

# Муковисцидоз: удар судьбы или послание Свыше?

А.Л.Пухальский, Г.В.Шмарина

Посвящается доктору  
Жану Фейжельсону

Ребенок еще не родился, он даже не зачат, но роковая комбинация генов может обречь его на страдания и смерть. Наследственные болезни — необозримое поле деятельности для разнообразных мистиков и шарлатанов. Чего только ни говорили о наследственной патологии: «Божья карма», «сглаз», «родовое проклятие». Узнав о наличии наследственного заболевания у своего ребенка, люди ощущают бессилие. Они понимают, что нет никакой возможности изменить генотип каждой из многих миллионов клеток организма. Более того, они знают, что болезнь, если даже она не проявилась у других членов семьи, с высокой степенью вероятности может быть передана следующим поколениям.

Наш друг и коллега замечательный французский педиатр Жан Фейжельсон (Jean Feigelson), участник Сопrotивления, герой войны, кавалер ордена Почетного легиона и многих боевых наград, отдавший более 50 лет своей медицинской деятельности лечению больных муковисцидозом, всегда поражал окружающих своим неиссякаемым оптимизмом, которым умел заразить не только коллег-врачей, но и своих пациентов. Общение с ним вселяло убеждение, что битва не проиграна до тех пор, пока ты не признал себя побежденным, компенсаторные



**Александр Леонидович Пухальский**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Медико-генетического научного центра РАМН. Область научных интересов — иммунология, генетика, общая патология, наследственные болезни, горизонтальные связи между научными дисциплинами.



**Галина Васильевна Шмарина**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник того же центра. Специалист в области генетики, иммунологии, теории воспаления, фармакологии.

возможности организма существенно больше, чем можно было предполагать ранее, а наука медленно, но неуклонно движется по пути прогресса.

## Взгляд генетика

*Градобоев. Сидоренко, покажи им, сколько у нас законов. Вон сколько законов! Это у меня только, а сколько их еще в других местах!*

А.Н.Островский «Горячее сердце». Действие III, явление 2

Муковисцидоз (кистозный фиброз) — типичное аутосомно-рецессивное заболевание; в переводе на обычный язык это означает, что больному не повезло и патологический (или мутантный) ген располагается в каждой из двух парных хромосом [1]. Его родители — также носители патологического гена, но этот «недостаток» компенсируется нормальным геном, расположенным в соседней гомологичной хромосоме, в результате чего признаков болезни у них не наблюдается. У такой родительской пары может родиться ребенок, совершенно нормальный не только с медицинской, но и с генетической



Доктор Жан Фейжельсон консультирует пациента.

кой точки зрения (25 шансов из 100), с 50-процентной вероятностью их дети будут клинически здоровы, но, так же, как и родители, окажутся носителями патологического гена; и, наконец, существует 25-процентная вероятность рождения больного ребенка (рис.1). Впрочем, к такого рода расчетам следует относиться с большой осторожностью. Представьте себе, что вы купили 20 лотерейных билетов, а ваш сосед только два, однако может так случиться, что оба его билета выигрывают, а среди ваших двадцати выигранных билетов не окажется вообще. Нам встречались случаи, когда в семье из трех детей все трое были больны муковисцидозом. Естественно, вполне возможна и обратная ситуация.

Полагают, что муковисцидоз появился на Европейском континенте примерно за 3000 лет до нашей эры в связи с миграциями населения и изменениями условий питания, хотя сама мутация возникла гораздо раньше [2, 3]. Предположения

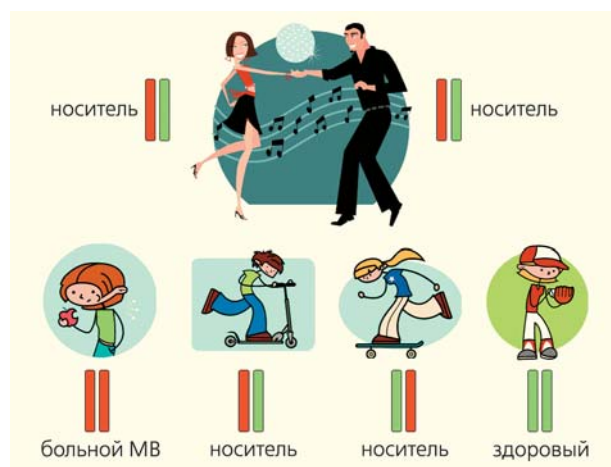


Рис.1. У носителей патологического гена *CFTR* могут родиться как больные, так и здоровые дети.

о том, что муковисцидоз представляет собой самостоятельное заболевание стали появляться достаточно давно. Еще в XVIII в. одна из медицинских статей, вышедшая в Швейцарии на немецком языке, была озаглавлена так: «Горе ребенку, если при поцелуе в бровь ощущается соленый вкус, потому как он несет в себе проклятие и скоро умрет». Нет никаких сомнений, что речь в ней идет именно о муковисцидозе. Окончательно муковисцидоз был идентифицирован как самостоятельная болезнь в 1938 г. благодаря работе американского патолога и врача Дороти Андерсен (Dorothy Andersen), которая не только детально описала клинику и патологическую анатомию этого заболевания, но и убедительно доказала его наследственную природу. Однако мутантный ген муковисцидоза был обнаружен лишь в 1988 г., полвека спустя после классического исследования Андерсен. Сегодня мы знаем, что этот ген ответственен за формирование ионного канала, встроенного в мембрану эпителиальных клеток. Для его обозначения используют английскую аббревиатуру *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) или реже русское сокращение *МВТР*. Сразу поясним, что в генетике названия отдельных генов принято давать курсивом, чтобы отличить их от названий продуктов (белков) этих генов, которые даются обычным шрифтом.

