МУКОВИСЦИДОЗ В СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

CYSTIC FIBROSIS IN MODERN PEDIATRIC PRACTICE

УДК: 616.24-056.7

Шостаковская Анастасия Сергеевна, Студент 4 курса, педиатрический факультет, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294006, Бульвар Ленина 5/7, Симферополь. E-mail: Nastyashost@gmail.com

Жабура Мария Олеговна, Студент 4 курса, педиатрический факультет, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 294006, Бульвар Ленина 5/7, Симферополь. E-mail: Sunrise_see@mail.ru

A. Shostakovskaya, 4th year student, Faculty of Pediatrics the Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky”. E-mail: Nastyashost@gmail.com

M. Zhabura, 4th year student, Faculty of Pediatrics the Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky”. E-mail: Sunrise_see@mail.ru

Аннотация. Данная статья является литературным обзором данных о редком заболевании муковисцидоз. Это заболевание имеет генетическую

природу, различную эпидемиологическую картину в различных странах, тяжелое пожизненное течение и широкий спектр клинических проявлений. Поиск оптимальной терапии при муковисцидозе – актуальная проблема мирового медицинского сообщества. В данной работе рассмотрены современные подходы к диагностике и терапии данного заболевания.

Summary. This article is a literature review of data regarding the rare disease named cystic fibrosis. This disease has a genetic nature, a different epidemiological picture in different countries, a severe lifelong course and a wide range of clinical manifestations. The search for optimal therapy for cystic fibrosis is an urgent problem of the medical community. This article discusses modern approaches to the diagnosis and treatment of this disease.

Ключевые слова: муковисцидоз, генетические заболевания, эндокринопатии, педиатрия, пульмонология.

Key words: cystic fibrosis, genetic diseases, endocrinopathies, pediatrics, pulmonology.

Введение:

Муковисцидоз (кистозный фиброз) является генетически обусловленной системной эндокринопатией. Заболевание имеет тяжелое течение, плохой исход и преимущественно поражает экзокринные железы, делая их секрет более вязким. От муковисцидоза в первую очередь страдают легкие, поджелудочная железа, реже почки и печень [1].

Эпидемиология:

Во всем мире число больных муковисцидозом достигает 100 тысяч. При условии распространенности заболевания на всех материках, наибольшее число больных наблюдается среди людей белой расы. Это связано с тем, что патогенные варианты гена CFTR чаще встречаются у европейцев. Частота встречаемости среди жителей Азии составляет 1:100 000-1:350 000, в то время как среди европейцев 1:2500-1:4500, однако она может

варьировать даже в пределах одной страны [2]. Например, в северной части Италии она составляет 1:2900,а в южной 1:6800 [3].

По данным ВОЗ частота встречаемости муковисцидоза в России на 2004 год была заявлена как 1:4900,однако данная статистика не подтвердилась. Благодаря 15-летней программе неонатального скрининга частота встречаемости в России - 1 больной на 10 000 новорожденных с незначительным варьированием в различных регионах [4].

На 2017 год 47,8% случаев заболевания удалость выявить за счет неонатального скрининга, в то время как в 2011 году данный показатель был равен 28,8% [5].

Установлено, что более хороший прогноз заболевания связан с ранней диагностикой. Программа, которая стартовала в начале 2000-х, помогла не только увеличить диагностику, но и улучшить последующее течение уже имеющегося заболевания.

Этиопатогенез:

Ген муковисцидоза был открыт в 1989 году. На 2020 год известно около 2100 вариантов гена CFTR. В нынешнее время в России более 5 миллионов носителей гена [6]. Он локализуется в середине длинного плеча 7 хромосомы и состоит из 27 экзонов, включая в состав 250 пар нуклеотидных оснований. Патологический мембранный белок CFTR является цАМФ-зависимым хлорным каналом, который локализуется в верхушечной части клеток экзокринных желез. Функции данного белка также заключаются в регулировании других видов ионных каналов [1,2].

При изменении последовательности нуклеотидов может изменяться структура хлорного канала и снижаться его функция. Из просвета выводного протока внутрь клетки выходит натрий, а за ним вода. Это обуславливает сгущение секрета, обтурацию органов и нарушение их функций [7,8].

