный илеус** при рождении, **синдром дистальной интестинальной обструкции** (или эквивалент меконияльного илеуса в старшем возрасте) и запоры возникают при муковисцидозе в результате повышенной вязкости кишечного секрета и низкой скорости продвижения кишечного содержимого.

Таблица 4. Критерии диагностики синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО) у больных муковисцидозом, выработанные Европейским обществом ESPGHAN

1. Полная тонкокишечная непроходимость, сопровождаемая рвотой с желчью и/или уровнями жидкости в тонкой кишке на рентгенограмме брюшной полости
2. Фекальные массы в илеоцекальном углу
3. Абдоминальные боли и/или вздутие живота
Полный СДИО: критерии 1, 2 и 3; Неполный СДИО: критерии 2 и 3, без 1.

Таблица 5. Критерии диагностики запоров при муковисцидозе, выработанные Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (ESPGHAN)

1. Абдоминальные боли и/или вздутие живота
2а. Снижение частоты дефекации в последние несколько недель или месяцев
2б. Повышение плотности стула в последние несколько недель или месяцев
3. Разрешение критериев 1 и 2 при применении слабительных средств
Запор: критерии 1 или 2а или 2б и 3.

Имеется описание наличия меконияльного илеуса у новорожденных с сохранной функцией поджелудочной железы, что указывает на нарушение секреции в кишечной стенке как на первопричину возникновения данного состояния у плода. При гистологическом исследовании обнаруживаются кишечные крипты, расширенные и заполненные слизью. Эти же механизмы приводят к запорам у больных муковисцидозом.

Недавно Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (ESPGHAN) были выработаны отличительные признаки двух состояний: синдрома дистальной интестинальной обструкции и запоров у больных муковисцидозом [22].

При нетяжелом состоянии хороший эффект могут оказывать лактулоза и/или N-ацетилцистеин, назначаемые через рот по 2–3 раза в день. Лактулоза назначается в зависимости от возраста в дозе от 5 до 15 мл утром или вечером, N-ацетилцистеин (вместо или вместе с лактулозой) – по 200–400 мг три раза в день. При тяжелых состояниях – в стационаре под наблюдением хирурга применяют высокоосмолярные растворы в клизмах при внутривенной регидратационной терапии в течение нескольких дней. В России мы используем 20% раствор N-ацетилцистеина для ингаляций или внутривенного введения (50 мл ацетилцистеина + 50 мл физиологического раствора в клизме 2 раза в день). В дальнейшем требуется коррекция дозы панкреатических ферментов с одновременным длительным назначением лактулозы. Зарубежными авторами наряду с лактулозой в последнее время с успехом используется полиэтиленгликоль (регос, в виде клизм или кишечного лаважа) и, значительно реже – меглюмин диатризоат (препарат «Гастрографин», фирмы Schering AG, Германия). На фоне применения всех вышеуказанных средств довольно часто удается избежать хирургического лечения, даже меконияльного илеуса [21, 22].

У 20–30% детей до 5 лет без получения адекватной панкреатической терапии может развиваться ректальный пролапс. Патология его не совсем понятна, однако известно, что он не охватывает всю стенку толстой кишки, а только ее слизистый и подслизистый слои. При применении новых форм микрогранулированных панкреатических ферментов с pH-чувствительной оболочкой он практически не встречается и не требует хирургического лечения.

Фиброзирующая непроходимость толстой кишки, которую связывают с высокими дозами некоторых форм панкреатических ферментов – крайне редкое осложнение, требующее, как правило, хирургического лечения.

Среди больных МВ имеется повышенный риск развития онкологических заболеваний ЖКТ, что стало очевидным с увеличением продолжительности жизни [3, 11, 21].

