

УДК 616.43/.45-008.9-056.7-085-053.2

РЕЗНІЧЕНКО Ю.Г., ОКУЛ Т.І., МАЛЮГА В.Г., СТЕЛЬМАХ О.В., ВОЛКОВА І.Г., ПЕТРЕНКО Л.А., КАРПЕНКО В.В.
Запорізький державний медичний університет
Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня

ПОКРАЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ, ШЛЯХОМ ВКЛЮЧЕННЯ ДО СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТУ ПУЛЬМОЗИМ

Резюме. Проаналізована ефективність лікування протягом року 12 дітей, хворих на муковісцидоз, препаратом Пульмозим на тлі стандартної терапії. Порівняно з лікуванням 20 хворих на муковісцидоз, які отримували стандартну терапію, встановлено: зменшення частоти загострень муковісцидозу, гострих респіраторних захворювань, покращення функції зовнішнього дихання та роботи серцево-судинної системи, що позитивно вплинуло на рівень успішності в школі. Це дозволяє рекомендувати постійне використання препарату Пульмозим для лікування дітей, хворих на муковісцидоз, щонайменше протягом одного року.

Ключові слова: муковісцидоз, лікування, Пульмозим.

Муковісцидоз — спадкове моногенне захворювання, обумовлене мутацією гена CFTR з автосомно-рецесивним типом наслідування, що характеризується системним ураженням екзокринних залоз і поліорганною маніфестацією [1, 3, 4]. Для муковісцидозу типовий тяжкий перебіг і несприятливий прогноз. Характерною рисою муковісцидозу є підвищення в'язкості секрету слизоутворюючих залоз. Лікування муковісцидозу повинно бути комплексним із включенням ферментів підшлункової залози, антибактеріальної терапії, муколітичної терапії, вітамінотерапії та з додаванням залежно від порушення тієї чи іншої функції симптоматичної терапії [1, 2, 5, 7, 8]. Важливе місце в лікуванні муковісцидозу відводиться кінезотерапії.

З огляду на важливе значення, що має в патогенезі і прогнозі захворювання наявність у хворих в'язкого слизу, одним із перспективних шляхів покращення ефективності лікування та прогнозу захворювання є застосування сучасних муколітичних препаратів. Протягом останніх років у літературі з'явилися повідомлення про ефективність застосування препарату дорназа альфа (Пульмозим) у хворих на муковісцидоз [6].

Метою роботи було вивчення підвищення ефективності лікування та прогнозу муковісцидозу шляхом постійного використання в стандартній терапії препарату Пульмозим.

Матеріали та методи

Нами була проаналізована ефективність річного лікування дітей, хворих на муковісцидоз, із використанням стандартної терапії і додатковим застосуванням препарату Пульмозим. Під наглядом було 20 дітей віком понад 5 років, хворих на муковісцидоз, які протягом року отримували стандартну терапію з використанням сучасних ферментів підшлункової залози, антибіотиків, муколітиків, вітамінів, кінезотерапії, а за показаннями — гепато- та кардіотропні препарати, бронхолітичну терапію (контрольна група). 12 дітей того ж віку, хворих на муковісцидоз, протягом року додатково до стандартної терапії отримували препарат Пульмозим (дорназа альфа). Для порівняння результатів функції зовнішнього дихання, електрокардіографії, доплерокардіографії використали результати обстеження 324 здорових дітей віком від 5 до 17 років включно. Функцію зовнішнього дихання оцінювали за допомогою комп'ютерної системи спірографії «СпирКом», електрокардіографію проводили на апараті HeartScreen, доплерографію серця — на апараті

© Резніченко Ю.Г., Окул Т.І., Малюга В.Г.,
Стельмах О.В., Волкова І.Г., Петренко Л.А.,
Карпенко В.В., 2015

© «Здоров'я дитини», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Medison 8000 секторальним датчиком 2–5 у М/В-режимах. Для оцінки функції зовнішнього дихання визначали життєвий об'єм легенів (ЖОЛ), форсований життєвий об'єм легенів (ФЖОЛ), об'єм форсованого видиху (ОФВ), індекс Тіффно (ІТ), піковий об'єм швидкості (ПОШ), миттєвий об'єм швидкості (МОШ), середній об'єм швидкості (СОШ). При ультразвуковому дослідженні оцінювали фракцію викиду, масу міокарда лівого шлуночка, відносну товщину стінки (ВТС) та розраховували індекс маси міокарда лівого шлуночка. Крім того, оцінювали варіанти ремоделювання лівого шлуночка, роботу клапанного апарату серця та наявність регургітації. Тиск у легеневій артерії визначали за рівнянням Бернуллі. Обстеження проводилось до початку лікування, через три місяці та через рік після початку лікування.

