



Н.И.Капранов

Муковисцидоз — современное состояние проблемы

ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

N.I.Kapranov

Cystic fibrosis: state of art

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее частых моногеннонаследуемых заболеваний с полиорганной манифестацией. В нашей стране МВ является важной медико-социальной проблемой, что связано с ранней инвалидизацией, необходимостью постоянного лечения и активного диспансерного наблюдения, а также с проблемой ранней диагностики [1–4].

В развитых странах в последние годы отмечается рост числа взрослых больных МВ. В настоящее время обсуждается вопрос о создании методик мониторинга процессов старения, обработки клинической, антропометрической, генетической и другой информации, позволяющих предотвращать и лечить болезни пожилого возраста, которые осложняют течение МВ.

Частота МВ колеблется среди представителей белой расы от 1 : 600 до 1 : 12 000 новорожденных (табл. 1).

Причиной МВ являются мутации гена, который обозначается как трансмембранный регулятор проводимости (CFTR — *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Ген CFTR контролирует секреторные процессы через механизмы, которые пока изучены недостаточно. Секреты экзокринных желез сгущаются, что приводит к развитию мультисистемного заболевания (с поражением бронхолегочной системы, системы пищеварения, в первую очередь поджелудочной железы и печени, репродуктивной системы) и, в результате, к преждевременной гибели. Ген CFTR был идентифицирован в 1989 г. в результате генетического анализа и позиционного клонирования. Он расположен на длинном плече 7-й хромосомы, в области q31, имеет протяженность около 250 т. п. н. и включает в себя 27 экзонов. Ген МВ относится к суперсемье АТФ-связывающих протеинов и является трансмембранным белком, располагающимся на поверхности большинства эпителиальных клеток и функционирующим как цАМФ-зависимый хлорный канал. Ген МВ также участвует в других процессах, таких как регуляция других ионных каналов и мембранный транспорт. Он состоит из 2 мембран-связанных доменов (MSD1 и MSD2), 2 нуклеотид-связывающих доменов (NBD1 и NBD2) и центрального, внутриклеточного регуляторного домена (R домен) с многочисленными сайтами фосфорилирования.

На сегодняшний день выявлены более 1 200 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов МВ, из которых большинство являются редкими или да-

же уникальными [5, 6]. В России наиболее часто встречаются следующие МВ мутации: F508del (52 %), CFTRdele2,3(21kb) (6,3 %), N1303K (2,4 %), 2184insA (1,8 %), 2143delT (2,0 %), W1282X (2,7 %), G542X (1,9 %), 3849+10kbC-T (1,5 %), R334W (0,7 %), S1196X (0,5 %). Общая доля МВ-мутаций, идентифицированных у российских больных, составляет около 75 % всех обследованных мутантных хромосом.

Влияние специфической CFTR-мутации на тяжесть заболевания зависит от типа мутации (миссенс-мутации, делеционный сдвиг рамки и т. д.), ее воздействия на структуру и функцию (класс мута-

Таблица 1
Частота встречаемости МВ в ряде стран*

Страна	Частота встречаемости
Финляндия	1 : 25 000
Турция	1 : 10 000
Швеция	1 : 7 300
Польша	1 : 6 000
Россия	1 : 4 900
Дания	1 : 4 700
Нидерланды	1 : 3 650
Греция	1 : 3 500
Испания	1 : 3 500
Германия	1 : 3 300
Чехия	1 : 2 833
Соединенное королевство	1 : 2 600
Италия	1 : 2 438
Франция	1 : 2 350
Швейцария	1 : 2 000
Шотландия (Соединенное королевство)	1 : 1 984
Ирландия	1 : 1 800
США	1 : 3 500
Бразилия	1 : 6 902
Чили	1 : 4 000
Куба	1 : 3 900
Объединенные Арабские Эмираты	1 : 15,876
Индия	1 : 40 000–100 000
Япония	1 : 1 000 000–350 000
Австралия	1 : 2 500

Примечание: * From Report of a Joint Meeting. The Molecular Genetic Epidemiology of Cystic Fibrosis // WHO / HGN / CF / WG / 04.02. P. 15.

