

В.Д. Толстова, Н.И. Капранов

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения

С СОВРЕМЕННЫХ ПОЗИЦИЙ РАССМОТРЕНЫ ПРОБЛЕМЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА. ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЕНО НОВЫМ МЕТОДАМ СКРИНИНГА ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ОБОСНОВАНЫ ПРИНЦИПЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И МУКОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МУКОВИСЦИДОЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.**Контактная информация:**

Капранов Николай Иванович,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель научно-клинического
отдела муковисцидоза НИИ клинической
генетики Медико-генетического
научного центра РАМН,
заслуженный деятель науки РФ
Адрес: 115478, Москва,
ул. Москворечье, д. 1,
тел. (495) 195-27-58
Статья поступила 17.05.2006 г.,
принята к печати 26.07.2006 г.

50

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее частых моногенных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования и полиорганной манифестацией. Частота МВ колеблется среди представителей белой расы от 1:600 до 1:18 000, а в РФ составляет 1 случай на 4900 новорожденных (табл. 1).

В развитых странах, включая Россию, МВ — важная медико-социальная проблема. Это связано, с одной стороны, с ранней инвалидизацией больных, необходимостью активного диспансерного наблюдения, постоянного комплексного дорогостоящего лечения, а с другой стороны — со значительными успехами в области ранней диагностики и современного лечения [1–2]. В последние годы наблюдают рост количества больных МВ подросткового, юношеского возраста и взрослых, что свидетельствует о постепенной его трансформации из фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых.

Важнейшим достижением в исследовании МВ стала идентификация в 1980 г. гена, кодирующего белок муковисцидозного трансмембранного регулятора. В результате генетического анализа и позиционного клонирования было установлено, что ген МВ расположен на длинном плече хромосомы 7 в области q31, имеет протяжённость приблизительно 250 000 пар нуклеотидов и включает 27 экзонов. Ген МВ относится к суперсемье АТФ-связывающих протеинов и является трансмембранным белком, располагающимся на поверхности большинства эпителиальных клеток жизненно важных органов и систем и функционирующим как цАМФ-зависимый хлорный канал. В настоящее время известно более 1200 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов МВ, из которых большинство относится к редким или даже уникальным [3]. Отмечено влияние мутации муковисцидозного трансмембранного регулятора на тяжесть заболевания, что определяется её типом (миссенс-мутации, делеционный сдвиг рамки и т.д.), воздействием на структуру и функцию (класс мутации) (табл. 2) и положением внутри гена (локализация в функциональных или структурных регионах) [4].

В ходе мультицентровых исследований, проводившихся в 17 странах Центральной и Восточной Европы, включая Россию, определён список из 33 основных мутаций, имеющих важное диагностическое значение для этих стран. В России наиболее часто наблюдают 12 мутаций, на их долю приходится 75% обследованных мутантных хромосом.

Открытие гена МВ положило начало ДНК-диагностике заболевания, что в настоящее время позволяет проводить эффективную профилактику МВ. В РФ

V.D. Tolstova, N.I. KapranovMedical Genetic Scientific Center, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Cystic fibrosis: present day aspects of diagnostics and treatment

ISSUES OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS, EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS AND TREATMENT ARE INSPECTED FROM THE PRESENT DAY POINT OF VIEW FOCUSING ON NOVEL SCREENING METHODS USED FOR EARLY DIAGNOSTICS OF THE DISEASE. THE ARTICLE GIVES GROUNDED KEY PRINCIPLES OF COMPLEX TREATMENT INCLUDING RATIONAL USE OF ANTIBACTERIAL AND MUCOLYTIC AGENTS.

KEY WORDS: CYSTIC FIBROSIS, DIAGNOSTICS, TREATMENT, CHILDREN.