В первую очередь нарушаются функции верхних и нижних дыхательных путей, желчевыводящих путей, кишечника, выводных протоков слюнных желез, потовых желез, поджелудочной железы.

Условно выделяют 5 классов:

1 класс- “no protein”. За счет нарушения транскрипции мРНК синтез белка полностью отсутствует. Сюда можно отнести все крупные генные перестройки, и варианты, которые могут привести к формированию стоп-кодона.

2 класс-“no traffic”. Нарушается процессинг белка. ЭПС распознает измененный белок и это приводит к его деградации.

3 класс-“no function”. Белок CFTR локализуется на плазматической мембране, но функция переноса ионов нарушена.

4 класс-“less function”.Изменятся количество ионов, транспортируемых хлорным каналом.

5 класс-“less protein”. На плазматической мембране количество белка снижается за счет аберрантного сплайсинга РНК, вследствие чего формируется нефункционирующий белок.

Так же со временем ряд исследователей выделили **6 класс-“less stable”:**

Данные варианты влияют на закрепление белка на плазматической мембране [7].

1,2 и 3 класс больше нарушают синтез белка и его функционирование, чем 4,5 и 6 класс. В связи с этим первые можно отнести к «тяжелым», а вторые к «мягким» вариантам.

Клинические проявления:

Согласно МКБ 10 выделяют :

- Кистозный фиброз с легочными проявлениями **(E84.0)**
- Кистозный фиброз с кишечными проявлениями **(E84.1)**
- Кистозный фиброз с другими проявлениями **(E84.8)**
- Кистозный фиброз неуточненный **(E84.9)**

При легочной форме муковисцидоза наблюдается изменение формы грудной клетки, имеется деформация пальцев рук по типу «барабанных палочек» и ногтей –«часовые стекла», которые свидетельствуют о наличии хронической гипоксии. Так же характерно наличие одышки, обструктивного синдрома,навязчивого коклюшеподобного кашля. Характер мокроты слизисто-гнойный, она вязкая. При перкуссии выслушивается коробочный звук, при аускультации над поверхностью легких выслушивается жесткое или ослабленное дыхание, влажные или сухие хрипы. Клиническое течение схоже с хронической пневмонией, склонной к рецидивирующему течению с выраженной бронхообструкцией. Рецидивирующее течение возникает за счет порочного круга. Он обусловлен накоплением вязкого секрета в просвете дыхательных путей, что приводит к их обтурации. Обтурация способствует развитию воспалительного процесса. Как следствие нарушения проходимости дыхательных путей происходит развитие ателектазов, хронической эмфиземы, бронхоэктазов. Доминирующей микробной флорой являются Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza, Pseudomonadaceae, aerugenosa. Считается, что дефектный белок CFTR ,влияя на состав сахаров на поверхности клеток, обеспечивает оптимальные условия для размножения бактерий.

При кишечной форме может наблюдаться увеличение слюнных желез, кариозное поражение зубов, кандидозный стоматит ротовой полости. Увеличена в размере печень и селезенка,холестаз, портальная гипертензия, наличие желчных камней. Может возникать гастроэзофагальный рефлюкс. Со стороны кишечника может наблюдаться выпадение прямой кишки, мекониальный илеус,который возникает вследствие медленного продвижения вязкого мекония. . Повышенная вязкость связана с большим содержанием белка.

Мекониальный илеус наблюдается у новорожденных в 1,5-5% случаев. На 2-3 день после рождения могут возникать беспокойство, срыгивание,

вздутие живота ,а так же рвота после первых 4-6 кормлений, меконий отсутствует. Пальпаторно в животе определяется наличие каловых масс ,на животе наблюдается сосудистый рисунок. Возникает токсикоз.

Наблюдается частый стул (2-5 раз) ,серого цвета, жидкий, обильный, зловонный. В копрограмме наблюдается стеаторея, сниженная активность трипсина кала, креаторея. Это обусловлено нарушением функции поджелудочной железы: недостаточность амилазы, липазы, трипсина.

При смешанной форме выявляется сочетание дыхательных расстройств и кишечных.

Критерии муковисцидоза по di Sanl'Agnese:

- наличие хронического бронхолегочного процесса;
- увеличение содержания электролитов в поте;
- кишечный синдром;
- наличие данного заболевания в семье;

Для постановки диагноза достаточно наличие 2 признаков [9] .

