

мент конъюгата отвечает за комплексообразование с ДНК, а белковый компонент конъюгата обеспечивает направленный транспорт комплекса к соответствующим клеткам и его прохождение через клеточную мембрану. В настоящее время проводятся опыты по трансфекции *in vivo* и уже отобраны некоторые перспективные носители.

Суммируя вышесказанное, можно отметить, что первоначальная надежда на эффективное лечение МВ с помощью генной терапии пока не оправдалась. Однако в настоящее время уже хорошо известны все трудности на этом пути, намечены реальные подходы к их устранению, извлечено много полезных уроков. Все это внушает уверенность ученым и специалистам в области МВ в реальность генной терапии этого тяжелого заболевания. Произойдет ли это в ближайшем будущем или несколько позже оценить трудно. Однако гигантские материальные ресурсы и огромные умственные усилия, брошенные на решение данной проблемы, вселяют оптимизм.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson W.F. Human gene therapy. *Nature* 1998; 392: 25—30.
2. Baranov A., Glazkov P., Kiselev A. et al. Local and distant transfection of mdx muscle fibers with dystrophin and LacZ genes delivered *in vivo* by synthetic microspheres. *Gene Ther.* 1999; 6: 1406—1414.
3. Discher B.M., Won Y.Y., Ege D.S. et al. Polymersomes: tough vesicles made from diblock copolymers. *Science* 1999; 284: 1143—1146.
4. Dorin J.R., Dickinson P., Alton E.W. et al. Cystic fibrosis in the mouse by targeted insertional mutagenesis. *Nature* 1992; 359: 211—217.
5. Kay M.A., Liu D., Hoogerbrugge P.M. Gene therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 12744—12746.
6. Moelling K. Naked DNA—the poor man's gene therapy? *Gene Ther.* 1998; 5: 571—572.
7. Turner G., Dunckley M., Dicson G. Gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. In: Brown S., Lucy J., eds. *Dystrophin. Gene, protein and cell biology.* Cambridge: Cambridge Univ. Press; 1997. 275—309.
8. Zabner J., Ramsey B.W., Meecker D.P. et al. Repeat administration of an adenovirus vector encoding cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 1504—1511.

Поступила 01.08.01

## Лекции

© ЭСТА-ЛИ ТАННЕНБАУМ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-085.852

Эста-Ли Танненбаум

### ФИЗИОТЕРАПИЯ (ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА И КИНЕЗИТЕРАПИЯ) У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Детский госпиталь "Great Ormond Street", Лондон

Физиотерапия (западный термин, который в российской медицине соответствует объединению двух понятий — лечебная физкультура и кинезитерапия) является неотъемлемой составляющей комплекса лечебных мероприятий, показанных пациентам с муковисцидозом (МВ). За последние годы было разработано множество различных методик физиотерапии, которые широко применяются в мировой практике:

- Методики активного цикла дыхания (*Active cycle of breathing techniques — ACBT*);
- Аутогенный дренаж (*Autogenic drainage — AD*);
- Конвенциональная физиотерапия в области грудной клетки (*Conventional chest physiotherapy — CCPT*);
- Физические упражнения;
- Высокочастотная осцилляция грудной клетки (*High frequency chest wall oscillation — HFCWO*);
- Внутрилегочная перкуSSIONная вентиляция (*Intrapulmonary percussive ventilation — IPV*);

- Устройства для осцилляторного повышения давления на выдохе: флаттер (*Flutter*) корнет (*Cornet*)
- Положительное давление на выдохе (*Positive expiratory pressure — PEP*);
- PEP с высоким давлением (*High pressure PEP — HPEP*).