Таблица 1. Частота муковисцидоза в некоторых странах*

Страна	Частота (количество новорождённых на 1 случай МВ)
Финляндия	25 000
Турция	10 000
Швеция	7300
Польша	6000
Россия	4900
Дания	4700
Нидерланды	3650
Греция	3500
Испания	3500
Германия	3300
Чехия	2833
Великобритания	2600
Италия	2438
Франция	2350
Швейцария	2000
Шотландия (Великобритания)	1984
Ирландия	1800
США	3500
Бразилия	6902
Чили	4000
Куба	3900
Объединённые Арабские Эмираты	15 876
Индия	40 000–100 000
Япония	100 000–350 000
Австралия	2500

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

ДНК-диагностику проводят в Москве, Санкт-Петербурге, Уфе, Томске, Красноярске и налаживают в ряде других региональных центров диагностики и лечения МВ. Генетические исследования лежат в основе фундаментальных работ новых этиопатогенетических подходов к лечению заболевания.

Тяжесть течения болезни и её прогноз во многом определяются ранней диагностикой и своевременной постановкой больного на учёт в региональном центре МВ. У большинства пациентов первые симптомы заболевания появляются уже на первом году жизни. У 20% новорождённых с МВ

развивается мекониальный илеус. Ранняя диагностика заболевания — одна из важнейших целей национальной программы по неонатальному скринингу на МВ. С 2006 г. МВ включён в число наследственных болезней, скрининг которых необходим у новорождённых.

Новые критерии диагностики МВ были разработаны в 1998 г. Они включают два диагностических блока:

1. Один из характерных клинических симптомов, или случай МВ в семье, или положительный результат неонатального скрининга по иммунореактивному трипсину.

2. Повышенная концентрация хлоридов в поте (более 60 ммоль/л), или две идентифицированные мутации, или положительный тест по измерению разности назальных потенциалов (в пределах от -40 до -90 мВ).

Диагноз считают достоверным при наличии хотя бы одного критерия из каждого блока [5]. В связи с дороговизной генетического исследования, доступностью ДНК-диагностики лишь немногим региональным центрам, а также трудностями с определением разности назальных потенциалов диагностика МВ в России ещё какое-то время будет базироваться на наличии хронического бронхолёгочного процесса, кишечного синдрома, положительного потового теста, МВ у сибсов. Для постановки диагноза МВ достаточно сочетания любых двух из этих четырёх признаков.

Изменения со стороны бронхолёгочной системы обычно появляются в первые недели или месяцы жизни ребёнка в виде гипертрофии бронхиальных слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток. В результате этих ранних изменений развивается обтурация периферических дыхательных путей, что приводит к нарушению механизма самоочищения бронхов. Это способствует развитию бактериальной инфекции и воспаления. Формируется так называемый порочный круг (рис. 1). Вирусная инфекция повышает риск и обычно ускоряет развитие бактериального поражения. Дыхательные расстройства, вызванные хронической лёгочной инфекцией, играют определяющую роль в заболеваемости и смертности, становясь причиной летального исхода более чем у 90% больных [2, 6].

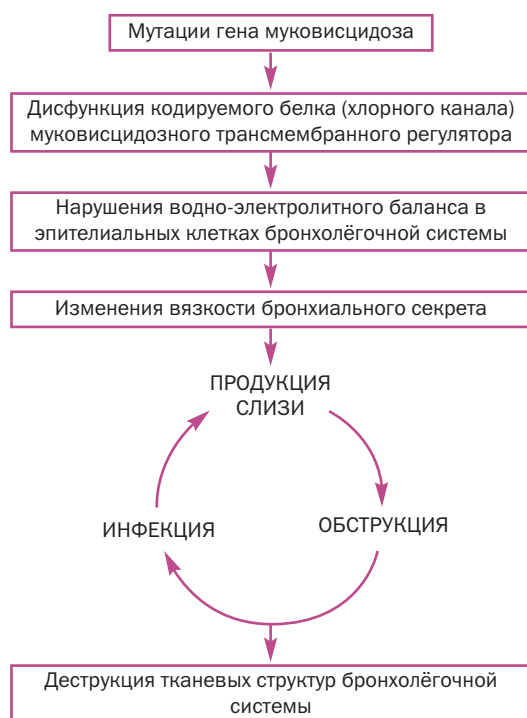
Спектр бактериальных патогенов при МВ остаётся ограниченным. Наиболее распространены *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa* (мукоидная и немуккоидная формы). В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia*, отличающейся полирезистентностью к антибиотикам, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter anitratus*, *Enterobacter spp.*, *Alcaligenes spp.* и ряда других микробных агентов [1–3].