К критериям обострения бронхолегочного процесса относят 3 и более признака из перечня:

- температура выше 38 градусов в течение более 4-х часов в день
- наличие и усиление одышки
- снижение веса на 5% и более
- усиление кашля
- изменение характера мокроты и увеличение ее количества
- уменьшение толерантности к физ. нагрузкам
- новые изменения в легких
- снижение объема форсированного выдоха на10 и более процентов
- понижение сатурации на 10% и больше .

Неонатальная диагностика:

У новорожденных с муковисцидозом уровень плазменного иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) повышен. Его нормальное содержание в пределах от 0 до 1%,а у больных детей он значительно выше.

Его уровень можно определить с первых недель жизни (неоИРТ). Существует ряд состояний, дающих ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Например, ложноотрицательные результаты могут наблюдаться при внутриутробной инфекции, хромосомных аномалиях, почечной недостаточности и заболеваниях поджелудочной железы. Ложноположительный результат часто наблюдается у афро-американцев, у новорожденных, которые при рождении имеют низкие баллы по шкале Апгар, при отсроченном проведении теста.

В России используют определение ИРТ по двум сериям высушенных пятен крови с определением уровня хлоридов в поте и генетическое типирование [10].

Терапия:

Главными целями терапии муковисцидоза являются улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных. Лечение пациентов с данным заболеванием проводится в течение всей жизни. Оно обязательно должно быть комплексным и включать такие элементы как диетотерапию, кинезитерапию или физиотерапию, антибактериальную терапию, витаминотерапию, уменьшение бронхиальной обструкции. Раннее начало адекватной терапии значительно улучшает течение и прогноз.

Основной важной задачей является поддержание нутритивного статуса пациентов, что позволяет предотвратить развитие гипотрофии и недостатка макро- и микронутриентов. При этом увеличивается калорийность пищи, проводится ежемесячное измерение роста и веса, увеличивается частота приемов пищи, а так же подключается адекватная ферментотерапия и витаминотерапия. Диета больных должна иметь калорийность 120-150% от нормы для данной возрастной группы. При этом калорийность должна рассчитывать на долженствующий вес. Диета должна быть не ограничена в количестве жиров, однако необходимо отдавать предпочтение жирам, в которых много ПНЖК. Пациенты с

диагнозом муковисцидоз должны получать повышенное количество белка, в качестве его дополнительного источника рекомендуется применение лечебных смесей и дополнительного питания [11].

Все больные, имеющие клинические проявления кишечного синдрома или концентрацию эластазы-1 в кале меньше 200 мкг/г должны получать заместительную терапию панкреатическими ферментами. При этом должны использовать только микросферические панкреатические препараты [12] в дозе 500-1000 ЕД липазы на кг на основной прием пищи и половину этой дозы при дополнительных приемах пищи [13]. На основе симптомов и лабораторных показателей дозы подвергаются корректировке. При этом необходим постоянный контроль показателей копрограммы, частоты и характера стула и ежемесячную прибавку массы тела. При назначении детям до года расчет ведется как 2500–3333 ЕД липазы на 120 мл молока или молочной смеси. Детям с муковисцидозом показано грудное вскармливание: такие дети имеют лучшие показатели легочных функций и меньшее количество инфекционных эпизодов. Прикорм вводится на 4-5 месяце или раньше, при недостаточной прибавке в весе. Продукты прикорма должны быть высококалорийными и обогащенными комплексом витаминов и минералов – детские каши промышленного производства с добавлением масла. Блюда прикорма следует подсаливать, использую 0,6-0,7 г соли в день для детей первых 6 месяцев жизни и 1,25 г для ребенка старше 6 месяцев [11]. Питание детей дошкольного и школьного возраста должно состоять из 3 основных приемов пищи и 3 дополнительных, при этом оно должно быть плотным, содержать животные белки, жиры, сложные углеводы. В качестве перекусов могут использоваться специализированные высокоэнергетические коктейли, если ребенок отстает в весе или при наличии бронхолегочных осложнений [11].

Отсутсвие прибавки в весе в течение 6 месяцев, масса тела ниже 3 перцентиля – являются показаниями для агрессивной нутритивной

поддержки, к которой относится зондовое энтеральное питание в виде ночной гипералиментации и парентеральное питание.