#### Конвенциональная кинезитерапия в области грудной клетки

ССРТ — пассивная (в сравнении с постуральным дренажем — PD) мануальная методика (перкуссия/вибрация), которая может включать ряд дыхательных упражнений. PD предусматривает определенное положение тела пациента, при котором сила гравитации способствует дренажу секрета из определенных областей легких. Сообщается, что применение PD в качестве

дополнения к *FET* не сопровождается более высоким эффектом в сравнении с *PEP* и *FET* в отдельности [1]. В исследовании *Lannefors u соавт.* [2] было установлено, что использование *PD* для очищения средней доли правого легкого сопровождается также очищением соответствующей части левого легкого. Автор высказывает предположение, что кроме гравитации существуют и другие факторы, влияющие на отхождение слизи во время *PD*.

### Перкуссия и вибрация

Перкуссия и вибрация относятся к мануальным методикам, которые выполняются пациентом самостоятельно или с помощью другого лица. Методики направлены на разжижение слизи и усиление мукоцилиарного клиренса. Перкуссия включает ритмичные удары ладонью, сложенной "чашечкой", по грудной клетке в проекции соответствующего сегмента/доли легкого. Во время перкуссии удары ладонью должны сопровождаться звуком хлопка, который появляется при возникновении необходимой для лечебного воздействия "воздушной подушки" между ладонью и грудной клеткой. Пациенты с крайне тяжелыми формами заболевания, а также больные, склонные к бронхоспазму, лучше переносят перкуссию с низкой частотой ударов; она не должна сопровождаться чувством боли или дискомфорта. Вибрация предусматривает прерывистое сдавление грудной клетки во время выдоха в том же направлении, в котором двигаются ребра и мягкие ткани грудной клетки на выдохе. Вибрация может способствовать выделению секрета, как из периферических, так и центральных областей легких. Сила давления на грудную клетку варьирует в зависимости от массы тела и состояния пациента, а также индивидуального опыта физиотерапевта.

### Методика активного цикла дыхания

*ACBT* направлена на цикл дыхания и обычно используется в сочетании с методиками, использующими силу гравитации. *ACBT* предусматривает гибкий режим, включающий 3 компонента:

- **расслабление и контроль над дыханием:** профилактика бронхоспазма;
- **упражнение с расширением (растяжением) грудной клетки:** форсированный вдох и расслабление на выдохе — усиливает поток воздуха в коллатеральной воздухопроводящей системе (поры *Кона*, каналы *Ламберта*);
- **техника форсированного выдоха:** включает от 1 до 3 форсированных выдохов, или "хаффингов". Во время форсированного выдоха компрессия и коллапс возникают только в нисходящем направлении (от области рта к легким) от точек с равным давлением. По мере уменьшения объема легких точки равного давления смещаются по направлению к альвеолам, в результате чего движущийся воздух продвигает бронхиальный секрет.

По данным некоторых исследователей, терапевтический эффект этой методики включает улучшение секреторного клиренса [3] и улучшение функции легких [5]. Результаты сравнительных исследований подтверждают преимущества *ACBT* над *CCPT* [4], флаттером [6,7] и *PEP* [8]. Сравнение *AD* и *ACBT* не выявило различий между этими техниками, хотя у некоторых пациентов из группы *ACBT* отмечалась десатурация [9].

### Аутогенный дренаж

Методика *AD* направлена на создание максимально возможного потока воздуха в различных областях бронхиального дерева в результате контроля над процессом дыхания. Методика предусматривает 3-фазный режим дыхания:

- фаза 1: отделение слизи — стимуляция движения слизи (бронхиального секрета) в периферических областях легких во время дыхания при сниженном объеме легких;
- фаза 2: сбор слизи — средний "приливо-отливной" объем меняется от выдыхаемого резервного объема (*expiratory reserve volume — ERV*) к вдыхаемому резервному объему (*inspiratory reserve volume — IRV*);
- фаза 3: эвакуация слизи — увеличение интенсивности воздушного потока начинается с более высокого уровня *IRV*. Мокрота отхаркивается небольшими кашлевыми толчками, или "хаффингом".

По данным сравнительных исследований *AD* не уступает по эффективности конвенциональной физиотерапии [10], флаттеру (*App*, 1998) и *ACBT* [9]. Также сообщается о преимуществах *AD* по показателям кислородной сатурации [11] и гиперреактивных воздухопроводящих путей [13].