ции) (табл. 2) и положения внутри гена (локализация в функциональных или структурных регионах). Наличие других генетических отклонений внутри того же аллеля также может значительно влиять на фенотипическое проявление, как, например, в случае с мутацией R117H [6].

Подразделение на классы отражает известные или предполагаемые биосинтетические и функциональные последствия (по Kerem and Kerem, Tsui, 1992; Welsh and Smith, 1993, 1996; Witt, 2003) [4, 6–8].

МВ считают типичным моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом передачи. Однако отсутствие прямой взаимосвязи между мутациями в гене CFTR и клиническими проявлениями заболевания предполагает, что другие факторы могут влиять на клиническую картину заболевания и степень нарушения функции желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и печени.

Прослеживается определенная связь между легочными осложнениями и CFTR-генотипом. Наши клинические наблюдения и ряд исследований предполагают, что легочные изменения зависят от генотипа: 1) при миссенс-мутациях (R117H и A455E) развивается более легкое поражение легких; 2) больные МВ, гомозиготные по мутации F508del, и гетерозиготные компаунды по мутациям F508del и нонсенс-мутациям в регионах, кодирующих нуклеотид-связывающие домены (NBF), более чувствительны к инфекции *Ps. aeruginosa*; 3) все больные МВ, гомозиготные по F508del мутации, имеют тяжелые поражения легких [2, 9]. Кроме того, обнаружено, что у больных МВ, имеющих мягкие мутации и сохранную функцию поджелудочной железы, наблюдается менее тяжелое поражение легких, и риск колонизации *Ps. aeruginosa* у них ниже, что предполагает взаимосвязь между проявлением нарушений функции поджелудочной железы и функцией легких. Однако, по данным других авторов, характер поражения легких, в отличие от характера поражения поджелудочной железы, напрямую не зависит от CFTR-генотипа [10].

В последние годы ведутся поиски генов-кандидатов, модулирующих степень поражения легких. Для этого были исследованы полиморфные аллели различных генов, прежде всего контролирующих процессы локальной и адаптивной иммунологической защиты и воспаления.

Гены главного комплекса гистосовместимости (МНС) 2-го класса расцениваются как возможные модификаторы легочного фенотипа посредством воздействия на уровни специфических IgE и степени чувствительности к хронической колонизации *Ps. aeruginosa*.

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) — потенциальный иммуномодулятор и провоспалительный цитокин. Полиморфизмы в гене TNF- α участвуют в патогенезе различных аутоиммунных и инфекционных болезней. Двухаллельный полиморфизм (–308G>A) влияет на уровень транскрипции TNF- α . Более тяжелое поражение легких описано у больных МВ, имеющих аллель (–308A), ассоциированный с высокой экспрессией TNF- α [11].

Оксид азота (NO) — важный фактор в клеточной сигнализации, уничтожении патогенов и релаксации гладкой мускулатуры. NO синтезируется группой энзимов, называемых "синтазами оксида азота II" (NOS). Поскольку NO играет важную роль в бактериальной активности, снижение уровня NO может привести к повышению риска инфекции. Уровень выделяемого NO при МВ понижен. При анализе размера тринуклеотидного AAT повтора в интроне 20-го гена NOS1 у больных МВ было показано, что снижение образования NO, обусловленное аллелями с большим числом повторов в гене NOS1, делает больных МВ более чувствительными к колонизации дыхательных путей *Ps. aeruginosa* и *Aspergillus fumigatus* [6].

Тяжелые поражения легких описаны у больных МВ, имеющих низкие уровни маннозо-связывающего лектина-2 (MBL-2), протеина, участвующего в опсонизации и фагоцитозе микроорганизмов [9, 6]. Было показано, что аллели MBL, обуславливающие низкую сывороточную концентрацию MBL, ассоциируют с повышенным риском инфекции различного типа. 3 миссенс-мутации в экзоне 1-го гена MBL независимо вызывают низкую концентрацию MBL в сыворотке: Gly54Asp (G54D), Gly57Glu (G57E) и Arg52Cys (R52C). Несколько нуклеотидных замен в промоторном регионе также могут влиять на уровень сывороточного MBL. Смертность и необходимость в трансплантации легких были выше у больных с вариантными аллелями MBL.