Ежедневно к пище должны быть добавлены витамин A, D, E, K, а так же бета-каротин всем пациентам с панкреатической недостаточностью и витамин Е пациентам, у которых сохранена функция поджелудочной железы [1, 12].

Кинезитерапия – важный компонент лечения муковисцидоза и проводится с целью очищения бронхиального дерева от мокроты. Она позволяет предупреждать развитие инфекционных заболеваний бронхолегочной системы, улучшить вентиляцию легких, сформировать правильное дыхание. Используются такие методики как постуральный дренаж, перкуссионный массаж грудной клетки, активный цикл дыхания, контролируемое откашливание. Кинезитерапия показана всем новорожденным и детям первых месяцев жизни с диагнозом муковисцидоз. Для грудных детей применяются пассивные техники (массаж с легкой вилбрацией, занятия на мяче, положения для улучшения эвакуации слизи), а по мере роста ребенка следует вводить в жизнь более активные методы, обучая пациентов техникам. Рекомендуется так же заниматься такими видами спорта как бег, плавание, езда не велосипеде или верховая езда [10].

Помимо этого для воздействия на вязкую мокроту используют муколитические препараты. Могут использоваться неспецифические муколитики, такие как амбраксол, ацетилцистеин. Однако лучше применять такие препараты как дорназа альфа (Пульмозим) и гипертонический раствор натрия хлорида, которые применяются во всех странах для лечения муковисцидоза и включены в международные рекомендации [1, 14]. С применением в лечении препарата Пульмозим связывают увеличение выживаемости больных [15], и в целом он обладает убедительными доказательствами эффективности, положительно влияя на вязкость мокроты, уровень провоспалительных цитокинов, функцию

легких и снижает частоту вынужденного применения антибиоткотерапии. На фоне терапии Пульмозимом снизижается степень обсеменения мокроты St. aureus и Ps. Aeruginosa [16].

Бронхолитики назначаются больным с легким течением заболевания, у которых при этом выявляется бронхообструкция на основе проведения спирометрии, а так же при жалобах на одышку, наличии сухих хрипов аускультативно. Препаратом выбора является сальбутамол, который используется по требованию, а так же перед кинезитерапией. При наличии обратимой бронхообструкции (по данным спирометрии) назначается сальбутамол в сочетании с ипратропия бромидом или сальматерол, как пролонгированный препарат [11].

Основной причиной неблагоприятного исхода при муковисцидозе является хроническая респираторная инфекция, в борьбе с которой очень важна антибиотикотерапия. Выбор лекарственных средств, в данном случае, определяется возбудителем, его чувствительностью к антибиотикам, фазой и продолжительностью заболевания. Наиболее часто выявляемыми возбудителями являются Staphilococcus aureus, Haemophilus influenzae и P. Aeruginosa. . В последнее время возросла роль Burkholderia cepacia, характеризующаяся полирезистентностью к антибиотикам, E. coli, Klebsiella pneumonia, Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter anitratus, Enterobacter spp., Alcaligenes spp. и ряда других [17,18]. Антибактериальные препараты можно назначать ингаляционно, перорально или внутривенно, выбор способа введения зависит от многих факторов. Внутривенное введение показано при тяжелых обострениях, после неэффективного применения или при ухудшении течения заболевания при приеме антибактериальных препаратов перорально при инфекции P. Aeruginosa. При высеве из бронхиального секрета Staphylococcus aureus и Haemophilus influenzae назначаются амоксициллин + клавулановая кислота, оксациллин, доксициллин, цефиксим, азитромицин. В основном препараты назначаются для приема внутрь,

кратность и дозы зависят от возраста и выбора препарата. При выявлении в мокроте P. Aeruginosa одновременно назначают 2-3 антибиотика из разных групп для предотвращения развития устойчивости. Чаще всего применяют комбинацию аминогликозидов и цефалоспорнив 3-4го поколения. При хронической инфекции следует проводить профилактические курсы приема антибактериальных препаратов, что увеличивает продолжительность жизни больных. Так же при хронической инфекции назначают макролиды длительно и в субтерапевтических дозах [19]. Хроническая инфекция, интермиттирующий высев и эрадикация P. Aeruginosa являются показаниями к назначению ингаляционных антибактериальных препаратов [20]. При инфицировании B. cepacia ухудшается как состояние пациента, так и прогноз заболевания. В данном случае наиболее эффективно комбинирование трех препаратов и длительность курса от трех недель. Так же стоит комбинировать как ингаляционный так и пероральный пути введения. Наиболее эффективными являются такие препараты как пиперацилин + тазобактам, меропенем, ко-триксазол, тобрамицин. Взрослым и детям от 12 лет рекомендуется применять тобрамицина, меронема и цефтазидима в ингаляционной форме [11].