### Положительное давление на выдохе

*PEP* включает лицевую маску и односторонний клапан с экспираторным резистором. Сопротивление измеряется с помощью манометра, что позволяет каждому пациенту поддерживать *PEP* на уровне от 10 до 20 мм вод. ст. во время "приливо-отливного" объема дыхания. Лечебная процедура проводится в положении сидя или лежа на боку. Вдох и выдох осуществляются через маску в течение цикла из 10 дыхательных движений. Затем пациент осуществляет "хаффинг" для отхаркивания мокроты. Процедура продолжается 15—20 мин или до тех пор, пока не отойдет мокрота. Считается, что искусственное сопротивление на выдохе ограничивает спадение уступчивых мест воздухопроводящих путей и способствует коллатеральной вентиляции.

Сообщается, что *PEP* улучшает клиренс мокроты [24], повышает объем легких [25], снижает остаточный объем воздуха (*Groth*, 1985) и улучшает функцию легких [26].

### Флаттер

Флаттер — небольшое устройство в виде курительной трубки, создающее контролируемое позитивное

осцилляционное давление с изменяемой частотой. Вибрационный эффект улучшает клиренс слизи. Во время выдоха шарик, находящийся в трубке, смещается, а затем возвращается в исходное положение. Изменения в давлении приводят к осцилляции *PEP* и воздушного потока. *PEP* передает вибрацию стенкам бронхов, что помогает отделению слизи, снижению коллапса воздухопроводящих путей и ускорению потока воздуха. Частоту осцилляций можно регулировать изменением угла наклона устройства по отношению к горизонтальному положению. Флаттер можно использовать в положении сидя или в любом другом положении, предусмотренном *PD*. Сообщается, что флаттер улучшает клиренс мокроты и функцию легких ([17], *Newhouse, 1998*). В сравнительных исследованиях получены неоднозначные результаты. По данным одних авторов, флаттер не уступает по эффективности другим методикам (*Hornick, 1995, [19]*), тогда как другие исследователи отмечают, что флаттер менее эффективен, чем остальные техники физиотерапии (*Pryor, 1994, [26]*).

### Корнет

Корнет — относительно новое устройство, созданное по тем же принципам, что и флаттер. Корнет состоит из мундштука, рукава, изогнутой трубки и звукового демпфера. Во время выдоха через корнет давление в рукаве повышается до тех пор, пока не откроется клапан, выпускающий воздух из устройства. Этот цикл продолжается в течение всей фазы выдоха, что создает осцилляцию *PEP*. Давление и интенсивность потока воздуха можно регулировать поворотом мундштука в трубке.

В литературе сообщается, что корнет снижает вязкость мокроты [22]. Корнет превосходит флаттер по удобству применения — не требует особого положения тела, а также по физическим характеристикам — создает более устойчивое давление и интенсивность воздушного потока во время выдоха [23]. Прежде чем корнет войдет в число стандартных терапевтических методик, необходимо провести дополнительные исследования его эффективности.

### Физические упражнения

Физические нагрузки играют важную роль в жизни человека. Разные физические нагрузки, такие как физические упражнения (направленные на укрепление как сердечно-сосудистой, так и мышечной системы — [30]), игры и занятия спортом способствуют физическому, социальному и духовному благополучию человека. Проведенные исследования пока не позволяют выделить оптимальные для мобилизации секрета физические нагрузки. Тем не менее выбор физических упражнений должен учитывать тяжесть заболевания легких, условия окружающей среды и мотивацию пациента [29].

В ранних исследованиях предполагалось, что физические упражнения могут полностью заменить другие методики физиотерапии, направленные на очищение воздухопроводящих путей (*Zach, 1982; Andreasson,*

1987). Данные современных работ свидетельствуют, что, несмотря на несомненную пользу, физические упражнения могут назначаться только в дополнении к другим методикам [14,15].