Белок *CFTR*, функция которого — трансмембранный транспорт ионов хлора, представляет собой почти симметричную структуру из трех доменов. Первый и второй домены (так называемые нуклеотид-связанные домены), которые, собственно, и образуют ионный канал, состоят каждый из шести трансмембранных участков. Последние ассоциированы с платформой, имеющей участок связывания АТФ. Третий домен выполняет функцию регулятора (R-домен). Он способен, подобно пробке, перекрывать канал, для открытия которого нужна энергия. Ее канал получает путем присоединения АТФ. В результате происходит фосфорилирование R-домена, и канал открывается (рис.2). Поток ионов хлора устремляется по электрохимическому градиенту и не требует привлечения дополнительной энергии, что характерно не только для *CFTR*, но и для других ионных каналов. Таким образом, направление движения ионов зависит от разницы их концентраций внутри клетки и во внеклеточном пространстве.

Сегодня известно более 1500 разнообразных мутаций в гене *CFTR*. Большинство их встречается достаточно редко, однако есть несколько мутаций, характерных для Западной Европы и России. Из них чаще всего обнаруживается мутация F508del, или, как ее обычно обозначают в клинических работах,  $\Delta F508$ . Большинство мутаций приводит к нарушению структуры нуклеотид-связанных и регуляторного доменов [4]. Мутации обнаружены как в кодирующих, так и в регуляторных участках гена *CFTR* и подробно изучены. Хорошо

известно, в каких случаях имеет место точечная замена одного нуклеотида на другой, в результате чего измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту (миссенс мутация). Известны мутации с потерей (делецией) или вставкой (инсерцией) дополнительного нуклеотида со сдвигом рамки считывания или без такового, а также так называемые нонсенс мутации (точечная мутация, ведущая к появлению стоп-кодона, в результате чего происходит преждевременная остановка синтеза кодируемого белка). В зависимости от того, какое влияние оказывает данная мутация на функцию белка CFTR, ее относят к тому или иному классу и считают «тяжелой» или «мягкой». Так, мутации, приводящие к нарушениям синтеза протеина, его транспорта, а также регуляции функции хлорного канала, относят к тяжелым мутациям. Мутации же, в результате которых нарушается проводимость канала, снижается количество или стабильность встроенных в клеточную мембрану каналов, считают мягкими (рис.3). Несмотря на большое количество работ, посвященных связи между видом мутации и клиническим течением муковисцидоза, их практическая ценность невелика. Попытки связать тяжесть течения заболевания с отдельными мутациями не дали удовлетворительных результатов, хотя и признать их совершенно безуспешными также нельзя [5]. Сегодня обнаружение мутаций гена *CFTR* имеет главным образом диагностическое значение, особенно в случае смазанной клинической картины.

Хотя роль нарушения трансмембранного транспорта хлора в патогенезе муковисцидоза не вызывает сомнений, этот дефект не может объяснить всего многообразия клинической картины заболевания. Клиницистам хорошо известен факт, что у носителей одной и той же мутации, даже если она находится в гомозиготном состоянии, болезнь может протекать по-разному. Из этого легко сделать вывод, что существуют другие,

в том числе и генетические, механизмы, определяющие индивидуальные особенности течения муковисцидоза, изучение которых важно не только для создания более полной картины патогенеза, но и для разработки новых подходов к терапии. Большой интерес в этом отношении представляет обширное семейство генов *TNF*, названное так по имени белка (фактор некроза опухоли; tumor necrosis factor), продукта одного из генов этого семейства. Его гены расположены тандемом и обнаруживаются у всех челюстных позвоночных, начиная с костистых рыб, т.е. их возраст не менее 450 млн лет. Продукты этих генов составляют древнейшую систему защиты, которая продолжает играть важную роль в регуляции реакции воспаления у человека. По-видимому, такое кластерное расположение генов воспаления служит ценным эволюционным приобретением. Гены *TNF* представлены у человека в виде аллельных вариантов, и их различное сочетание может быть причиной высокой или низкой продукции факторов, усиливающих воспаление (например,  $TNF-\alpha$ ). Было показано, что больные муковисцидозом с генотипом высокой продукции  $TNF-\alpha$  характеризуются агрессивной воспалительной реакцией, сопровождающейся ранним и быстрым истощением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Возникающая при этом недостаточность гормонов стресса существенно повышает вероятность развития таких тяжелых осложнений муковисцидоза, как астма и остеопороз [6].