Пульмозим містить фосфорильовану глікозилъвану рекомбінантну дезоксирибонуклеазу 1, яка має не лише муколітичний, але і протизапальний і антибактеріальний ефекти, що і було суттєвим аргументом при виборі досліджуваного препарату. Препарат призначався щоденно одноразово протягом року в дозі 2,5 мг нерозведеного розчину (1 ампула) за допомогою небулайзера.

Результати дослідження та їх обговорення

Обстеження пацієнтів, хворих на муковісцидоз, проведене через рік від початку лікування, показало, що в групі дітей, які додатково отримували Пульмозим протягом року, відзначалась менша кількість гострих респіраторних захворювань ($4,3 \pm 0,6$) та госпіталізацій до пульмонологічного відділення ($2,5 \pm 0,4$), ніж у групі дітей, які отримували стандартне лікування ($5,7 \pm 0,7$ та $3,7 \pm 0,5$ відповідно). Це говорить про позитивний вплив застосування Пульмозиму для профілактики загострень муковісцидозу та гострих респіраторних захворювань у цієї когорти дітей.

Як видно з рис. 1, у хворих на муковісцидоз відзначались суттєві порушення функції зовнішнього

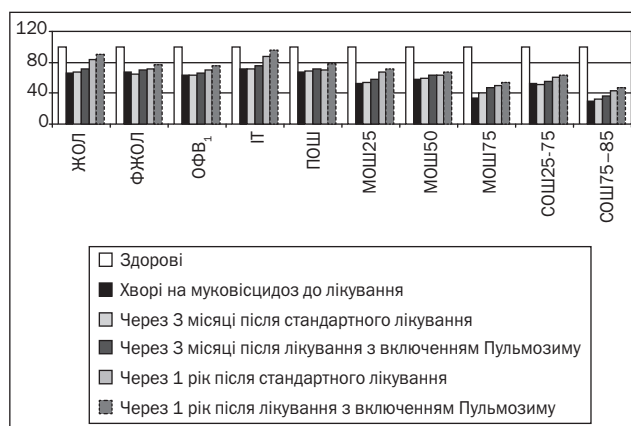


Рисунок 1. Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих на муковісцидоз (результати, отримані у здорових дітей, прийняті за 100 %)

дихання. Ці порушення були більш суттєвими до початку лікування. Протягом лікування, особливо через рік від його початку, у хворих відзначалось менше порушень. Звертає на себе увагу встановлена тенденція до покращення всіх показників, що різнобічно характеризують функцію зовнішнього дихання, у дітей, хворих на муковісцидоз, після проведеного додаткового лікування Пульмозимом. Позитивні зміни були вираженішими зі збільшенням терміну лікування до 1 року.

Зменшення частоти загострень муковісцидозу та покращення функції дихання позитивно впливає на функціонування різноманітних органів та систем організму. Для визначення функціонування серцево-судинної системи нами були проаналізовані результати ЕКГ-дослідження та доплерографії у пацієнтів, хворих на муковісцидоз, до та після лікування.

Як видно з табл. 1, у хворих на муковісцидоз відзначаються різноманітні порушення показників ЕКГ, що свідчать про розлади процесів метаболізму в міокарді, ритму серця. Під час проведеного лікування відзначається деяке покращення функціонування серця, більш виражене в групі дітей, які додатково отримували Пульмозим.

У хворих на муковісцидоз відзначаються зміни і при проведенні ультразвукового дослідження. Як видно з табл. 2, на початку лікування у дітей мали місце збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка, ВТС, підвищення тиску в легеневій артерії, частоти регургітації на трикуспідальному клапані та ремоделювання лівого шлуночка, особливо ексцентрична гіпертрофія. Під час проведеного протягом року стандартного лікування у пацієнтів, хворих на муковісцидоз, відзначається покращення показників доплерографії, що характеризують функціонування серця: зменшується індекс маси міокарда лівого шлуночка, знижується тиск у легеневій артерії, зменшується частота регургітації на трикуспідальному клапані та відсоток ремоделювання лівого шлуночка. І хоча не було статистично вірогідної різниці за більшістю показників до та після лікування, а мала місце лише тенденція до їх покращення, результати, отримані на невеликій вибірці пацієнтів із рідкісною патологією, дозволяють стверджувати про можливість не лише підтримувати, але і покращувати стан серцево-судинної системи у хворих на муковісцидоз.