Определение толерантности к нагрузкам важно для оценки влияния болезни на повседневную активность пациента, выбора наиболее безопасных и эффективных физических упражнений и эффективности лечения. Выбор тестовых физических нагрузок определяется необходимостью получения указанной выше информации и несомненно зависит от технических возможностей учреждения.

Простейшие тесты на толерантность к возрастающим нагрузкам включают велоэргометр с изменяемой нагрузкой и модифицированный “шаттл”-тест [31]. Определение толерантности к стабильным нагрузкам включает 3-минутный шаговый тест с использованием ступеньки [32] и 6—12-минутный тест на ходьбу (*Butland, 1982, [33]*).

### Физиотерапия и гастроэзофагеальный рефлюкс

Первое сообщение о *GOR* при *МВ* было опубликовано *Feigelson* и *Sauvegrain* в 70-х годах XX века. В некоторых клиниках частота *GOR* достигает порядка 40%.

При физиотерапии в области грудной клетки при *МВ* может формироваться порочный круг, объединяющий прогрессирующее заболевание легких и *GOR* и выражающийся в возникновении повторных обострений *GOR* во время сеансов физиотерапии. Если физиотерапия провоцирует эпизоды *GOR*, подтвержденные объективными данными или отражающиеся в частых сообщениях пациента о дискомфорте, необходима коррекция режима физиотерапии, в первую очередь в области грудной клетки. В этих случаях противопоказан постуральный дренаж, хотя *GOR* может формироваться в любом положении, особенно во время кашля.

Режим приема пищи и физиотерапии: промежуток времени между приемом пищи и проведением физиотерапии должен быть не менее 2 ч. Для новорожденных и детей грудного возраста, требующих более частого питания, этот период сокращается до 45 мин (если возможно) после приема пищи.

### Физиотерапия у пациентов с кровохарканьем

При кровохарканье физиотерапию грудной клетки следует продолжать, так как она способствует удалению сгустков крови из воздухопроводящих путей. Однако в периоды обильного легочного кровотока показана временная отмена физиотерапии. Необходимо соблюдать ряд предосторожностей и противопоказаний, касающихся *PD*, перкуссии и вибраций грудной клетки, *PEP*, флаттера и физических упражнений.

В связи с возможными пугающими последствиями пациенты нуждаются в дополнительной поддержке и разъяснениях. Более адекватны дыхательные техники *АСВТ* и *AD*. Однако “хаффинг” должен быть очень мягким, а резких кашлевых толчков следует избегать вовсе. Также следует избегать применения некоторых

ингаляционных препаратов, которые могут ухудшать состояние пациента (например: ДНКазы, гипертонический раствор, тиолы).

### Физиотерапия у пациентов с пневмотораксом

Научных публикаций по этой проблеме мало, поэтому можно предложить лишь общие рекомендации.

При латентном или умеренно выраженном пневмотораксе сохраняется необходимость удаления секрета, противопоказаний для АСВТ или АД нет. Следует избегать длительных или чрезмерно форсированных дыхательных движений, а также обеспечить дополнительное поступление увлажненного кислорода.

При значительном или рецидивирующем пневмотораксе противопоказаны все методики очищения воздухопроводящих путей до установления межреберного дренажа. Проведение физиотерапии в последующем у таких пациентов вызывает боли в области межреберных дренажных трубок, поэтому непосредственно перед процедурами должна проводиться адекватная анальгезия. С особой осторожностью при наличии соответствующих показаний можно использовать РЕР, флаттер или корнет.

При проведении хирургических вмешательств в послеоперационном периоде методики очищения воздухопроводящих путей должны возобновляться как можно скорее (с адекватной анальгезией) и способствовать ранней мобилизации пациента.

### Соблюдение режима терапии (комплаентность)

Различные исследования свидетельствуют, что большинство пациентов не следуют рекомендациям ежедневного применения методик физиотерапии. Причинами нарушения режима терапии могут быть конфликтные отношения в семье, эмоциональный протест, невозможность быстрого ослабления симптомов.