Кроме того, есть основания полагать, что частые эпизоды стресса, которым с детства подвергаются больные муковисцидозом, могут приводить к нарушению метилирования промоторов генов глюкокортикоидных рецепторов в гипоталамусе. Такие ненаследуемые изменения генома, связанные с особенностями индивидуальной жизни человека, называют эпигенетическими изменениями. Именно в результате таких перестроек генома

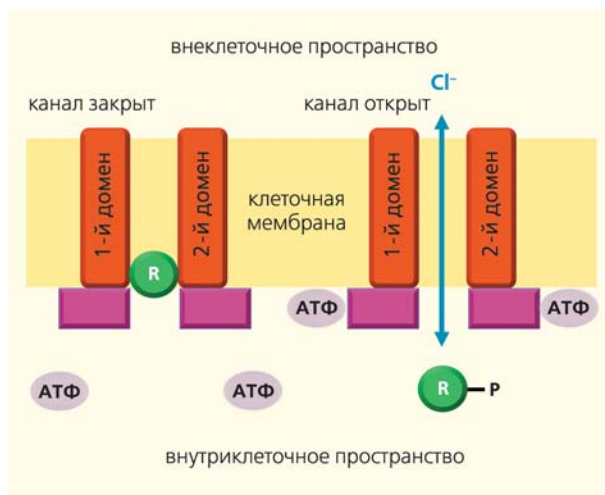


Рис.2. Схема строения ионного канала CFTR.

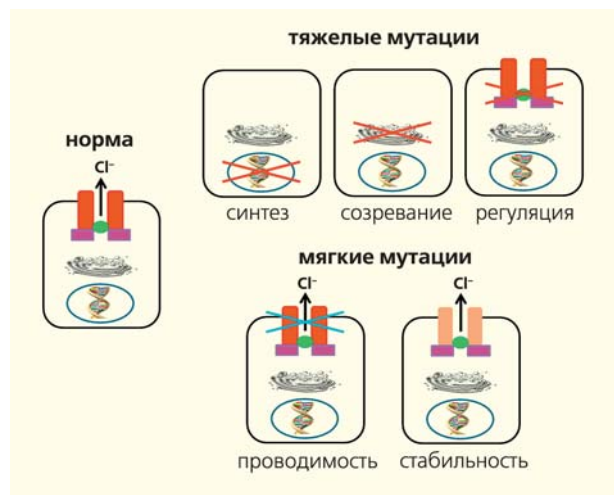


Рис.3. Виды мутаций при муковисцидозе.

соматических клеток однойцевые близнецы в течение индивидуальной жизни могут постепенно утрачивать сходство, делавшее их в детстве порой практически неразличимыми. Эта область пока плохо разработана, однако может представить широкое поле для исследований.

Еще одним направлением может быть изучение взаимоотношений макроорганизма и патогенной флоры, заселяющей дыхательные пути больного муковисцидозом. Известно, что некоторые штаммы синегнойных бактерий образуют алгинатную пленку. Это создает ситуацию, напоминающую динамическое равновесие между слизистой оболочкой и микробиотой в толстом кишечнике. Изучение механизмов такого равновесия и условий его нарушения может проводиться в том числе и методами метагеномики, т.е. с помощью анализа генома микробных популяций, заселяющих дыхательные пути больного.

## Взгляд патолога

*Опять скажу: никто не обнимет необъятного!*  
Козьма Прутков. «Мысли и афоризмы»

Муковисцидоз — одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний, часто имеющее неблагоприятный прогноз. Болезнь, прежде всего, характеризуется повышенной продукцией вязкого бронхиального секрета, частыми легочными инфекциями и обструкцией дыхательных путей. По мере прогрессирования легочной болезни проходимость бронхов ухудшается, образуются участки ателектазов (спадание ткани легкого), развивается эмфизема, постепенно разрушается паренхима легких, существенно снижается насыщение крови кислородом, и больной рискует погибнуть от легочно-сердечной недостаточности. В финальной стадии заболевания пересадка комплекса сердце-легкие остается для больного единственной надеждой. Помимо бронхолегочной системы у большинства больных муковисцидозом поражается поджелудочная железа. При этом у многих страдает экскреция панкреатических ферментов, в связи с чем нарушается всасывание жиров и белков. В результате больные отстают в росте и подвержены гипотрофии. Продукция инсулина тоже может быть нарушена, что ведет к развитию диабета. К частым осложнениям муковисцидоза относят остеопороз, а также жировой гепатоз с переходом в цирроз. Особо следует сказать о нарушении функции репродуктивной системы (главным образом у больных мужского пола), которое вызвано врожденным отсутствием, атрофией или закупоркой семенных канатиков. Эта аномалия не несет угрозы жизни и не связана с типом мутации. Известны случаи, когда при наличии мягкой мутации диагноз муковисцидоз ставился случайно, когда больной обследовался по поводу бесплодия.

Как уже было отмечено в предыдущем разделе, нарушение функций ионного канала, образуемого белком CFTR, не может в полной мере объяснить все многообразие симптомов, наблюдаемых у больных муковисцидозом. Видимо, то, что мы называем первичным генетическим дефектом (мутация в гене *CFTR*), служит причиной не только затруднения ионного транспорта через клеточную мембрану, но может также проявляться в виде разнообразных нарушений, и на клеточном, и на системном уровне.

