

ГЛАВА 2. МУКОВИСЦИДОЗ

Е.И. Кондратьева, Е.Л. Амелина, С.А. Красовский,
Т.Е. Гембицкая, М.В. Самсонова, А.Г. Черменский

CHAPTER 2. CYSTIC FIBROSIS

Elena I. Kondratyeva, Elena L. Amelina, Stanislav A. Krasovskiy,
Tatyana E. Gembitskaya, Maria V. Samsonova, Aleksey G. Chermenskiy

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз поджелудочной железы, — моногенное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез. Клинически оно проявляется прогрессирующей инфекцией и обструкцией дыхательных путей, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике, холестатическими осложнениями, а также снижением репродуктивной функции у мужчин в связи с недоразвитием или отсутствием семявыносящих протоков.

Болезнь впервые была описана в 1938 г. *Дороти Андерсен*, патологоанатомом Нью-Йоркской детской больницы. Она опубликовала первое подробное описание кистозной дегенерации поджелудочной железы в сочетании с легочной патологией у детей, выделив его в самостоятельную нозологическую единицу под названием «кистозный фиброз» (англ. *cysticfibrosis*) [1]. Наименование «муковисцидоз» предложил *С. Фарбер* в 1944 г. (от лат. *mucus* — слизь, *viscus* — вязкий), указывая на роль повышения вязкости экскрета [2]. Уже тогда была очевидна ведущая роль хронической легочной инфекции в патогенезе МВ. С началом эры антибиотиков (середина 1940-х гг.) связаны первые успехи в лечении МВ, когда *P. di Sant'Agnese* применил пенициллин. Тогда наиболее распространенным бактериальным патогеном был пенициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* [3]. В те же годы *D.H. Andersen* и *R.G. Hodges* высказали предположение об аутосомно-рецессивном типе наследования МВ [4]. Важным открытием 1950-х гг. было обнаружение повышенного содержания хлоридов в поте больных МВ во время жары в Нью-Йорке летом 1953 г. (тепловой коллапс у грудничков) [5]. Потовый тест, разработанный *L.E. Gibson* и *R.E. Cooke*, на долгие годы стал «золотым стандартом» прижизненной диагностики МВ [6], необходимость выявления обеих мутаций гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости стала очевидной лишь в связи с появлением индивидуализированной патогенетической терапии. До 1960-х гг. считалось, что МВ приводит к смерти больного в 1-й декаде

жизни; однако в начале 1960-х гг. появились первые сообщения о больных, достигших подросткового и взрослого возраста. Тогда же были введены в практику программы активного непрерывного лечения МВ [7–10], которые продолжают совершенствоваться и в наши дни [11–14]. В дальнейшем были созданы специализированные центры для лечения больных МВ, что привело к значительному повышению выживаемости и росту числа взрослых больных [15, 16]. В настоящее время медиана выживаемости больных МВ в США, Канаде и странах Западной Европы приблизилась к 40 годам. В России такой уровень выживаемости наблюдается только в Москве и Московской области [17], что связано с недостаточным развитием общенациональной сети специализированных центров МВ и отсутствием во многих регионах центров МВ взрослых.

МВ — не только наиболее частое моногенное заболевание, но и яркий пример достижений современной молекулярной биологии в изучении наследственных заболеваний [18]. В 1989 г. совместными усилиями канадских и американских ученых под руководством *L.-C. Tsui* был открыт ген муковисцидоза. Ген кодирует белок, который получил название «муковисцидозный трансмембранный регуляторный» (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* — CFTR) [19, 20]. Проблема доставки гена CFTR в эпителиальные клетки в целях получения терапевтически значимой дозы белкового продукта продолжает оставаться актуальным проектом генной терапии. В настоящее время разработаны модуляторы CFTR, которые исправляют структуру данного белка (корректоры) и повышают его функциональную активность, когда он встраивается в мембрану в качестве хлорного канала (потенциаторы).

Эпидемиология и выживаемость

МВ — самое частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В среднем каждый 25-й представитель европейской расы является носителем гена МВ. Частота рождения больного ребенка в разных популяциях и этнических группах существенно варьируется, составляя

в среднем 1 : 2 000–4 500 новорожденных у представителей белой расы. По данным неонатального скрининга, частота МВ в России – 1 : 8 000–12 000 новорожденных [21]. В отечественный регистр 2021 г. были включены данные 3 969 больных (средний возраст – $14,0 \pm 9,8$ года; доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет – 27,4%; диагноз установлен по неонатальному скринингу у 53,5%) [22, 23]. База данных европейского регистра включает данные $> 54 000$ человек с МВ из 40 стран-участниц, а также продольные данные за период 2008–2021 гг. (www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf).

На сегодняшний день прогресс в диагностике и лечении МВ привел к значительным изменениям продолжительности жизни при данной патологии. В 1938 г. 70% больных погибали в течение 1-го года жизни. Сейчас во многих странах доля пациентов старше 18 лет превышает 50%: в Канаде – 57%, в США – 51%, Австралии – 50%, в Великобритании доля пациентов старше 16 лет – 57,6%, в общеевропейском регистре – 54% [24–29]. Средний возраст смерти пациентов в Европе в 2021 г., по данным регистра, составил 33 года.

Этиология

МВ развивается в результате мутации гена, расположенного на длинном плече 7-й хромосомы, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген *CFTR* состоит из 250 000 пар оснований, его смысловая часть, кодирующая матричную РНК, представлена 27 экзонами [18, 30]. Мутация гена *CFTR* приводит к нарушению функции белка CFTR, который локализуется главным образом в эпителиальных клетках дыхательных путей, в слюнных, потовых железах, поджелудочной железе, кишечнике [21, 32]. Он располагается на поверхности апикальной мембраны, а также в мембранах эндоплазматического ретикулума и в составе пиноцитозных пузырьков. CFTR

относится к семье АТФ-связывающих протеинов (АТФ – аденозинтрифосфат), является трансмембранным белком и функционирует как цАМФ-зависимый хлорный канал (цАМФ – циклический аденозинмонофосфат) [33].

В настоящее время описано более 2 000 мутаций, или генетических вариантов нуклеотидной последовательности (ГВНП), гена *CFTR*. По состоянию на 07.04.23 на веб-сайте международного проекта CFTR2 (cfr2.org) представлено 719 патогенных ГВНП *CFTR*. Они препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния ГВНП на функцию белка CFTR, некоторые авторы подразделяют их на 7 основных классов (рис. 1). В результате каждый из этих механизмов приводит к нарушению экскреции ионов хлора [31].

Патогенные ГВНП *CFTR* I, II и III классов приводят к полному или почти полному прекращению функции хлорного канала и относятся к «тяжелым», тогда как при вариантах IV, V, VI классов сохраняется остаточная функция хлорного канала, что позволяет их называть их «мягкими». «Тяжесть» варианта определяет степень нарушения внешне-секреторной функции поджелудочной железы. «Мягкие» варианты гена *CFTR* доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа. На рис. 1 приведена упрощенная схема, так как один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения работы белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определен класс.

Мутация 10-го экзона – делеция 3 нуклеотидов (СТТ), ведущая к потере аминокислоты фенилаланина в 508-м положении *CFTR*, – является доминирующей для большинства популяций белой расы. Она получила название «F508-делеция» (F508del)

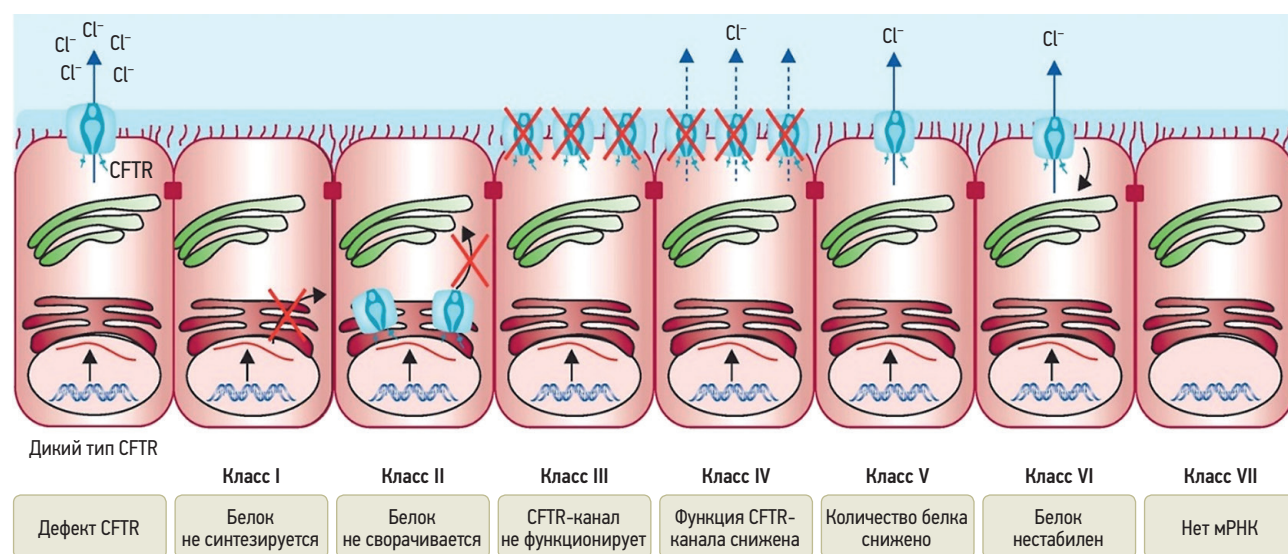


Рис. 1. Распределение патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* (мутаций) по классам (по De Voeck K., 2020 [256], Lopes-Pacheco M., 2016 [257])

и была выявлена у 66% из 20 000 хромосом пациентов всего мира [18, 34]. Следует отметить, что распространение данной мутации в Европе происходит не случайно, а соответствует определенному градиенту: с севера на юг и с запада на восток [35]. Так, максимальная частота мутации (80–85%) была зарегистрирована в Дании и Великобритании, на юге Европы она снижалась до 50% (в Испании – 49%, в Италии – 42%). Минимальная частота отмечена у жителей Ближнего Востока (евреи-ашкенази) – 30%. Частота F508del в России составляет 53% [35–38]. Общеввропейский регистр выявил 15 наиболее частых мутаций, имеющих большое диагностическое значение для этих стран Европы: F508del; G542X; N1303K; G551D; W1282X; R117H, 2789+5G>A; 1717-1G>A; 3849+10kbC>T; R553X; 621+1G->T; R1162X; 2183AA->G; CFTRdele2,3; D1152H [29]. В РФ, по данным Национального регистра больных муковисцидозом, наиболее часто встречаются следующие мутации: F508del; CFTRdele2,3; 92K; 3849+10kbC>T; 2184insA; W1282X; 2143delT; N1303K; G452X; 1677delTA; L138ins; R334W; 394delTT; 3821delT; 2789+5G>A; S466X-R1070Q; S1196X; 3272-16T>A; W1282R; 3944delGT; всего на их долю приходится ~ 76% суммарной аллельной частоты [23]. Почти все они (кроме F508del; W1282X; N1303K; G542X; R334W; 2789+5G>A) встречаются в России намного чаще, чем в Западной Европе и Америке, а частота некоторых настолько высока в определенных этносах, что послужило их обозначению как славянской мутации для CFTRdele2,3; чувашской – для E92K; кавказской – для 1677delTA. Большое число описанных мутаций гена *MBTP* обуславливает разнообразие клинических проявлений МВ. Среди пациентов старше 18 лет наиболее часто встречается форма с преимущественным поражением бронхолегочной системы, которая в 95% наблюдений определяет течение и прогноз заболевания.

Патогенез

Существует доказанная зависимость между мутациями в гене *CFTR* и внешнесекреторной функцией поджелудочной железы [39]. Однако связь между другими проявлениями МВ и *CFTR*-генотипом неоднозначна. В частности, течение бронхолегочного процесса, определяющее качество и продолжительность жизни больных МВ в 95% случаев, напрямую не зависит от *CFTR*-генотипа. За патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отвечают также гены-модификаторы: модулирующий локус хромосомы 19q13 (*CFMI*; мекониевый илеус), Ca²⁺-активированный канал проводимости калия (*KCNN4*), *MBL*, *AT-α1* [38]. Ряд авторов полагают, что риск развития поражения печени у больных МВ может зависеть от наличия аллеля DQw6 генов главного комплекса гистосовместимости (HLA II), *MBL2*, мутаций Z и S гена ингибитора протеаз (*A1AT*), аллельного варианта *TGFβ* и др. [41, 42]. Кроме того, в международном исследовании

было установлено, что носительство Z аллеля в гене *SERPINA1* является предрасполагающим фактором к развитию у больных МВ тяжелого поражения печени с портальной гипертензией [43].

Легочная патология

CFTR является мембранным каналом для активного транспорта ионов хлора, а также регулятором абсорбции ионов натрия. Нарушение функции хлорного (CFTR) канала в эпителиальных клетках бронхиального дерева блокирует транспорт ионов хлора и увеличивает абсорбцию ионов натрия, следствием чего является снижение или полное прекращение секреции жидкости через апикальную мембрану эпителиальных клеток [44, 45]. Вырабатываемый в бронхах секрет обезвоживается и становится более густым и вязким, тогда как уровень очистки (клиренса) на поверхности респираторного эпителия резко снижается. Биохимические нарушения, связанные с основным дефектом при МВ, провоцируют развитие бактериальной колонизации. Присоединению и в последующем колонизации микроорганизмов способствуют изменения характера секрета, повышенная осмолярность в легких при МВ, а также измененный состав гликоконъюгатов эпителиальных клеток. В то же время изменение осмолярности среды в просвете бронхов приводит к снижению активности защитных противомикробных систем на клеточном и молекулярном уровнях.

Инфекционный процесс при МВ не связан с первичным повреждением клеточной и гуморальной иммунных систем. Он имеет ряд особенностей, в т. ч. эндобронхиальное распространение и характерную бактериальную флору: наиболее частые возбудители – *S. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* (в последние годы – и другие виды неферментирующих грамотрицательных бактерий).

Постоянная персистенция микроорганизмов в легких не является следствием функциональной неполноценности фагоцитов, в т. ч. макрофагов и нейтрофилов. Скорее, это является отражением способности микроорганизмов персистировать в иммунокомпетентных клетках (характерно для *P. aeruginosa*) или связано с повторным инфицированием (свойственно *S. aureus*).

Бактериальное инфицирование и выброс бактериальных липополисахаридов грамотрицательными микроорганизмами стимулируют выработку эндогенных антимикробных субстанций белковой природы, относящихся к классу β-дефензинов, а также повышенную экспрессию воспалительных маркеров, в том числе гена *MUC2*, посредством активации фактора транскрипции NF-κB, что ведет к повышению выработки интерлейкина (IL)-8 эпителиальными клетками и макрофагами, являющегося хемоаттрактантом для нейтрофилов [46, 47]. Лизосомальные ферменты нейтрофилов могут высвобождаться из клеток путем 3 различных механизмов: во время фагоцитоза из еще не замкнутой фаголизосомы,

в результате незавершенного фагоцитоза или клеточной гибели.

Нейтрофильная эластаза играет важную роль в патофизиологии хронического воспаления при МВ, поскольку помимо инактивации ингибитора α_1 -протеиназы разрушает эластин легочной ткани. Кроме того, нейтрофильная эластаза, так же как и катепсин G, способна стимулировать секрецию желез и разрушать высвобождающиеся протеогликаны [48]. Показано, что нейтрофильная эластаза снижает частоту биения ресничек, усугубляя нарушение мукоцилиарного клиренса при МВ. Помимо этого, разрушение фибронектина, связанное с действием нейтрофильной эластазы, способствует адгезии *P. aeruginosa* и нарушает бактериальный клиренс. Разрушение фибронектина может также приводить к повышению концентрации лейкотриена В4. Помимо перечисленных свойств нейтрофильная эластаза играет важную роль в осуществлении опсонофагоцитоза, а именно этот фермент способен нарушать опсонофагоцитоз на уровне опсонизированных иммуноглобулинов, комплемента и рецепторов к комплементу на нейтрофилах и является медиатором повреждения лимфоцитарных рецепторов, что в дальнейшем приводит к ингибции иммунного ответа против персистирующих бактерий при МВ [49]. Помимо нейтрофильной эластазы другие протеиназы могут играть роль в деструкции легочной ткани при МВ, среди них алкалоидная протеиназа и эластаза *P. aeruginosa*, интерстициальная коллагеназа, макрофагальные и нейтрофильные металлопротеиназы.

При нарушении баланса между протеазами и их ингибиторами повышение первых может приводить к повреждению эпителиальных клеток путем разрушения фибронектина или ресничек, что способствует адгезии *P. aeruginosa*. Персистенция *P. aeruginosa* у больных МВ приводит к выработке большого числа специфических антител, в результате связывания которых с антигеном образуются иммунные комплексы. Их можно выявить в мокроте, бронхиальном секрете, сыворотке больных МВ. Иммунные комплексы играют важную роль в иммунопатологии МВ, а их титры коррелируют с тяжестью течения заболевания [50]. Гуморальные антимикробные факторы, вырабатываемые секреторными клетками эпителия или подслизистого слоя и включающие β -дефензины, лактоферрин, лизоцим, являются неспецифическими противовоспалительными агентами; показано, что их продукция при МВ не изменена. Однако их активность существенно снижается из-за изменения осмолярности в просвете бронхиального дерева, специфического для МВ [51]. Нарушение осмолярности также приводит к уменьшению активности нейтрофильных бактерицидных систем, в т.ч. выработки активных форм кислорода [52].

Иммунологические нарушения возрастают при длительной колонизации *P. aeruginosa*, способной формировать на поверхности клеток дыхательных

путей микроколонии, которые образуют вокруг себя биопленку (мукоид), охраняющую их от действия защитных факторов макроорганизма и противоси-негнойных препаратов. В процессе размножения микроколонии продуцируют вирулентные факторы, которые повреждают клетки макроорганизма, стимулируют выработку медиаторов воспаления, повышают проницаемость капилляров, вызывают лейкоцитарную инфильтрацию [53].

Хронический характер бактериальной инфекции ведет к функциональному нарушению местного воспалительного ответа, вызванного в большей степени самими медиаторами воспаления, нежели продуктами жизнедеятельности бактерий. Это, в свою очередь, приводит к хронизации бактериальной инфекции и усугублению бронхиальной обструкции — замыкается «порочный круг».

Поражение поджелудочной железы

Различают следующие фенотипы поражения поджелудочной железы: хроническая панкреатическая недостаточность (хронический панкреатит), острый панкреатит, рецидивирующий панкреатит, муковисцидозассоциированный сахарный диабет (СД).

Панкреатическую недостаточность, по данным различных авторов, имеют 85–90% больных МВ. Поражение поджелудочной железы выявляется уже в антенатальном периоде. При МВ из-за нарушенного анионного транспорта (основными анионами являются HCO_3^- и Cl^-) в белковый субстрат не поступает необходимого количества жидкости, он остается более вязким. Скорость его продвижения замедляется, в связи с чем белки преципитируются на стенках мелких выводных протоков, вызывая их обструкцию и полную закупорку. В результате панкреатические ферменты, которые продолжают вырабатываться в ацинусах в обычном количестве, не достигают двенадцатиперстной кишки. Накопление активных ферментов приводит к аутолизису ткани поджелудочной железы. На более отдаленных стадиях этого процесса, часто уже на 1-м мес. жизни, тело поджелудочной железы представляет собой скопление кист и фиброзной ткани, отсюда и другое название заболевания — «кистозный фиброз». Неминуемым следствием разрушения поджелудочной железы становится нарушение переваривания и всасывания в ЖКТ прежде всего жиров и белков. Помимо этого, при МВ происходит нарушение выработки бикарбонатов. При некоторых мутациях гена МВ (IV и V классов) функция поджелудочной железы остается сравнительно сохранной в течение многих лет и снижается медленно. Пациенты с «мягкими» патогенными вариантами составляют группу риска по развитию панкреатита, острого рецидивирующего или хронического. Панкреатит наблюдается у ~ 20% пациентов с нормальной функцией поджелудочной железы.