Хороший эффект наблюдается в группах поддержки. Индивидуальные занятия также позволяют определить проблему и найти ее решение. Образование пациентов и объяснение методик физиотерапии должно продолжаться непрерывно. Физиотерапевт всегда должен помнить о негативном влиянии фактора времени на близких пациента. Следует привлекать и самого пациента к решению вопроса о применении физиотерапии, что поможет улучшить соблюдение режима физиотерапии как в стационаре, так и в домашних условиях.

### Ингаляционная терапия

Терапия лекарственными аэрозолями занимает ключевое положение в лечении хронических инфекций дыхательных путей у больных МВ, так как обеспечивает топическое воздействие препаратов. Адекватные методы ингаляции в сочетании с физиотерапией могут оптимизировать доставку препаратов в пораженные участки легких и, следовательно, повысить эффективность лечения. Комбинированное применение РЕР,

АД или флаттера с ингаляционной терапией находит все больше сторонников среди клиницистов. Однако научных доказательств того, что присоединение физиотерапии повышает эффективность ингаляционной терапии, пока не получено. Все бронходилататоры и муколитики должны приниматься пациентом до физиотерапии. Стероиды и антибиотики назначаются после физиотерапии. ДНКазу следует назначать минимум за 1 ч до сеанса физиотерапии. Результаты ингаляционной терапии могут зависеть от таких факторов, как очистка и техническое состояние компрессора и систем небулайзера, тяжесть заболевания легких и методики ингаляционной терапии.

### Научные исследования в области физиотерапии и муковисцидоз — практика, основанная на научных доказательствах

Спустя более чем 50 лет после внедрения терапии больным МВ, физиотерапевты не могут выделить какой-либо из методов очищения дыхательных путей в качестве эталонного. Современные требования научно обоснованной медицины стимулируют физиотерапевтов к более тщательной оценке результатов известных методик.

В одном исследовании могут быть обнаружены преимущества какой-либо техники перед другими, тогда как в другом та же методика может не обнаружить никаких преимуществ. Например, одни авторы сообщают о том, что флаттер эффективнее других методик (Casaulta, 1993, [17]), в то время как другие исследователи не обнаруживают преимуществ флаттера перед другими техниками [6,7].

Очень трудно определить причины таких расхождений в результатах, связаны ли они с различиями в протоколах исследований, выборках пациентов, методах статистического анализа или комбинации этих факторов. Поэтому проблема физиотерапии — получение неопровержимых доказательств преимущества какой-либо отдельной методики перед другими остается нерешенной.

При анализе выбора АСТ обнаруживаются географически обусловленные тенденции и связь с индивидуальным опытом физиотерапевта. В США методикой выбора является HFCWO, в Дании широко применяется РЕР, в Великобритании основной методикой является АСВТ, а во многих европейских клинических центрах отдают предпочтение АД и РЕР/флаттеру.

Большинство исследований кратковременны, варьируют от оценки одной из методик до переключения с одной методики на другую через 3—4-дневные интервалы. Очевидно, что подобные кратковременные исследования легко осуществимы и предусматривают оценку ограниченного числа переменных. Хотя такой дизайн позволяет получить ценную информацию о безопасности и непосредственном эффекте кратковременных курсов лечения, но это не дает возможности достоверно прогнозировать результаты длительного лечения. А именно данные о влиянии методик терапии, предусматривающих ежедневные лечебные процедуры, и результаты их длительного применения на клини-

ческие показатели и параметры качества жизни имеют особое значение.

В большинстве исследований используются относительно малые выборки: в 23 (46%) из 50 случайно отобранных исследований участвовало от 10 до 20 пациентов и только в 3 исследованиях объем выборки превышал 50 больных [28]. Соответственно, результаты этих исследований не могут содержать достоверных доказательств различий между отдельными методиками физиотерапии. Как правило, набор достаточного количества больных МВ в рамках одной клиники — очень сложная задача, тем более, что часть пациентов на момент отбора уже может участвовать в другом исследовании.