Так, если мутация гена *CFTR* не препятствует собственно синтезу, но образовавшийся белок имеет какой-либо серьезный дефект, его созревание в аппарате Гольджи и транслокация в клеточную мембрану будут нарушены. В результате дефектный белок будет накапливаться в клетке. Чтобы предотвратить опасные последствия такого процесса, включаются разнообразные защитные механизмы. В ядро начинают поступать сигналы о необходимости замедлить белковый синтез, причем замедляется синтез не только патологического белка, но и всех остальных клеточных белков [7]. Происходит активация NFκB, универсального провоспалительного транскрипционного фактора [8]. Одновременно молекулы дефектного белка метятся как ненужные путем присоединения к ним небольшого сигнального белка убиквитина. Такой помеченный белок связывается с протеасомой, функция которой состоит в протеолизической деградации (расщеплении) ненужных или поврежденных белков до коротких пептидов. Отсутствие функционирующего CFTR на клеточной поверхности ведет к активации внутриклеточного сигнального пути, в котором цАМФ (циклический аденозин монофосфат) играет роль главного посредника. Эта активация, не связанная с сигналом от поверхностных рецепторов, ведет к накоплению в клетке холестерина и, что важно, к уходу с клеточной поверхности β<sub>2</sub>-адренорецепторов (рис.4) [9].

Таким образом, в значительной части случаев муковисцидоз можно рассматривать как один из вариантов болезней накопления, к которым относятся также амилоидоз, лизосомные болезни, болезнь Альцгеймера и др. Следует отметить, что мутации, вследствие которых синтез CFTR полностью отсутствует, следует считать более благоприятными, поскольку у этих больных симптомы болезни накопления нарастают медленнее. К сожалению, такие мутации встречаются существенно реже, чем, например, широко распространенная мутация ΔF508, при которой синтезируется дефектный белок.

Следует иметь в виду, что последствия накопления патологического белка не исчерпываются описанными выше внутриклеточными событиями. Перегруженная дефектным белком эпителиальная клетка в результате активации NFκB начинает продуцировать провоспалительные цитоки-

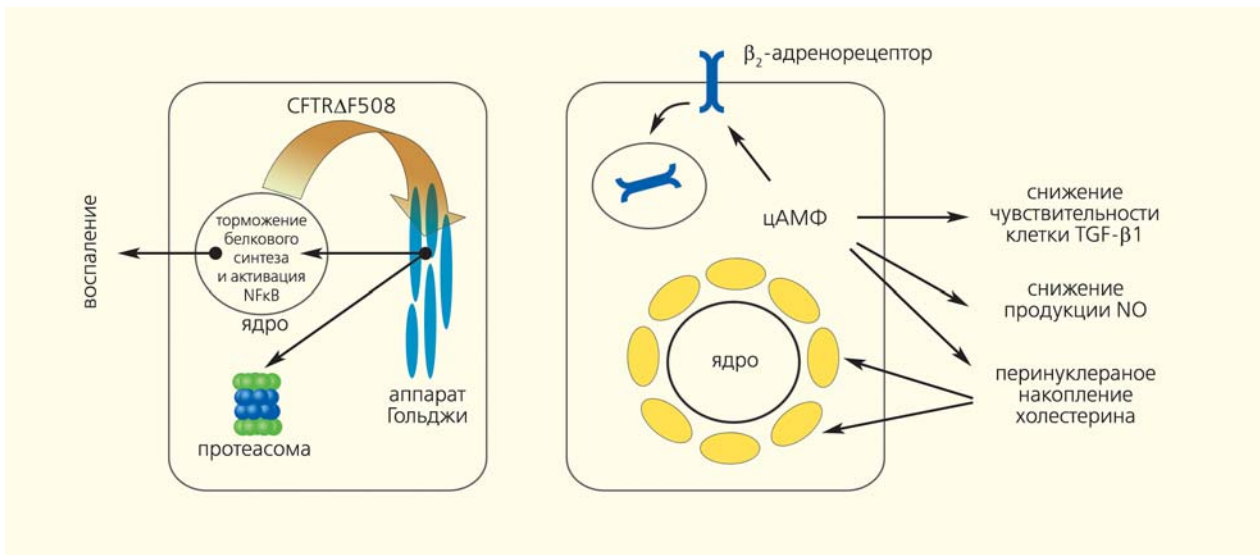


Рис.4. Проявление признаков болезни накопления в клетках больных муковисцидозом.

ны, которые, с одной стороны, могут вызвать гибель окружающих клеток, а с другой — служат факторами, привлекающими клетки воспаления (нейтрофилы и макрофаги). Таким образом, реакция воспаления в эпителии при муковисцидозе есть прямое следствие первичного генетического дефекта, а не результат проникновения инфекции. Именно из-за такого асептического воспаления происходит закупорка протоков поджелудочной железы, желчных ходов печени и семенных канатиков. Потеря клетками бронхиального эпителия  $\beta_2$ -адренорецепторов, о чем было упомянуто выше, повышает готовность к бронхоспазму, что неблагоприятно сказывается на течении легочной болезни.