При анализе полиморфизмов в гене трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) у больных МВ,

Таблица 2
Классы мутаций в гене CFTR

Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV	Класс V	Класс VI
Нарушение синтеза протеина	Нарушение процессинга или транспорта	Нарушение регуляции	Снижение проводимости	Снижение уровня нормальных молекул белка или РНК	Изменение свойств регуляции других ионных каналов
G542X	F508del	G551D	R334W	3849+10kbC-T	G551D
W1282X	N1303K	G1244E	R347P	A455E	
R553X	I507del	S1255P	R117H	IVS8(5T)	
621+1C-T	S549I			1811+1,6kba-G	
2143delT	S549R				
1677delTA					

имеющих одинаковый генотип, обнаружили, что мутация в 10-м кодоне этого гена является фактором риска развития более тяжелого поражения у больных МВ [9, 6].

Ряд исследований касались генов, кодирующих белки сурфактантного слоя дыхательных путей. Высокий риск бактериальной колонизации был описан у больных МВ с мутациями в 1-м и 2-м генах сурфактантных белков. *Smith et al.* [12] обнаружили солевывствительную антибактериальную активность в эпителиальном слое дыхательных путей, обусловленную несколькими антимикробными протеинами, такими как β -дефензины человека-1 и 2 (hBD-1 и hBD-2), лактоферрин, лизоцим, гистамин и кателицидин.

Антимикробные протеины hBD-1 и hBD-2 рассматриваются как модуляторы течения бронхолегочной инфекции. Предполагают, что экспрессия hBD-2 может быть индуцирована воспалением, тогда как hBD-1, по-видимому, включается во внутренний защитный ответ и экспрессируется независимо от воспаления.

Изучение иммунного статуса при МВ показало, что гуморальное звено иммунитета у этих больных не страдает, и, как правило, дает гипериммунный ответ. Однако у них наблюдается снижение секторного компонента sIGA, противовирусного иммунитета, интерферонообразования, количества макрофагов и их функции ("спящие макрофаги"), фагоцитарной функции лейкоцитов [2]. Эти изменения в иммунном статусе больных МВ диктуют необходимость максимального приближения лечебных и реабилитационных мероприятий к домашним и / или амбулаторным условиям, о чем будет сказано ниже.

Изменения со стороны бронхолегочной системы обычно появляются в первые недели или месяцы жизни ребенка в виде гипертрофии бронхиальных слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток. Результатом этих ранних изменений является obturация периферических дыхательных путей. В результате нарушается механизм самоочищения бронхов. Это способствует развитию инфекции и воспаления.

Хроническая респираторная инфекция обычно развивается очень рано и играет определяющую роль в заболеваемости и смертности, являясь причиной летального исхода у более 90 % больных [2, 3, 13, 14].

Наиболее частыми микробными агентами у больных МВ являются *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Ps. aeruginosa* (мукоидной и немуконидной форм). В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia*, характеризующаяся полирезистентностью к антибиотикам, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter anitratus*, *Enterobacter spp.*, *Alcaligenes spp.* и ряда других [2, 3, 13, 15].

Патогенез хронической *Ps. aeruginosa* легочной инфекции при МВ классифицируется как 3-й тип реакции гиперчувствительности, характеризующийся

продукцией антител против большого числа бактериальных антигенов, иммунных комплексов и большого числа нейтрофилов [16, 17]. Изначально немуконидные штаммы вскоре трансформируются в мукоидные с формированием биофильма вокруг микроколоний, что делает их резистентными к фагоцитам и ограничивает пенетрацию антибиотиков [17].