Патогенез хронической синегнойной лёгочной инфекции при МВ связывают преимущественно с III типом реакций гиперчувствительности, характеризующимся продукцией антител против бактериальных антигенов, образованием иммунных комплексов и миграцией большого количества нейтрофилов в зону повреждения [7, 8]. Колонизация

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 W1282X R553X 621+1C-T 2143delT 1677delTA	F508del N1303K I507del S549I S549R	G551D G1244E S1255P	R334W R347P R117H	3849+10kbC-T A455E IVS8(5T) 1811+1,6kbA-G	G551D

Рис. 1. Схема нарушения функции бронхолёгочной системы у больных муковисцидозом



Pseudomonas aeruginosa вызывает выраженный воспалительный ответ, сопровождающийся высвобождением большого количества цитокинов, таких, как интерлейкин 8, который является хемоаттрактантом нейтрофилов. Изначально немуконидные штаммы вскоре трансформируются в мукоидные с формированием биофильма вокруг микроколоний, что делает их резистентными к фагоцитам и ограничивает проникновение антибиотиков в очаг воспаления [8].

Хронической стадии инфекционного процесса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, предшествуют месяцы и даже годы интермиттирующей или низкой степени колонизации. В этот период клиническая симптоматика бактериальной инфекции нижних дыхательных путей либо совсем отсутствует, либо слабо выражена, а показатели функции внешнего дыхания остаются стабильными. Элиминация синегнойной инфекции возможна только на этом этапе, поэтому особое внимание уделяют больным с первым высевам *Pseudomonas aeruginosa*.

Нарушение стула наблюдают с первых дней жизни у 47,3% больных МВ, а к 1 году — у 76,6% [9, 10]. Известно, что у 85–90% больных МВ (по нашим данным — у 95,3%) развивается экзокринная недостаточность поджелудочной железы, проявляющаяся в основном нарушением ассимиляции жиров и стеатореей той или иной степени. В связи с этим среди больных МВ широко распространён дефицит жирорастворимых витаминов, β -каротина и полиненасыщенных жирных кислот. 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, может усугублять недостаточность полиненасыщенных жирных кислот, что приводит к изменению мембранного состава клеток иммунной системы и нарушает их активность.

Поражение гепатобилиарной системы — прямое следствие базисного дефекта при МВ. Несмотря на то что при-

знаки фиброза той или иной степени выявляют практически у всех больных МВ, эти изменения только у 5–10% пациентов приводят к развитию билиарного цирроза печени с синдромом портальной гипертензии [2]. Эхографические признаки изменения гепатобилиарной системы мы наблюдали у 92% больных МВ. Желчнокаменная болезнь развивалась у 1,9% больных, причём частота холелитиаза не зависела от пола, но нарастала с увеличением возраста пациентов. Так, у детей до 6 лет желчнокаменную болезнь мы не наблюдали. В возрасте 7–14 лет её частота составила 2,33%, а после 15 лет — 4,08%. Из 423 детей с МВ у 32 (7,5%) по данным комплексного клинко-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 варьировал от 4 лет 1 мес до 14 лет 6 мес. Цирроз печени осложнился печёночной недостаточностью у 3 наблюдаемых больных.

Лечение больных МВ проводят в специализированных центрах. Полиорганность поражения при МВ определяет комплексный подход к лечению. Последнее не ограничивают рамками медикаментозной терапии — больным МВ необходима комплексная медицинская помощь при активном участии не только врачей, но и медицинских сестёр, диетологов, физиотерапевтов, психологов и социальных работников. Обязательные составляющие лечения больных МВ включают лечебную физкультуру (физиотерапию, кинезитерапию), муколитическую, антибиотико-, витамин- и ферментотерапию; витаминотерапию, диету, купирование осложнений.