Повторяющиеся эпизоды обострения легочной инфекции, характерные для больных муковисцидозом, накладывают свой отпечаток на способность организма адаптироваться к условиям среды, т.е., иными словами, оказывают отрицательное воздействие на взаимоотношения организма с окружающим миром. Действительно, способность быстро приспосабливаться к изменяющимся условиям окружающей среды — одно из основополагающих свойств живых организмов, от вирусов и бактерий до человеческого сообщества. Если признать, что жизнь есть способность к адаптации, то ее потеря неизбежно ведет к смерти. Эволюция жизни на Земле сопровождалась постоянным совершенствованием адаптационных систем, при этом древние механизмы не исчезали, а оказывались включенными в сложный комплекс; у млекопитающих он представлен в виде триады, образованной центральной нервной, иммунной и эндокринной системами. Эти системы надежно защищают организм от воздействий стресса, химических и инфекционных агентов до

тех пор, пока их деятельность достаточно хорошо сбалансирована. Однако при гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в связи с постоянными обострениями легочной инфекции равновесие нарушается. Высвобождение большого количества гормонов стресса на фоне антигенной нагрузки приводит к накоплению регуляторных T-клеток ( $T_{reg}$ ), обладающих мощным иммуносупрессивным потенциалом (рис.5) [10]. Это способствует колонизации слизистой бронхов синегнойной инфекцией (ее наиболее типичный представитель — *Pseudomonas aeruginosa*), которая при нормальной работе механизмов иммунной защиты никогда не поселяется в дыхательных путях. Следует отметить, что одна из важнейших функций  $T_{reg}$  (раньше их называли T-клетками супрессорами) — поддержание так называемой периферической толерантности, ко-

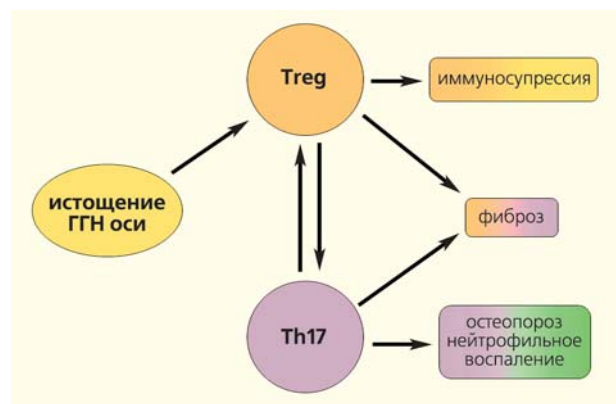


Рис.5. Последствия истощения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) оси и избыточного накопления регуляторных T-клеток ( $T_{reg}$ ) у больных муковисцидозом.

торая включает невосприимчивость иммунной системы к пищевым антигенам, аллергенам, а также антигенам бактерий, населяющих толстый кишечник. Избыточное количество  $T_{reg}$ , особенно в слизистой оболочке бронхов, приводит к тому, что микробы *P. aeruginosa*, которые подобно бактериям-сапрофитам кишечной микробиоты образуют мукополисахаридную пленку, оказываются под ее «защитой» так же, как это имеет место в толстом кишечнике. Избыток  $T_{reg}$  служит одним из факторов, усиливающих фиброз. Эта клеточная субпопуляция обладает свойством пластичности, т.е. при определенных условиях способна передифференцироваться в клетки типа Th17, которые также усиливают фиброз и, кроме того, способствуют развитию остеопороза. У больных муковисцидозом часто возникают такие осложнения, как цирроз печени и диабет, которые не в последнюю очередь есть следствие фибротических процессов, а также длительно протекающих местных воспалительных реакций.

## Взгляд врача

*Цель — ничто, движение — все.*

Эдуард Бернштейн

*Цель — это путь во времени.*

Карл Ясперс

Об огромных успехах, достигнутых в лечении муковисцидоза прежде всего свидетельствует тот факт, что из патологии раннего детского возраста она постепенно превращается в заболевание старшего возраста и болезнь взрослых. Эти несомненные успехи связаны с разработкой методов диагностики, стандартизацией терапии, а также с созданием сети специализированных центров, предназначенных для постоянного наблюдения и лечения. В России лечение больных муковисцидозом осуществляется в соответствии с протоколом Европейской ассоциации муковисцидоза, включающим обязательные компоненты — муколитики (средства, разжижающие мокроту), мультивитамины, высококалорийную диету и микросферические ферменты (ферменты поджелудочной железы в высоких дозах). При обострении бронхолегочного процесса применяют антибиотики, в том числе последние поколения цефалоспоринов и аминогликозиды. К первоочередным целям терапии следует отнести эвакуацию вязкой мокроты (помимо муколитиков используют дыхательные упражнения, лечебную гимнастику и массаж); заместительную ферментную терапию, которая вместе с богатой высококалорийной диетой позволяет улучшить показатели физического развития, а также стимулировать механизмы неспецифической защиты; и, наконец, борьбу с инфекцией. Такой подход, дополненный своевременным лечением возникающих осложнений, позволил добиться ощутимых результатов, касаю-

щихся как продолжительности, так и качества жизни больных. Однако данные последних лет свидетельствуют о замедлении темпов роста средней ожидаемой продолжительности жизни больных муковисцидозом. В этом нет ничего удивительного, поскольку по мере увеличения продолжительности жизни возникают новые проблемы, для решения которых необходима разработка новых подходов, а также новых средств диагностики и лечения. Это требует не только времени, но и координации усилий специалистов разного профиля.