Инсулинозависимый СД развивается в старшем возрасте у ~ 1/5 больных [54, 55].

Поражение печени

Поражение печени при МВ относится к генетически детерминированным холангиопатиям [56, 57]. Белок CFTR локализуется в апикальной части эпителиальных клеток, выстилающих внутри- и внепеченочные желчные протоки, и желчный пузырь, и функционирует как канал ионов хлора [58, 59]. В связи с недостаточностью этого канала печеночные секреты обезвоживаются, становятся вязкими и плохо растворимыми [60]. Развивается гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаза, который приводит к задержке гепатотоксичных желчных кислот, продукции медиаторов воспаления, цитокинов и свободных радикалов, усилению перекисного окисления липидов и повреждению клеточных мембран, избыточному поступлению желчи в кровь и ткани наряду с уменьшением ее количества или отсутствием в кишечнике [61].

Показано, что фенотипические особенности поражения печени при МВ зависят не только и не столько от типа мутации *CFTR*, но от действия генов-модификаторов, находящихся вне локуса *CFTR*, а также от факторов окружающей среды, включая ятрогенные. Было установлено, что наличие аллеля *A VNTR* в гене *eNOS4* у российских больных МВ достоверно снижало частоту развития цирроза печени [62]. В международном исследовании, включавшем большое количество пациентов с МВ, изучалось модифицирующее влияние кандидатных генов (*SERPINA1*, *ACE*, *TGFB1*, *MBL2* и *GSTP1*) на тяжесть поражения гепатобилиарной системы у больных МВ [63]. Взаимосвязь развития тяжелого поражения печени с портальной гипертензией выявлена только у пациентов, имеющих *Z*-аллель гена *SERPINA1* (отвечающего за синтез α_1 -антитрипсин) [64, 65]. Важно отметить, что при МВ функция гепатоцита длительно не страдает, клинические признаки печеночной недостаточности у таких больных развиваются редко. Согласно последним данным, стеатоз, который встречается в той или иной степени практически у всех пациентов с МВ, не является пря-

мым следствием первичного генетического дефекта (табл. 1) [66, 67]. Массивный стеатоз стал возникать реже в связи с его ранней диагностикой и адекватной диетической и лекарственной коррекцией. Жировое перерождение гепатоцитов может быть обусловлено нарушениями питания, включая дефицит эссенциальных жирных кислот, и фосфолипидного обмена [61, 65, 68]. Уровень общих липидов сыворотки у пациентов с МВ, получающих адекватную ферментную терапию, остается в пределах нормы. Стеатоз при МВ относится к доброкачественным состояниям, не имеющим доказанной связи с развитием цирроза печени [56, 65]. Признаки поражения гепатобилиарной системы суммированы в табл. 1.

Есть данные о нарушении при МВ нейроэндокринной регуляции ЖКТ, которое может влиять на выделение компонентов желчи, внутрипеченочную циркуляцию желчных кислот, увеличение проницаемости стенки тонкой кишки [61].

Патологическая анатомия муковисцидоза

Пренатальные изменения

Многие авторы показали, что легкие плода при подтвержденном генетически диагнозе МВ не имеют каких-либо изменений. Однако в одном исследовании было обнаружено повышенное содержание слизи в трахеобронхиальных железах у плода во 2-м триместре [70].

Постнатальные изменения

Гистологически нарушения в бронхолегочной системе больных МВ можно обнаружить уже в первые дни жизни в виде гипертрофии подслизистых желез, обструкции их протоков и гиперплазии бокаловидных клеток трахеи и крупных хрящевых бронхов. Такие изменения описаны у умерших от мекониального илеуса в раннем неонатальном периоде при отсутствии каких-либо клинических проявлений инфекционного процесса в бронхолегочной системе [71]. Один из ранних признаков, который удается

Таблица 1. Признаки поражения гепатобилиарной системы при муковисцидозе (по Debray D. et al., 2011 [65])

Тип поражения	Клинические признаки	Частота
Специфические изменения, связанные с основным CFTR-дефектом	Фокальный билиарный цирроз	20–30
	Мультинодулярный билиарный цирроз	10
	Портальная гипертензия	2–5
	Неонатальный холестаза	< 10
	Склерозирующий холангит	Часто бессимптомный
	Микроскопический желчный пузырь	30
	Холелитиаз	15
Поражения ятрогенного происхождения	Печеночный стеатоз	25–60
	Медикаментозная гепатотоксичность	Не определена
Нарушения, вызванные внепеченочными заболеваниями	Печеночный блок	Редко
	Общий стеноз желчных протоков	Редко

выявить у детей первых месяцев жизни, — появление слизистых пробок в бронхах и бронхиолах. Их наличие составляет основу для присоединения бактериальной инфекции с появлением в очаге воспаления нейтрофилов. Густая слизь, приобретающая с присоединением нейтрофилов гнойный характер, вызывает обструкцию бронхов и бронхиол, приводя впоследствии к возможному коллапсу нижележащей респираторной ткани легких. Также коллапс может развиваться из-за увеличенных лимфатических узлов, сдавливающих бронхи [72].

Бронхит и бронхиолит в сочетании с обструкцией гнойными пробками приводят к необратимому расширению просвета и образованию бронхо- и бронхиолоэктазов (БЭ). У детей 1-го мес. жизни БЭ не обнаруживаются, у детей в возрасте 1–6 мес. их регистрируют в 58% наблюдений, старше 6 мес. — в 100% [72]. БЭ при МВ развиваются в верхних и нижних долях легкого с одинаковой частотой. Воспалительный процесс захватывает не только бронхи, но и легочную ткань, о чем свидетельствуют фокусы пневмонии, которые можно обнаружить у большинства умерших в 1-й год жизни [73]. С возрастом описанные изменения прогрессируют. При макроскопическом исследовании легких умерших пациентов обнаруживают увеличение прикорневых лимфатических узлов и лимфатических узлов бифуркации трахеи. На разрезе определяется заполнение бронхов всех калибров вязким гнойным секретом, который иногда присутствует и в просвете трахеи, доходя до уровня голосовой щели (рис. 2).

Типичными изменениями при МВ являются бронхо- и бронхиолоэктазы, определяемые макроскопически в виде сближенных бронхов, и мешотчатые БЭ, располагающиеся, как правило, подплеврально и представляющие собой полости. Перибронхиально выявляются серовато-красные, иногда светло-серые с серым венчиком очаги пневмонии. При пневмонии, вызванной *Burkholderia cepacia*, выявляют белесоватые, местами сливающиеся очаги (рис. 3, 4).

Изменения в виде интерстициального фиброза также описаны у пациентов с МВ. Так, *J.F. Tomashefski et al.* обнаружили макроскопически интерстициальный фиброз у 21% пациентов. При этом наиболее выраженные фиброзные изменения наблюдали в нижних долях, заднебазальных сегментах и передних сегментах верхних долей [74]. У всех пациентов с выявленными фиброзными изменениями отмечалась синегнойная инфекция.

Микроскопически определяются десквамативный бронхит, гиперплазия бокаловидных клеток с появлением их в бронхиолах, где в норме они составляют 1% всех клеток эпителия, папиллярная пролиферация и плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия. В подслизистом слое бронхов обнаруживают гипертрофированные и кистозно-расширенные, переполненные секретом железы (рис. 5)

с преобладанием слизистых клеток над серозными [74]. Просветы бронхов и бронхиол, а также БЭ, как правило, заполнены секретом с большим количеством нейтрофилов, десквамированных клеток бронхиального эпителия и клеточного детрита (рис. 6), в подслизистом слое хрящевых бронхов отмечены инфильтрации нейтрофилами и лимфоцитами. Вос-

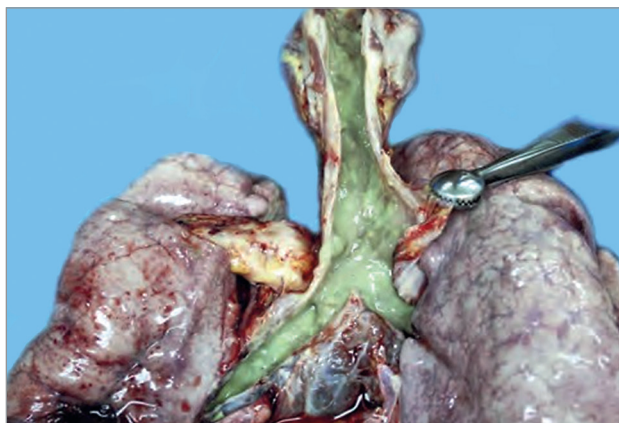


Рис. 2. Гнойный секрет в просвете трахеи и главных бронхов. Макропрепарат

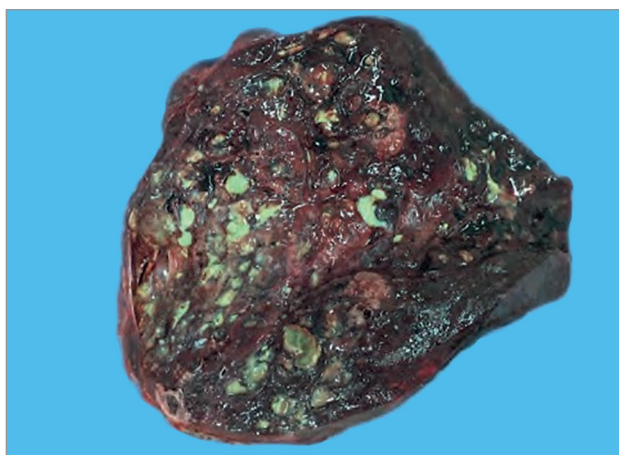


Рис. 3. Очаговая пневмония, варикозные бронхоэктазы, заполненные гнойным секретом. Макропрепарат

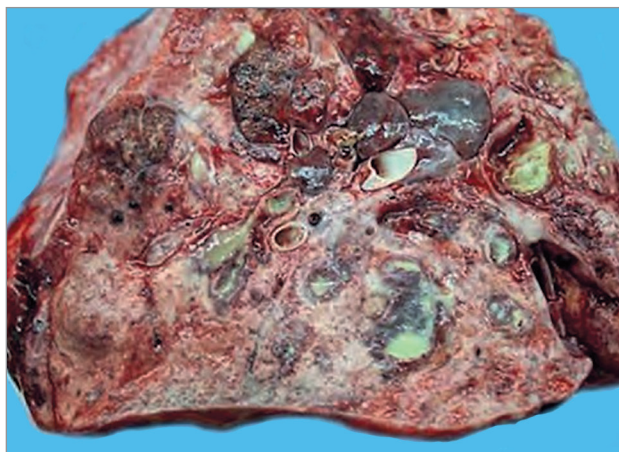


Рис. 4. Пневмония, вызванная *Burkholderia cepacia complex*

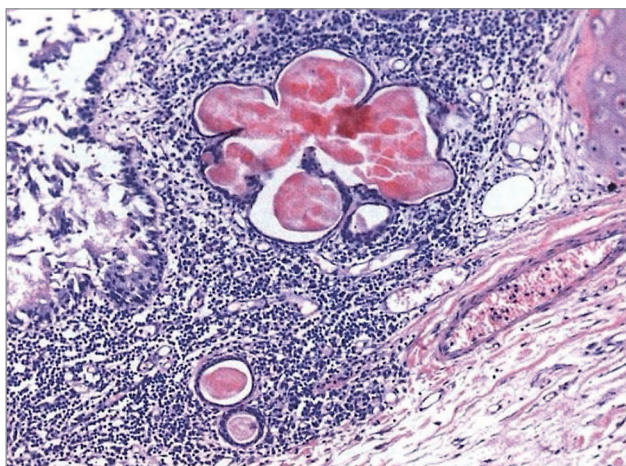


Рис. 5. Стенка бронха с кистозно-расширенными бронхиальными железами собственной пластинки слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

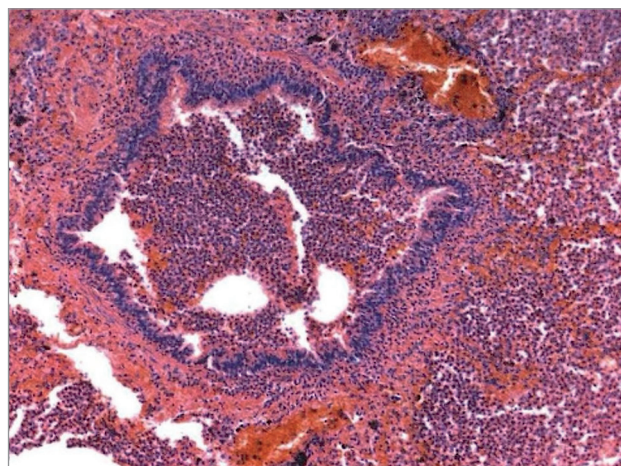


Рис. 6. Воспалительная инфильтрация стенки бронхиолы, в просвете – секрет с большим числом нейтрофилов, клеточным детритом. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

паление в стенке бронхов может приводить к фиброзным изменениям с развитием облитерирующего бронхиолита, в результате которого происходит коллапс или, напротив, расширение альвеолярных ходов и мешочков («гиперинфляция») – в зависимости от возможностей коллатеральной вентиляции. Частота развития ОБ выше у подростков и взрослых больных МВ.

Среди паренхиматозных изменений наиболее часто встречаются фокусы пневмонии, очаги фиброза и ателектазы. Пневмонию описывают у пациентов всех возрастов, к 24 годам при аутопсийном исследовании пневмонию обнаруживают в 82% наблюдений [75]. При микроскопическом исследовании в альвеолах определяется большое число нейтрофилов. Организующаяся пневмония с тельцами Массона в виде грануляционной ткани в альвеолах, а также наличие интерстициальной инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками, очаговый фиброз, по-видимому, являются следствием вирусной инфекции. У некоторых пациентов организующаяся пневмония сочетается с облитерирующим бронхиолитом – характерно развитие псевдомембранозного некротического, фолликулярного или полипозного бронхиолита. У части пациентов описаны изменения по типу альвеолита (рис. 7), которые, однако, чаще очаговые. Причина развития альвеолита у больных МВ до конца не изучена. Можно предположить, что он формируется в результате воздействия вирусной инфекции или связан с длительной антибиотикотерапией.

Роль грибковой инфекции и в первую очередь *Aspergillus fumigatus* в развитии воспаления при МВ является дискуссионной. Инвазивная или диссеминированная грибковая инфекция у этих больных встречается редко: при анализе 156 аутопсий с 1964 по 1982 г. было выявлено только 1 наблюдение диссеминированного распространения грибковой инфекции [76], в другом же ретроспективном исследовании 63 аутопсийных наблюдений МВ грибковое

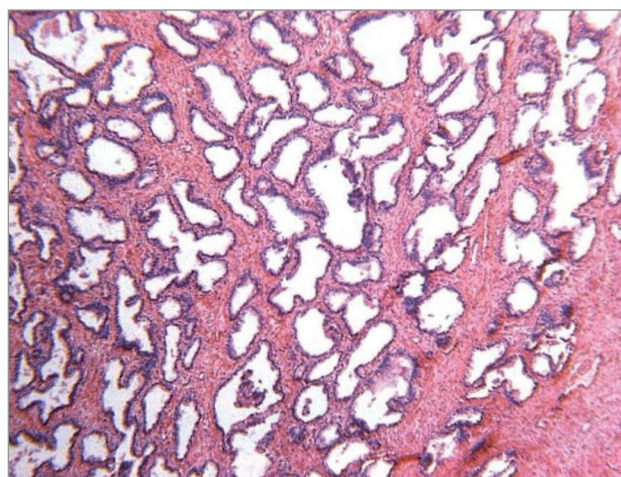


Рис. 7. Альвеолит, выраженное утолщение межальвеолярных перегородок за счет фиброза, пролиферация альвеолоцитов II типа. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

поражение описано в 21% случаев [77]. У пациентов с кандидозной инфекцией описаны фокусы воспаления и образование абсцессов, тогда как для аспергиллезной инфекции характерны очаги кровоизлияний с наличием гифов гриба, иногда с инвазией сосудов, что может приводить к развитию кровотечения. По данным разных авторов, аллергический бронхолегочный аспергиллез отмечен в 0,6–11,0% наблюдений [78, 79]. Микроскопические проявления бронхолегочного аспергиллеза напоминают изменения при бронхиальной астме, могут наблюдаться БЭ, бронхоцентрические гранулемы или эозинофильная пневмония [80].

В результате нарушения в ферментной системе протеаз–антипротеаз, связанных с персистенцией инфекции и постоянным привлечением в очаг воспаления большого числа нейтрофилов, у больных МВ развивается локальная иррегулярная эмфизема, наиболее часто – буллезная. Эмфизематозные изменения редко обнаруживаются у детей до 2 лет, тогда как в подростковом возрасте и у взрослых она

встречается в > 30% наблюдений. Разрывы подплевральных булл могут приводить к развитию спонтанного пневмоторакса. По данным *T.F. Boat et al.*, подплевральные буллы при аутопсийном исследовании взрослых умерших обнаруживают в 60% случаев [81].

Изменения сосудов малого круга кровообращения у больных МВ прогрессируют с развитием гипоксии и связаны с вазоконстрикцией. Развитие гипертрофии мышечного слоя артериол наряду с интимальным фиброзом приводит к необратимой легочной гипертензии, прогрессирование которой связано с появлением гладких мышц в мелких легочных артериолах и венулах и редукцией их числа. Такие изменения чаще встречаются у взрослых пациентов, при этом нередко развивается кровохарканье в результате разрыва расширенных бронхиальных артерий или вен в стенке бронхов либо бронхоэктатически расширенных полостей [82].

Выраженность морфологических изменений при МВ повышается с возрастом пациентов. При этом увеличивается частота встречаемости кровотечений, буллезной эмфиземы с развитием пневмоторакса, что может быть причиной смерти пациентов. У взрослых пациентов с МВ повышается частота развития легочного сердца [83], описано развитие системного амилоидоза [84].

Внелегочные патологоанатомические изменения

Поджелудочная железа

Наиболее выражены изменения в поджелудочной железе, в большей степени – в экзокринной ее части [85]. Обтурация протоков секретом происходит довольно рано. Впоследствии протоки расширяются, эпителий сглаживается, происходит замещение ацинусов соединительной или жировой тканью (рис. 8), иногда встречаются кальцификаты, которые могут быть обнаружены при рентгенологическом исследовании. Воспалительная инфильтрация обычно не выражена. В более поздние сроки

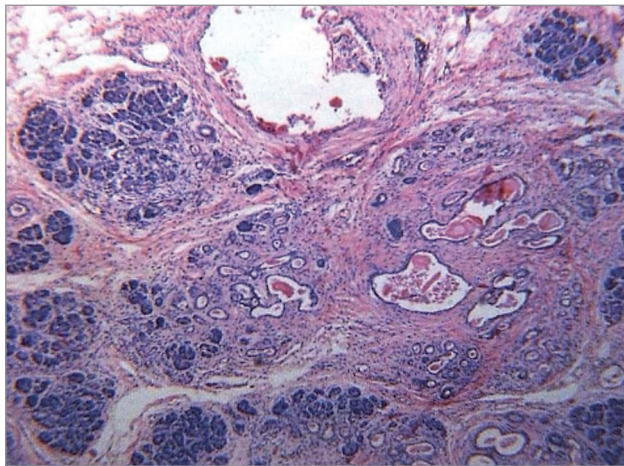


Рис. 8. Кистозный фиброз поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

в процесс вовлекаются островки Лангерганса [86]. Выраженные нарушения в поджелудочной железе обнаруживают при аутопсии у 90% пациентов, страдавших МВ.