Основу терапии в настоящее время составляют микросферические панкреатические ферменты с pH-чувствительной оболочкой, позволяющие корректировать синдром мальабсорбции и нормализовать физический статус [10]. Панкреатические ферменты принимают во время еды (непосредственно перед приёмом пищи либо в 2 приёма — перед едой и между первым и вторым блюдом). Капсулы, содержащие мелкие покрытые оболочкой микросферы с панкреатином («Креон»), можно вскрывать и принимать с небольшим количеством пищи [1, 9].

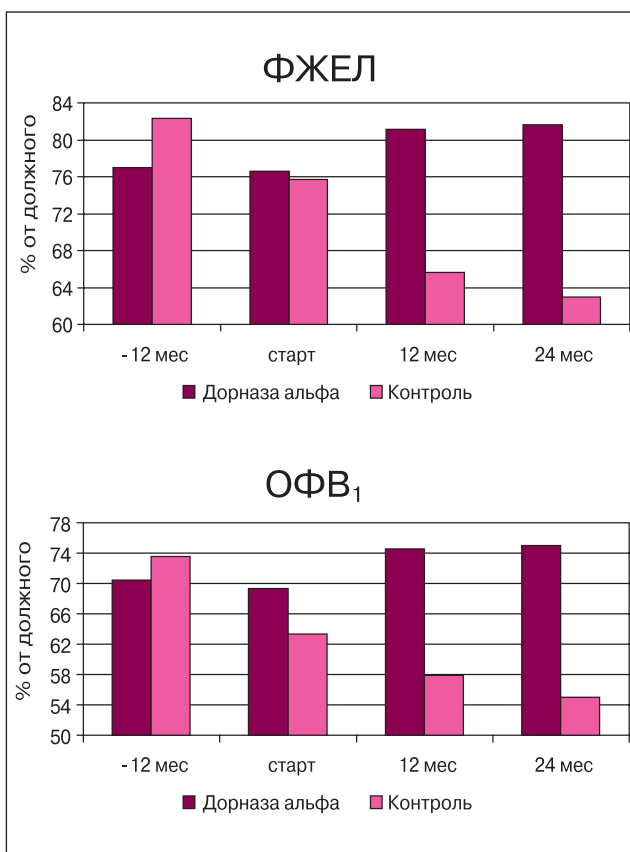
Диета при МВ по составу должна быть максимально приближённой к нормальной, богатой белками, без ограничений в количестве жиров. Считают, что количество калорий в рационе больного МВ должно составлять 120–150% такового у здоровых детей того же возраста; 35–45% всей энергетической потребности должны обеспечивать жиры, 15% — белки, 45–50% — углеводы. Применение высокоэффективных современных панкреатических ферментов в большинстве случаев позволяет компенсировать стеаторею и улучшить нутритивный статус больных без применения специализированных лечебных пищевых добавок [9, 10].

Муколитическая терапия — важный компонент в лечении МВ, она направлена на разжижение бронхиального секрета и поддержание эффективного очищения бронхиального дерева от вязкой мокроты. Внедрение с 1998 г. в терапию больных с МВ современного генно-инженерного муколитика дорназы альфа значительно повысило эффективность лечения. В настоящее время накоплен значительный международный и отечественный опыт применения дорназы альфа (Пульмозим, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) у больных МВ, свидетельствующий об эффективности и безопасности данного препарата [11, 12]. Дорназа альфа — очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы 1, вызыва-