Выразительный пример такого нового вызова — развитие метаболического синдрома. До середины 80-х годов прошлого века больные муковисцидозом были вынуждены придерживаться диеты с низким содержанием жира. Но после изобретения кислотоустойчивых микросферических ферментов ситуация изменилась. Большинство пациентов получает заместительную терапию и достигает адекватного нутритивного статуса, соблюдая диету с высоким содержанием жиров и углеводов. Однако высококалорийная диета, столь необходимая для нормального развития детского организма, может стать причиной метаболического синдрома [11]. Действительно, адекватная энзимотерапия способствует всасыванию жиров. В результате концентрации полиненасыщенных жирных кислот, липопротеинов и холестерина в крови существенно повышаются. В норме излишки жиров запасаются в жировых депо, прежде всего в подкожной жировой клетчатке. Но у больных муковисцидозом механизмы запаса жира могут быть нарушены. Это связано с частыми обострениями бронхолегочного процесса, сопровождаемыми гипоксией и системным повышением концентрации провоспалительных цитокинов. В результате адипоциты испытывают энергетический голод и не могут нормально запастись жиром. Кроме того, стабильно высокий TGF- $\beta$ , обнаруживаемый в плазме больных, нарушает дифференцировку адипоцитов из мезенхимальных предшественников, и жир начинает откладываться не в подкожных депо, а во внутренних органах — печени, поджелудочной железе, сердце, мышцах (рис.6).

Итак, после того как легочная инфекция и последствия ферментативной недостаточности перестали быть основной причиной ранней смертности, на первый план вышли новые проблемы, связанные с истощением адаптационных систем, прогрессированием болезни накопления и метаболическим синдромом. Как уже говорилось, вторичные эпизоды обострения легочной инфекции у больных муковисцидозом приводят к истощению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, вследствие чего усиливаются реакции воспаления. Когда мы говорим о чрезмерном воспалительном ответе, характерном для таких больных, то имеем в виду не только воспалительную

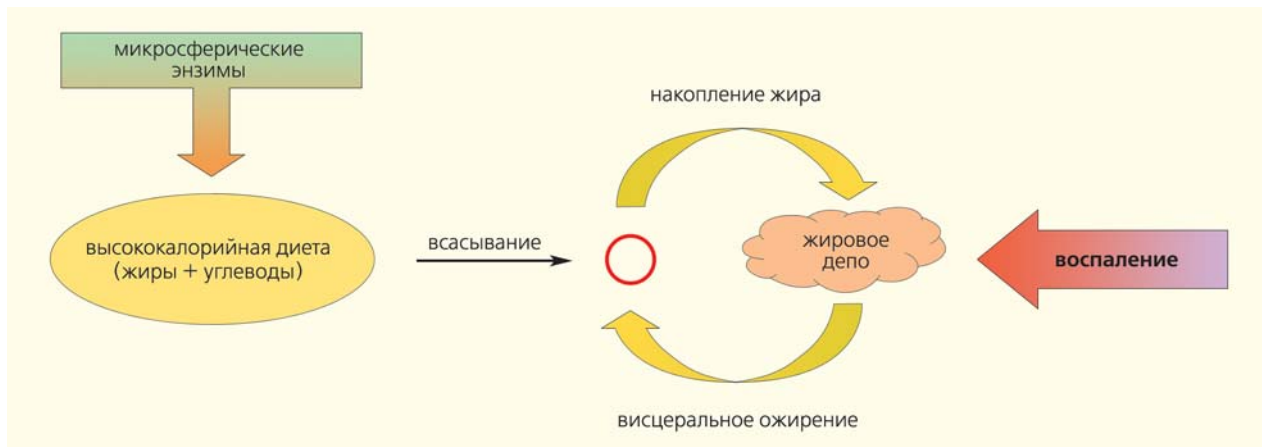


Рис.6. Механизм развития висцерального ожирения при муковисцидозе.

реакцию в ответ на внедрение инфекции, но и провоспалительный фенотип дендритных клеток (гетерогенной популяции клеток костно-мозгового происхождения, способных к фагоцитозу и презентации антигенов Т-клеткам), инфильтрирующих жировую или железистую ткань. В связи с этим противовоспалительная терапия приобретает при муковисцидозе особое значение, хотя до сих пор не включена в обязательный протокол ни в нашей стране, ни за рубежом.

Обычно в качестве противовоспалительных препаратов применяются кортикостероиды, нестероидные препараты (ибупрофен или нимесулид) и макролидные антибиотики (азитромицин или кларитромицин) [12]. Нестероидные противовоспалительные препараты оказывают лишь симптоматическое действие и не свободны от побочных эффектов. При лечении макролидными антибиотиками показатели функций внешнего дыхания улучшались. Применение кортикостероидов при муковисцидозе эффективно, но их длительное использование сопряжено с выраженным побочным эффектом. В то же время частота осложнений от лечения глюкокортикоидами прямо зависит от применяемой дозы и продолжительности лечения. У больных, получающих преднизолон в течение длительного времени, можно ожидать эндокринные, офтальмологические, психоневрологические и гастроинтестинальные нарушения, а также осложнения со стороны сердечно-сосудистой, мочевыводящей и костно-мышечной систем. В то же время у пациентов, получавших преднизолон в форме альтернирующего курса (прием через день очень маленькой дозы преднизолона), побочных осложнений не наблюдали. Известно, что при длительном применении глюкокортикоидов существует опасность того, что больной не сможет прекратить прием препарата без риска существенного ухудшения своего состояния. Системный прием кортикостероидов в виде альтернирующего курса свободен от этого недостатка. Так,

пациенты, которым назначили альтернирующий курс преднизолона в возрасте моложе пяти лет, в разное время прекратили его прием без последующего ухудшения функции легких (рис.7). Лечение низкими дозами преднизолона в форме длительного альтернирующего курса (некоторые больные получали такое лечение в течение семи лет и более) при истощении адаптационных систем организма играет роль заместительной терапии, которая, помимо прямого противовоспалительного эффекта, предотвращает избыточное накопление  $T_{reg}$  [13]. Противовоспалительная терапия не только благотворно сказывается на течении легочной болезни, но и способна предотвра-