Печень

Патологические изменения в печени встречаются реже и характеризуются закупоркой печеночных протоков, которая сопровождается воспалительной инфильтрацией, разрастанием междольковой соединительной ткани с формированием мелкоузлового билиарного цирроза [87]. Приблизительно у 30% пациентов имеется жировой гепатоз. У 25% больных описаны изменения со стороны желчного пузыря в виде его гипоплазии, часто с образованием камней. При электронной микроскопии печени у больных МВ определяются закупорка желчных протоков, увеличение внутриклеточного отложения желчных пигментов в гепатоцитах и эпителиальных клетках желчевыводящих путей, редукция микроворсинок гепатоцитов, появление гигантских многоядерных клеток желчных протоков и их пролиферация. Иногда отмечается выраженный некроз клеток желчных протоков с обширным отложением коллагена вокруг них и последующим развитием фиброза и цирроза. Фиброз начинается вокруг портальных трактов, располагаясь как вдоль пограничных пластинок, так и вдоль печеночных балок и внутри долек [88, 89].

Кишечник

Изменения в тонкой кишке обычно не столь выражены, типична гипертрофия бруннеровых желез с расширением протоков и заполнением просвета слизью. В аппендиксе часто наблюдают бокаловидноклеточную гиперплазию эпителия, скопление секрета внутри крипт и в просвете, аналогичные изменения происходят и в толстой кишке. Ряд исследователей полагают, что установление диагноза МВ возможно на основании исследования биопсии прямой кишки [89].

При МВ часто обнаруживают изменения в органах репродуктивной системы [90]. У большинства мужчин семявыводящие протоки, хвост и тело придатка яичка, а также семенные пузырьки облитерированы за счет разрастания в них фиброзной ткани. У женщин выявляют расширение цервикальных желез, закупорку цервикального канала вязким слизистым секретом.

Серозные железы, как правило, обычного строения. Муцинсодержащие железы, в частности слюнные, гипертрофированы, характерна закупорка протоков секретом.

Классификация

Согласно классификации, принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Международной ассоциацией муковисцидоза, Европейской ассоциацией муковисцидоза, выделяют:

- классический МВ с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания; E84.8);
- классический МВ с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания; E84.0);
- неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на МВ (E84.9);
- заболевания, ассоциированные с геном *CFTR*:
 - изолированная обструктивная азооспермия;
 - хронический панкреатит;
 - диссеминированные БЭ.

В РФ используется классификация МВ [91] на основе рабочей классификации *С.В. Рачинского, Н.И. Капранова* (2000), рекомендаций ВОЗ и Европейской ассоциации муковисцидоза, представленная в табл. 2.

Клинические проявления

Разнообразие клинических проявлений МВ соответствует большому числу мутаций, которые в различной степени воздействуют на количество и функцию белка *CFTR* в эпителиальных клетках. В патологический процесс при МВ вовлекаются все

Таблица 2. Клиническая классификация муковисцидоза, принятая в Российской Федерации

Форма	Характеристика бронхолегочных изменений			Проявления	Осложнения
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень ДН ²		
Классический МВ*. Смешанная или легочно-кишечная форма заболевания (МВ с панкреатической недостаточностью – E84.8). Легочная форма заболевания (МВ с ненарушенной функцией поджелудочной железы – E84.0)	Хронический обструктивный бронхит. Бронхоэктазы (локализованные и диссеминированные) с указанием локализации. Пневмофиброз	Вне обострения. Обострение. Тип обострения: <ul style="list-style-type: none"> • обострение хронического бронхита; • пневмония (с указанием локализации); • смешанный тип 	I	Хронический (гнойный, полипозно-гнойный) риносинусит. Синдром псевдо-Барттера. Азооспермия. Рецидивирующий панкреатит	Абсцессы, ателектазы, пиопневмоторакс, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез, легочная гипертензия, полипоз носа. Мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки. Цирроз печени (с портальной гипертензией и без нее). Желчнокаменная болезнь. Отставание в физическом развитии. Белково-энергетическая недостаточность. Нарушение толерантности к углеводам, МВ-ассоциированный сахарный диабет. Снижение минеральной плотности костной ткани, вторичный остеопороз. Амилоидоз почек. Сиалоаденит. Состояния, обусловленные дефицитом витамина К (геморрагическая болезнь)
			II		
			III		
			Генотип (мутации гена <i>CFTR</i>) согласно базе данных <i>cfr2.org</i> и Консенсусу по клиническим эффектам генетических вариантов (база данных SeqDB: <i>seqdb.med-gen.ru</i>)		
Микробиологический статус (указывается дата первичного высева (выявления) микробного патогена (патогенов) и, если есть, последнего)		Стафилококковая инфекция. Синегнойная инфекция. Инфекция, вызванная <i>Burkholderia cepacia complex</i> . Другие инфекции. Микробные ассоциации			
Другие формы: <ul style="list-style-type: none"> • неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на МВ – E84.9[†]. Заболевания, ассоциированные с геном <i>CFTR</i> ^{##} : <ul style="list-style-type: none"> • изолированная обструктивная азооспермия; • хронический панкреатит; диссеминированные бронхоэктазы 					

Примечание: МВ – муковисцидоз; ДН – дыхательная недостаточность; * – форма из классификации *С.В. Рачинского, Н.И. Капранова* (2000); ** – степень ДН, согласно «Классификации дыхательной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010), степень тяжести заболевания рекомендуется не указывать, исходя из первично-хронического течения, полиорганного поражения и прогрессирующего течения; [†] – положительный неонатальный скрининг или неонатальная гипертрипсиногенемия не являются диагнозом и в классификацию не включены, пациентам с неонатальной гипертрипсиногенемией рекомендуется в 1 год провести повторно потовую пробу, используется новый диагноз – «неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на МВ»; ^{##} – рекомендуется использовать код из соответствующих разделов Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

органы, в эпителиальных клетках которых нарушен транспорт ионов хлора через апикальную мембрану (рис. 9).

Признаки, наличие которых позволяет заподозрить МВ, приведены в табл. 3 [91]. Внутривутробно при проведении ультразвукового исследования определяется гиперэхогенный кишечник, при рождении – мекониевый илеус. В периоде новорожденности отмечаются затяжная неонатальная желтуха, витамин К-зависимые геморрагические состояния. С рождения характерны недостаточная прибавка веса; частый, обильный, с примесью жира и со зловонным запахом стул; повышенный аппетит. В возрасте после 1 года возникают эпизоды выпадения прямой кишки, а также задержки стула с клиническими проявлениями частичной или полной кишечной непроходимости (синдром дистальной интестинальной обструкции – СДИО). С раннего возраста возможны навязчивый коклюшеподобный кашель и часто рецидивирующие респираторные инфекции с явлениями бронхитов, пневмоний; могут отмечаться одышка, кашель с выделением гнойной мокроты, в т. ч. вне периодов обострения, и влажные разнокалиберные хрипы разной степени локализации в зависимости от распространенности процесса.

Преимущественно в раннем возрасте может развиваться синдром потери солей – синдром псевдо-Барттера (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия). Он проявляется в основном на 1-м году жизни

и является жизнеугрожающим состоянием, поэтому рассматривается как тяжелое и опасное осложнение МВ. Синдром псевдо-Барттера может быть первым симптомом МВ; зачастую ошибочно принимается за острую кишечную инфекцию, патологию почек, аденогенитальный синдром.

Респираторная система

Бронхолегочные изменения доминируют в клинической картине МВ, определяя ее прогноз у 95% больных. В течение 1-го года жизни появляются симптомы поражения респираторной системы: сухой кашель, приступы удушья, одышка, иногда рвота. Кашель обычно усиливается ночью или при пробуждении. Как правило, воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное поражение носоглотки, гортани, трахеи (респираторно-синцитиальный вирус, адено- и риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа), ведущее к гибели клеток мерцательного эпителия и присоединению бактериальной флоры. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхоолита, бронхита, пневмонии.

В дальнейшем основными жалобами, связанными с поражением легких у больных МВ, являются кашель с большим количеством трудноотделяемой гнойной мокроты, периодическое кровохарканье, одышка, снижение физической работоспособности. Выраженность этих проявлений зависит от тяжести

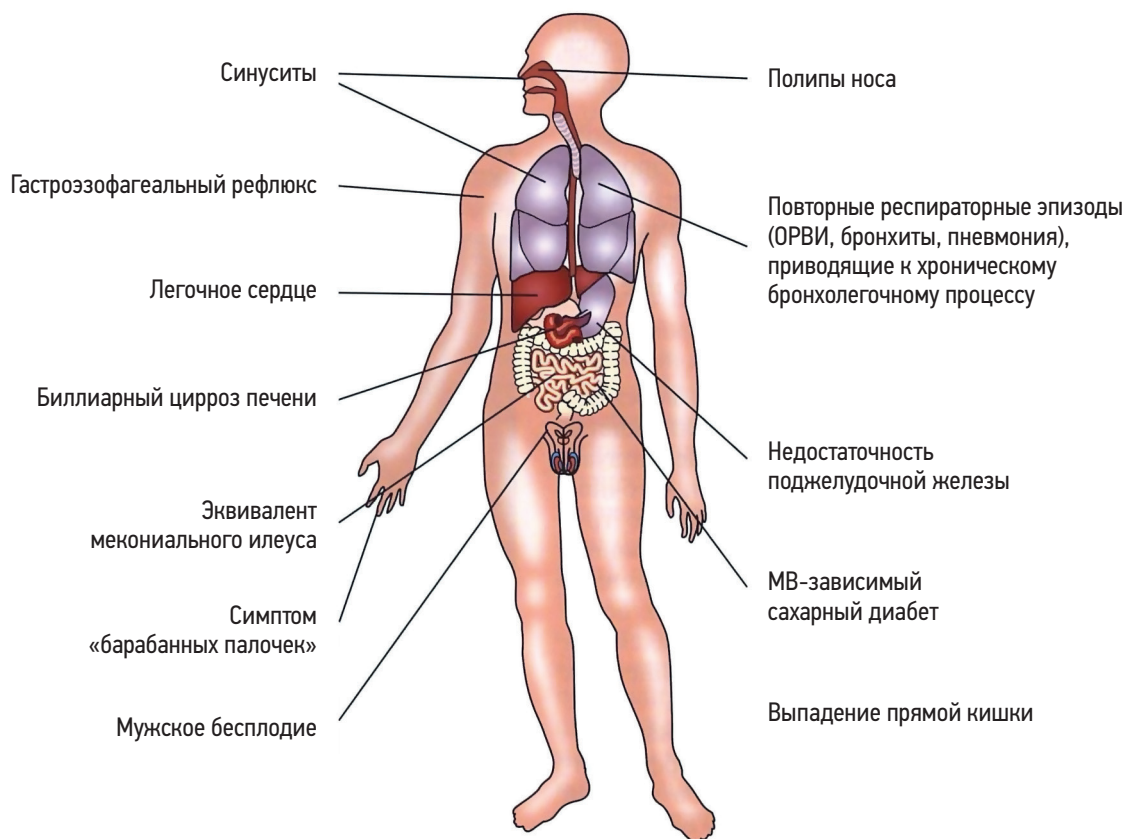


Рис. 9. Клинические проявления муковисцидоза

Примечание: ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции; МВ – муковисцидоз.

Таблица 3. Клинические проявления муковисцидоза в различных возрастных периодах

Возраст	Симптомы и синдромы
Грудной	Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка. Рецидивирующая или хроническая пневмония. Отставание в физическом развитии. Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул. Хроническая диарея. Выпадение прямой кишки. Затяжная неонатальная желтуха. Солёный вкус кожи. Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде. Хроническая гипозлектролитемия. Данные семейного анамнеза о смерти детей на 1-м году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями. Гипопротеинемия / отеки. Мекониевый илеус
Дошкольный	Стойкий кашель с гнойной мокротой или без нее. Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка. Хронический гнойный / полипозно-гнойный синусит. Отставание в весе и росте. Выпадение прямой кишки. Инвагинация. Хроническая диарея. Симптом «барабанных палочек». Кристаллы соли на коже. Гипотоническая дегидратация. Гипозлектролитемия и метаболический алкалоз. Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени
Школьный	Хронические респираторные симптомы неясной этиологии. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в мокроте. Хронический синусит. Назальный полипоз. Бронхоэктазы. Симптом «барабанных палочек». Хроническая диарея. Синдром дистальной интестинальной обструкции. Панкреатит. Выпадение прямой кишки. Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами. Гепатомегалия. Заболевание печени неясной этиологии
Подростки и взрослые	Гнойное заболевание легких неясной этиологии. Симптом «барабанных палочек». Панкреатит. Синдром дистальной интестинальной обструкции. Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами. Признаки цирроза печени и портальной гипертензии. Отставание в росте. Задержка полового развития. Инфертильность с азооспермией у лиц мужского пола. Снижение фертильности у лиц женского пола

существующей легочной патологии или наличия обострения, связанного с вирусной суперинфекцией.

Физикальное обследование позволяет выявить пониженное питание пациента, бочкообразную форму грудной клетки, деформацию позвоночника и изменение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». Возможны одышка и акроцианоз. При перкуссии грудной клетки определяется коробочный звук. Над легкими выслушиваются множественные разнокалиберные хрипы.

Характерной особенностью инфекционно-воспалительного процесса в легких у взрослых больных МВ является его непрерывно-рецидивирующее течение на фоне стойких изменений бронхиальной стенки, сформированных бронхиоло- и бронхоэктазов, распространенного пневмофиброза и гиперинфляции легких.

Рентгенологическая картина

Описанные выше изменения находят отражение в рентгенологической картине легких. С целью определения характера и объема поражения легочной ткани рекомендуется провести рентгенографию грудной клетки (рентгенографию легких, в т. ч. цифровую) пациентам с подозрением на МВ. У большинства больных определяются признаки гипервоздушности легких: повышение прозрачности легочной ткани, уплощение диафрагмы, выбухание грудины вперед, кифоз грудного отдела позвоночника. Обращают на себя внимание выраженная деформация и усиление легочного рисунка, перибронхиальная инфильтрация, проявляющаяся при рентгенографии в виде параллельных линейных или кольцевидных теней, ателектазы, БЭ (рис. 10, 11).

В настоящее время основным методом диагностики изменений в легких при МВ и их детализации является компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Этот метод позволяет выявить БЭ, буллы, мукоидные пробки и ателектазы, уточнить характер инфильтративных изменений (рис. 12).

Наиболее часто у взрослых больных МВ выявляются БЭ и перибронхиальная инфильтрация. Количество БЭ и уровень поражения бронхиального дерева в наибольшей степени коррелируют с клиническими, антропометрическими и функциональными показателями [89]. КТ является и основным методом диагностики аспергиллеза при МВ. В данном случае основными признаками служат двусторонние инфильтраты, исчезающие после применения глюкокортикостероидов (ГКС), перибронхиальная инфильтрация и мукоидные пробки. У пациентов с хроническим аспергиллезом легких (ХАЛ) на КТ выявляют БЭ, окруженные зоной воспаления, нередко аспергилломы.

Респираторная функция

Первые выявляемые функциональные изменения у детей с МВ – повышенное сопротивление дыхательных путей, преимущественно в дистальных



Рис. 10. Типичная рентгенологическая картина муковисцидоза во взрослом возрасте

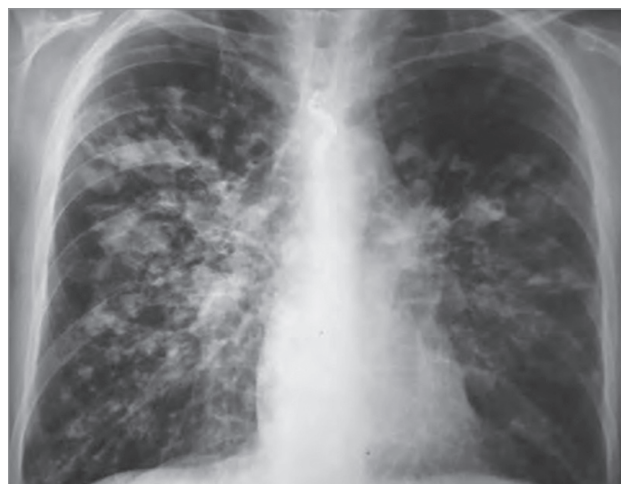


Рис. 11. Рентгенограмма больного 30 лет во время обострения хронической респираторной инфекции: легочный рисунок избыточен, деформирован по тяжисто-ячеистому типу, множественные очагоподобные и сливные инфильтративные тени преимущественно в средних отделах легких, корни расширены

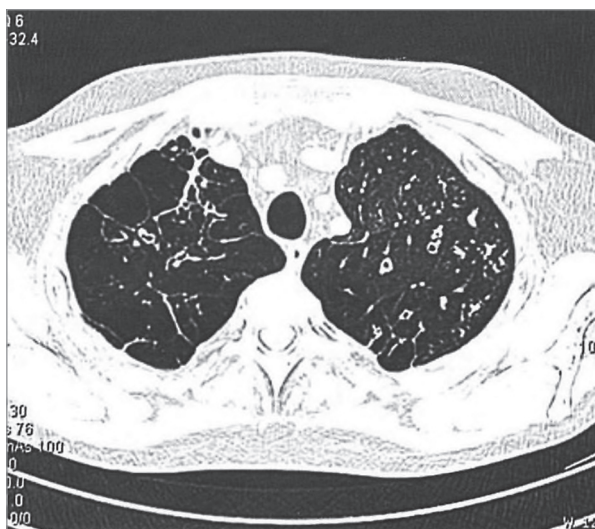
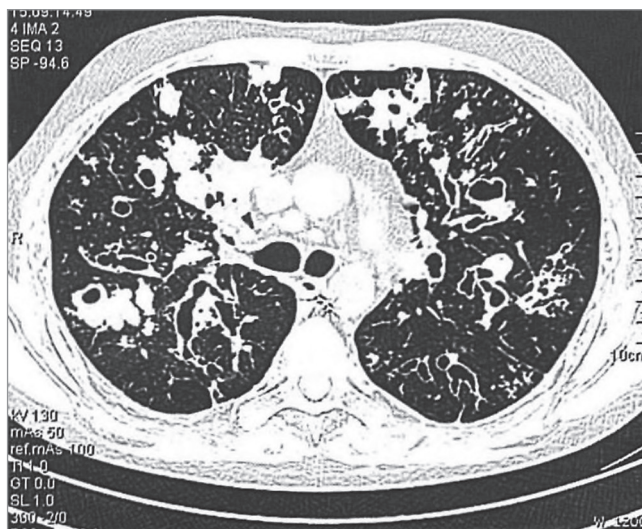


Рис. 12. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки больного 30 лет: субплевральные буллы, множественные бронхоэктазы, выраженная перибронхиальная инфильтрация



отделах бронхов, и признаки «воздушных ловушек» [93]. Когда больные достигают возраста, позволяющего провести спирометрию и бодиплетизмографию (5–6 лет), можно определить обструктивные изменения и гиперинфляцию легких, которые усиливаются при прогрессировании заболевания [94]. Измерение объемов легких методом разведения газов и методом бодиплетизмографии позволяет выявить наличие «воздушных ловушек». При этом объем неventилируемого пространства коррелирует с тяжестью обструкции [92]. Значительное увеличение остаточного объема легких приводит к снижению жизненной емкости легких и ее доли в структуре общей емкости. У больных с тяжелой обструкцией (объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) $< 40\%$ долж.) определяется снижение диффузионной способности легких [95]. Показатели вентиляционной функции коррелируют с возрастом и массо-

ростовыми характеристиками пациентов [94, 95]. Вентиляционные нарушения и следующий за ними вентиляционно-перфузионный дисбаланс приводят к развитию гипоксемии. При проведении эхо- и доплер-кардиографии у взрослых больных МВ значения эхокардиографических параметров в большинстве случаев остаются в пределах нормы. Однако у больных с тяжелой обструкцией ($ОФВ_1 < 30\%$ долж.) могут быть выявлены повышение давления в малом круге кровообращения, нарушение систолической и диастолической функции левого желудочка [96].

