

Современные методы лечения муковисцидоза у детей: обзор литературы

Е. И. Клещенко^{1,2}, Е. В. Шимченко^{1,3}, Е. В. Боровикова¹, М. П. Яковенко¹, Д. А. Каюмова¹, М. Г. Кулагина¹, Е. П. Апалькова¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар 350063, Российская Федерация

² Детская краевая клиническая больница, Краснодар 350007, Российская Федерация

³ Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, Краснодар 350042, Российская Федерация

Резюме. Муковисцидоз – наследственное заболевание, проявляющееся клиническим полиморфизмом, тяжёлым течением и прогнозом. В России отмечается увеличение числа пациентов с диагнозом «Муковисцидоз» (с 2011 года количество больных возросло в 4 раза). Цель обзора – определить современные принципы терапии муковисцидоза с целью выявления наиболее перспективных для дальнейшей разработки методов лечения. Проведен обзор научных публикаций, представленных в электронных базах данных PubMed, eLibrary, Cochrane Library, Google Scholar за период 2017-2023 гг. Повышение качества и продолжительности жизни больных муковисцидозом на современном этапе обеспечивается ранним вмешательством, комплексным и персонализированным подходом к терапии с непрерывным проведением лечебных мероприятий. Наиболее перспективным для дальнейшей разработки является воздействие на этиопатогенетические механизмы развития муковисцидоза.

Ключевые слова: муковисцидоз, заместительная ферментная терапия, муколитики, противомикробная терапия, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Клещенко ЕИ, Шимченко ЕВ, Боровикова ЕВ, Яковенко МП, Каюмова ДА, Кулагина МГ, Апалькова ЕП. Современные методы лечения муковисцидоза у детей: обзор литературы. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(1):13-21. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-13-21

Modern methods for treatment of cystic fibrosis in children: a literature review

E. I. Kleshchenko^{1,2}, E. V. Shimchenko^{1,3}, E. V. Borovikova¹, M. P. Yakovenko¹, D. A. Kayumova¹, M. G. Kulagina¹, E. P. Apalkova¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar 350063, Russian Federation

² Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar 350007, Russian Federation

³ Regional Clinical Emergency Hospital, Krasnodar 350042, Russian Federation

Abstract. Cystic fibrosis is a hereditary disease, manifested by clinical polymorphism, severe course and prognosis. In Russia, there has been an increase in the number of patients diagnosed with cystic fibrosis (since 2011, the number of patients has increased by 4 times). The purpose of the review is to determine the modern principles of cystic fibrosis therapy in order to identify the methods of treatment most promising for further development. A review of scientific publications presented in the electronic databases PubMed, eLibrary, Cochrane Library, Google Scholar for the period 2017-2023 was carried out. Improving the quality and life expectancy of patients with cystic fibrosis at the present stage is provided through early intervention, a comprehensive and personalised approach to therapy with continuous therapeutic measures. The method most promising for further development is exerting impact on the etiopathogenetic mechanisms of the development of cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, enzyme replacement therapy, mucolytics, antimicrobial therapy, targeted therapy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kleshchenko EI, Shimchenko EV, Borovikova EV, Yakovenko MP, Kayumova DA, Kulagina MG, Apalkova EP. Modern methods for treatment of cystic fibrosis in children: a literature review. *Siberian Medical Review.* 2024;(1):13-21. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-13-21

Введение

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся нарушением функции ионных каналов клеточных мембран и повышением вязкости секрета экзокринных желез. Заболевание обусловлено мутацией гена, ответственного за синтез, сохранение структуры и функции белка CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). При МВ дефицит трансмембранного белка CFTR приводит к накоплению хлора в клетках и вторичному повышению содержания ионов натрия. В результате происходит повышенное всасывание околоклеточной жидкости

внутри клетки, что вызывает дегидратацию апикальной поверхности секреторного эпителия, и находящийся вне клетки секрет экзокринных желез становится густым, вязким [1, 2, 3].