К настоящему времени нет методов, которые предупреждали бы у больных муковисцидозом развитие цирроза печени. Больным с гепатомегалией, холестазом, циррозом печени, изменениями желчных протоков назначаются назначаются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) по 20-30 мг/кг в сутки а так же терапию, согласно протоколам терапии данного заболевания. Применение УДХК положительно влияет на состояние печени, ее секреторную и ферментативную активность, задерживает развитие цирротических изменений [21].

Заключение: Благодаря ранней диагностике муковисцидоза удается улучшить качество жизни больных за счет своевременно начатой терапии, однако данное заболевание все еще остается важной проблемой, от

которой страдает огромное количество людей. Обилие клинических симптомов, необходимость пожизненной фармакотерапии, диетотерапии накладывают свой отпечаток на жизнь пациентов, однако они же дают толчок для развития медицины и получения ответов на волнующие вопросы.

Список литературы.

1. Муковисцидоз. Под ред. Капранова Н.И., Каширской Н.Ю. М.: Медпрактика-М; 2014. 672 с.
2. Elborn JS. Cystic fibrosis. The Lancet 2016 Nov;388(10059):2519-31
3. Bossi A, Casazza G, Padoan R, Milani S; Assemblea Dei Direttori Dei Centri. What is the incidence of cystic fibrosis in Italy? Data from the National Registry (1988–2001). Human Biology 2004 Jun;76(3):455-67.
4. Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Шабалова Л.А., Никонова В.С., Жекайте Е.К., Куцев С.И. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере групп пациентов Московского региона. Медицинский совет 2017;18:124-8.
5. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. Под ред. Воронковой А.Ю., Амелиной Е.Л., Каширской Н.Ю., Кондратьевой Е.И., Красовского С.А., Стариновой М.А., Капранова Н.И. М.: Медпрактика-М; 2019. 68 с
6. Гембицкая, Т. А. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии / Т. А. Гембицкая, А. А. Черменский, Е. П. Бойцова // Рос. журнал «Врач». — 2012. — № 2. — С. 5.
7. Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: Автореф. дис. … докт. биол. наук. М., 2009. 42 с.
8. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2011 год. Пульмонология. Приложение 2014. 43 с. Доступно по: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_ end_2011.pdf

9. Ивкина С.С., Кривицкая Л.В., Латохо Т.А., Хмылко Л.А., Зимелихина И.Ф. Муковисцидоз у детей // Проблемы здоровья и экологии. 2015. №4 (46).
10. Ильенкова Н. А., В. В. Чикунов ,Муковисцидоз у детей // Вестник КБ №51. 2009. №6.
11. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Симонова О. И., Каширская Н. Ю., Рославцева Е. А., Горинова Ю. В., Красовский С. А., Селимзянова Л. Р. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (5): 589–604. doi: 10.15690/pf.v12i5.1462
12. Smyth R, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume PA. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibrosis. 2014;13:S23–S42
13. Красовский С.А., Самойленко В.А., Амелина Е.Л. Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии // Практическая пульмонология. 2013. №1
14. Mogayzel P.J. Jr., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187 (7): 680–689
15. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Муковисцидоз взрослых: увеличение выживаемости больных в Москве и Московской области. Терапевтический архив. 2012; 3: 54–58.
16. Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении хронического бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004
17. Hodson M.E., Duncan M.G. Cystic fibrosis. London: Arnold, a member of the Hodder Headline Group; 2000
18. Зубков М.Н., Самойленко В.А., Гугуцидзе Е.Н. и др. Мик робиологические аспекты этиологии и антимикробной терапии

бронхолегочной инфекции при муковисцидо зе у взрослых. Пульмонология 2001; 3: 38–41.