Микробиология

Микробиологический анализ мокроты крайне важен для постановки диагноза, для определения прогноза течения болезни и прицельного назначения антибактериальной терапии. «Микробный пейзаж» при МВ достаточно характерен. В раннем

детском возрасте доминируют *S. aureus* и *Haemophilus influenzae*, затем присоединяются *P. aeruginosa* и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии. Дыхательные пути взрослых больных МВ значительно чаще, чем в детской клинической практике, инфицированы *P. aeruginosa* [97, 98] и другими мультирезистентными грамотрицательными возбудителями. Присоединение синегнойной инфекции может иметь различные последствия для больного — от бессимптомного носительства до значительного ухудшения течения заболевания с выраженной активизацией воспалительного процесса и ухудшением функциональных показателей. Хроническое инфицирование мукоидным штаммом синегнойной палочки является характерной чертой течения МВ у подростков и взрослых [99–101]. Частота выявления синегнойной палочки среди старших возрастных групп при МВ составляет, по данным различных авторов, 50–70%. Согласно Национальному регистру больных муковисцидозом Российской Федерации, в 2021 г. доля пациентов, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, составила 25,4% среди детей и 53,2% среди взрослых, в целом по группе — 33,6% [23]. Аналогичные данные регистра США 2021 г. демонстрируют, что 28,4% пациентов имеют хроническую синегнойную инфекцию с таким же выраженным различием в частоте инфицирования среди взрослых и детей. Кроме того, в данном регистре отражена динамика двукратного снижения инфицирования *P. aeruginosa* у американских больных МВ за последние 15 лет: так, в 2006 г. доля таких пациентов составляла 55,1% [102]. Безусловно, эти данные свидетельствуют об эффективности противосинегнойной терапии и внедрения мер по профилактике перекрестного инфицирования. Хронической синегнойной инфекции предшествуют месяцы интермиттирующей или низкой степени колонизации. Повышение уровня специфических антител может отражать антигенную нагрузку из-за пролиферативного роста микроколоний *P. aeruginosa*. Эрадикация синегнойной инфекции возможна только на стадии ранней колонизации; *P. aeruginosa* обладает гипермутабельностью, которая улучшает ее адаптацию к бронхиальному секрету, облегчает хронизацию процесса, способствует ранней трансформации гладкой формы в мукоидную высокорезистентную форму. Все это диктует необходимость прервать процесс на стадии начальной колонизации. Клинические исследования по влиянию агрессивной антибиотикотерапии при инфицировании *P. aeruginosa*, начатые в 1980-х гг., показали, что активная антибактериальная терапия может блокировать или, по крайней мере, замедлить переход от ранней и интермиттирующей колонизации к хронической инфекции [103]. Она ведет к значительному уменьшению частоты высеваемости *P. aeruginosa* у больных МВ, большая часть которых длительное время может оставаться свободной от синегнойной инфекции [104, 105].

В течение последних лет во всем мире растет число больных, инфицированных неферментирующими грамотрицательными бактериями — *Achromobacter spp.* и *Stenotrophomonas maltophilia*, характеризующимися множественной резистентностью к антибактериальным препаратам.

Инфицирование бактериями *B. cepacia complex*, особенно *B. cenocepaci* и *B. multivorans*, часто приводит к развитию тяжелых обострений хронического бронхита и мультилобарной пневмонии, резистентной к антибактериальному лечению и септицемии, что значительно ухудшает прогноз [106–108]. Медиана выживаемости больных, инфицированных возбудителем *B. cepacia complex*, на 10 лет ниже общей для больных МВ [109]. В связи с этим сохраняется актуальность по профилактике перекрестного инфицирования и соблюдения правил амбулаторного приема и госпитализации больных МВ [110].

Верхние дыхательные пути

Затемнения при рентгенографии придаточных пазух носа определяются почти у всех больных МВ [111]. При этом клинические проявления поражения верхних дыхательных путей, по данным различных авторов, отмечаются у 33–100% [112, 113] больных МВ. Хронический воспалительный процесс в носоглотке приводит к формированию назальных полипов у 25–40% больных преимущественно в подростковом возрасте [114].

Нарушение ионного транспорта в клетках респирационного эпителия, приводящее к повышению вязкости слизи, влечет за собой блокаду соустьев околоносовых пазух и подрывает систему клиренса верхних дыхательных путей с формированием хронического риносинусита. Ведущими клиническими признаками поражения слизистой оболочки носа являются постоянная заложенность, ринорея, постназальный затек, головная боль, ночной храп, нарушения обоняния, извращение вкуса [115]. Однако указанные выше симптомы часто недооцениваются пациентом. Активные жалобы, обусловленные хроническим риносинуситом, предъявляют только 10% больных [116].

Внелегочные проявления муковисцидоза

Поджелудочная железа

Клиническим проявлением кистозного фиброза поджелудочной железы является экзокринная недостаточность, которая связана с основным генетическим дефектом МВ и определяется «тяжелым» генотипом — с 2 мутациями I, II или III классов, при которых белок CFTR практически полностью отсутствует на апикальной мембране. Панкреатическая недостаточность отмечается у 85% больных МВ и проявляется нарушением ассимиляции жира, стеатореей и отставанием в физическом развитии. Нарушение стула возникает уже с первых дней жизни. Для пациентов, не получающих соответствующего

лечения, характерен вторичный дефицит жирорастворимых витаминов – А, Е, D и К.

У взрослых пациентов значительно чаще, чем у детей, определяется «мягкий» генотип, т. е. одна или обе мутации IV и/или V класса, при которых сохраняется остаточная функция хлорного канала [23, 24]. В связи с этим во взрослом возрасте экскреторная недостаточность поджелудочной железы определяется у меньшего числа больных и требует верификации с помощью определения эндогенной эластазы в фекалиях.

СД развивается преимущественно у подростков и взрослых больных МВ и является следствием прогрессирующего кистозного фиброза поджелудочной железы и разрушения β -клеток островков Лангерганса. По данным регистра США (2014), объединившего сведения о 27 тыс. пациентов, СД развился у 34% взрослых и 6% детей с МВ [24].

Кишечник

Нарушение транспорта натрия, хлора и воды в тонкой кишке сопровождается закупоркой ее дистальных отделов густым, вязким меконием и развитием мекониевого илеуса у 6–20% новорожденных с МВ. За редким исключением картина мекониевого илеуса свидетельствует о МВ. В более позднем возрасте у 20% больных возможна обструкция просвета кишечника на уровне илеоцекального угла клейким секретом слизистой оболочки и каловыми массами, формированием «эквивалента мекониевого илеуса» или синдромом дистальной интестинальной обструкции [117, 118]. Другой причиной интестинальной обструкции у больных МВ может служить инвагинация тонкой кишки. Выпадение прямой кишки отмечено у 25% больных – как правило, в возрасте 1–3 лет. У детей старше 5 лет ректальный пролапс встречается значительно реже [119].

Печень и желчевыводящие пути

Поражение гепатобилиарной системы – прямое следствие основного дефекта при МВ. Признаки фиброза печени той или иной степени отмечаются практически у всех больных МВ, а у 5% больных развивается билиарный цирроз печени с синдромом портальной гипертензии. В 2% случаев печеночная недостаточность становится причиной смерти больного. Желчнокаменная болезнь отмечается у 10–30% больных, причем частота холелитиаза не зависит от пола, но нарастает с увеличением возраста пациентов [65].

Потовые железы

Экскрет потовых желез при МВ характеризуется повышенной концентрацией натрия и хлора: содержание соли превышает нормальный показатель в ~ 5 раз. Это связано с нарушением реабсорбции ионов хлора и натрия в потовыводящих протоках. Такая аномалия функции потовых желез выявляется уже при рождении и сохраняется на протяжении всей

жизни пациента. Повышение концентрации натрия и хлора лежит в основе потовой пробы – основного лабораторного теста для диагностики МВ. В условиях жаркого климата, при гипертермии и избыточной физической нагрузке потеря соли через кожные покровы приводит к электролитным расстройствам, гипохлоремическому алкалозу и подверженности тепловому удару [120].

Репродуктивная система

Почти у всех мужчин (97%), больных МВ, развивается обструктивная азооспермия, вызванная обструкцией, атрофией или атрезией семявыносящих протоков. Это синдром врожденной двусторонней аплазии семявыносящего протока (*congenital bilateral aplasia of vas deferens* – СВАВД). Фертильные мужчины чаще всего имеют мутацию 3849+10kbC>T в компаунд-гетерозиготном положении. При этом сперматогенез не нарушен, что позволяет решить проблему бесплодия с помощью экстракорпорального оплодотворения [121–123].

Репродуктивная система женщин при МВ не изменена. Возможно снижение детородной функции в связи с вторичной аменореей, вызванной истощением. Наиболее частой причиной снижения фертильности у больных с нормальным овуляторным циклом являются изменения водного и электролитного состава слизистой оболочки шейки матки и цервикальной слизи. Число сообщений о случаях беременности и родов у женщин, больных МВ, неизменно растет. Исследование, проведенное в США в 2006 г., содержало анализ 216 случаев беременности у больных МВ, наступившей в возрасте от 15 до 38 лет. Его результаты свидетельствуют об отсутствии достоверных отличий в течении МВ у женщин, перенесших беременность, и других пациентов [124].

По данным регистра НИИ пульмонологии ФМБА (Москва), за период 1992–2013 гг. 28 больных МВ перенесли 30 беременностей, при этом их антропометрические и функциональные показатели были достоверно выше аналогичных показателей для остальных женщин, включенных в регистр [125]. Перенесенная беременность и роды не оказывают негативного воздействия на дальнейшее течение болезни и выживаемость больных с легкой и средней степенью поражения респираторной системы ($ОФВ_1 > 50\%$ _{долж.}) и удовлетворительным нутритивным статусом.

Диагностика

Диагноз МВ подтверждается при наличии ≥ 1 характерных фенотипических проявлений МВ в сочетании с доказательствами нарушения функции CFTR, такими как выявление клинически значимых мутаций гена CFTR или увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез пациента. В РФ рекомендуется использование диагностических критериев (табл. 4), утвержденных Европейскими стандартами

Таблица 4. Диагностические критерии муковисцидоза

Положительный результат потового теста
и/или
2 мутации <i>CFTR</i> , вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2 – www.cftr2.org)
и
неонатальная гипертрипсиногемия
или
характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

[126], Национальным консенсусом [127] и клиническими рекомендациями [91].

Ключевым подходом к ранней диагностике МВ в РФ является проведение **неонатального скрининга** у всех новорожденных с 2007 г. [128, 129]. Протокол скрининга в РФ включает 3 обязательных этапа: определение уровня иммунореактивного трипсиногена (ИРТ), ИРТ повторно, потовая проба. На 1-м этапе в крови новорожденных (2–3-й день у доношенных, 7–8-й – у недоношенных) выявляют уровень ИРТ. В случае превышения порогового уровня ИРТ на 21–28-й день жизни проводят повторный тест. При положительном ретесте выполняется потовая проба. Если и она оказывается положительной, это расценивается как положительный результат скрининга.

Оптимальные сроки установки диагноза и начала наблюдения пациента, выявленного по программе неонатального скрининга, – первые 2 мес. жизни.

Потовая проба является «золотым стандартом» диагностики МВ и проводится как минимум дважды. В РФ используются 2 методики потового теста:

- 1) классический прямой метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия) методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959). Норма – до 30 ммоль/л, пограничные значения – 30–59 ммоль/л, положительный результат – ≥ 60 ммоль/л (при навеске пота ≥ 100 мг). Уровень хлоридов > 150 ммоль/л должен быть подвергнут сомнению;
- 2) определение проводимости пота с помощью специальных потовых анализаторов (таких как *Nanoduct*; *ELITechGroup Inc.*, США). Положительным результатом для МВ считается показатель > 80 ммоль/л, пограничным значением – 50–80 ммоль/л, нормальным – < 50 ммоль/л. Показатели проводимости > 170 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

При пограничных значениях потовой пробы рекомендуется наблюдение в центре МВ до окончательного принятия решения о диагнозе.

Молекулярно-генетическая диагностика

Проведение молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций гена *CFTR* рекомендуется: новорожденным с повышенным

уровнем ИРТ и положительными или пограничными значениями потовой пробы, мекониевым илеусом; пациентам с пограничными значениями потовой пробы; больным с клиническими проявлениями МВ; лицам с *CFTR*-ассоциированными заболеваниями (панкреатитом, врожденным двусторонним отсутствием семявыносящего протока / обструктивной азооспермией); родственникам пациентов с МВ (для определения статуса носительства по желанию); женщинам после рождения первого ребенка с МВ, а также во время последующих беременностей при наличии ребенка с МВ; донорам гамет и эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО; ЭКО-ИКСИ), внутриматочной инсеминации; супружеским парам с высоким генетическим риском МВ, желающим пройти преимплантационное генетическое тестирование для предотвращения рождения ребенка с МВ (при отсутствии противопоказаний и ограничений).

Применяется следующая поэтапная стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ:

1. Проводят поиск вариантов, наиболее частых в популяции, к которой принадлежит обследуемый.
2. Выполняют расширенный поиск более редких вариантов с использованием секвенирования по Сэнгеру или высокопроизводительного секвенирования генома (MPS/NGS). Применение данного метода необходимо при назначении *CFTR*-модуляторов с целью исключения комплексных аллелей, влияющих на эффективность терапии.
3. Для выявления перестроек, охватывающих несколько экзонов / интронов, используют такие технологии, как мультиплексная лигазная зондовая амплификация (MLPA) либо количественная флуоресцентная мультиплексная (QFMP) полимеразная цепная реакция [91].

Для решения вопроса о диагнозе при пограничных значениях потового теста и выявлении редких генетических вариантов гена *CFTR* применяют метод определения разности назальных потенциалов – измерение электрического тока в биоптате кишки, отражающее нарушение функции хлорного канала. Используются ректальные биоптаты, полученные при ректороманоскопии [91].

Лечение

Исходя из клинической, функциональной и микробиологической картины МВ строится тактика лечения, позволяющая воздействовать на различные звенья патогенеза. Программа активной терапии должна быть направлена на уменьшение выраженности основных факторов риска летального исхода [130]. Этими факторами являются «тяжелый» генотип, снижение массы тела, ухудшение респираторной функции, инфицирование дыхательных путей грамотрицательной микрофлорой, женский пол, возраст [131, 132]. Три из них – нутритивный статус пациента, степень бронхиальной обструкции и инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa* – доступны лечебному воздействию. В соответствии с этим формируются 3 основных направления в лечении МВ:

- поддержание нутритивного статуса;
- уменьшение бронхиальной обструкции;
- антибактериальная терапия.

Поддержание нутритивного статуса

Массо-ростовые характеристики больного тесно связаны с выраженностью бронхолегочной патологии, так как снижение массы тела может быть результатом метаболической реакции на активный инфекционно-воспалительный процесс в легких. В то же время 85–90% пациентов с МВ страдают внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы с очень низким уровнем или полным отсутствием панкреатических ферментов (липазы, амилазы, трипсина) в двенадцатиперстной кишке [54]. При проведении заместительной терапии больным МВ следует назначать микрогранулированные ферменты поджелудочной железы с рН-чувствительной оболочкой в дозе 500–1000 ЕД/кг липазы во время основного приема пищи и ½ этой дозы – при дополнительном приеме пищи. Активность панкреатических ферментов может быть понижена на фоне повышения кислотности желудочного сока [133]. В этом случае максимальный эффект заместительной ферментной терапии достигается назначением антацидных препаратов (блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов и/или ингибиторов протонной помпы).

Адекватная ферментная терапия позволяет рекомендовать больным МВ высококалорийную диету, обеспечивающую 120–150% возрастной нормы, причем 35–40% энергетической потребности – за счет жиров. Высококалорийные пищевые добавки в виде молочных коктейлей можно назначать пациентам с индексом массы тела < 18 кг/м² дозе 800–900 ккал/сут в качестве дополнения к основному рациону. Больным с выраженным дефицитом массы тела проводят ночную гипералиментацию – зондовое кормление с использованием назогастрального зондирования или гастростомы [134].

Больные с панкреатической недостаточностью должны ежедневно получать жирорастворимые витамины А, D, Е и К, оптимально – в водорастворимой

Таблица 5. Рекомендуемые суточные дозы витаминов для больных муковисцидозом

Витамин	Суточная доза
D	800–2 000 МЕ
E	100–400 МЕ
K	2–10 мг в нед.
A	4 000–10 000 ЕД

форме (табл. 5). Пациентам с сохранной функцией поджелудочной железы необходим прием витамина Е. Водорастворимые витамины назначаются больным МВ в обычных профилактических дозировках, рекомендуемых здоровым лицам соответствующего возраста [135].

Внезапное снижение массы тела больного, сопровождаемое появлением жажды, полиурии, полидипсии, чаще всего служит клиническим проявлением СД. МВ-зависимый СД характерен преимущественно для подростков и взрослых больных МВ и является следствием прогрессирующего кистозного фиброза поджелудочной железы и разрушения β-клеток островков Лангерганса. СД развивается у 15–20% взрослых больных МВ. Пациенты с МВ-зависимым СД нуждаются в обязательной заместительной терапии инсулином [136].

Уменьшение бронхиальной обструкции

Бронхиальная обструкция – главный компонент патогенетической цепочки в болезни легких при МВ. Снижение БП вызвано отеком слизистой оболочки и разрушением стенки бронха в результате нейтрофильного воспаления, скоплением вязкого секрета, наличием бронхоспазма. Бронхиальную обструкцию при МВ можно уменьшить с помощью бронходилататоров и муколитических препаратов в сочетании с приемами кинезитерапии, назначением противовоспалительных препаратов и антибактериальной терапии [137–139].

В качестве **бронхолитической терапии** рекомендованы препараты таких групп, как селективные β₂-агонисты или адренергические средства в комбинации с антихолинергическими [140–142]. Добавление длительнодействующего антихолинергического бронходилататора – тиотропия бромида – к базисной терапии взрослых пациентов в течение 6 мес. позволило снизить тяжесть клинических симптомов (шкала *Paggiaro*) и повысить толерантность к физической нагрузке [143].

Муколитики – обязательная, патофизиологически обусловленная составляющая лечения МВ, обеспечивающая разжижение патологически вязкой мокроты больного и очищение бронхиального дерева. При тяжелом состоянии, вызванном МВ, оправдано сочетанное применение различных групп муколитических препаратов. Возможна комбинация способов введения (предпочтительно ингаляционного, а также внутривенного и перо-

рального). В клинической практике используется *дорназа альфа* – препарат, созданный специально для муколитической терапии МВ. Это генно-инженерный муколитик, копия человеческого фермента ДНКазы, который фрагментирует длинные цепи ДНК, высвобождающиеся из разрушенных ядер нейтрофилов и накапливающиеся в бронхиальном секрете, и таким образом улучшает реологические свойства мокроты [144]. С 1992 г. в мире проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности и безопасности этого рекомбинантного фермента у больных МВ [145–147]. Показано, что длительное лечение ДНКазой (от 2 до 4 лет) снижает частоту обострений бронхолегочного процесса, значительно замедляет регресс ОФВ₁ у больных МВ, улучшает нутритивный статус, оказывает выраженное противовоспалительное действие, снижая концентрацию IL-8 [148].

Ингаляции 7%-ного раствора NaCl повышают концентрацию соли в бронхиальном секрете, что приводит к его активному увлажнению и улучшению функции мукоцилиарного транспорта, а также снижает частоту обострений бронхолегочного процесса и риск инфицирования [149]. По данным проведенных исследований, ингаляционное введение гипертонического раствора приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта и функции легких у больных МВ, по сравнению с контрольной группой [149, 150]. Добавление 0,1%-ного раствора гиалуроновой кислоты обеспечивает защиту слизистой оболочки дыхательных путей от раздражающего действия соли в высокой концентрации, а также увеличивает увлажняющие свойства раствора [151, 152].