Описания методик терапии также обнаруживают значительные различия, что затрудняет сравнительную оценку изучаемых методик и результатов соответствующих исследований. В то же время стандартизация режимов физиотерапии, необходимая для полноценной научной оценки, не будет соответствовать реальной клинической практике.

Выраженные различия между исследованиями отмечаются и в показателях эффективности. Наиболее часто используются следующие параметры: объем мокроты, измерение функции легких, результаты компьютерной томографии, сатурация кислорода, частота обострений, число дней лечения в стационаре и показатели качества жизни.

### Заключение

В целом можно констатировать, что пока не получено достаточных научных доказательств, чтобы выделить какую-либо из методик физиотерапии в качестве эталонной. Более того, правомерен и вопрос о целесообразности такого поиска при МВ — комплексном заболевании, изменчивом в своих клинических проявлениях и протекающем в течение многих лет. Представляется более обоснованным считать, что каждый пациент может по-разному реагировать на одну и ту же методику в зависимости от стадии заболевания, клинического статуса, возраста и социальных факторов. Методика физиотерапии должна быть эффективной, занимать мало времени, адекватной для пациента и независимой как можно от большего числа факторов. Отдельные составляющие методики могут использоваться в рамках других техник, а комбинация разных методик может повысить эффективность лечебного воздействия. Оптимальной можно считать методику, которая в наибольшей мере отвечает потребностям пациента.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Falk M., Mortenson J., Jenson C. et al. Postural drainage or PEP: effects on tracheobronchial clearance in cystic fibrosis. In: 4th North American CF conference. Arlington, Virginia; 1990. Abstr. 226.
2. Lannefors L., Wollmer P. Mucus clearance with three chest physiotherapy regimes in cystic fibrosis: a comparison between postural drainage, PEP and physical exercise. Eur. Respir. J. 1992; 5: 748—753.
3. Pryor J.A., Webber B.A. Evaluation of the forced expiration technique as an adjunct to postural drainage in treatment of cystic fibrosis. Br. Med. J. 1979; 2: 417—418.
4. Wilson G.E., Baldwin A.L., Walshaw M.J. A comparison of traditional chest physiotherapy with the active cycle of breathing in patients with chronic suppurative lung disease. Eur. Respir. J. 1995; 8 (suppl. 19): S171.
5. Webber B.A., Hofmeyr J.L., Morgan M.D.L., Hodson M.E. Effects of postural drainage, incorporating the forced expiratory technique, on pulmonary function in cystic fibrosis. Br. J. Dis. Chest 1986; 80: 353—359.
6. Pryor J.A., Webber B.A., Hodson M.E., Warner J.O. The flutter VRPI as an adjunct to chest physiotherapy in cystic fibrosis. Respir. Med. 1994; 88: 677—681.
7. Lyons E., Chatham K., Campbell I.A. et al. Evaluation of the flutter VRPI device in young adults with cystic fibrosis. Med. Sci. Res. 1993; 21: 101—102.
8. Hofmeyer J.L., Webber B.A., Hodson M.E. Evaluation of positive expiratory pressure as an adjunct of chest physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. Thorax 1986; 41: 951—954.
