

нарушения их дифференцировки, включения единичных очагов повышенной эхоплотности в паренхиме почек.

Описанные изменения выявлены с одинаковой равномерностью в обеих группах больных, независимо от тяжести неврологических проявлений.

Таким образом, полученные данные указывают на большую частоту изменений состояния сердца, печени, почек у детей, перенесших перинатальную травму ЦНС. Эти изменения находятся в корреляционной взаимосвязи, определяют необходимость их ранней диагностики, прогнозирования и своевременного лечения.

## **Прогноз и исходы заболевания у больных муковисцидозом**

Г.В.Павлов

Кафедра детских болезней лечебного факультета, УГМА

Параллельно с достижениями в понимании механизма развития муковисцидоза и разработкой на этой основе эффективной системы лечения и диспансеризации отмечаются успехи в исходах данного страдания. Мы привыкаем к мысли, что гипотеза о муковисцидозе как летальном и даже сублетальном заболевании не всегда, по-видимому, справедлива. К этому приходят все исследователи, посвятившие изучению муковисцидоза достаточно продолжительное время. В том числе наш 25—летний опыт работы с больными муковисцидозом позволяет полностью согласиться с данным мнением.

Частичным механизмом компенсации, улучшающим состояние больных детей не только с муковисцидозом, но и другими хроническими легочными заболеваниями, является онтогенез легких: процессам деструкции противостоит увеличение доли эластических, более упругих волокон по сравнению с коллагеновыми, нарастанию бронхиальной деструкции противодействует возрастное увеличение диаметра бронхов, а нарастание пневмофиброза ограничивается увеличением массы паренхимы легкого до 7-8 лет главным образом вследствие дифференцировки, нарастания числа бронхиол, а в более старшем возрасте за счет увеличения их размеров.

Худшими в прогностическом отношении являются по нашим наблюдениям следующие факторы: раннее начало (в первое полугодие жизни), непрерывно рецидивирующее течение, наличие в легких распространенных фиброзных, пневмосклеротических изменений к началу лечения, раннее изменение пальцев по типу “часовых стекол” и “барабанных палочек”, похудание, несмотря на проведение активной ферментной заместительной терапии, хроническая колонизация синегнойной палочки.

Причинами смерти, как правило, являются прогрессирующая дыхательная и сердечная недостаточность, дистрофия, истощение, мекониальная непроходимость и перитонит.

И напротив, оптимистическими признаками мы считаем позднее начало (старше трех лет и более), отсутствие распространенного фиброза легких, изолированный кишечный синдром, возможность достижения ремиссии бронхолегочного процесса без интенсификации терапевтических мероприятий, снижение уровня хлоридов пота и слюны в динамике. В таких случаях мы непременно столкнемся с неопределенностью в вопросе о том, правомерной ли была постановка диагноза муковисцидоза. Однако, если принять в расчет диагностические критерии diSanVAgnese на момент постановки диагноза, никаких неясностей не возникало: клиническая картина и положительный потовый тест неизбежно приводят врача к такому диагнозу. Сомнения возникают тогда, когда достаточно быстро происходит нормализация клиники или наступает длительная ремиссия. Первоначальный оптимизм, связанный с внедрением генной диагностики муковисцидоза быстро рассеялся, поскольку количество обнаруживаемых новых мутаций неуклонно растет и превысило на настоящий момент 900. Наличие del F508 в гомозиготном состоянии и гетерозиготном при наличии клинических признаков у пробанда является абсолютным доказательством муковисцидоза; при отсутствии del F508 вероятность муковисцидоза составляет менее 50% и вопрос о сохранении диагноза должен решаться врачом по совокупности многих данных.

Пока трудно сделать вывод, в каких случаях может идти речь о клиническом выздоровлении и может ли вообще об этом идти речь. Однако в своей практике мы столкнулись со случаями длительной многолетней ремиссии (даже при наличии del F508 в гетерозиготном состоянии), что выражалось в отсутствии признаков обострения легочного или кишечного процессов при наличии 2-3 острых респираторных вирусных инфекций в год, что мы отнюдь не

связывали с основным заболеванием. Здесь уместно еще раз повторить мысль о наличии различных генетических вариантов изменений в CFTR при муковисцидозе.

Суммирование клинических наблюдений позволяет выделить три варианта течения заболевания: улучшение, стабилизация и прогрессирование. Эти варианты, естественно, в значительной степени условны. Критерием улучшения мы считаем смягчение клинических симптомов заболевания и урежение частоты обострений при хорошем физическом развитии и стабильной рентгенологической картине органов грудной клетки.

Под стабилизацией понимаем отсутствие прогрессирования изменений в бронхолегочной системе при сохранении тех клинических проявлений, которые оставались у больного после проведения курса лечения в клинике.

Прогрессирование выжалось в нарастании клинико-рентгено-логических симптомов в процессе наблюдения, учащении эпизодов активизации воспаления и обострений, значительном отставании в физическом развитии.