Сухой порошок маннитола для ингаляций обладает осмотическим действием и задерживает жидкость в секрете, покрывающем слизистую оболочку бронхов. Препарат улучшает гидратацию дыхательных путей, способствуя диффузии внеклеточной жидкости, вызывает стойкий клинический эффект [153, 154].

Эффективность муколитической терапии зависит от качества проводимой **кинезитерапии**: это комплекс мероприятий, направленных на мобилизацию и эвакуацию мокроты из бронхиального дерева. Традиционные методики – перкуссионный массаж и постуральный дренаж много лет были основой дренажных процедур при МВ [155, 156]. Однако с возрастом пациентов растет их потребность в независимости, в т. ч. в самостоятельном проведении кинезитерапии. В связи с этим разработаны методики самостоятельных упражнений: аутогенный дренаж, цикл активного дыхания, хаффинг. Используется также флаттер, усиливающий вибрацию бронхиальной стенки, и РЕР-система (*positive expiratory pressure*) для создания положительного давления на выдохе и предотвращения экспираторного коллапса [157, 158]. В некоторых работах показано преимущество последней методики перед традиционными [159, 160]. Ежедневные упражнения в течение 6 нед. позволяют достоверно улучшить вентиляционную

функцию легких, снизить одышку и повысить толерантность к физической нагрузке [161].

Антибактериальная терапия

В силу прогрессивно прогрессирующего течения хронической респираторной инфекции при МВ антибактериальная терапия требует активного и систематического подхода. Во многих исследованиях было показано снижение интенсивности воспалительного процесса в результате назначения адекватной антибактериальной терапии [162]. Одним из приоритетных направлений в увеличении продолжительности жизни и улучшении прогноза при МВ является дальнейшая разработка стратегии оптимальной антимикробной терапии, в отношении которой существует несколько опубликованных зарубежных и отечественных согласительных документов и рекомендаций [91, 163–165]. До настоящего времени нет единого мнения о том, насколько долго и часто следует применять антибиотики у больных МВ. Отмечается отчетливая тенденция к более раннему (при появлении первых признаков обострения хронического бронхита) назначению антибиотиков и более длительному их применению, а также к проведению плановых курсов антибактериальной терапии с профилактической целью. При МВ особенностью лечения является применение максимально возможных доз антибиотиков, в ряде случаев – даже превышение их по показаниям и решению врачебной комиссии. Назначение антибактериальных препаратов должно осуществляться согласно актуальной антибиотикограмме, однако в ряде случаев необходимо ориентироваться на опыт предшествующих курсов антибактериальной терапии [91].

При лечении обострения бронхолегочного процесса при МВ, вызванного *S. aureus*, назначаются курсы антибиотикотерапии продолжительностью до 2 нед. Чаще применяются противостафилококковые таблетированные антибиотики (цефалоспорины I–II поколения, макролиды, котримоксазол, клиндамицин, фузидиевая кислота, рифампицин, линезолид). При тяжелом обострении гнойного бронхита и/или неэффективности пероральной антибактериальной терапии широко применяются цефалоспориновые антибиотики I–III поколения парентерально, аминопенициллины, в ряде случаев – карбапенемы или линезолид. При обострении, вызванном метициллинорезистентным стафилококком (MRSA), следует назначать ванкомицин, линезолид, цефтаролина фосамил. Кроме того, проводится длительное лечение, направленное на эрадикацию MRSA и включающее санацию легочных и внелегочных источников возбудителя (туалет носоглотки, гастростомы, внутривенных портов, обработка дезинфектантами кожи).

При высеве *P. aeruginosa* рекомендованы курсы внутривенной антибактериальной терапии с использованием ≥ 2 антибактериальных препаратов продолжительностью 14–21 день, а при появлении

признаков обострения хронического гнойно-воспалительного процесса в легких или в плановом порядке — каждые 3 мес. [165, 166]. Частое назначение курсов системных антибиотиков основано на том наблюдении, что показатели легочной функции улучшаются во время проведения антибактериальной терапии и этот эффект сохраняется в течение 1–2 мес. после завершения приема. Таким образом, режим ежеквартального проведения курсов антибактериальной терапии позволяет восстанавливать легочную функцию и поддерживать ее в стабильном состоянии.

С возрастом больного МВ растет число обострений хронического инфекционного процесса в легких. Критериями начинающегося обострения являются: повышение температуры тела, снижение массы тела, обнаружение новых возбудителей в мокроте, кровохарканье, усиление кашля, усугубление одышки, увеличение количества мокроты. Суммирование их нашло отражение в критериях *Fuchs*. Эффективными показателями обострения могут служить десатурация гемоглобина, снижение ОФВ₁ на $\geq 10\%$, изменения в рентгенологической картине [165, 166].

Наиболее часто применяемыми сочетаниями противосинегной препаратов являются β -лактамы (цефтазидим, меропенем, имипенем / циластатин, цефепим, цефоперазон, пиперациллин / тазобактам, тикарциллин / клавуланат, цефтазидим / авибактам, цефоперазон / сульбактам, цефепим / сульбактам, биापенем, азтреонам, цефтолозан / тазобактам и др.) в сочетании с аминогликозидами, фторхинолонами, полимиксинами. Препараты из группы хинолонов, чаще всего дифторированный хинолон ципрофлоксацин, единственные из противосинегной группы удобны для приема внутрь и часто применяются для лечения обострений легкой и средней степени тяжести.

Курсы противосинегной терапии проводятся в следующих случаях:

- при первых высевах из мокроты *P. aeruginosa* в целях предупреждения развития хронической синегнойной инфекции;
- для предупреждения прогрессирования хронического гнойного бронхита (в плановых курсах у больных хронической синегнойной инфекцией);
- при обострении хронического бронхита, пневмонии у больных хронической синегнойной инфекцией [167].

При тяжелом обострении хронического гнойного бронхита или пневмонии, вызванном возбудителями *B. cepacia complex*, рекомендуется комбинация из ≥ 2 антибиотиков [168, 169]. Следует отметить парадоксальную чувствительность *B. cepacia complex* и *Stenotrophomonas maltophilia* к котримоксазолу (триметоприм + сульфаметоксазол).

Частые госпитализации, связанные с внедрением тактики активной терапии, в значительной степени нарушают течение повседневной жизни пациента, слишком часто прерывая работу или учебу. Вну-

тривенная антибактериальная терапия в домашних условиях широко применяется во многих специализированных центрах. При домашнем лечении значительно менее нарушается течение повседневной жизни больного, не прерывается его работа или учеба. Сокращение числа госпитализаций позволяет избежать перекрестного инфицирования больных, а также уменьшает материальные затраты, связанные с госпитализацией [170–176]. При тяжелой форме обострения необходима госпитализация, безусловными показаниями к которой являются фебрильная температура, признаки острой дыхательной недостаточности (ОДН), кровохарканье и пневмоторакс [165, 167].

Ингаляционная антибактериальная терапия

Ингаляционная антибактериальная терапия назначается как самостоятельно, так и в дополнение к пероральной и парентеральной антибактериальной терапии при МВ для достижения более высокой концентрации препаратов в бронхиальном секрете. Тактика ингаляционной антибактериальной терапии при МВ описана в консенсусах [127, 163], ряде обзоров [165, 167, 170, 176] и клинических рекомендациях 2021 г. [91]. Разработаны специальные ингаляционные формы (растворы и порошки) колистиметата натрия, тобрамицина, азтреонама лизина, левофлоксацина, ципрофлоксацина, амикацина и фосфомицина.

В России в настоящее время широко используются ингаляционные формы тобрамицина и колистиметата натрия. Многочисленные мультицентровые испытания [177–179] доказали безопасность и клиническую эффективность ингаляционного тобрамицина, снижение числа обострений, улучшение респираторной функции и уменьшение колонизации синегнойной палочки в группе больных, получавших препарат, по сравнению с контрольной группой.

Колистиметат натрия в ингаляциях применяется у больных МВ для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, более 30 лет, однако контролируемых исследований не так много. Исследование 40 пациентов с МВ показало, что ингаляция колистиметата натрия уменьшает симптоматику и замедляет деградацию показателей функции внешнего дыхания [180, 181]. В сочетании с пероральным приемом ципрофлоксацина ингаляционный колистиметат натрия приводил к эффективной эрадикации *P. aeruginosa* на 24 мес. у $> 80\%$ получавших лечение пациентов с МВ [182].

Для ингаляций антибиотиков в форме раствора рекомендуются компрессорные ингаляторы, а также электронные небулайзеры, в основе работы которых лежит распыление жидкости в результате вибрации пьезоэлемента и просеивания жидкости через мельчайшие отверстия в металлической мембране — меш-технология (англ. *mesh* — сито). [179]. Для тобрамицина и колистиметата натрия разработана и зарегистрирована порошковая ингаляционная

форма. Простота использования, сокращение времени на лечение и минимальный уход могут увеличить приверженность больных к лечению. Однако порошковая форма антибиотика чаще, чем раствор, вызывает кашель, и его эффективность зависит от инспираторного потока пациента, что ограничивает использование препаратов у определенной группы больных [183, 184].

Ежедневная ингаляционная терапия больного МВ строится следующим образом: процедуры начинаются с ингаляции бронходилататора, если это показано, затем — ингаляции прием муколитика, затем через 10–15 мин — кинезитерапия, откашливание, после паузы — ингаляция антибиотика.

Лечение осложнений

Согласно классификации МВ, к его осложнениям относятся:

- абсцессы;
- ателектазы;
- пневмо-, пиопневмоторакс;
- кровохарканье, кровотечение;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА);
- полипоз носа;
- мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса;
- цирроз печени (с портальной гипертензией и без нее)
- отставание в физическом развитии; белково-энергетическая недостаточность;
- нарушение толерантности к углеводам, МВ-ассоциированный СД;
- снижение минеральной плотности костной ткани, вторичный остеопороз;
- синдром дистальной интестинальной обструкции;
- синдром псевдо-Барттера.

Течение МВ отмечено ростом числа осложнений заболевания, требующих интенсивной терапии [5].

Пневмоторакс

Пневмоторакс, по данным Национального регистра, в РФ встречается ежегодно у 2,39% взрослых пациентов с МВ, что намного чаще, чем у детей. Самой частой причиной пневмоторакса при МВ является разрыв субплевральных булл. Пневмоторакс является плохим прогностическим признаком. В анализе базы *Cochrane* 2012 г. отмечено, что в 1990–1999 гг. смертность среди больных пневмотораксом в анамнезе составила 48,6%, без пневмоторакса — 12,2% [186]. Рецидив пневмоторакса возможен в 50–70% случаев. Лечение пневмоторакса у пациентов с МВ рекомендуется проводить согласно клиническим рекомендациям по пневмотораксу с целью выбора оптимальной тактики ведения пациента [187–189]. Пневмоторакс объемом Б 15% не требует инвазивных вмешательств. Для ускорения процесса разрешения пневмоторакса следует назначить кислород (3–4 л/мин). При объеме более 15% необходимо активное дренирование плев-

ральной полости. При отсутствии эффекта в течение 5–7 дней, а также при рецидивах его рассматривается необходимость применения плевродеза. В таком случае манипуляцией выбора является локальный химический плевродез или плеврэктомию. К таким операциям, как резекция субплевральных булл, необходимо относиться с осторожностью, учитывая возникновение дополнительного спаечного процесса, что может затруднять в дальнейшем трансплантацию легких.

Кровохарканье

Легочное кровотечение встречается ежегодно у 6,1% взрослых пациентов [23], кровохарканье разной интенсивности — чаще. Причина развития этих осложнений заключается в ремоделировании легочной ткани и развитии патологически извитых и увеличенных бронхиальных артерий. В ряде случаев ангиографически не подтверждается развитие патологических бронхиальных артерий и причиной кровохарканья является эрозивное поражение слизистой бронхоэктазов. Лечебные мероприятия включают в себя снижение активности гнойного воспаления в бронхах, гемостатическую терапию и хирургическое пособие. В качестве гемостатической терапии у пациентов с кровохарканьем следует применять этамзилат (внутривенно или внутрь) и/или ингибиторы фибринолиза: аминокaproновую и транексамовую кислоту. При неэффективности вышеперечисленных препаратов рекомендовано применение препаратов крови: свежесмороженная плазма, фактор свертывания крови VIII, факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации (протромбиновый комплекс), эптаког альфа (активированный) [186, 189–191]. Курс гемостатических препаратов назначается на несколько дней до купирования кровохарканья. На высоте легочного кровотечения дополнительный эффект может оказать обкладывание грудной клетки льдом.

При возникновении кровохарканья у пациентов с МВ на фоне манифестации обострения бронхолегочного процесса обязательно назначают антибиотики [187, 190].

Рекомендовано проведение бронхоскопии пациентам с кровохарканьем на фоне МВ по показаниям во время кровотечения/кровохарканья с целью выяснения источника кровотечения, как этап подготовки к дальнейшему хирургическому пособию, непосредственного купирования кровохарканья проведением бронхоблокации, санации трахеобронхиального дерева от сгустков крови при проведении искусственной вентиляции легких [187, 190].

Массивное легочное кровотечение угрожает жизни больного. При неэффективности консервативных методов, нарастании эпизодов кровохарканья и развитии легочных кровотечений пациентам с МВ рекомендовано хирургическое пособие с целью остановки кровотечения [187–190]. Процедурой выбора в этом случае является ангиография с эмболизацией

бронхиальных артерий — достаточная простая, заключающаяся в эндоваскулярной эмболизации кровоточащего сосуда инертными материалами. Эмболизация позволяет купировать эпизоды кровохарканья или значительно отсрочить следующие в $\frac{2}{3}$ случаев. Также может проводиться эндоскопическая клапанная бронхолокация. Однако в 26–46% случаев после эмболизации бронхиальных артерий происходят повторные эпизоды кровохарканья или легочного кровотечения [192].

Резекция кровоточащего сегмента, доли или целого легкого может проводиться только в чрезвычайных случаях по витальным показаниям.

Нарастание легочных кровотечений и невозможность их контролировать эмболизацией — показание для рассмотрения пациента как кандидата на трансплантацию легких.

Острая дыхательная недостаточность

Дыхательная недостаточность (ДН) — это патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (P_aO_2) < 80 мм рт. ст. (сатурация гемоглобина кислородом (SpO_2) 95%) и/или парциальное напряжение углекислого газа (P_aCO_2) > 45 мм рт. ст. По времени развития различают острую (нарастание симптомов в течение часов или дней) и хроническую (в течение недель или месяцев) ДН. С клинической точки зрения целесообразно еще выделять острую дыхательную недостаточность на фоне хронической (ОДН на фоне ХДН).

Главная причина смерти больных МВ — ОДН, которая чаще формируется на фоне уже существующей ХДН. К ХДН у пациентов с МВ приводят структурные изменения легких, которые развиваются вследствие хронического бронхолегочного процесса и приводящие к снижению абсолютной площади газообмена. Причинами развития ОДН являются обострение хронического гнойного бронхолегочного процесса в легких, легочное кровотечение, пневмоторакс. Также важными компонентами в развитии ДН у пациентов с МВ является слабость и утомление дыхательной мускулатуры, очень часто сопровождающие тяжелое течение заболевания.

«Золотой стандарт» диагностики нарушений газообмена — забор анализ крови на кислотно-основное состояние из лучевой артерии.

Основным подходом к лечению ОДН при МВ служит устранение причины обострения: антибактериальная, муколитическая, бронхолитическая терапия, терапия глюкокортикоидными препаратами, разрешение пневмоторакса, кислородотерапия, респираторная поддержка.

Кислородотерапия — основной метод в лечении гипоксемической ДН, обычно достаточно небольших потоков (1–3 л/мин). Рекомендовано проведение кислородотерапии при $PaO_2 < 55$ мм рт. ст. в покое или при $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. в покое, но при наличии отеков, полицитемии, легочной гипертензии [193,

194]. Кислородотерапия рекомендована не менее 15–24 часов в день. Целевой уровень SpO_2 — 90–92%.

При рефрактерной гипоксемии или при нарастании гиперкапнии, респираторного ацидоза и утомления дыхательной мускулатуры больного необходима респираторная поддержка. Госпитальная летальность больных МВ при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) составляет 70–100% [195, 196]. Если состояние больного до развития ОДН не расценивалось как терминальное и причина ОДН разрешима, то респираторная поддержка является оправданным и жизнеспасающим мероприятием. Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) — безопасный и эффективный метод терапии ОДН, который позволяет свести до минимума число инфекционных и механических осложнений, повышает выживаемость больных [197]. После разрешения ОДН НВЛ может применяться для терапии сохраняющейся тяжелой, но стабильной ХДН. Проведение НВЛ возможно в отделениях пульмонологического профиля, терапевтических отделениях, в домашних условиях. НВЛ рекомендована при гиперкапнической дыхательной недостаточности у пациентов с МВ [198–200]. Целью ее проведения является нормализация или улучшение газообмена. К положительным эффектам НВЛ также можно отнести эффект улучшения дренажа мокроты за счет значительного улучшения коллатеральной вентиляции [185, 186].

Показаниями к НВЛ при ОДН служат (при соблюдении 3 условий):

- тяжелая одышка, участие в дыхании вспомогательных мышц и парадоксальное дыхание;
- частота дыхания > 25 мин⁻¹;
- респираторный ацидоз ($pH < 7,35$) и гиперкапния ($P_aCO_2 > 45$ мм рт. ст.);
- выраженная гипоксемия ($P_aO_2 / FiO_2 < 200$ мм рт. ст.

ХДН является показанием для рассмотрения направления пациента на трансплантацию легких. У больных, переживших эпизоды ОДН, находящихся в состоянии ХДН, долгосрочные перспективы связаны только с возможностью проведения трансплантации легких. В этом случае НВЛ приобретает роль «моста к трансплантации». С 2011 г. в России работает совместная программа НИИ пульмонологии ФМБА и НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского по трансплантации легких у больных МВ.

Цирроз печени

При развитии хронической печеночной энцефалопатии, асцита, варикозно расширенных вен пищевода и желудка III–IV степени и кровотечения из них проводится терапия согласно соответствующим клиническим рекомендациям [65, 127, 201]. Формирование таких осложнений встречается нечасто, но, тем не менее, требуют экстренных мер лечения. Ряду пациентов может понадобиться трансплантация печени. Пациент с МВ в терминальной стадии цирроза печени, но с относительно сохранной функцией внешнего

дыхания направляется к врачу-трансплантологу для оценки возможности проведения трансплантации печени [123, 126, 202]. Трансплантация печени – радикальный метод лечения. Первая операция в РФ была проведена только в 2009 г.

Полипоз носа

При наличии хронического риносинусита (ХРС) промывают полость носа изотоническими (0,9%) или гипертоническими (3%) солевыми растворами 2 раза в сутки (или чаще по показаниям) ежедневно перед проведением ингаляций в полость носа дорназой альфа [203, 204]. Также проводят терапию ГКС в виде назального спрея при наличии назального полипоза [205–207].

Эндоскопическое хирургическое лечение ХРС на фоне муковисцидоза рекомендуется: при выраженном затруднении носового дыхания за счет назального полипоза и/или медиализации латеральной стенки полости носа; некупируемом консервативными методами обострении инфекционно-воспалительного процесса в ОНП, который рассматривается в качестве важной причины контаминации бронхолегочной системы; развитии синусогенных орбитальных и/или внутричерепных осложнений; необходимости санации полости носа и ОНП перед трансплантацией легких [208–211]. Для детей и взрослых пациентов оптимальным методом хирургического лечения ХРС во всем мире признана расширенная эндоскопическая функциональная риносинусохирургия (*functional endoscopic sinus surgery* – FESS) – малоинвазивный, органосохраняющий, физиологичный метод хирургического лечения заболеваний носа и околоносовых пазух. По классификации *P.J. Wormald*, расширенная FESS включает в себя полипотомию в сочетании с полисинусотомией (максимально широким вскрытием всех пораженных полипозом пазух, расширением соустьев верхнечелюстных пазух до 7 мм и более, вскрытием клеток решетчатого лабиринта с обнажением основания черепа).