Хронической инфекции *Ps. aeruginosa* предшествуют месяцы и даже годы интермитирующей или низкой степени колонизации, когда либо отсутствует, либо слабо выражена симптоматика бактериальной инфекции нижних дыхательных путей. Повышение уровня специфических антител может отражать антигенную нагрузку из-за пролиферативного роста микроколоний *Ps. aeruginosa*. Взаимодействие специфических антител с антигеном *Ps. aeruginosa* может активировать комплемент с привлечением и активацией нейтрофилов. Высокореактивные образцы молекулярного O_2 , продуцируемого во время НАДФ-зависимых радикалов взрыва O_2 этих клеток, может активировать гены *Ps. aeruginosa*, кодирующие продукцию альгината.

Хроническое воспаление неизбежно ведет к повреждению легочных структур. Выраженное воспаление определяется уже у трети больных МВ грудного возраста. В ответ на воспаление стенки бронхов реагируют утолщением, изменяя геометрию, и увеличением числа гладкомышечных клеток бронхов, причем воспалительный процесс более выражен в периферических дыхательных путях. Как результат — более тяжелое, чем в крупных бронхах, изменение их геометрии. Толщина стенок бронхов на периферии у больных МВ, подвергнувшихся трансплантации, толще более чем в 3 раза, чем у курильщиков, оперированных по поводу новообразования легких. Утолщение стенки бронхов у больных МВ в конечной стадии болезни также выражено, как и у астматиков, умерших в астматическом статусе.

Рост бактерий в бронхиальном дереве у больных МВ индуцирует значительный выброс нейтрофилов, и в ответ на воспаление возрастает экспрессия провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8. Транскрипция провоспалительных цитокинов, как недавно было показано, регулируется ядерным фактором NF- κ B и AR1 — транскрипциогенным фактором белка активатора. Повышенная экспрессия этих цитокинов сопровождается уменьшением экспрессии IL-10 противовоспалительного цитокина [18]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов стимулирует мобилизацию нейтрофилов и их скопление в бронхолегочной системе. Дериваты этих гибнущих нейтрофилов — эластаза, протеаза, оксидазы и цитокины могут непосредственно разрушать легочные структуры, воздействуя на эластин и структурные белки. Кроме того, нейтрофильная эластаза — потенциальный стимулятор продукции IL-8 и бронхиального секрета. Клиническим проявлением порочного круга: инфекции, воспаления и повреждения тканей легких, является прогрессиру-

ющее снижение функциональных показателей дыхания [18].

Известно, что у 85–90 % больных МВ (по нашим данным, у 95,3 %) встречается экзокринная недостаточность поджелудочной железы, которая проявляется в основном в нарушении ассимиляции жира и стеаторее той или иной степени. Нарушение стула встречается уже с первых дней жизни у 47,3 %, а к году — у 76,6 % больных МВ [19, 20].

В связи с этим среди больных МВ широко распространен дефицит жирорастворимых витаминов, β -каротина и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Нарушение всасывания липофильных антиоксидантов усугубляет системный оксидативный стресс, усиливает повреждение органов и тканей свободными радикалами, а также способствует чрезмерному воспалительному ответу. Оксидативный стресс и, как следствие, интенсивное перекисное окисление липидов могут усугублять недостаточность ПНЖК, что приводит к изменению мембранного состава клеток иммунной системы и нарушает их активность.

Доказано, что поражение гепатобилиарной системы является прямым следствием базисного дефекта при МВ. Несмотря на то, что признаки фиброза той или иной степени встречаются практически у всех больных МВ, однако эти изменения только у 5–10 % больных приводят к развитию билиарного цирроза печени с синдромом портальной гипертензии, требующего хирургического лечения [3, 21]. Эхографические признаки изменения гепатобилиарной системы наблюдались нами у 92 % больных МВ. Желчнокаменная болезнь отмечалась у 1,9 % пациентов, причем частота холелитиаза не зависела от пола, но нарастала с увеличением возраста пациентов. Так до 6 лет желчнокаменная болезнь не встречалась ни у одного ребенка, в возрасте от 7 до 14 лет — у 2,33 %, старше 15 лет — у 4,08 %. Из 423 детей, больных МВ, у 32 (7,5 %), по данным комплексного клиничко-функционального обследования, был выявлен билиарный цирроз печени, с развитием синдрома портальной гипертензии у 54 %. Средний возраст установления диагноза цирроз печени по всей группе составил 8,5 лет (от 3 лет 3 мес. до 14 лет 7 мес.). Возраст развития синдрома портальной гипертензии колебался от 4 лет 1 мес. до 14 лет 6 мес. Цирроз печени осложнился печеночной недостаточностью у 3 наблюдаемых больных.