Эволюцию клинико-рентгенологических изменений в бронхолегочной системе при муковисцидозе схематично можно представить следующим образом. При латентной или нулевой стадии болезнь переходит в I стадию рецидивирующего бронхита, с непостоянными функциональными изменениями, которая может у ряда больных продолжаться до 10 лет.

Хронический бронхит является при муковисцидозе основной последующих бронхолегочных поражений и представляет II стадию заболевания. Больной испытывает периодические приступы кашля с отделением слизисто-гноной мокроты, умеренную одышку, усиливающуюся при нагрузке с влажными, нередко трескучими хрипами на фоне жесткого дыхания. Длительность этой стадии от 1 года до 15 лет.

Стадия диффузного пневмофиброза (III стадия) с зонами ограниченного пневмосклероза, бронхоэктазами, кистами и выраженной дыхательной недостаточностью нередко сочетается с сердечной недостаточностью по правожелудочковому типу. Длительность этой стадии обычно 3-5 лет.

Наконец, IV стадия, терминальная, когда на фоне указанных бронхолегочных изменений развивается тяжелая кардиореспираторная

недостаточность, которая протекает в течение нескольких месяцев. Нетрудно подсчитать, что продолжительность жизни больных от начала клинических проявлений муковисцидоза может составлять 30 лет.

Оценку проводимой работы по лечению и диспансеризации можно провести по катamnестическому анализу вариантов течения заболевания, который мы сделали у 97 больных (исключая случаи летальности на первом году жизни, когда клиническая манифестация протекала стремительно). Выявление не менее трех показателей (рентгенологическая картина, ФВД, дыхательная недостаточность, дефицит массы тела, стеаторея, *prolaps recti* и др.) с положительной динамикой расценивалось нами как хороший результат лечения. В тех случаях, когда перечисленные показатели не изменялись или изменялись в положительную сторону не более двух показателей, результаты лечения расценивались как удовлетворительные (стабилизация патологического процесса). Отрицательная динамика хотя бы одного из отмеченных показателей трактовалась как неудовлетворительный результат (прогрессирование).

У большинства длительное время наблюдавшихся больных (73,1%) удалось добиться благоприятного течения заболевания. У больных со стабилизацией процесса при сохранении физикальных изменений в легких сохранялся кашель, преимущественно сухой, периодически, не чаще одного раза в год, наблюдалась активация воспалительных изменений в основном по бронхитическому типу или ухудшение характера стула. Однако с годами проявления гнойной интоксикации, дыхательной недостаточности не нарастали; мы не наблюдали присоединения осложнений, увеличения структурных изменений в легких. В этой группе у части больных отмечено уменьшение содержания хлоридов в поте, при этом у 6 из них концентрация хлора нормализовалась. У остальных уровень хлоридов остался без изменений.

У 33 больных нами отмечено улучшение, то есть мы наблюдали положительную динамику, что выразилось в ликвидации активности воспалительного процесса, стихании кашля, уменьшении или прекращении отделения мокроты. Обострений заболевания не регистрировалось на протяжении двух-трех лет. Характерно, что в этой группе больных лишь у трех содержание хлоридов пота оставалось на исходном уровне; у остальных оно понизилось (у 12 до нормальных или пограничных цифр). Однако следует иметь в виду и индивидуальные колебания уровня хлоридов пота у больных

муковисцидозом, так у части пациентов с хроническим бронхолегочным процессом, выделением микрофлоры из респираторного тракта в течение года отмечалось колебание этого параметра от 40 до 60 ммоль/л.

Полученные данные показали возможность использования потового теста не только в качестве критерия оценки степени тяжести муковисцидоза, но и для прогнозирования эволюции патологического процесса. Улучшение клинических проявлений и тенденция к нормализации уровней хлоридов пота можно расценивать и как констатацию перехода типичных форм муковисцидоза в стертую, abortивную.

Не случайно поэтому в последние годы мы все чаще передаем пациентов под наблюдение врачей терапевтов и тем самым способствуем разрушению одного из мифов и терапевтического нигилизма в отношении муковисцидоза. Таким образом, в результате накопления большого опыта первоначальный пессимизм начал спадать, однако необходимо прилагать все усилия, чтобы эта тенденция продолжалась. Анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных показал, что у 26,9% происходит прогрессирование патологического процесса, а у остальных удавалось добиваться более оптимистического исхода: у 34% было улучшение и у 39,1% стабилизация. Совершенствование системы диспансеризации, внедрение современных лекарственных средств не могло не сказаться и на выживаемости больных.

Следовательно, своевременная диагностика, профилактика осложнений и адекватное лечение могут существенно сократить материальные затраты, связанные с необходимостью обеспечения социальной и медицинской помощи больным муковисцидозом. С этой целью необходимо создание региональных центров по диагностике и лечению муковисцидоза, в рамках которого можно координировать работу педиатрической и терапевтических служб, а также медико-генетического центра и на этой базе основать полный регистр больных и мониторинг проводимой терапии.