Аспергиллез легких

Результаты исследований свидетельствуют, что колонизация дыхательных путей *Aspergillus spp.* возникает у 22% пациентов с МВ, а различные варианты аспергиллеза – в 9,2% [212]. Грибы рода *Aspergillus* могут колонизировать дыхательные пути пациентов с МВ или вызывать, в зависимости от состояния иммунной системы пациента, АБЛА, ХАЛ и инвазивный аспергиллез (ИА) [213–216]. Наиболее частый вариант у пациентов с МВ – АБЛА, частота которого у подростков и взрослых пациентов с МВ составляет 10–15%, у детей младшего возраста встречается реже [217, 218].

Для этиотропной терапии при АБЛА и ХАЛ применяются антимикотические препараты [217–220]. При АБЛА рекомендовано применение системных ГКС и противогрибковых лекарственных средств

группы триазолов (вориконазола и итраконазола) [214, 215, 219]. Позаконазол применяют при непереносимости или невозможности применения вориконазола или итраконазола. Использование системных ГКС рекомендовано при выраженном бронхообструктивном синдроме (БОС), наличии эозинофильных инфильтратов в легких или неэффективности применения противогрибковых лекарственных средств группы триазолов [214, 215, 219].

Во время ремиссии пациенты в специфической терапии не нуждаются. При рецидиве АБЛА вновь применяют вориконазол или итраконазол в течение 2–4 мес., при выраженном БОС – преднизолон или метилпреднизолон.

Кроме рецидива АБЛА показаниями к назначению триазолов является зависимость от кортикостероидов для системного применения, их недостаточная эффективность и выраженные нежелательные эффекты. Применение противогрибковых лекарственных средств группы триазолов у пациентов АБЛА позволяет достоверно уменьшить применение кортикостероидов для системного применения, приводит к улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению частоты рецидивов АБЛА [220, 221].

Пациенты с ХАЛ нуждаются в длительном наблюдении для контроля заболевания и своевременного лечения рецидива. Основу антимикотической терапии составляет применение пероральных вориконазола или итраконазола. Каспофунгин, а также амфотерицин В (липосомальный) или амфотерицин В (липидный комплекс) или обычный назначают внутривенно при неэффективности пероральных противогрибковых лекарственных средств группы триазолов. Альтернативный метод лечения – внутривенное введение амфотерицина В.

Важной составляющей лечения ХАЛ у больных МВ является улучшение экспекторации мокроты. Коррекция иммунного дефекта обычно достигается успешным лечением основного заболевания и снижением дозы кортикостероидов для системного применения. Хирургическое вмешательство – важный компонент комплексной терапии ХАЛ. Частота осложнений (кровотечение и пр.) при оперативном лечении может достигать 5–20%. Антимикотики, применяемые при АБЛА и ХАЛ указаны в клинических рекомендациях [91].

Мекониевый илеус

При неосложненном мекониевом илеусе у пациентов с МВ возможна консервативная терапия для ликвидации непроходимости кишечника при соблюдении необходимых условий:

- отсутствия рентгенологических признаков хирургических осложнений;
- отсутствия патологического отделяемого из желудка;
- отсутствия болевого синдрома;
- компенсированного метаболического и волемиического статуса [222–224];

Проводятся следующие консервативные мероприятия:

- пероральное введение водорастворимого контрастного вещества с рентгенконтролем пассажа по ЖКТ (А06.17.002 – рентгенконтроль прохождения контрастного вещества по желудку, тонкой и ободочной кишке);
- муколитики перорально (N-ацетилцистеин в разведении 1 : 5 в дозе 1,0 мл/кг);
- высокая очистительная клизма с муколитиками (N-ацетилцистеином) под ультразвуковым контролем заполнения кишечника или без такового максимально щадящим способом, выверенным объемом жидкости;
- повторное тугое контрастирование толстой кишки рентгеноконтрастными водорастворимыми растворами с созданием колоилеального рефлюкса [223].

Пациентам с МВ и мекониевым илеусом при отсутствии возможности консервативного лечения или при его неэффективности рекомендуется проведение оперативного лечения с целью разрешения кишечной непроходимости и предотвращения осложнений [222–225]. Осложненная форма обструкции кишки приводит к сегментарному завороту, атрезии, некрозу или перфорации кишки, мекониевому перитониту или происходит образование гигантской мекониевой псевдокисты. Осложненный мекониевый илеус всегда требует экстренного хирургического лечения [203, 227].

Остеопороз

Задачами лечения остеопороза являются: предотвращение переломов костей, повышение качества жизни, замедление или прекращение потери костной массы, у детей – обеспечение нормального роста. Колекальциферол рекомендован всем пациентам с МВ в качестве терапии недостаточности витамина D в виде приема 1 раз в день ежедневно или 1 раз в неделю (в эквивалентных дозах) для поддержания концентрации 25(OH)D сыворотки не менее 30 нг/мл, или 75 нмоль/л (табл. 6) [202, 227–229].

Терапию остеопороза при МВ рекомендуется проводить согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу [230–232]. При лечении бисфосфонатами у пациентов с МВ получены доказательства увеличения минеральной плотной костей. Однако малое число наблюдений не позволило выявить сни-

жение риска переломов при длительности лечения 2 года [233]. Длительность лечения бисфосфонатами определяется индивидуально. Назначаются бисфосфонаты в детской практике решением консилиума врачей или при разрешении этического комитета и подписании информированного добровольного согласия родителями ребенка [234].

Синдром дистальной интестинальной обструкции

Для лечения синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО) у пациентов с МВ с целью восстановления пассажа кишечника рекомендуются: при отсутствии признаков кишечной непроходимости – применение больших доз ацетилцистеина (600–1 200 мг в сутки, лактулозы (5–45 мл в сутки в 3 приема в зависимости от возраста), обильное питье, гиперосмолярные растворы, нормализация режима и дозировки приема панкреатических ферментов [127, 202, 235, 236]. При неэффективности проводимой консервативной терапии, признаках кишечной непроходимости необходимо оперативное лечение в соответствии с рекомендациями по кишечной непроходимости.

В настоящее время отсутствуют доказательства высокого уровня о преимуществе того или иного терапевтического вмешательства при СДИО ввиду небольшого числа исследований и редкости данной патологии у пациентов с МВ [237].

Синдром псевдо-Барттера

Лечение развившегося синдрома псевдо-Барттера у пациентов с МВ рекомендовано проводить препаратами калия хлорида, калийсберегающими диуретиками для профилактики электролитных нарушений [127, 202, 238, 239]. Пероральное введение хлорида калия возможно при снижении уровня калия от 3,5 до 3,0 ммоль/л и отсутствии изменений на электрокардиограмме (ЭКГ). Внутривенная терапия применяется при снижении калия < 2,5 ммоль/л и наличии изменений на ЭКГ, при длительном нарушении состояния ребенка. Для профилактики гипокалиемии применяется доза 1–2 ммоль/кг по 7%-ному раствору калия хлорида. Терапевтическая доза вводится внутривенно из расчета ≥ 2 –4 ммоль/кг в зависимости от уровня калия в крови. В комплексной терапии используются калийсберегающие диуретики – спиронолактон (противопоказан детям до 3 лет) из расчета 1–3 мг/кг.

Отмена терапии проводится постепенно, после полной стойкой нормализации уровня электролитов в крови, при стабильных прибавках веса и под контролем концентрации электролитов в венозной крови.

Трансплантация легких

Трансплантация легких является шансом для больных МВ в случае, если ресурсы медикаментозной терапии исчерпаны. Пересадка легких может значительно удлинить продолжительность и улуч-

Таблица 6. Дозы колекальциферола и рекомендации по лечению дефицита витамина D у детей и взрослых с муковисцидозом

Возраст, годы	Профилактическая доза, МЕ	Максимальная лечебная доза, МЕ
0–3	1 500–2 000	2 000
4–10	2 000–3 000	4 000
11–18	2 000–4 000	10 000
> 18	2 000–4 000	10 000

шить качество жизни больных МВ. Показаниями к трансплантации служат выраженная ДН с ОФВ₁ < 30%^{долж.}, отсутствие противопоказаний, активное желание больного. В большинстве трансплантационных центров мира при МВ производится в основном двусторонняя пересадка легких. В связи с выраженной нехваткой донорских органов иногда проводится пересадка от живых доноров — по одной доле от каждого из родителей, однако эта операция вызывает множество этических возражений и возможна только в детском возрасте.

В соответствии с данными отчета *International Society for Heart and Lung Transplantation* (2020) пациенты МВ составили третью по численности группу больных в мире, которым выполнялась пересадка легких. Среди всех больных, перенесших трансплантацию легких в последние 10 лет, на долю лиц с МВ пришлось 16,2% всех показаний. Выживаемость больных после трансплантации неуклонно растет. Следует отметить, что пациенты с МВ, перенесшие пересадку легких, имеют более высокую выживаемость (медиана — 11,2 года) по сравнению с пациентами с хронической обструктивной болезнью легких или легочным фиброзом, что, вероятнее всего, можно объяснить молодым возрастом данной когорты и редким наличием сопутствующих заболеваний, чем в более старших возрастных группах [240].

Генная терапия

После идентификации гена *CFTR* начались исследования по созданию нормальной копии гена *CFTR* для больных МВ [241]. Мишенью выбрали респираторный эпителий. На пути реализации этой задачи были выявлены серьезные ограничения.

Разрабатывалось несколько систем переноса генов — эффективных векторов: рекомбинантный аденовирусный вектор, аденоассоциированные вирусные векторы (парвовирусы), катионный липидный комплекс GL67A/pGM169 — комбинация липосомы (*cationicliposome* GL67A) и плазмиды (pGM169). Однако надежды, связанные с генотерапией, не оправдались в связи с низким уровнем переноса генной

конструкции в эпителиальные клетки, невысоким уровнем и преходящим характером экспрессии гена, развитием иммунного ответа на белок вектора, а также развитием как местных, так и системных воспалительных реакций [242].

В июне 2020 г. Фонд кистозного фиброза (*Cystic Fibrosis Foundation*; www.cff.org) объявлено о начале разработки специализированного средства доставки нормального гена *CFTR* в клетки легких людей с МВ (www.cff.org/Trials/Pipeline/details/10161/4D-Molecular-Therapeutics) — 4DMT (или 4D-710), представляющего собой адаптированный вектор аденоассоциированного вируса (AAV).

CFTR-модуляторы: таргетная терапия

В настоящее время полная замена мутантного гена нормальной копией невозможна, но созданы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной. Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, называются CFTR-модуляторами. Оценка эффективности модуляторов CFTR основана на определении способности молекул увеличивать количество белка CFTR на поверхности эпителиальной клетки и/или усиливать его функцию. В клинической практике фармакологическое моделирование ионного транспорта возможно в настоящее время только с использованием модуляторов CFTR (табл. 7): корректоров и потенциаторов [243, 244].

Корректоры — лекарственные вещества, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса). Мишенью для потенциаторов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов, представленное на рис. 13, направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III–IV классов) [245, 246].

Таблица 7. Перечень CFTR-модуляторов для терапии муковисцидоза и статус их регистрации

Препарат (МНН)	Регистрация в РФ		Регистрация в Евросоюзе и/или США		Наличие в перечне ЖНВЛП	Наличие в отечественных КР	Наличие в зарубежных КР
	статус	год	статус	год			
Ивакафтор + лумакафтор С 1-х лет	+ (с 2 лет)	2020	+ (с 1 года)	2015	+	+	+
Элексакафтор + ивакафтор + тезакафтор	+ (с 6 лет)	2023	+ (с 2 лет)	2019	–	–	–
Ивакафтор	–		+ (с 4 мес.)	2012	–	–	+
Ивакафтор + тезакафтор С 6 лет	–		+ (с 6 лет)	2018	–	–	+

Примечание: МНН — международное непатентованное название; ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; КР — клинические рекомендации.

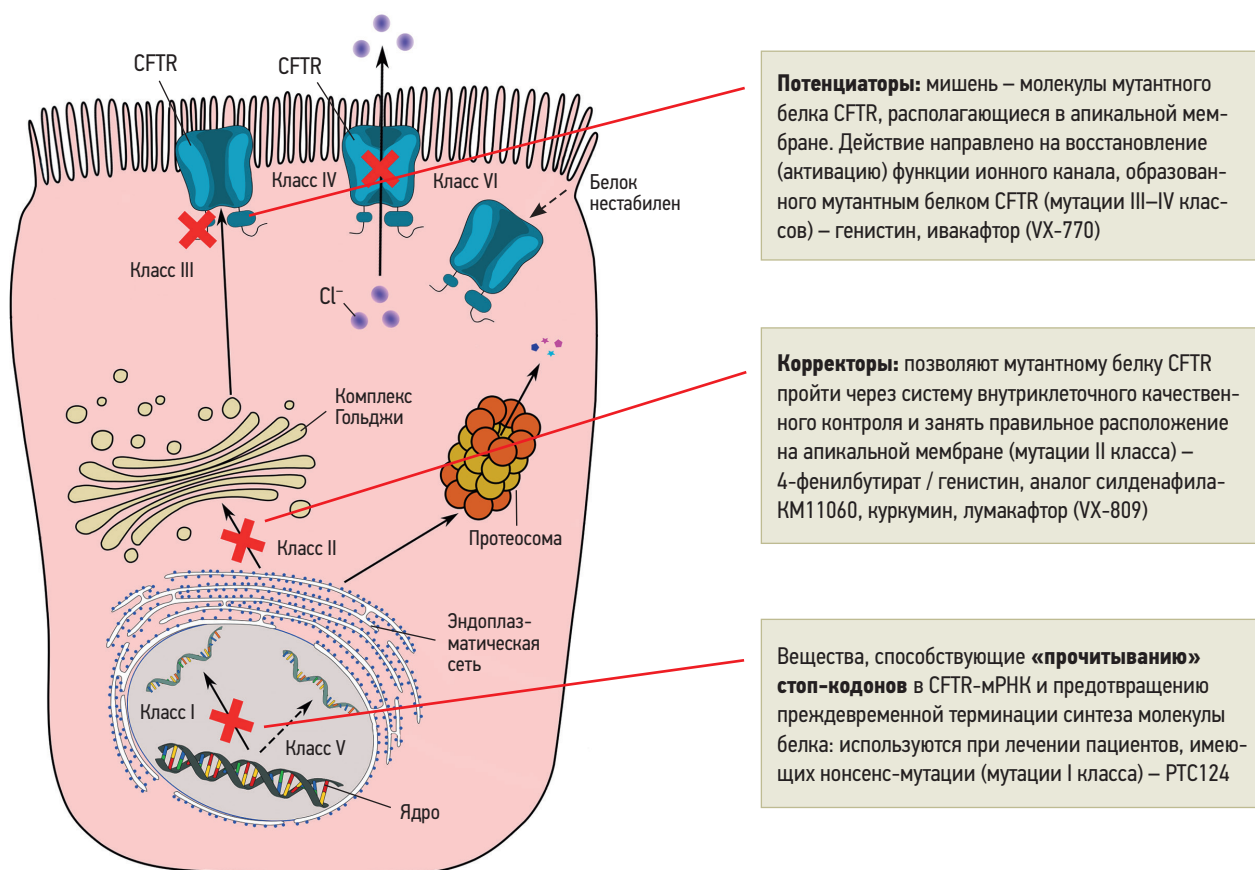


Рис. 13. Мишени действия различных модуляторов CFTR

Модуляторы CFTR первого поколения

Первый одобренный к применению потенциатор Калидеко® – **ивакафтор** – был разработан биотехнологической компанией *Vertex Pharmaceuticals* (США) и одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (**Food and Drug Administration – FDA**) в 2012 г. Он показан пациентам с 97 мутациями, приводящим к ограничению способности открытия CFTR-канала, когда количество белка достаточно, но работа канала нарушена. Ивакафтор потенцирует работу канала увеличением способности его к открытию. Клинические исследования пациентов, демонстрировали снижение уровня хлоридов пота в среднем со 100 до 51 мЭкв/л [247]. Препарат назначается с 4 мес., что приближено максимально к неонатальному скринингу и позволяет рано начать терапию.

Вторым CFTR модулятором и первым для пациентов – гомозигот по F508del в гене *CFTR* стал препарат Оркамби®: **лумакафтор [VX-809] + ивакафтор [VX-770]** [248]. Он также разработан компанией *Vertex Pharmaceuticals* (США) и одобрен FDA в июне 2015 г. Лекарственное средство предназначено для лечения пациентов старше 1 года, принимается с интервалом 12 ч. Для детей 1–5 лет используют гранулы. Препарат оказывает двойное действие: лумакафтор улучшает конформационную стабильность F508del-CFTR, в результате чего улучшаются

процессинг и миграция зрелого белка к поверхности клеток, а ивакафтор является активатором CFTR-канала, облегчающим транспорт ионов хлора за счет улучшения способности белка CFTR к открытию каналов (или формированию ворот) на клеточной поверхности. Однако клинические испытания показали скромную эффективность препарата в улучшении функции легких и других результатов у субъектов, гомозиготных по генетическому варианту F508del, наиболее распространенному в мире [249, 250]. Несмотря на то, что лумакафтор + ивакафтор был одобрен FDA США в 2015 году, однако реальная клиническая эффективность его не высока, наблюдаются нежелательные побочные явления [251, 252].

Препарат Симдеко® (**VX-661 тезакафтор + ивакафтор + ивакафтор**) показал более высокую эффективность и безопасность в клинической практике [253], чем лумакафтор + ивакафтор. Показан пациентам старше 6 лет со следующими мутациями: гомозиготы F508del/ F508del и гетерозиготы F508del / другая мутация (156 генетических вариантов на 02.02.21). В обзоре базы *Cochrane* модуляторов CFTR 1-го поколения было проанализировано 13 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2 215 чел. и продолжительностью до 24 нед. [254]. Были сделаны следующие выводы: комбинированная терапия (лумакафтор + ивакафтор и тезакафтор + ивакафтор) приводит к одинаковым

небольшим улучшениям клинических результатов у пациентов с МВ, таким как повышение качества жизни и дыхательной функции и снижение частоты обострений со стороны легких.

Модуляторы CFTR второго поколения

Первым препаратом второго поколения стала тройная комбинация модуляторов Трикафта®: **элексакафтор (VX-445) + ивакафтор + тезакафтор**. Препарат предназначен для лечения пациентов в возрасте ≥ 2 лет с мутациями, встречающимися в 90% случаев. Появление нового корректора элексакафтора значительно повысило эффективность терапии и позволило улучшить профиль безопасности [255]. Препарат показан носителям хотя бы одного из 178 генетических вариантов, в т. ч. F508del.

Результаты исследования 3-й фазы (www.trikafta.com/study-information) показали увеличение ОФВ₁ на 13,8%_{исх.} на 4-й нед. терапии у пациентов с генотипом F508del / 1 мутация с минимальной функциональной активностью CFTR-канала, по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Зарегистрировано существенное снижение уровня хлоридов пота (на 41,2 ммоль/л) по сравнению с плацебо, которое сохранялось через 4 нед. и на протяжении всего исследования, а спустя 24 нед. составило в среднем 41,8 ммоль/л по сравнению с показателем группы плацебо. Отмечено значительное увеличение индекса массы тела – в среднем на 1 кг/м². Также исследования продемонстрировали, что эффективность препарата сохраняется в реальной клинической практике [251].

Заключение

Таким образом, МВ является генетически детерминированным заболеванием, основной патогенетический механизм которого связан с увеличением вязкости секрета экзокринных желез. При этом патология легких определяет клиническую картину и тяжесть течения болезни и является одной из наиболее частых причин смерти при МВ. Патоморфология легких определяется наличием множественных бронхо- и бронхиолоэктазов, выраженным воспалением, приводящим к структурным изменениям легочной ткани с развитием буллезной эмфиземы. Лечение больных МВ основано на комплексной терапии с применением антибактериальных, муко- и бронхолитических препаратов в сочетании с ферментной и кинезитерапией. Перспективы лечения связаны с дальнейшей разработкой антибактериальной терапии, методов трансплантации, восстановлением функции белка CFTR с помощью модуляторов и генетической коррекцией основного дефекта МВ.