ющей гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных, что уменьшает её вязкость и улучшает мукоцилиарный клиренс. Доказана большая эффективность дорназы альфа по сравнению с традиционными муколитиками (ацетилцистеином, амброксолом) [12]. Помимо муколитического эффекта дорназа альфа обладает противовоспалительным действием, что подтверждается снижением концентрации нейтрофильной эластазы и ИЛ 8 в мокроте и в бронхоальвеолярной жидкости у больных с высевом мукоидной формы синегнойной палочки, а также подавляет процесс формирования биоплёнки (биофильма) [13]. Наши 3-летние наблюдения за 70 больными, получающими дорназу альфа, доказали высокую эффективность препарата. У больных снизилась частота респираторных эпизодов (на 29%), уменьшились тяжесть течения бронхолёгочных обострений, частота и длительность госпитализаций и курсов антибактериальной терапии. Отмечено клинически значимое увеличение весо-ростового индекса на 7%, улучшение показателей функциональной жизненной ёмкости лёгких и объёма форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) на 4 и 3% соответственно, при их ежегодном естественном снижении на 4–6% в контрольной группе (рис. 2). На фоне терапии дорназой альфа снизилась степень обсеменения мокроты *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [1–3]. Препарат назначают ежедневно в одно и то же время в дозе 2,5 мг в виде ингаляций через компрессорный ингалятор.

При хронической бронхолёгочной патологии важную роль играет антибиотикотерапия [1, 3, 7]. Выбор препарата определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больного МВ, и их чувствительностью к антибиотикам. Бактериологическое исследование мокроты у больных МВ следует проводить не реже, чем 1 раз в 3 мес. Особенности фармакокинетики антибиотиков при МВ (ускорение метаболизма в печени и увеличение почечного клиренса, более низкая максимальная концентрация в сыворотке крови), внутрибронхиальное

Рис. 2. Динамика функциональной жизненной ёмкости лёгких и объёма форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) на фоне применения дорназы альфа (Пульмозима)



расположение микроорганизмов и их высокая резистентность к антибиотикам, плохое проникновение в мокроту большинства антибактериальных препаратов обуславливают необходимость введения высоких разовых и суточных доз антибиотиков (табл. 3).

Таблица 3. Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при высеве из бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

Антибиотик	Суточная доза для детей	Суточная доза для взрослых	Путь введения	Число приёмов в день
Амикацин	30–35 мг/кг	350–450 мг 2 раза в день	Внутривенно	2–3
	Концентрация в сыворотке крови через 1 час после введения не более 30 мкг/мл			
Гентамицин	8–12 мг/кг	10 мг/кг	Внутривенно	1–3
Тобрамицин	Концентрация в сыворотке крови через 1 час после введения 3–4 доз не более 10–12 мкг/мл			
Ципрофлоксацин	15–40 мг/кг	1,5–2 г	Перорально	2
	10 мг/кг	400 мг 2 раза в день	Внутривенно	2
Цефтазидим	150–300 мг/кг	6–9 г	Внутривенно	2–3
Цефтриаксон (Роцефин)	50–80 мг/кг	4 г	Внутривенно, внутримышечно	1
Цефепим	150 мг/кг	6 г	Внутривенно	3
Пиперациллин	200–300 мг/кг	12–16 г	Внутривенно	3
Пиперациллин + тазобактам				
Тикарциллин	200–400 мг/кг	12–16 г	Внутривенно	4
Азлоциллин	300 мг/кг	15 г	Внутривенно	3–4
Карбенициллин	500 мг/кг		Внутривенно	4
Имипенем	50–75 мг/кг	2–4 г	Внутривенно	3–4
Меропенем	60–120 мг/кг	3–6 г	Внутривенно	3

Определённые надежды на более успешную эрадикацию *Pseudomonas aeruginosa* связывают с длительным назначением макролидов в низких дозах, подавляющих продукцию альгината путём ингибирования гуанозин-D-манноза дегидрогеназы — одного из ферментов, необходимых для синтеза альгината, а также разрушающих биоплёнку, защищающий микроколонию *Pseudomonas aeruginosa* [3, 14, 15]. Результаты проведённых нами исследований показали, что длительный приём макролидов в малых дозах (кларитромицина по 250 мг в сут через день, азитромицина по 250 мг в сут через два дня на третий) замедляет прогрессирование хронического бронхолёгочного процесса у больных МВ, что позволяет рекомендовать указанные препараты при хронической колонизации синегнойной палочкой [14].