Додаткове включення річного курсу Пульмозиму до стандартної терапії хворих на муковісцидоз дозволяє значно покращити стан серцево-судинної системи у дітей. Цей процес, імовірно, відбувається за рахунок зменшення частоти й обсягу запалення в легенях та навантаження на серце, а також більш швидкої нормалізації функції зовнішнього дихання. Застосування комплексної терапії протягом року не дозволило нормалізувати більшість показників, що характеризують стан серцево-судинної системи у хворих на тяжку патологію. Проте покращення функціонування серцево-судин-

Таблиця 1. Динаміка показників електрокардіограми у дітей, хворих на муковісцидоз

Показники та одиниці вимірювання	Здорові діти	Хворі на муковісцидоз		
		До лікування	Через рік після стандартного лікування	Через рік після лікування з додатковим включенням Пульмозиму
Екстрасистолія, % дітей	5	31	26	22
У тому числі надшлуночкова, %	3	26	23	19
Шлуночкова, %	0	11	6	3
QTс (коригований), мс	411,8 ± 2,0	425,6 ± 5,0	421,3 ± 3,2	415,7 ± 3,7
Порушення реполяризації у вигляді депресії інтервалу ST	Не виявлено	38,2 ± 4,7	29,3 ± 4,5	23,1 ± 4,1

Таблиця 2. Динаміка показників доплерографічного обстеження серця у дітей, хворих на муковісцидоз

Показники та одиниці вимірювання	Здорові діти	Хворі на муковісцидоз		
		До лікування	Через рік після стандартного лікування	Через рік після лікування з додатковим включенням Пульмозиму
Фракція викиду, %	72	67	68	71
Індекс маси міокарда лівого шлуночка, г/м ²	30,67 ± 1,08	41,71 ± 1,27	39,11 ± 1,61	36,40 ± 1,57
ВТС, ум.од.	0,32 ± 0,04	0,43 ± 0,05	0,40 ± 0,03	0,37 ± 0,04
Тиск у легеневій артерії, мм рт.ст.	18,8 ± 1,6	33,5 ± 3,1	30,1 ± 2,9	27,5 ± 3,0
Регургітація на трикуспідальному клапані, % дітей	7	69	55	49
Геометрія лівого шлуночка: — нормальна, %	100	25	28	30
— концентричне ремоделювання, %		29	34	37
— концентрична гіпертрофія, %		27	25	24
— ексцентрична гіпертрофія, %		19	13	9

ної системи за рахунок поєданого використання Пульмозиму дозволяє значно покращити функціонування серцево-судинної системи. Відповідно, це позитивно буде відбитися і на функціонуванні інших органів та систем організму, а відтак суттєво покращить прогноз для пацієнтів, хворих на муковісцидоз.

Важливим для пацієнта є не лише оцінка функціонування органів та систем організму, наявність загострень захворювань, а і можливість соціальної адаптації. Для дітей одним із важливих соціальних показників є можливість навчання в школі та засвоєння шкільної програми, що дозволить їм адаптуватися в суспільстві. Нами була проаналізована кількість пропусків навчальних днів у школі протягом року у 2 групах дітей, хворих на муковісцидоз. У групі дітей, які отримували стандартну терапію муковісцидозу, у середньому було 39 пропусків, а в групі, яка додатково отримувала Пульмозим, було статистично вірогідно менше пропусків занять у зв'язку з хворобою — 26 днів. Крім того, нами вивчена успішність у дітей, хворих на муковісцидоз. Враховуючи той факт, що діти навчалися у різних класах, то для

порівняння нами були взяті результати оцінок у класах, де навчалися хворі на муковісцидоз. При цьому оцінку за фізкультуру не враховували у жодного учня, оскільки більшість хворих були звільнені від фізкультури або займалися у спеціальних групах. У середньому в класах успішність була $9,1 \pm 0,2$ бала, у дітей, хворих на муковісцидоз, які отримували стандартну терапію, — $8,5 \pm 0,3$ бала, у групі дітей, які додатково отримували Пульмозим, — $8,8 \pm 0,3$ бала. Таким чином, нами встановлена тенденція до покращення успішності в групі дітей, хворих на муковісцидоз, які додатково отримували Пульмозим.