Литература

1. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathologic study. *Am J Dis Child.* 1938; 56(2): 344–399. doi: 10.1001/archpedi.1938.01980140114013.

2. Farber S: Some organic digestive disturbances in early life. *J Mich Med Sci* 1945; 44: 587–594.

3. Littlewood J. Looking back over 40 years. Part I. *CFW Newsletter* 2004, ed.1, Issue 4. 39–50.

4. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome. V. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of etiology. *Am J Dis Child* 1946; 72: 62–80. doi: 10.1001/archpedi.1946.02020300069004.

5. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545–549.

6. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 1953; 12: 549–563.

7. Di Sant'Agnese PA, Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas in young adults. *Ann Intern Med.* 1959; 50(5): 1321–1330.

8. Schlesinger E.R., Bahlke A.M., Cohen A.R. Development of a state-wide program for the care of children with long-term illness. *Am J Public Health Nations Health* 1965; 55(7): 973–977. doi: 10.2105/ajph.55.7.973.

9. Kramm E.R, Crane M.M, Sirken M.G. et al. A cystic fibrosis pilot survey in three New England states. *Am J Public Health.* 1962; 52: 2041–2057. doi: 10.2105/ajph.52.12.2041.

10. Sultz HA, Schlesinger ER, Mosher WE. The Erie County survey of long-term childhood illness. I. Methodology. *Am J Public Health Nations Health.* 1966; 56(9): 1461–1469. doi: 10.2105/ajph.56.9.1461.

11. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2005; 4(1): 7–26. doi: 10.1016/j.jcf.2004.12.002.

12. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn J. for the Consensus Study Group Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies *J Cystic Fibrosis* 2012; 11: 461–479. doi: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.

13. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Муковисцидоз, современный подход к диагностике и лечению. *Русский медицинский журнал.* 1997; 5(17): 1136–1142.

14. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». *Вопросы современной педиатрии* 2014; 13(6): 95–101.

15. Амелина Е.Л. Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. *Пульмонология.* 2001; 3: 61–64.

16. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J.* 2007; 29(3): 522–526. doi: 10.1183/09031936.00099506.

17. 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.

18. Ивашенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб.: Интермедика, 2002. 256.
19. Tsui L-C, Buchwald M. Biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis. *Adv Hum Genet* 1991; 20: 153–266. doi: 10.1007/978-1-4684-5958-6_4.
20. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B-T et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066–1073. doi: 10.1126/science.2475911.
21. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Кусова З.А. и др. Неонатальный скрининг на муковисцидоз в РФ. Опыт Московского центра муковисцидоза. XI Национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых», 24–25 мая 2013 года. М., 2013.
22. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации 2014 г. М.: Медпрактика-М, 2016.
23. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. / под ред. С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой и др. М.: Медпрактика-М, 2022.
24. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2014 Annual Report, Cystic Fibrosis. Foundation, Bethesda, Md, USA, 2015. URL: www.cff.org.
25. UK CF Registry. Annual data report 2013. Cystic Fibrosis Trust 2013. URL: www.cftrust.org.uk.
26. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2013. URL: www.cysticfibrosis.ca.
27. Cystic fibrosis in Australia 2013. 15th Annual Report from the Australian Cystic Fibrosis Data Registry. www.cysticfibrosisaustralia.org.au.
28. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2013 www.ecfs.eu .
29. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2021 Доступно на: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf.
30. Zielenski J, Tsui LC: Cystic fibrosis: Genotypic and phenotypic variations. // *Annu Rev Genet* 29: 777–807, 1995 doi: 10.1146/annurev.ge.29.120195.004021.
31. Engelhardt JF, Yankaskas JR, Ernst SA, et al: Submucosal glands are the predominant site of CFTR expression in human bronchus. // *Nat Genet* 2: 240–247, 1992 <https://doi.org/10.1038/ng1192-240>.
32. Gregory RJ, Cheng SH, Rich DP, et al: Expression and characterization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. // *Nature* 347: 382–386, 1990. <https://doi.org/10.1038/347382a0>.
33. Davis PB: Pathophysiology of the lung disease in cystic fibrosis. In *Cystic Fibrosis (Lung Biology in Health and Disease)*. Vol. 64. New York: Marcel Dekker, 1993. 193–218.
34. Knowles MR, Friedman KJ, Silverman L. Genetics, diagnosis, and clinical phenotype. In *Cystic Fibrosis in Adults*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. 27–42.
35. European Working Group on CF Genetics (EWGCFG). Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and of its associated haplotype. *Hum Genet* 1990; 85: 436–445. <https://doi.org/10.1007/BF02428304>.
36. Baranov VS, Ivaschenko TE, Gorbunova VN et al. Frequency of the F508 deletion in cystic fibrosis patients from the European part of the USSR. *Hum Genet*. 1991; 87(1): 61–64 doi: 10.1007/BF01213094.
37. Lerer I, Cohen S, Chemke M et al. The frequency of the delta F508 mutation on cystic fibrosis chromosomes in Israeli families: correlation to CF haplotypes in Jewish communities and Arabs. *Hum Genet*. 1990; 85(4): 416–417. doi: 10.1007/BF02428288.
38. Watson EK, Mayall ES, Simova L et al. The incidence of delta F508 CF mutation, and associated haplotypes, in a sample of English CF families. *Hum Genet*. 1990; 85(4): 435–436. doi: 10.1007/BF02428303.
39. Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Каширская Н.Ю. и др. Изучение взаимосвязи CFTR-генотипа и фенотипа у российских больных муковисцидозом. *Медицинская генетика*. 2007; 6(12): 22–29.
40. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение. М.: Гэотар-Медиа, 2008.104.
41. Zielenski J, Corey M, Rozmahel R, et al. Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. *Nat Genet*. 1999; 22(2): 128–129. doi: 10.1038/9635.
42. Duthie A, Doherty DG, Donaldson PT et al. The major histocompatibility complex influences the development of chronic liver disease in male children and young adults with cystic fibrosis. *J Hepatol* 1995; 23: 532–537. doi: 10.1016/0168-8278(95)80058-1.
43. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC et al. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009; 302(10): 1076–83. doi: 10.1001/jama.2009.1295.
44. Berger HA, Travis SM, Welsh MJ. Regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl-channel by specific protein kinases and protein phosphatases. *J Biol Chem* 1993; 268: 2037–2047.
45. Smith J.J., Travis S.M., Greenberg E.P et al. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell*. 1996; 85: 229–236. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81099-5.
46. Bonfeld T.L., Konstan M.W., Burfeind P. et al. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine IL-10 which is down-regulated in cystic fibrosis. // *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol*. 1995; 13: 257–261. doi: 10.1165/ajrcmb.13.3.7544594.
47. Sommerhoff C.P., Nadel J.A., Basbaum C.B et al. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultures bovine airway gland serous cells. *J. Clin. Invest*. 1990; 85: 682–689. doi: 10.1172/JCI114492.
48. Berger M., Sorensen R.U., Tosi M.F. et al. Complement receptor expression on neutrophils at the inflammatory site, the Pseudomonas-infected lung in cystic fibrosis. *J. Clin. Invest*. 1989; 84: 1302–1313. doi: 10.1172/JCI114298.
49. De Rose V. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. *Eur. Resp. J*. 2002; 19: 333–340. doi: 10.1183/09031936.02.00229202.

50. Matsui H., Grubb B.R., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*. 1998; 95: 1005–1015. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81724-9.
51. Guggino W.B. Cystic fibrosis and the salt controversy. *Cell*. 1999; 96: 607–610. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80570-x.
52. Кучкина Н.В., Самсонова М.В. Влияние осмотичности среды на морфофункциональное состояние нейтрофилов крови при муковисцидозе. *Пульмонология*. 1996; 4: 77–79.
53. Leid JG, Willson CJ, Shirtliff ME et al. The exopolysaccharide alginate protects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm bacteria from IFN-gamma-mediated macrophage killing. *J Immunol*. 2005; 175(11): 7512–7518. doi: 10.4049/jimmunol.175.11.7512.
54. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Метод. рекомендации / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. 4-е изд., перераб. и доп. М., 2011.
55. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А. и др. Поражение поджелудочной железы при муковисцидозе. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2010; 8: 98–105.
56. Cystic fibrosis. Liver and biliary disease in cystic fibrosis / ed. M. Hodson, G. Duncan, A. Bush. 3rd ed. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd, 2007. 477.
57. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13(6): 529–36.
58. Lamireau T., Monnereau S. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004; 41: 920–925. doi: 10.1016/j.jhep.2004.08.006.
59. Colombo C., Apostolo M.G., Ferrari M. et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J. Pediatr*. 1994; 124: 393–399.
60. Marino C.R., Gorelick F.S. Scientific advances in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1992; 103: 681–693. doi: 10.1016/0016-5085(92)90866-W.
61. Strandvik B. Hepatobiliary disease in Cystic fibrosis. *Diseases of the liver and biliary system children* / ed. D.A. Kelly). London: Blackwell Science Ltd., 1999. 141–156.
62. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение печени при муковисцидозе // *Детская гепатология* / под ред. Б.С. Каганова. М.: Династия, 2009. 404–414.
63. Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009; 25(3): 272–278. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283298865.
64. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC et al. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009; 302(10): 1076–1083. doi: 10.1001/jama.2009.1295.
65. Debray D, Kelly D, Houwen R et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011; 10 (Suppl. 2): S29–36. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4.
66. Lawson EE, Grand RJ, Neff RK et al. Clinical estimation of liver span in infants and children. *Am J Dis Child* 1978; 132: 474–476. doi: 10.1001/archpedi.1978.02120300034005.
67. Rosenberg HK, Markowitz RI, Kolberg H et al. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. *AJR* 1991; 157: 119–121. doi: 10.2214/ajr.157.1.2048509.
68. Chen AH, Innis SM, Davidson GF et al. Phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine excretion is increased in children with cystic fibrosis and is associated with plasma homocysteine, S-adenosylhomocysteine, and S-adenosylmethionine. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 686–691. doi: 10.1093/ajcn/81.3.686.
69. Pinto HC, Carniero de Moura M, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. *J Hepatology* 2006; 44: 197–208. doi: 10.1016/j.jhep.2005.09.002.
70. Ornoy A., Arnon J., Katznelson D. et al. Pathological confirmation of cystic fibrosis in the fetus following prenatal diagnosis. *Am. J. Med. Genet*. 1987; 28: 935–947. doi: 10.1002/ajmg.1320280420.
71. Oppenheimer E.H., Esterly J.R. Pathology of cystic fibrosis; review of literature and comparison of 146 autopsied cases. *Perspect. Pediatr. Pathol*. 1975; 2: 241–278.
72. Sheppard M.N. The pathology of cystic fibrosis. In: *Cystic fibrosis*. / ed. M.E. Hodson and D.M. Geddes. London: Chapman & Hall Medical, 1997. 131–149.
73. Bedrossian C.W., Greenberg S.D., Singer D.B. et al. The lung in cystic fibrosis. A quantitative study including prevalence of pathologic findings among different age groups. *Hum. Pathol*. 1976; 7: 195–204. doi: 10.1016/s0046-8177(76)80023-8.
74. Tomashefski J.F., Dahms B., Bruce M. Pleura in pneumothorax. Comparison of patients with cystic fibrosis and idiopathic spontaneous pneumothorax. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 1985; 109: 910–916.
75. Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В., Заостровская Л.А. и др. Морфофункциональная организация гладкой мышечной ткани бронхов различных генераций у человека. *Пульмонология*. 1997; 3: 61–64.
76. Guidotti T.L., Luetzeker J., di Sant’Agnese P.A. et al. Fatal disseminated aspergillosis in a previously well young adult with cystic fibrosis. *Am. J. Med. Sci*. 1982; 282: 157–160. doi: 10.1097/00000441-198205000-00007.
77. Bhargava V., Tomashefski J.F., Stern R.C et al. The pathology of fungal infection and colonization in patients with cystic fibrosis. *Hum. Pathol*. 1989; 20: 977–986. doi: 10.1016/0046-8177(89)90269-4.
78. Brueton M.J., Ormerod L.P., Shah K.J et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating cystic fibrosis in childhood. *Arch. Dis. Child*. 1980; 55: 348–353. doi: 10.1136/adsc.55.5.348.
79. Zeaske R., Bruns W.T., Fink J.N. et al. Immune response to *Aspergillus* in cystic fibrosis. // *J. Allergy Clin. Immunol*. 1988; 82: 73–77. doi: 10.1016/0091-6749(88)90054-1.
80. Bosken C.H., Myers J.L., Greenberger P.A et al. Pathologic features of allergic bronchopulmonary as-

- pergilliosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12: 216–222. doi: 10.1097/0000478-198803000-00007.
81. Boat T.F., di Sant'Agnese P., Warwick W.J et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *J. Am. Med. Assoc.* 1969; 209: 1498–1504.
82. Fellows K.E., Stigol L., Schuster S., et al. Selective bronchial arteriography in patients with cystic fibrosis and massive hemoptysis. *Radiology.* 1975; 114: 551–555. doi: 10.1148/114.3.551.
83. Ryland D., Reid L. The pulmonary circulation in cystic fibrosis. *Thorax* 1975; 285–292. doi: 10.1136/thx.30.3.285.
84. McGlennen R.C., Burke B.A., Dehner L.P. Systemic amyloidosis complicating cystic fibrosis. A retrospective pathologic study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1968; 110: 879–884.
85. Di Sant'Agnese PA, Hubbard VS. The pancreas. *Cystic Fibrosis.* New York: Thieme-Stratton, 1984. 230–295.
86. Handwerker S, Roth J, Gorden P et al: Glucose intolerance in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1969; 281: 451–461. doi: 10.1056/NEJM196908282810901.
87. Di Sant'Agnese PA, Hubbard VS. The hepatobiliary system. *Cystic Fibrosis.* New York: Thieme-Stratton, 1984. 296–322.
88. Di Sant'Agnese PA, Hubbard VS. The gastrointestinal tract. *Cystic Fibrosis.* New York: Thieme-Stratton, 1984. 212–229.
89. Neutra MR, Trier JS. Rectal mucosa in cystic fibrosis. Morphological features before and after short term organ culture. *Gastroenterology* 1978; 75: 701–710.
90. Brugman SM, Taussig LM: The reproductive system: cystic fibrosis. *New York: Thieme-Stratton, 1984.* 323–337.
91. Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу), 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
92. Амелина Е.Л., Марченков Я.В., Черняк А.В и др. Количественная оценка результатов компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология* 2009; 1: 59–65.
93. Vilozni D, Bentur L, Efrati O et al., Spirometry in early childhood in cystic fibrosis patients. *Chest.* 2007; 131(2): 356–61. doi: 10.1378/chest.06-1351.
94. Kraemer R, Baldwin DN, Ammann RA. Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis. *Respir Res.* 2006; 7: 138. doi: 10.1186/1465-9921-7-138.
95. Amelina E. Cherniak A., Chuchalin A. Comparison of lung volumes measured by different methods in adult patients with cystic fibrosis. *The Netherlands J. of Medicine* 1999; 54 suppl.: s51 (110).
96. Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В., Черняк А.В. и др. Состояние кардиореспираторной системы у взрослых больных муковисцидозом. *Тер. архив.* 2002; 74(3): 52–55.
97. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *ЖМЭИ* 2009; 5: 15–20.
98. Guss A.M., Roeselers G., Newton I.L.G et al., Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *The ISME Journal.* 2011; 5: 20–29. doi.org/10.1038/ismej.2010.88.
99. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Molin S et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(6): 567–74. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03627.x.
100. Aaron SD, Vandemheen KL, Ramotar K. Infection with transmissible strains of *Pseudomonas aeruginosa* and clinical outcomes in adults with cystic fibrosis. *JAMA* 2010; 304(19): 2145–2153. doi: 10.1001/jama.2010.1665.
101. Emerson J, McNamara S, Buccat AM et al. Changes in cystic fibrosis sputum microbiology in the United States between 1995 and 2008. *Pediatr Pulmonol.* 2010; 45(4): 363. doi: 10.1002/ppul.21198.
102. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2021 Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA, 2021. <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report-2.pdf> [Дата обращения: 07.08.23].
103. Koch C. Early Infection and Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease. *Pediatric Pulmonology.* 2002; 34: 232–236. doi: 10.1002/ppul.10135.
104. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. *Thorax* 2012. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200832.
105. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros* 2008; 7(6): 523–30. doi: 10.1016/j.jcf.2008.06.009.
106. Drevinek P, Mahenthalingam E. Burkholderia cenocercaria in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(7): 821–30. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03237.x.
107. Waters V. New treatments for emerging cystic fibrosis pathogens other than *Pseudomonas*. *Curr Pharm Des.* 2012; 18(5): 696–725. doi: 10.2174/138161212799315939.
108. Parkins MD, Elborn JS. Newer antibacterial agents and their potential role in cystic fibrosis pulmonary exacerbation management. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(9): 1853–61. doi: 10.1093/jac/dkq245.
109. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология* 2012; 3: 79–86.
110. O'Malley CA. Infection control in cystic fibrosis: cohorting, cross-contamination, and the respiratory

- therapist. *Respir Care*. 2009; 54(5): 641–57. doi: 10.4187/aarc0446.
111. Halvorson DJ. Cystic fibrosis: an update for the otolaryngologist. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 120(4): 502–506. doi: 10.1053/hn.1999.v120.a92379.
112. Stern RC, Jones K. Nasal and sinus disease: cystic fibrosis in adults. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. 221–231.
113. Cepero R., Smith R.J., Catlin F.I. et al. Cystic fibrosis: An otolaryngologic perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 97: 356–360. doi: 10.1177/019459988709700403.
114. Mainz JG, Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Cur Allergy and Asthma Reports* 2012; 12(2): 163–174. doi: 10.1007/s11882-012-0250-y.
115. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cystic Fibrosis* 2009; 8(Suppl. 1): S10–S14. doi: 10.1016/S1569-1993(09)60005-9.
116. Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: Not a simple story. *Intl J Ped Otorhinol*. 2008; 72: 619–624. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.01.010.
117. Stern RC, Izant RJ Jr, Boat TF et al. Treatment and prognosis of rectal prolapse in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1982; 82: 707–710.
118. Gooding, D. Westaby. Gastrointestinal disease in cystic fibrosis // *Cystic fibrosis*. 3rd ed. / ed. M. Hodson, G. Duncan, A. Bush. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd, 2007. 209–224.
119. Zempsky WT, Rosenstein BJ. The cause of rectal prolapse in children. *Am J Dis Child* 1988; 142(3): 338–339. doi: 10.1001/archpedi.1988.02150030112034.
120. Ballesterio Y, Hernandez MI, Rojo P et al. Hypонатremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. *Pediatr Emerg Care* 2007; 22: 725–727. doi: 10.1097/01.pec.0000245170.31343.bb.
121. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013. doi: 10.1097/GCO.0b013e32835f1745.
122. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am*. 2000; 84(3): 597–607. doi: 10.1016/s0025-7125(05)70243-1.
123. McCallum TJ, Milunsky JM, Cunningham DL et al. Fertility in men with cystic fibrosis: An update on current surgical practices and outcomes. *Chest* 118: 1059–1062. doi: 10.1378/chest.118.4.1059.
124. McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. *Chest*. 2006; 129(3): 706–11. doi: 10.1378/chest.129.3.706.
125. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шугинин И.О. Муковисцидоз и беременность: клинико-генетические, функциональные и микробиологические характеристики пациенток. *Педиатрия* 2014; 93(4): 38–44.
126. Castellani C, Duff AJA, Bell SC et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018; 17(2): 153–157.
127. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капанова. М.: ООО «Компания Боргес», 2016. URL: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf.
128. Grosse S.D., Rosenfeld M., Devine O.J. et al. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr*. 2006; 149(3): 362–366. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.059.
129. Толстова В.Д., Каширская Н.Ю., Капанов Н.И. Массовый скрининг новорожденных на муковисцидоз в России. *Фарматека* 2008; 1: 1–5.
130. Cogen J, Emerson J et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50(8): 763–770. doi: 10.1002/ppul.23217.
131. Don B. Sanders, Zhanhai Li, Anita Laxova et al. Risk factors for the progression of cystic fibrosis lung disease throughout childhood. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(1): 63–72. doi: 10.1513/AnnalsATS.201309-303OC.
132. Amelina E.L., Chernjak A.V., Kashirskaya N.J. et al. Factors affecting adult cystic fibrosis patients' survival // Abstracts 9th United European Gastroenterology Week, 6–10 October 2001. Amsterdam, 2001.
133. Kuhn RJ, Gelrud A, Munck A et al., CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Adv Ther*. 2010; 27(12): 895–916. doi: 10.1007/s12325-010-0085-7.
134. Stallings V.A., Stark L.J., Robinson K.A. et al. Clinical practice guidelines on growth and Nutrition Subcommittee. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *J Am Diet Assoc*. 2008; 108: 832–839. doi: 10.1016/j.jada.2008.02.020.
135. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin. Pulm Med*. 2008; 14: 574–581. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283136787.
136. O’Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC et al., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 43–50. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00587.x.
137. Weinberger M Airways reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002; 23(1): 77. doi: 10.1385/CRIAI.23.1.077.
138. Konig P, Poehler J, Barbero G. A placebo-controlled, double blind trial of the long-term effects of albuterol administration in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 32–36. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199801)25:1<32::aid-ppul3>3.0.co;2-q.
139. Hordvik NL, Sammut PH, Judy CG et al. The effects of albuterol on the lung function of hospitalized patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 156–160. doi: 10.1164/ajrccm.154.1.8680672.
140. Zach MS, Oberwaldner B, Forche G et al. Bronchodilators increase airway instability in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 537–543. doi: 10.1164/arrd.1985.131.4.537.