19. Капранов Н.И. Фармакотерапия при бронхолегочных поражениях у детей, больных муковисцидозом. В кн. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. М.: Медпрактика; 2002; т. 1: 187–201. 14.
20. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Антимикробная терапия». Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского. 2014; 93 (4): 107–112.
21. Siano M., De Gregorio F., Boggia B. et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. Dig. Liver Dis. 2010; 42: 428–431

References

1. Cystic fibrosis. Ed. Kapranova N.I., Kashirskaya N.Yu. M .: Medpraktika-M; 2014.672 p.
2. Elborn JS. Cystic fibrosis. The Lancet 2016 Nov;388(10059):2519-31
3. Bossi A, Casazza G, Padoan R, Milani S; Assemblea Dei Direttori Dei Centri. What is the incidence of cystic fibrosis in Italy? Data from the National Registry (1988–2001). Human Biology 2004 Jun;76(3):455-67.
4. Sherman V.D., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu., Shabalova L.A., Nikonova V.S., Zhekaite E.K., Kutsev S.I. Influence of neonatal screening on the course of cystic fibrosis on the example of patient groups in the Moscow region. Medical Advice 2017; 18: 124-8.
5. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2017 year. Ed. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., Krasovsky S.A., Starinova M.A., Kapranova N.I. M .: Medpraktika-M; 2019.68 s

6. Gembitskaya, T. A. Cystic fibrosis today: achievements and problems, prospects for etiopathogenetic therapy / T. A. Gembitskaya, A. A. Chermensky, E. P. Boytsova // Ros. the magazine "Doctor". - 2012. - No. 2. - P. 5.
7. Petrova N.V. Molecular genetic and clinical genotypic characteristics of cystic fibrosis in Russian populations: Author's abstract. dis. ... doct. biol. sciences. M., 2009.42 p.
8. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2011. Pulmonology. Supplement 2014.43 p. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_ end_2011.pdf
9. Ivkina S.S., Krivitskaya L.V., Latokho T.A., Khmylko L.A., Zimelikhina I.F. Cystic fibrosis in children // Problems of health and ecology. 2015. No. 4 (46).
10. Ilyenkova NA, VV Chikunov, Cystic fibrosis in children // Bulletin of KB №51. 2009. No. 6.
11. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Simonova O.I., Kashirskaya N.Yu., Roslavtseva E.A., Gorinova Yu.V., Krasovsky S.A., Selimzyanova L.R. Modern ideas about the diagnosis and treatment of children with cystic fibrosis. Pediatric Pharmacology. 2015; 12 (5): 589-604. doi: 10.15690 / pf.v12i5.1462
12. Smyth R, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume PA. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibrosis. 2014;13:S23–S42
13. Krasovsky S.A,, Samoilenko V.A., Amelina E.L. Cystic fibrosis: diagnosis, clinic, basic principles of therapy // Practical pulmonology. 2013. No. 1
14. Mogayzel P.J. Jr., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187 (7): 680–689

15. Krasovsky S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. Cystic fibrosis in adults: increasing patient survival in Moscow and the Moscow region. Therapeutic archive. 2012; 3: 54-58.
16. Voronkova A.Yu. Clinical efficacy and safety of dornase alfa in the treatment of chronic bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis: Diss. ... Cand. honey. sciences. Moscow; 2004
17. Hodson M.E., Duncan M.G. Cystic fibrosis. London: Arnold, a member of the Hodder Headline Group; 2000
18. Zubkov M.N., Samoilenko V.A., Gugutsidze E.N. et al. Microbiological aspects of etiology and antimicrobial therapy of bronchopulmonary infection in cystic fibrosis in adults. Pulmonology 2001; 3: 38–41.
19. Kapranov N.I. Pharmacotherapy for bronchopulmonary lesions in children with cystic fibrosis. In the book. A guide to pharmacotherapy in pediatrics and pediatric surgery. M .: Medpraktika; 2002; vol. 1: 187-201. 14.
20. Amelina E.L., Asherova I.K., Volkov I.K. and others. Draft national consensus "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy." Section "Antimicrobial therapy". Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky. 2014; 93 (4): 107-112.
21. Siano M., De Gregorio F., Boggia B. et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. Dig. Liver Dis. 2010; 42: 428–431