9. Miller S., Hall D.O., Clayton C.B., Nelson R. Chest physiotherapy in cystic fibrosis; a comparative study of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques with postural drainage. Ibid. 1995; 50: 165—169.
10. Davidson A.G.F., Wong L.T.K., Pirie G.E. et al. Long-term comparative trial of conventional percussion and drainage physiotherapy versus autogenic drainage in cystic fibrosis. In: 6th North American cystic fibrosis conference. Washington; 1992. Abstr. 235.
11. Giles D.R., Wagener I.S., Accurso F. et al. Short-term effects of postural drainage with clapping vs autogenic drainage on oxygen saturation and sputum recovery in patients with cystic fibrosis. Chest 1995; 108: 952—954.
12. McIlwaine P.M., Davidson A.G.F., Wong L.T.K. et al. Comparison of positive expiratory pressure and autogenic drainage with conventional percussion and drainage therapy in the treatment of cystic fibrosis. In: 10th International cystic fibrosis congress. Sydney; 1988. Abstr. R(d)3.
13. Pfeleger A., Theissl B., Qberwaldner B. et al. Self-administered chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of high-pressure PEP and autogenic drainage. Lung 1992; 170: 323—330.
14. Sahl W., Bilton D., Dodd M. et al. Effect of exercise and physiotherapy in aiding sputum clearance in adults with cystic fibrosis. Thorax 1989; 44: 1006—1008.
15. Bilton D., Dodd M.E., Abbot J.V. et al. The benefits of exercise combined with physiotherapy in the treatment of adults with cystic fibrosis. Respir. Med. 1992; 86: 507—511.
16. Falk M., Kelstrup M., Anderson J.B. et al. PEP treatment or physical exercise. Effects on secretions expectorated and indices of central and peripheral airway function. In: 10th International cystic fibrosis congress. Sydney; 1988. Abstr. (o) 1.
17. Konstan M.W., Stern R.C., Doershuk C.F. Efficacy of the Flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. J. Pediatr. 1994; 124: 689—693.
18. Dasgupta B., Tomkiewicz R.P., Boyd W.A. et al. Effects of combined treatment with rhDNase and airflow oscillations on spinnability of cystic fibrosis sputum in vitro. Pediatr. Pulmonol. 1995; 20: 78—82.
19. Lindemann H. Zum Stellenwert der physiotherapi mit dem VRP I-desitin (Flutter). Pneumologie 1992; 46: 626—630.
20. Padman R., Geouque D.M., Engelhardt M.T. Effects of the flutter device on pulmonary function studies among paediatric cystic fibrosis patients. Delaware Med. J. 1999; 71: 13—18.
21. Davidson A.G.F., McIlwaine M., Wong L.T.K. et al. "Flutter versus PEP": A long-term comparative trial of positive expiratory pressure (PEP) versus oscillating positive expiratory pressure (Flutter) physiotherapy techniques. In: 22nd European cystic fibrosis conference. Berlin; 1998. Abstr. 71.
22. Dasgupta B., Nakamura S., App E.M. et al. Comparative evaluation of the flutter and the cornet in improving the cohesiveness of cystic fibrosis sputum. Pediatr. Pulmonol. 1997; suppl. 14: A341.
23. Cegla U.H., Bautz M., Frode G. et al. Physiotherapy in patients with COAD and tracheobronchial instability — a comparison of two oscillating PEP systems. Pneumologie 1997; 51: 129—136.