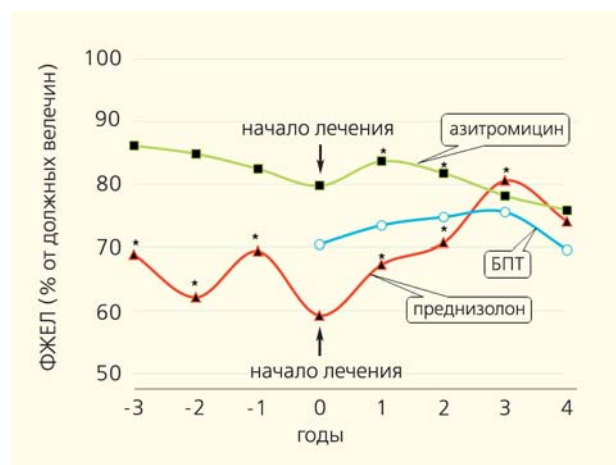


Рис.7. Влияние противовоспалительной терапии на изменение функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у больных муковисцидозом. По оси абсцисс: отрицательные величины — годы до начала противовоспалительной терапии; положительные — годы после назначения противовоспалительных препаратов; БПТ — больные без противовоспалительной терапии (группа сравнения). \* $p < 0.05$  по сравнению с точкой «начало лечения» (парный t-тест Стьюдента).

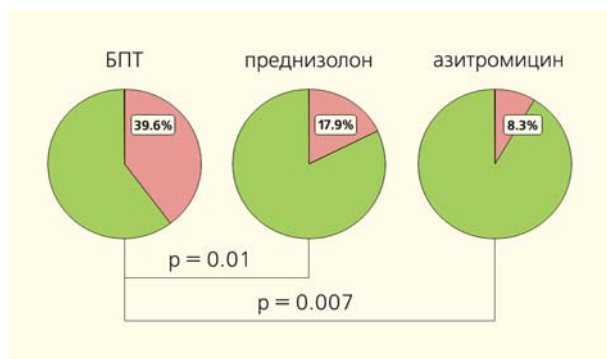


Рис.8. Влияние противовоспалительной терапии на частоту развития цирроза печени у больных муковисцидозом. Зеленый сектор — больные с нормальной функцией печени; коричневый — больные с признаками цирроза; показатели значимости вычислялись по отношению к группе больных без противовоспалительной терапии (БПТ).

тить такое тяжелое осложнение, как цирроз печени (рис.8). Заболевание печени, характерное для многих больных муковисцидозом, есть прямое следствие метаболического синдрома и связано с накоплением в паренхиме триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Это привлекает макрофаги, которые активируются по классическому пути (так называемые M1-макрофаги — продуценты разнообразных факторов воспаления). В результате в печени возникают множественные очаги воспаления, и паренхима печени постепенно замещается соединительной тканью. Продолжительная противовоспалительная терапия малыми дозами кортикостероидов или макролидным антибиотиком азитромицином не только уменьшает продукцию факторов воспаления, но и стимулирует дифференцировку макрофагов по альтернативному пути, в результате чего макрофаги приобретают фенотип M2 (как известно, они способствуют заживлению ран и регенерации).

## Взгляд в будущее

*Горе вам, что строите гробницы про-  
рокам, которых избili отцы ваши.*

Лк. 11:47

*Наша жизнь полна ожиданий, которые  
мы, как правило, осознаем только тог-  
да, когда они не осуществляются.*

Бертран Рассел.

«Человеческое познание:  
его сферы и границы»

Природа постоянно посылает нам исполненные глубокого смысла сигналы, которые мы, как нерадивые ученики, занятые на уроке посторонними мыслями, часто пропускаем мимо ушей. Но все-таки порой Великому Наставнику удается достучаться до нашего сознания, и мы не только ставим

перед собой осмысленные вопросы, но и пытаемся ответить на них в меру имеющихся в нашем распоряжении возможностей.

Например, вопрос о том, почему носительство мутантного гена *CFTR* получило такое широкое распространение в европейской популяции (порядка 2%), имеет не только академическое значение. Сегодня становится очевидным, что носители одного мутантного аллеля гена *CFTR* (при условии, что второй нормальный) имели селективные преимущества перед другими членами популяции. В частности, у них легче протекало заболевание холерой и сыпным тифом, а также была более высокая устойчивость к туберкулезу. Эти данные послужили теоретической предпосылкой для разработки лекарственного препарата, способного селективно блокировать хлорный канал, образованный белком *CFTR* в эпителии тонкой кишки. Ожидается, что препарат будет эффективен при лечении холеры и холероподобных состояний, характеризующихся неконтролируемой потерей хлора через стенку тонкой кишки.