Диагноз МВ, как известно, базируется на наличии хронического бронхолегочного процесса, кишечного синдрома, положительного потового теста, МВ у сибсов. При этом достаточно сочетания любых 2 из этих 4 признаков для постановки диагноза МВ [22].

Важность ранней диагностики МВ связана со следующими факторами:

- своевременная коррекция нарушений ЖКТ предупреждает развитие гипотрофии;
- правильный ранний диагноз МВ позволяет избежать ненужных, обременительных, дорогостоящих диагностических и терапевтических мероприятий;
- своевременное вовлечение родителей в лечебно-реабилитационный процесс существенно влияет на качество жизни больных МВ;
- своевременное решение проблемы пренатальной диагностики в перспективных и информативных семьях способствует, т. н. первичной профилактике МВ, уменьшая количество новых больных с этим серьезным заболеванием.

В настоящее время в РФ массовый скрининг на МВ по ряду причин не проводится, поэтому диагностика МВ осуществляется в т. н. группах поиска или риска [2, 13, 23].

Лечение больных МВ следует проводить в специализированных региональных центрах, сеть которых в РФ неуклонно растет. Оно не ограничивается рамками медикаментозного лечения: больным МВ требуется комплексная медицинская помощь при активном участии не только врачей, но и медицинских сестер, диетологов, физиотерапевтов, психологов и социальных работников.

Базисом лечения больных МВ являются кинезиотерапия, муколитики, антибиотики, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы.

Важную роль в комплексной терапии играют микросферические панкреатические ферменты с рН-чувствительной оболочкой, позволяющие скорректировать имеющийся у больных МВ синдром мальабсорбции и нормализовать физический статус [20].

Панкреатические ферменты применяются во время еды — либо вся доза непосредственно перед приемом пищи, либо в 2 приема (перед едой и между 1-м и 2-м блюдами). Капсулы, содержащие мелкие покрытые оболочкой мини- / микросферы (Креон 10 000 и Креон 25 000, "Solvay pharma", Германия), можно вскрывать и принимать с небольшим количеством пищи [2, 19].

Диета больных МВ по составу должна быть максимально приближенной к нормальной, богатой белками, без ограничений в количестве жиров и предусматривать употребление доступных продуктов, имеющихся в каждом доме. Считается, что количество калорий в рационе больного МВ должно составлять 120–150 % от калоража, рекомендуемого здоровым детям того же возраста, 35–45 % всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 15 % — белком, 45–50 % — углеводами. Этот подход основан на возможности компенсации стеатореи и восстановлении адекватной ассимиляции жира путем применения высокоэффективных современных панкреатических ферментов. При их применении в большинстве случаев удается компенсировать стеаторею и улучшить нутритивный статус

больных без применения специализированных лечебных пищевых добавок [19, 20].

До настоящего времени нет методов, предупреждающих развитие цирроза печени у больных МВ. Длительное (> 3 мес.) применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в высоких дозах, начатое в Российском центре МВ с 1994 г. у больных МВ с гепатомегалией, синдромом холестаза, циррозом печени с синдромом портальной гипертензии и без (с цитололизом и без) дает хорошие результаты. Около 30 % больных МВ из различных регионов России и 80 % детей из Москвы получают УДХК, чаще Урсосан ("PRO.MED.CD. Hraha a.s.", Чехия), в дозе 15–30 мг / кг / сут. постоянно в комплексе базисной терапии МВ (длительность непрерывной терапии у некоторых детей превышает 6 лет) [11, 19].