## Заключение

Таким образом, изучение механизмов поражения органов пищеварения при муковисцидозе, а следовательно, и разработка схем терапии, которая стремится максимально приблизить процессы переваривания и всасывания к физиологической норме, еще далеко не закончены и будут продолжены в будущем совместными усилиями ученых и врачей. Панкреатические ферменты в виде кристаллов (liprotamase), полученные по технологиям генной инженерии, а также вырабатываемые из бактерий, устойчивые к желудочному соку, уже в ближайшее время могут стать доступными нашим пациентам. Расширяемая география производства панкреатических ферментов и урсодооксихолевой кислоты, включая нашу страну, требует проведения клинических исследований для изучения эффективности и безопасности вновь производимых препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B. et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA // *Science*. – 1989. – Vol. 245, No. 4922. – P. 1066–1073.
2. *Капранов Н.И., Каширская Н.Ю.* Проблемы организации и совершенствования медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом в России на современном этапе // *Лечебное дело*. – 2010. – № 2. – С. 12–17.
3. *Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение / Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – С. 104.*
4. *Zielenski J., Corey M., Rozmahel R. et al.* Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13 // *Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 22, No. 2. – P. 128–129.
5. *Duthie A., Doherty D.G., Donaldson P.T. et al.* The major histocompatibility complex influences the development of chronic liver disease in male children and young adults with cystic fibrosis // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 23. – P. 532–537.
6. *Arkwright P.D., Pravica V., Geraghty P.J. et al.* End-organ dysfunction in cystic fibrosis: association with angiotensin 1 converting enzyme and cytokine gene polymorphisms // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 384–389.
7. *Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А. и др.* Поражение поджелудочной железы при муковисцидозе // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* – 2010. – № 8. – С. 98–105.
8. *Lippold B.C.* What is the ideal size for enteric-coated pancreatin preparations? // *Drugs made in Germany*. – 1998. – Vol. 41, No. 2. – P. 52–56.
9. *Каширская Н.Ю., Капранов Н.И.* Поражение системы пищеварения при муковисцидозе // *Ремедиум* – 2009. – № 5. – С. 22–23.
10. *Мухина Ю.Г., Римарчук Г.В., Капустина Т.Ю. и др.* Лечебное питание у детей старшего возраста // *Практическое руководство по детским болезням / Под общей ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцевой. – Т. XIV. Современные рекомендации по питанию детей / под ред. проф. Ю.Г. Мухиной, проф. И.Я. Коня. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2010. – С. 403–485.*
11. *Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al.* Nutrition in patients with cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* – 2002. – Vol. 1. – P. 51–75.
12. *Каширская Н.Ю., Капранов Н.И.* Опыт терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы при муковисцидозе в России // *Рус. мед. журн.* – 2011. – Т. 19, № 12. – С. 737–742.
13. *Littlewood J.M., Connert G.J., Sander-Struckmeier S. et al.* Creon 40,000 Study Group. A 2-year post-authorization safety study of high-strength pancreatic enzyme replacement therapy (pancreatin 40,000) in cystic fibrosis // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2011. – Vol. 10, No. 2. – P. 197–203.
14. *Kuhn R.J., Gebrud A., Munck A. et al.* CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency // *Adv. Ther.* – 2010. – Vol. 27, No. 12. – P. 895–916.
15. *Кусова З.А., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И.* Особенности массового скрининга новорожденных на муковисцидоз // *Рус. мед. журн.* – 2010. – Т. 18, № 5. (Человек и лекарство. Часть 1.) – С. 265–270.
16. *Debray D., Kelly D., Houwen R. et al.* Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease // *J. Cyst. Fibros.* – 2011. – Vol. 10 (suppl. 2). – P. S29–S36.
17. *Bartlett J.R., Friedman K.J., Ling S.C. et al.* Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302, No. 10. – P. 1076–1083.
18. *Каширская Н.Ю., Капранов Н.И.* Поражение печени при муковисцидозе // *Детская гепатология / Под ред. Б.С. Каганова. – М.: Династия, 2009. – 576 с. – С. 404–414.*
19. *Lapenna D., Ciofani Y., Festi D. et al.* Antioxidant properties of ursodeoxycholic acid // *Biochem. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 64, No. 11. – P. 1661–1667.
20. *Ковалев В.Н., Орлов А.В., Ларинова В.И. и др.* Выбор тактики лечения цирроза печени у больных муковисцидозом (МВ) на основе изучения метаболизма метионина и полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МНФР) // *Материалы X национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых» 1-2.06.2011. – Ярославль. – С. 42–43.*
21. *Gooding D. Westaby.* Gastrointestinal disease in cystic fibrosis. / Third edition by M. Hodson, G. Duncan, A. Bush. – London: Edward Arnold (Publishers) Ltd, 2007. – P. 209–224.
22. *Hubert P.J. van der Doef, Freddy T.M. Kokke et al.* Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome and constipation // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2011. – Vol. 13. – P. 265–270.