Хотя для современного человека преимущества, связанные с носительством мутантного аллеля *CFTR*, весьма сомнительны, в целом такое природное явление, как муковисцидоз, открывает перспективы для формирования новых взглядов на патологию. Мы уже говорили о том, что течение муковисцидоза у длительно болеющих пациентов определяется такие факторы, как истощение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, метаболический синдром и накопление в тканях патологических продуктов метаболизма (болезнь накопления). Абсолютно те же процессы протекают в организме в процессе старения. Такие патологические изменения, как фиброз и жировое перерождение внутренних органов, остеопороз и диабет, вовсе не служат характерными признаками муковисцидоза. Подобные изменения рано или поздно возникают у большинства людей, даже у тех, кто в течение жизни не страдал какой-либо хронической патологией. Значит, муковисцидоз можно рассматривать не только как природную модель ускоренного старения, но и как уникальный полигон для разработки новых подходов, одинаково приемлемых для лечения больных муковисцидозом и терапии патологических состояний, обусловленных преклонным возрастом [14, 15].

Не следует забывать, что будущее создается сегодня. Каким оно окажется завтра утром, в значительной мере зависит от того, как мы его смоделируем у себя в голове нынче вечером. Если при этом будут допущены системные ошибки, мы рискуем потерять инициативу и попасть в своеобразный цугцванг. В случае с муковисцидозом это означает, что направление исследований нам будут диктовать не интересы больного, а сиюминутная мода, ложные авторитеты и вездесущая конъюнктура. Типичным примером может быть не приведшая ни к каким реальным результатам, но широко

разрекламированная программа генотерапии муковисцидоза. При разработке этой программы были допущены сразу две системные ошибки. Первая состояла в том, что не была детально проработана методология и в достаточной мере учтены возможные риски, а, главное, не был дан четкий ответ на вопрос, какие преимущества получит больной, подвергшийся такого рода вмешательству. Вторая и, возможно, основная ошибка заключается в общем подходе к муковисцидозу как к некой «необычной» болезни, лечение которой требует разработки каких-то совершенно особых методов терапии, способных радикально повлиять на течение патологического процесса. Подобная точка зрения не только ошибочна, но и контрпродуктивна. Существует очень немного заболева-

ний, которые современная медицина способна полностью излечить, даже в перспективе. Тем не менее, при адекватной терапии многие хронические больные сохраняют нормальную трудоспособность и живут неограниченно долго. Это в одинаковой мере справедливо как для наследственных, так и ненаследственных болезней, тем более что вклад генетических факторов в развитие последних может быть достаточно велик. Действительно, уже сегодня прогноз при муковисцидозе существенно лучше, чем при многих других «негенетических» болезнях, и можно с высокой степенью вероятности утверждать, что продолжительность и качество жизни этих больных в ближайшем десятилетии существенно превзойдут показатели сегодняшнего дня. ■

**Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований. Проект 10-04-01342а.**

## Литература

1. Гинтер Е.К., Капранов Н.И., Петрова Н.В., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе // X Юбилейный Национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых». Ярославль, 2011. С.9—26.
2. Bush R. On the history of cystic fibrosis // Acta Univ. Carol. Med. (Praha). 1990. V.36. P.13—15.
3. Bertranpetit J., Calafell F. Genetic and geographic variability in cystic fibrosis: evolutionary considerations // Ciba Foundation Symp. 1996. V.197. P.97—114.
4. Southern K.W. ΔF508 in cystic fibrosis: willing but not able // Arch. Dis. Childhood. 1997. V.76. P.278—282.
5. Loubiures Y., Grenet D., Simon-Bouy B. et al. Association between genetically determined pancreatic status and lung disease in adult cystic fibrosis patients // CHEST. 2002. V.121. P.73—80.
6. Shmarina G., Pukhalsky A., Kapranov N., Aliosbkin V. Genetic polymorphism in *TNF* genes and tuberculosis in cystic fibrosis patients // Eur. Respir. J. 2011. V.38. Suppl.55. P.58s.
7. Ribeiro C.M., Boucher R.C. Role of endoplasmic reticulum stress in cystic fibrosis-related airway inflammatory responses // Proc. Am. Thorac. Soc. 2010. V.7. P.387—394.
8. Hunter M.J., Trebarne K.J., Winter A.K. et al. Expression of wild-type CFTR suppresses NF-kappaB-driven inflammatory signaling // PLoS One. 2010. V.14. Pe11598.
9. Sharma R.K., Jeffery P.K. Airway beta-adrenoceptor number in cystic fibrosis and asthma // Clin. Sci. (Lond.). 1990. V.78. P.409—417.
10. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Алешкин В.А. Регуляторные Т-клетки: современные подходы к оптимизации их численности // Вестн. РАМН. 2011. №8. С.24—33.
11. Shmarina G.V., Pukhalsky A.L., Kokarotseva S.N. et al. Improvement nutrient absorption may enhance systemic oxidative stress in cystic fibrosis patients // Med. Inflamm. 2001. V.10. P.61—67.
12. Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Kapranov N.I. et al. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease // Med. Inflamm. 2004. V.13. P.111—117.
13. Pukhalsky A., Shmarina G., Kasbirskaya N. et al. Relationship between anti-inflammatory therapy and hepatobiliary abnormalities in cystic fibrosis patients // Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2009. V.4. P.248—253.
14. Goodman B.E., Percy W.H. CFTR in cystic fibrosis and cholera: from membrane transport to clinical practice // Adv. Physiol. Educ. 2005. V.29. P.75—82.
15. Lubinsky M. Hypothesis: Cystic fibrosis carrier geography reflects interactions of tuberculosis and hypertension with vitamin D deficiency, altitude and temperature // J. Cyst. Fibros. 2012. V.11. P.68—70.