Один из важных компонентов терапии при МВ — кинезитерапия, основная цель которой заключается в очищении бронхиального дерева от вязкой мокроты. Регулярно проводимая (не менее 2 раз в сут) кинезитерапия обеспечивает эффективность муколитической и антибактериальной терапии. Занятия кинезитерапией необходимо начинать с момента постановки диагноза МВ независимо от возраста ребёнка. Чаще используют перкуссию и вибрацию грудной клетки (клопфмассаж), активный цикл дыхания и аутогенный дренаж. Также разработаны дыхательные упражнения с помощью «флаттера», «корнета» и «ПЕП-маски» [16].

До настоящего времени не существует методов лечения, способных предотвратить развитие цирроза печени у больных МВ. В последние годы большое внимание уделяют урсодеооксиголевой кислоте. Этот препарат способен вытеснять липофильные кислоты из внутрипечёночной циркуляции. Длительное (более 3 мес) назначение урсодеооксиголевой кислоты в высоких дозах (20–30 мг/кг в сут) больным МВ оказывает холеретическое, холекинетическое, цитопротективное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие [2, 17]. В Российском центре муковисцидоза с 1994 г. данный препарат назначают всем больным МВ с гепатомегалией, синдромом холестаза, циррозом печени с синдромом портальной гипертензии или без такового. Приблизительно 30% больных МВ из различных регионов России и 80% детей из Москвы получают урсодеооксиголевую кислоту в дозе 15–30 мг/кг в сут постоянно в комплексе базисной терапии (длительность непрерывной терапии у некоторых детей превышает 6 лет) [18, 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 интрапечёночное портосистемное шунтирование с последующей трансплантацией печени. В настоящее время в России возможно проведение частичной трансплантации печени от живых доноров. Операции портосистемного шунтирова-

ния, несмотря на их эффективность в предотвращении гастроэзофагеальных кровотечений, не показаны из-за высокого риска развития печёночной недостаточности [2, 16]. При развитии синдрома гиперспленизма альтернативой может быть проведение частичной спленэктомии [18, 19]. Важное значение при МВ имеет коррекция сопутствующей патологии и осложнений, таких, как хроническое лёгочное сердце, назальный полипоз, гастроэзофагеальный рефлюкс, сахарный диабет, дисметаболическая нефропатия.

У 60–80% больных МВ отмечают признаки обменной нефропатии, нефролитиаза, в основе которых лежит дестабилизация клеточных мембран. Описано развитие острой почечной недостаточности на фоне амилоидоза почек у больных МВ старшего возраста. Для коррекции метаболических нарушений в почках мы рекомендуем этидроновую кислоту, давно и хорошо зарекомендовавшую себя в нефрологической практике [20].

МВ — одно из первых заболеваний, при котором начали разрабатывать генную терапию. К проблемам, связанным с генной терапией, относят низкий уровень экспрессии гена и её преходящий характер, развитие иммунного ответа на белок вектора, а также местных и системных воспалительных реакций [11, 21].

Альтернативой генной терапии служит применение веществ, способных стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного муковисцидозного трансмембранного регулятора. В настоящее время проводят исследования эффективности аминокислот (при мутациях типа 1 — G542X, W1282X и др.), фенилбутирата натрия, циклопентилксантина, генестина (при мутациях типа 2, в том числе F508del) [22].

В настоящее время стоимость лечения одного пациента с МВ в Москве составляет приблизительно 23 830 \$ в год, в других регионах России она варьирует от 3000 до 10 000 \$. Высокая стоимость лечения связана преимущественно с применением таких высокотехнологичных препаратов, как дорназа альфа (Пульмозим) и Креон. С другой стороны, благодаря этим препаратам продолжительность жизни больных с МВ увеличилась с 16 лет в 1993 г. до 27,9 лет в 2003–2004 г. С января 2005 г., с началом работы программы дополнительного лекарственного обеспечения больных, в соответствии с реализацией Федерального закона от 22.08.2004 № 122-ФЗ, эти препараты стали доступны по всем регионам России, что вселяет надежду на дальнейшее увеличение продолжительности жизни и улучшение её качества у данной категории пациентов.