24. Falk M., Kelstrup M., Andersen J.B. et al. Improving the ketchup bottle method with positive expiratory pressure, PEP, in cystic fibrosis. Eur. J. Respir. Dis. 1984; 65: 423—432.
25. van der Schans C.P., van der Mark T.W., de Vries G. et al. Effect of positive expiratory pressure breathing in patients with cystic fibrosis. Thorax 1991; 46: 252—256.
26. McIlwaine P.M., Wong L.T., Peacock D. et al. Long-term comparative trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. J. Pediatr. 1997; 131: 570—574.
27. Oberwaldner B., Evans I.C., Zach M.S. Forced expirations against a variable resistance: a new chest physiotherapy method in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1986; 2: 358—367.
28. Prasad S.A., Main E. Finding evidence to support airway clearance techniques. Disabil. & Rehabil. 1998; 20 (6/7): 235—246.
29. Dodd M.E., Haworth C.S., Webb A.K. A practical approach to oxygen therapy in cystic fibrosis. J. Roy. Soc. Med. 1998; 91 (suppl.134): 30—39.

30. Selvadurai H.C., Van Asperen P.P., Cooper P.J. et al. A randomised controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis (CF). Pediatr. Pulmonol. 1999; suppl. 19: A433.
31. Bradley J.M., Howard J.L., Wallace E.S., Elborn J.S. The validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. Thorax 1999; 54: 437—439.
32. Balfour-Lynn I.M., Prasad SA, Laverty A. et al. A step in the right direction: Assessing exercise tolerance in cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 1998; 25: 278—284.
33. Gulman V.A.M., van Veldhoven N.H.M.J., de Meer K. et al. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. Ibid. 1996; 22: 85—89.

Поступила 26.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.24-003.4-004]-056.7

L.Romano<sup>1</sup>, N.Kapranov<sup>2</sup>, N.Kashirskaya<sup>2</sup>, O.Zegarra-Moran<sup>3</sup>, L.J.V.Galietta<sup>3</sup>

## КОРРЕЛЯЦИЯ ГЕНОТИПА С ФЕНОТИПОМ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

<sup>1</sup> Cystic Fibrosis Centre — Gaslini Institute, Genoa (Italy);

<sup>2</sup> Научно-клинический отдел муковисцидоза МГНЦ РАМН, Москва (Россия);

<sup>3</sup> Molecular Genetics Laboratory — Gaslini Institute, Genoa (Italy)

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частое летальное наследственное заболевание кавказской популяции [1]. Ген, связанный с развитием МВ, был охарактеризован в 1989 г. [2—4]. Это большой ген, состоящий из 27 кодирующих регионов (экзонов), разграниченных не кодирующими участками (интронами), различной длины. Ген кодирует муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* — *CFTR*), белок, находящийся в апикальной мембране секреторного эпителия, который функционирует, как АТФ-зависимый хлорный канал. Мутации муковисцидозсвязанного гена (*Cftr-ген*) реализуются недостаточной активностью *CFTR*, что приводит к аномальным концентрациям хлоридов в апикальной мембране эпителиальных клеток бронхолегочной системы, поджелудочной железы, протоков потовых желез, тонкого кишечника и семенного канатика. Вследствие указанных изменений развиваются прогрессирующее заболевание легких, дисфункция поджелудочной железы, повышается уровень электролитов в потовом секрете и формируется мужское бесплодие.

*CFTR*-белок, состоящий из 1480 аминокислотных остатков, сгруппированных в 2 повторяющихся мотива, разделенных большой цепью под названием “регуляторный домен” (*R*-домен). Каждый из этих двух мотивов состоит из 6 полипептидных последовательностей, которые распределены вдоль клеточной мембраны, за ними следует часть белка, который отвечает за взаи-

модействие с АТФ. 12 мембраносвязывающих доменов прилегают друг к другу и таким образом создают пару в клеточной мембране, в то время как *R*-домен и 2 нуклеотида, связывающих петли, остаются с внутренней стороны клеточной мембраны. Предполагаемая структура белка изображена на рис.1.

Клинические характеристики МВ, включая симптоматику, тяжесть и скорость прогрессирования поражения вовлеченных в заболевание органов, число и типы поражаемых органов, могут варьировать в широких пределах. На основании связанных с МВ симптомов у большинства пациентов диагноз заболевания устанавливается в первые годы жизни, хотя постепенно растет число пациентов с мягкими (“атипичными”)

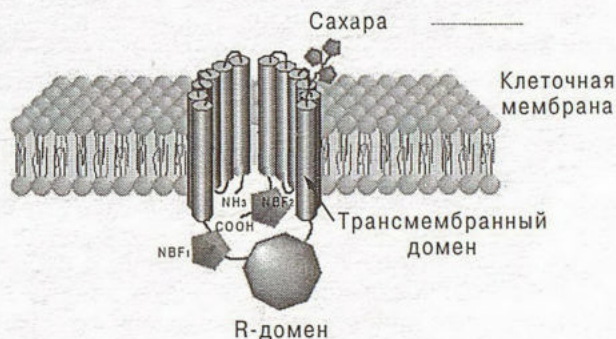


Рис.1. Предполагаемая конфигурация *CFTR* как мембранного канала для транспорта ионов хлора.