141. Salvatore D, D'Andria M. Effects of salmeterol on arterial oxyhemoglobin saturation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 11–15. doi: 10.1002/ppul.10117.
142. Hordvik NL, Sammut PH, Judy CG, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose salmeterol in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 287–296. doi: 10.1002/ppul.10162.
143. Амелина Е.Л., Черняк А.В. Эффективность тиотропия бромид у больных муковисцидозом // Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 29 ноября – 2 декабря 2005 г. Пульмонология. 2005; 49 (160, прил.).
144. Amelina E., Cherniak A., Voznesenskiy N et al. The effect of daily inhaled DNase in adult patients with cystic fibrosis. *The Netherlands J. of Medicine*. 1999; 54 (suppl. 228): s81.
145. Shah PL, Convey SP, Scott SF et al. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. *Respiration*. 2001; 68(2): 160–164. doi: 10.1159/000050486.
146. Schulz M, Haemmerlein A, Hinkel U et al. Safety and usage pattern of an over-the-counter ambroxol cough syrup: a community pharmacy-based cohort study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006; 44: 409–421. doi: 10.5414/cpp44409.
147. Dentice R, Elkins M. Timing of Dornase Alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 5. doi: 10.1002/14651858.CD007923.pub2.
148. McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B et al. Dornase Alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42(10): 928–37. doi: 10.1002/ppul.20685.
149. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(3): 241–250. doi: 10.1056/NEJMoA043891.
150. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET et al. Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(7): 680–689. doi: 10.1164/rccm.201207-1160oe.
151. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis 2011. URL: www.rbht.nhs.uk/childrencf.
152. Furnari M.L., Termini L., Traverso G. et al. Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: A prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2012; 6(6): 315–22. doi: 10.1177/1753465812458984.
153. Jaques A., Daviskas E., Turton J. A. et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis. *Chest*, 2008; 133(6): 1388–1396. doi: 10.1378/chest.07-2294.
154. Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al., Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *European Respiratory Journal* 2011; 38(5): 1071–1080. doi: 10.1183/09031936.00187510.
155. Desmond KJ, Schwenk WF, Thomas E et al. Immediate and long-term effects of chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1983; 103: 538–542. doi: 10.1016/s0022-3476(83)80579-4.
156. Reisman JJ, Rivington-Law B, Corey M et al. Role of conventional physiotherapy in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 113: 632–636. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80370-6.
157. McIlwaine PM, Wong LT, 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. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70064-7.
158. McIlwaine PM, Wong LT, Peacock D et al. Long-term comparative trial of positive expiratory pressure versus oscillating positive expiratory pressure (flutter) physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 138: 845–850. doi: 10.1067/mpd.2001.114017.
159. Enright S, Chatham K, Ionescu AA et al. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2004; 126(2): 405–411. doi: 10.1378/chest.126.2.405.
160. de Jong W, van Aalderen WM, Kraan J et al. Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2001; 95(1): 31–36. doi: 10.1053/rmed.2000.0966.
161. Черняк А.В., Амелина Е.Л., Чикина С.Ю. и др. Тренировка инспираторных мышц низкой интенсивности у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2006; 4: 39–45.
162. Meyer KC, Lewandoski JR, Zimmerman JJ et al. Human neutrophil elastase/alpha1-antitrypsin complex in cystic fibrosis – comparison with interstitial lung disease and evaluation of the effect of intravenously administered antibiotic therapy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(3): 580–585. doi: 10.1164/ajrcm/144.3_Pt_1.580.
163. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия, раздел «Антимикробная терапия». *Педиатрия* 2014; 93(4).
164. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust, 2009.
165. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 680–689. doi: 10.1164/rccm.201207-1160oe.
166. Tramper-Stranders GA, vander Ent CK, Molin S et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates. *Clin. Microbiol. Infect*. 2012; 18(6): 567–574. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03627.x.
167. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. Review. European Cystic Fibrosis Society Standards of care: best practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014; 13: 23–42. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.

168. Horsley A, Webb K, Bright-Thomas R et al. Can early *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2011; 1: 18. doi: 10.3389/fcimb.2011.00018.
169. Middleton PG, Kidd TJ, Williams B. Combination aerosol therapy to treat *Burkholderia cepacia* complex. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 305–308. doi: 10.1183/09031936.05.00119504.
170. Doring G, Flume P, Heijerman H et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2012; 11: 461–479. doi: 10.1016/j.jcf.2012.10.004.
171. Esmond G, Butler M, McCormack A et al. Comparison of hospital and home intravenous antibiotic therapy in adults with cystic fibrosis. *J Clin Nurs.* 2006; 15(1): 52–60. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01236.x.
172. Pond M, Newport M, Joanes D et al. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy in the treatment of young adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 1640–1644. doi: 10.1183/09031936.94.07091640.
173. Elliott TR, Tully MP et al. Long term clinical outcome of home and hospital intravenous antibiotic treatment in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2004; 59: 242–246. doi: 10.1136/thx.2003.005876.
174. Amelina E., Senkevich N., Cherniak A et al. Home intravenous therapy in adult cystic fibrosis patients. The impact on lung function and quality of life. Abstracts World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress. Florence, Italy, August 30 – September 3, 2000. *Eur. Respir. J.* 2000; 16(suppl. 31): 123s (P915).
175. Marco T, Asensio O, Bosque M et al. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis (Cochrane Review). Issue 1. In: *The Cochrane Library.* Oxford, Update Software, 2001.
176. Сенкевич Н.Ю., Амелина Е.Л. Качество жизни взрослых больных муковисцидозом: факты и гипотезы. *Пульмонология* 1999; 3: 51–57.
177. Campbell PW III, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116: 775–788. doi: 10.1378/chest.116.3.775.
178. Sawicki G., Signorovitch J., Zhang J. et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatric Pulmonology* 2012; 47(1): 44–52. doi: 10.1002/ppul.21521.
179. Mazurek H., Chiron R., Varoli G. et al. Efficacy on lung function and safety of multiple courses of tobramycin 300mg/4mL nebuliser solution (Bramitob®) in patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection: results from a 48-week follow-on phase. *J Cyst Fibr* 2012; 11: S74.
180. Heijerman H.G., Westerman E., Conway S.P. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung diseases in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*; 8(5): 295–315. doi: 10.1016/j.jcf.2009.04.005.
181. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 658–64. doi: 10.1183/09031936.02.00248102.
182. Adeboyeke D, Scott S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5: 261–263. doi: 10.1016/j.jcf.2006.05.009.
183. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330–335. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199705)23:5<330::aid-ppul4>3.0.co;2-o.
184. Tiddens H.A.W.M., Standaert T.E., Challoner P. et al. Effect of dry powder inhaler resistance on the inspiratory flow rates and volumes of cystic fibrosis patients of six years and older. *J Aerosol Med* 2006; 19(4): 456–65. doi: 10.1089/jam.2006.19.456.
185. Авдеев С.Н., Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Интенсивная терапия при муковисцидозе у взрослых. *Пульмонология.* 2000; 3: 87–99.
186. Amin R, Noone PG, Ratjen F. Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD007481. doi: 10.1002/14651858.CD007481.pub2.
187. King CS, Brown AW, Aryal S et al. Critical care of the adult patient with cystic fibrosis. *Chest.* 2019; 155(1): 202–214. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.025.
188. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011; 17(4): 220–225. doi: 10.1097/MCP.0b013e328345e1f8.
189. Prados C, Máiz L, Antelo C et al. Cystic fibrosis: consensus on the treatment of pneumothorax and massive hemoptysis and on the indications for lung transplantation. *Arch Bronconeumol.* 2000; 36(7): 411–416. doi: 10.1016/s0300-2896(15)30141-1.
190. Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR et al. An interventionalist's guide to hemoptysis in cystic fibrosis. *Radiographics.* 2018; 38(2): 624–641. doi: 10.1148/rj.2018170122.
191. Flume, P.A., Mogayzel, P.J., Robinson, K.A et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 298–306 doi: 10.1164/rccm.201002-0157OC.
192. Flume, P.A., Yankaskas, J.R., Ebeling, M et al., Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest.* 2005; 128: 729–738 <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.729>.
193. Hardinge M, Annandale J, Bourne S et al. British Thoracic Society Home Oxygen Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax.* 2015; 70 (Suppl 1): i1–43. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206865.
194. Hayes D. Jr., Wilson K.C., Krivchenia K. et al. Home oxygen therapy for children. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199(3): e5–e23. doi: 10.1164/rccm.201812-2276ST.

195. Ratjen F, Moeller A et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children < 7 years of age with cystic fibrosis: The early study. *J Cyst Fibros* 2019; 18(1): 78–85. doi: 10.1016/j.jcf.2018.04.002.
196. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 4: CD009876. doi: 10.1002/14651858.CD009876.pub4.
197. Weidmann A, Webb AK, Dodd ME et al. Successful treatment of cepacia syndrome with combination nebulised and intravenous antibiotic therapy. *J Cyst Fibros.* 2008; 7(5): 409–411. doi: 10.1016/j.jcf.2008.02.005.
198. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(2): 540–77. doi: 10.1164/ajrccm.163.2.9906116.
199. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation—a consensus conference report. Consensus conference. *Chest.* 1999; 116(2): 521–534. doi: 10.1378/chest.116.2.521.
200. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros.* 2020; pii: S1569-1993(20)30064-3. doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.015.
201. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 26(4): 71–102. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102.
202. Муковисцидоз / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой. М.: Медпрактика-М., 2021.
203. Kang SH, Dalcin PTR, Piltcher OB et al. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol* 2015; 41(1): 65–76. doi: 10.1590/S1806-37132015000100009.
204. Harvey R., Hannan S.A., Badia L. et al. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 3: CD006394. doi: 10.1002/14651858.CD006394.pub2.
205. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A. et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4): 1082–93. doi: 10.1210/jc.2011-3050.
206. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinol Suppl.* 2012; 23: 17298. doi: 10.4193/Rhino12.000.
207. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 6: CD008253. doi: 10.1002/14651858.CD008253.pub4.
208. Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients // *The nose and sinuses in respiratory disorders (ERS monograph)* / ed. C. Bachert, A. Bourdin, P. Chanaz. Sheffield: European Respiratory Society, 2017. 48–66. doi: 10.1183/2312508X.10009616.
209. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 121: 566–572. doi: 10.1001/archotol.1995.01890050058011.
210. Keck T, Rozsasi A. Medium-term symptom outcomes after paranasal sinus surgery in children and young adults with cystic fibrosis. *Laryngoscope.* 2007; 117: 475–479. doi: 10.1097/MLG.0b013e31802d6e4f.
211. Liang J, Higgins TS, Ishman SL et al. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013; 3(10): 814–822. doi: 10.1002/alr.21190.
212. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Суслова И.Е. и др. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом. *Журнал инфектологии* 2018; 10(2): 48–54. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-48-54.
213. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47: 45–68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
214. Stevens D.A., Moss R.B., Kurup V.P. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003; 37 (Suppl. 3): S225–64 doi: 10.1086/376525.
215. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016. Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(4): e1–e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
216. A.J. Ullmann. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(Suppl. 1): e1–e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
217. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest* 1999 116: 639–646 doi: 10.1378/chest.116.3.639.
218. Mastella G., Rainisio M., Harms HK et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis.* 2000; 16(3): 464–471 doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003464.x.
219. Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11: CD002204 doi: 10.1002/14651858.CD002204.pub4.

220. Lattanzi C, Messina G, Fainardi V et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Children with Cystic Fibrosis: An Update on the Newest Diagnostic Tools and Therapeutic Approaches. *Pathogens*. 2020; 9(9): 716. doi: 10.3390/pathogens9090716.
221. Janahi I.A., Rehman A., Al-Naimi A.R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med*. 2017; 12(2): 74–82. doi: 10.4103/atm.ATM_231_16.
222. Детская хирургия. Национальное руководство / под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. М.: Гэотар-Медиа, 2009. 328–331.
223. Shinohara T., Tsuda M., Koyama N. Management of meconium-related ileus in very low-birth-weight infants. *Pediatr. Int*. 2007; 49: 641–644. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02457.x.
224. Parikh NS, Ahlawat R. Meconium Ileus. [Updated 2020 Jan 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537008/>.
225. Boczar M, Sawicka E, Zybert K. Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis – results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000–2014. *Dev Period Med*. 2015; 19(1): 32–40.
226. Carlyle B.E., Borowitz D.S., Glick P.L. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J. Pediatr. Surg*. 2012; 47: 772–781. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.02.019.
227. Zhekaite E., Kondratyeva E., Ilenkova N. et al. The model for determining risk groups for the development of vitamin D deficiency and prevention algorithm in children with cystic fibrosis using the multifactor dimensionality reduction method. *Journal of Cystic Fibrosis* 2021; 20: S1–S34.
228. Жекайте Е.К. изучение влияния генетических и экзогенных факторов на развитие дефицита витамина D у детей и подростков с муковисцидозом в возрастном аспекте. Вопросы профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2020.
229. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И. и др. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом. ПФ. 2015; 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-diagnostike-i-lechenii-detey-s-mukovistsidozom> (дата обращения: 07.08.2023).
230. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005; 90(3): 1888–1896. doi: 10.1210/jc.2004-1629.
231. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011; 10(2): S16–23. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60004-0.
232. Marquette M., Haworth C.S. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2016; 20: 2–5. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.06.003>.
233. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3: CD002010. doi: 10.1002/14651858.CD002010.pub4.
234. Ward LM., Konjil VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporosis Int*. 2016; 27(7): 2147–2179. doi: 10.1007/s00198-016-3515-9.
235. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R et al. ECFS Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2011; 10 (Suppl. 2): S24–28. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60005-2.
236. Schauble A.L., Pharm D. et al. N-acetylcysteine for management of distal intestinal obstruction syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019; 24(5): 390–397. doi: 10.5863/1551-6776-24.5.390.
237. Green J, Carroll W, Gilchrist FJ. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 8: CD012798. doi: 10.1002/14651858.CD012798.pub2.
238. Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital, 2020. 8th ed. URL: https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/CF%20guideline%202020%20FINAL_edited.pdf (дата обращения: 07.08.23).
239. Mushlin S.B., Greene H.L. Decision making in medicine: an algorithmic approach. 3rd ed. Elsevier Health Sciences, 2009.
240. Pilewski JM. Update on lung transplantation for cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2022; 43(4): 821–840. doi: 10.1016/j.ccm.2022.07.002.
241. Гинтер Е.К., Капранов Н.И., Петрова Н.В., Каширская Н.Ю. Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера, 2010. 51–78.
242. Griesenbach U., Alton E.W. Progress in gene and cell therapy for cystic fibrosis lung disease. *Curr Pharm Des*. 2012, 18(5): 642–662. doi: 10.2174/138161212799315993.
243. Proesmans M., Vermeulen F., De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur. J. Pediatr*. 2008; 167(8): 839–849. doi: 10.1007/s00431-008-0693-2.
244. Jentsch T.J., Maritzen T., Zdebik A.A. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J. Clin. Invest*. 2005; 115(8): 2039–2046. doi: 10.1172/JCI25470.33.
245. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. Пульмонология. 2021; 31(2): 226–236. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
246. Методические рекомендации «Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза)». URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/events/progr-am/%D0%A2%D0%B0%D1%80%D0%B3%D0%B5%D1%82%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D1%8F_%D0%9C%D0%92_%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC_2023_compressed.pdf (дата обращения: 07.08.23).
247. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS et al; VX 08-770-104 Study Group. Ivacaftor in subjects with cystic

fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest*. 2012; 142(3): 718–724. doi: 10.1378/chest.11-2672.

248. Cain C. Cystic fibrosis two-step. *SciBX*. 2012; 5 (8). doi: 101038/scibx2012192.

249. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W., et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373: 220–231. doi: 10.1056/NEJMoa1409547.

250. Shaw M., Khan U., Clancy J.P. et al. Changes in LCI in F508del/F508del patients treated with lumacaftor/ivacaftor: Results from the prospect study. 2020; 19(6): 931–933. doi: 10.1016/j.jcf.2020.05.010.

251. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Шерман В.Д. и др. Первые результаты терапии двумя CFTR-модуляторами при муковисцидозе в детском возрасте. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101(3): 98–105. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-98-105.

252. Сергиенко Д.Ф., Башкина О.А., Кузнецова Т.М. Таргетная терапия больных муковисцидозом в Астраханской области: первый опыт. *Фарматека* 2022. 10.47-52. doi: 10.18565/pharmateca.2022.10.47-52.

253. Clancy J.P., Cotton C.U., Donaldson S.H et al. CFTR modulator therotyping: Current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros*. 2019; 18(1): 22–34. doi: 10.1016/j.jcf.2018.05.004.

254. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Systematic Review*. 2018; 8: CD010966. doi: 10.1002/14651858.

255. Mainz J.G., Arnold C., Hentschel J., Tabori H. Effects of Ivacaftor in Three Pediatric Siblings With Cystic Fibrosis Carrying the Mutations G551D And F508del. *Archivos de Bronconeumologia (Fr: www.archbronconeumol.org)*. 2018; 54(4): 232-234. doi: 10.1016/j.arbr.2017.09.013.

256. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020; 109: 893–899. doi: 10.1111/apa.15155.

257. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol*. 2016; 7: 275. doi: 10.3389/fphar.2016.00275 с изменениями.

Информация об авторах

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза; зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Меди-

ко-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; зам. директора по науке ГБУЗ «НИКИ детства» Министерства здравоохранения Московской области; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; эксперт комитета по диагностике Европейского общества по муковисцидозу; тел.: (495) 410-67-00; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования РФ; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии НКЦ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-32; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

Черменский Алексей Георгиевич — к. м. н., старший научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии НКЦ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-60-78; e-mail: tchernemski@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>)