Таким образом, диагностика и лечение МВ остаются актуальной проблемой педиатрии. Достижения современной науки позволяют проводить скрининг на МВ у новорождённых, что обеспечивает диагностику и начало комплексного лечения современными антибактериальными, ферментными и другими препаратами на ранних стадиях болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. — М.: Медпрактика, 2001. — 76 с.
- Hodson M.E., Duncan M.G. Cystic Fibrosis. — London, UK, 2000. — 477 p.
- Капранов Н.И. Фармакотерапия при бронхолёгочных поражениях у детей, больных муковисцидозом // Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. — М.: Медпрактика, 2002. — Т. 1. — С. 187–201.
- Cystic fibrosis genotype-phenotype consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis // N. Engl. J. Med. — 1993. — V. 329. — 1308 p.
- Rosenstein B.J., Zeitlin P.L. Cystic fibrosis // Lancet. — 1998. — V. 351. — P. 277–282.
- 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. — V. 156. — P. 1197–1204.

7. Doering G., Conway S.P., Heijerman H.G.M. et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus // *Eur. Respir. J.* — 2000. — V. 16. — P. 749–767.
8. Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients // *Acta Paediatr. Scand.* — 1982. — V. 301. — P. 33–54.
9. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2001. — 45 с.
10. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus // *Journal of cystic Fibrosis.* — 2002. — V. 1. — P. 51–75.
11. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза — СПб.: Интермедика, 2002. — 256 с.
12. Suri R.J., Metcalfe C., Lees B. et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomized trial // *The Lancet.* — 2001. — V. 358. — P. 1316–1321.
13. Witchurch C.B., Tolker-Nielsen T., Ragas P.C., Mattick J.S. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation // *Science.* — 2002. — V. 295, № 5559. — 1487 p.
14. 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. — С. 41–45.
15. Equi A., Balfour-Lynn I.M., Bush A., Rosenthal M. Long term azitromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial // *Lancet.* — 2002. — V. 360. — P. 979–983.
16. Симонова О.И. Кинезитерапия в комплексном лечении больных муковисцидозом // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2001. — 46 с.
17. Thalhammer G.H., Eber E., Uranus E. et al. Partial splenectomy in cystic fibrosis patients with hypersplenism // *Archives of Disease in Childhood.* — 2003. — V. 88. — P. 143–146.
18. Сухов М.Н. Лечение больных муковисцидозом с синдромом портальной гипертензии на фоне цирроза печени // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 24 с.
19. Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей на современном этапе // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 22 с.
20. Толстова В.Д. Характер поражения почек у детей, больных муковисцидозом // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 22 с.
21. 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 // *PNAS USA.* — 2002. — V. 99. — P. 3093–3098.
22. Koch C. Early Infection and Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease // *Pediatric Pulmonology.* — 2002. — V. 34. — P. 232–236.

От редакции

Глубокоуважаемые читатели

В прошлом номере журнала мы начали публикацию серии статей, посвящённых вопросам лечения и диагностики муковисцидоза. Это моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования является важной медицинской и социальной проблемой для здравоохранения России. Существенное улучшение прогноза для больных муковисцидозом возможно с помощью раннего его выявления и начала лечения. В 2006 г., в рамках приоритетного национально-проекта в сфере здравоохранения, муковисцидоз наряду

с галактоземией и адреногенитальным синдромом был включен в перечень наследственных болезней, скрининг которых необходим у новорождённых детей.

В следующих номерах журнала мы планируем более подробно осветить вопросы скрининга муковисцидоза, трудностей дифференциальной диагностики, перспектив оперативного лечения наших пациентов. Мы просим наших читателей поделиться своим опытом в ведении детей с этой тяжёлой патологией, навыками общения с родителями, успехами в педиатрии.