Таким чином, вищенаведені результати дозволяють стверджувати про позитивний вплив річного застосування препарату Пульмозим у комплексній терапії дітей, хворих на муковісцидоз. Відбувається зменшення частоти загострень захворювань, покращується функція зовнішнього дихання та робота серцево-судинної системи, що позитивно відбивається на успішності в школі. Це дозволяє рекомендувати постійне використання препарату Пульмозим для лікування дітей, хворих на муковісцидоз, щонайменше протягом одного року.

Подальші дослідження необхідно провести для вивчення ефективності застосування препарату Пульмозим при більш тривалих строках лікування муковісцидозу.

Список літератури

1. Аряев Н.Л. Продолжение традиций: новые технологии терапии бронхолегочной патологии при муковисцидозе у детей / Н.Л. Аряев, Н.А. Кононенко, В.Н. Кукушкин // Перинатология и педиатрия. — 2011. — № 1. — С. 99-101.
2. Клименко В.А. Исследование клинической эффективности отечественного препарата урсодезоксихолевой кислоты в терапии больных муковисцидозом / В.А. Клименко, В.П. Кандыба, Е.В. Пасечник, Ю.В. Карпушенко, А.М. Ащеулов // Современ. педиатрия. — 2013. — № 2. — С. 114-117.
3. Леженко Г.О. Ремоделирование миокарда левого желудочка и эндотелиальная дисфункция у детей, больных муковисцидозом / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова // Запорж. мед. журн. — 2011. — 13, № 2. — С. 95-97.

4. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение / Н.И. Капранов [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 102 с.

5. Роговик Н.В. Рівні вітамінів А і Е та мікроелементів цинку і селену у хворих на муковісцидоз / Н.В. Роговик, Ю.С. Коржинський, Л.Й. Бобер, О.В. Лига, О.Т. Девіняк, О.В. Шамлян, А.М. Де Азіар Даніель // Педиатрія, акушерство та гінекологія. — 2013. — 76, № 6. — С. 28-32.

6. Симонова О.И. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом / О.И. Симонова, О.Ф. Лукина // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 132-139.

7. Bell S.C. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls / S.C. Bell, K. De Boeck, M.D. Amaral // Pharmacology & therapeutics. — 2015 Januar. — Band 145. — S. 19-34.

8. Boyle M.P. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect / M.P. Boyle, K. De Boeck // The Lancet. Respiratory medicine. — 2013 April. — Band 1, № 2. — S. 158-163.

Отримано 08.01.15 ■

Резниченко Ю.Г., Окул Т.И., Малиуа В.Г., Стельмах О.В., Волкова И.Г., Петренко Л.А., Карпенко В.В.
Запорожский государственный медицинский университет
Запорожская областная клиническая детская больница

УЛУЧШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ПУТЕМ ВКЛЮЧЕНИЯ В СТАНДАРТНУЮ ТЕРАПИЮ ПРЕПАРАТА ПУЛЬМОЗИМ

Резюме. Проанализирована эффективность лечения в течение одного года 12 детей, больных муковисцидозом, препаратом Пульмозим на фоне стандартной терапии. В сравнении с лечением 20 больных муковисцидозом, которые получали стандартную терапию, установлено уменьшение частоты обострений муковисцидоза, острых респираторных заболеваний, улучшение функции внешнего дыхания и работы сердечно-сосудистой системы, что оказало позитивное влияние на уровень успеваемости в школе. Это позволяет рекомендовать постоянное использование препарата Пульмозим для лечения детей, больных муковисцидозом, в течение не менее одного года.

Ключевые слова: муковисцидоз, лечение, Пульмозим.

Reznichenko Yu.H., Okul T.I., Maliuha V.H., Stelmakh O.V., Volkova I.H., Petrenko L.A., Karpenko V.V.
Zaporizhzhia State Medical University
Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital,
Zaporizhzhia, Ukraine

IMPROVING THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS BY INCLUDING PULMOZYME TO STANDARD THERAPY

Summary. The efficiency of treatment of 12 children with cystic fibrosis using Pulmozyme on a background of standard therapy during a year has been analyzed. In comparison with the treatment of 20 patients with cystic fibrosis, who received standard therapy, there was found a reduction in the incidence of exacerbations of cystic fibrosis, acute respiratory infections, improvement of respiratory function and cardiovascular system work, which positively affected the school performance. This allows you to recommend continued use of Pulmozyme for the treatment of children with cystic fibrosis, for at least one year.

Key words: cystic fibrosis, treatment, Pulmozyme.