Для предотвращения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода при синдроме портальной гипертензии на фоне цирроза печени целесообразны такие методы лечения, как эндоскопическое склерозирование или лигирование, трансюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование, с последующей трансплантацией печени. В настоящее время в России возможно проведение частичной трансплантации печени от живых доноров. Операции портосистемного шунтирования, несмотря на их эффективность в предотвращении гастроэзофагальных кровотечений, не показаны из-за высокого риска развития печеночной недостаточности [3, 21, 24]. При развитии синдрома гиперспленизма альтернативой может быть проведение частичной спленэктомии [24–26].

Известно, что причиной неблагоприятного исхода у 95 % больных МВ является бронхолегочная патология, в борьбе с которой очень важна антибиотикотерапия.

Выбор антибиотика определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больного МВ, и их чувствительностью к антибиотикам. Микробиологический анализ мокроты у больных МВ следует проводить не реже 1 раза в 3 мес.

Определенные надежды на более успешную борьбу с *Ps. aeruginosa* появились при длительном назначении субтерапевтических доз макролидов, подавляющих продукцию алгината, а также разрушающих биофильм, защищающий микроколонию *Ps. aeruginosa* [13, 27–29]. Результаты проведенных нами клинических наблюдений и специальных исследований показали, что длительный прием малых доз макролидов замедляет прогрессирование хронического бронхолегочного процесса у больных МВ, что позволяет рекомендовать их больным МВ с хронической колонизацией синегнойной палочкой [27].

Наши многолетние клинико-функциональные наблюдения за больными, получающими Пульмозим (Дорназа-альфа, "Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд", Швейцария), доказали его высокую эффективность. У них снизилась частота респираторных эпизодов (на 29 %), уменьшилась тяжесть течения бронхолегоч-

ных обострений, частота и длительность госпитализаций и курсов антибактериальной терапии. Отмечено клинически значимое увеличение весо-ростового индекса на 7 %, улучшение показателей ФЖЕЛ и ОФВ₁ на 4 и 3 % соответственно, при их ежегодном естественном снижении на 4–6 % в контрольной группе. На фоне терапии Пульмозимом снизилась степень обсеменения мокроты *St. aureus* и *Ps. aeruginosa* [2, 3, 13].

Одним из важных и малозатратных компонентов терапии при МВ является кинезитерапия, основной целью которой является очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты. Чаще других используются перкуссия и вибрация грудной клетки (хлопф-массаж), активный цикл дыхания и аутогенный дренаж. Также разработаны дыхательные упражнения с помощью "флаттера", "корнета" и "ПЕП-маски" [30].

В Москве соответствующим приказом "Об обеспечении лекарственными средствами детей, больных муковисцидозом, и их реабилитации в условиях детских городских поликлиник" была введена в действие программа по реабилитации и лекарственному обеспечению больных МВ. На основании этого приказа 110 больных г. Москвы получают по бесплатным рецептам жизненно необходимые лекарственные препараты — антибиотики, муколитики, микросферические ферменты поджелудочной железы, гепатопротекторы, витамины.

Дети находятся на активном диспансерном наблюдении — 4 раза в год проводятся плановые осмотры больных по протоколу.

Наряду с антибиотикотерапией у больных МВ целесообразно использование препаратов, способных корректировать чрезмерный иммунный ответ организма. Основными являются глюкокортикоиды местного и системного действия (Серетид, Пульмикорт), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), а в последнее время и макролиды.

МВ явился одним из первых заболеваний, в отношении которого начались разработки по генной терапии. К проблемам, связанным с генотерапией, относятся низкий уровень экспрессии гена и ее преходящий характер, развитие иммунного ответа на белок вектора как антителами, так и фагоцитами, развитие как местных, так и системных воспалительных реакций [5, 31].

Терапевтическая стратегия, альтернативная генной терапии, заключается в выявлении веществ, способных стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного МВТР (рисунок). В настоящее время исследуются ряд веществ — аминокликозидные антибиотики (при мутациях 1-го типа), фенилбутират натрия, циклопентилксантин, гинестин (при мутациях 2-го типа) и др. [32].

В последнее 10-летие достигнут колоссальный успех в области генетических исследований МВ. Это очень важно не только в перспективе его генной терапии, но и возможности первичной профилактики, т. е. предупреждения рождения больного МВ в перс-

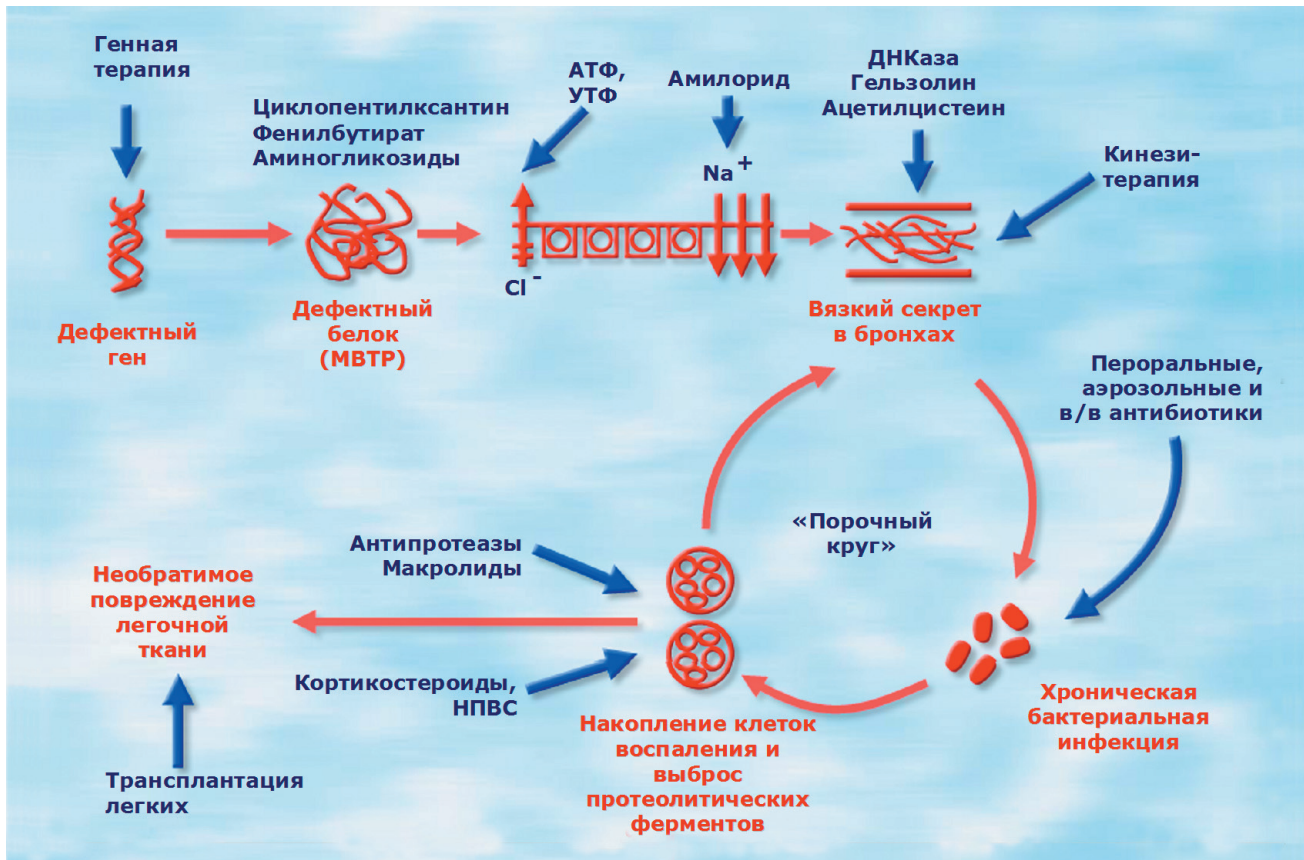


Рис. Подходы к терапии заболеваний легких при МВ

пективных и информативных семьях, что в настоящее время может быть гарантировано практически в 100 % случаев. Эффективная дородовая ДНК-диагностика МВ осуществляется в Москве, Санкт-Петербурге, Ростове-на-Дону, Томске, Уфе. Кроме того, безусловно, ДНК-обследование помогает в дифференциальной диагностике сложных форм МВ, определении характера течения болезни и, наконец, возможности новых этиопатогенетических подходов к ее лечению [2, 5, 13].

Литература

1. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. Пульмонология 2001; 3: 61–64.
2. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы): Метод. рекомендации / Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. М.: Медпрактика; 2001.
3. Hodson M.E., Duncan M.G. Cystic fibrosis. London: Arnold, a member of the Hodder Headline Group; 2000.
4. Kerem B., Kerem E. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis. Eur. J. Hum. Genet. 1996; 4: 65–73.
5. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб.: Интермедика; 2002.
6. Witt M. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Gut 2003; suppl. 2: 1131–1141.
7. Tsui L.C. The spectrum of cystic fibrosis mutation. Trends Genet 1992; 8: 392–398.
8. Welsh M.J., Smith A.E. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell 1993; 73: 1252–1254.
9. Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. Am. J. Med. Genet. 2002; 111: 88–89.
10. Cystic fibrosis genotype-phenotype consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 1308.
11. Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей на современном этапе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
12. Smith J.J., Travis S.M., Greenberg E.P., Welsh M.J. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria of abnormal surface. Cell 1996; 85: 229–236.
13. Капранов Н.И. Фармакотерапия при бронхолегочных поражениях у детей, больных муковисцидозом. В кн. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. М.: Медпрактика; 2002; т. 1: 187–201.
14. Armstrong D.S., Grimwood K., Cardin J.B. et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 1197–1204.
15. Зубков М.Н., Самойленко В.А., Гугуцидзе Е.Н. и др. Микробиологические аспекты этиологии и антимикробной терапии бронхолегочной инфекции при муковисцидозе у взрослых. Пульмонология 2001; 3: 38–41.
16. Doering G., Knight R., Bellon G. Immunology of cystic fibrosis. J. Clin. Microbiol. 1994; 32: 1027–1030.
17. Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. Acta Paediatr Scand. 1982; 301: 33–54.

Передовая статья

18. *Nguyen T., Louie S.G., Beringer P.M. Gill M.A.* Potential role of macrolide antibiotics in the management of CF lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8 (6): 521–528.
19. *Каширская Н.Ю.* Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
20. *Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al.* Nutrition in patients with cystic fibrosis: European Consensus. *J. Cystic Fibros.* 2002; 1: 51–75.
21. *Kelly D.A.* Disease of the liver and biliary system in children. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1999. 141–156.
22. *Rosenstein B.J., Zeitlin P.L.* Cystic fibrosis. *Lancet* 1998; 351: 277–282.
23. *Капранов Н.И.* Современные проблемы муковисцидоза. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2002; 4: 11–15.
24. *Сухов М.Н.* Лечение больных муковисцидозом с синдромом портальной гипертензии на фоне цирроза печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
25. *Louis D., Chazalotte J.P.* Cystic fibrosis and portal hypertension interest of partial splenectomy. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1993; 3: 22–24.
26. *Thalhammer G.H., Eber E, Uranus E, et al.* Partial splenectomy in cystic fibrosis patients with hypersplenism. *Arch. Dis. Childh.* 2003; 88: 143–146.
27. *Лубская Т.В., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. и др.* Клинический эффект длительного применения малых доз макролидов в комплексном лечении муковисцидоза у детей. *Пульмонология* 2001; 3: 41–45.
28. *Bowler S.* Clinical trial azithromycin in CF. *Pediatric Pulmonology* 2000; 520: 376.
29. *Equi A., Balfour-Lynn I.M., Bush A. et al.* Long term azitromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 360: 979–983.
30. *Симонова О.И.* Кинезитерапия в комплексном лечении больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
31. *Ostedgaard L.S., Zabner J., Vermeer D.W. et al.* CFTR with a partially deleted R domain corrects the cystic fibrosis chloride transport defect in human airway epithelia in vitro and in mouse nasal mucosa in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 3093–3098.
32. *Koch C.* Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34: 232–236.

Поступила 11.01.06
© Капранов Н.И., 2006
УДК 616.24-003.4