Частота МВ в России составляет 1:9000 новорожденных, в Европе колеблется от 1:600 до 1:17000 новорожденных. В течение 2020 года в России умерло 32 пациента, из них 15 взрослых, максимальный возраст смерти – 42,3 года [4].

Для МВ характерна мультисистемность проявлений с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. В патологический процесс преимущественно вовлекаются железы дыхательной

системы, желудочно-кишечного и урогенитального тракта, кожных покровов. Следует отметить, что прежде всего страдает респираторный тракт, сгущается секрет поджелудочной железы, развивается холестаза. Густая и вязкая мокрота инфицируется, вызывает обструкцию и воспаление легочной ткани с формированием структурных изменений, снижением функции легких, развитием дыхательной недостаточности [5]. Сгущение панкреатического сока, воспалительные изменения слизистой кишечника приводят к нарушению кишечного всасывания нутриентов, что отражается на темпах физического развития ребенка. Поражение ткани поджелудочной железы вызывает нарушение эндокринной функции с развитием МВ-ассоциированного сахарного диабета [6].

За последнее десятилетие качество и продолжительность жизни больных МВ значительно улучшились в связи с усовершенствованием терапевтических подходов, разработкой новых методов воздействия на патогенетические механизмы формирования заболевания [7, 8, 9, 10]. В настоящее время первостепенной задачей является дальнейшее совершенствование методов лечения муковисцидоза, способствующих снижению темпов прогрессирования структурных изменений в органах респираторной системы, желудочно-кишечного тракта.

Цель обзора – определить современные принципы терапии муковисцидоза с целью выявления наиболее перспективных для дальнейшей разработки методов лечения. Поиск научных публикаций проведен в электронных базах данных на ресурсах PubMed, eLibrary, Cochrane Library, Google Scholar по следующим ключевым словам: муковисцидоз, заместительная ферментная терапия, кинезитерапия, муколитики, противомикробная терапия, таргетная терапия (на русском и английском языках). Текстовые запросы использовались отдельно или в комбинации. Исследования оценивались на приемлемость по полным текстам статей. В обзор были включены 57 публикаций за период 2017-2023 гг.

Диетотерапия при муковисцидозе

Частым проявлением МВ является нутритивная недостаточность, возникающая в результате хронического воспаления в бронхолегочной системе, эндокринной недостаточности поджелудочной железы, низкой активности кишечных ферментов, выраженного сгущения желчи, проявляющегося ухудшением эмульгации и нарушением всасывания жира [11, 12]. Поэтому особое значение при МВ имеет полноценная и сбалансированная диетотерапия, необходимая для поддержания оптимального роста, физического и полового развития ребенка.

Наиболее оптимально поддержание в пределах нормы показателей темпов физического развития: 25-

75-й перцентили, целевые показатели – 50-й перцентиль. Нарушения всасывания нутриентов, обострения бронхолегочного процесса при МВ проявляются увеличением энергетических потерь, возрастанием потребности в белке, жире, что требует компенсации повышением калоража до 120-150% по сравнению с нормой, увеличением поступления белка на 20%, жира на 35%-40% от суточного калоража на фоне терапии панкреатическими ферментами. Для компенсации усиленных катаболических процессов расчет калорийности суточного рациона у детей с МВ проводится на должностующий вес [3, 13, 14].

Непосредственная связь нутритивного статуса ребенка с функцией бронхолегочной системы и выживаемостью при МВ была выявлена в результате многочисленных исследований [15, 16, 17, 18]. При индексе массы тела >50 перцентиле отмечается значительное улучшение функции легких, сокращение сроков госпитализации, уменьшение частоты бронхолегочных обострений, увеличение продолжительности жизни.

Доказана эффективность полуэлементных смесей у детей раннего возраста с тяжелым течением МВ при некупируемых проявлениях нарушения всасывания нутриентов, сопровождающихся снижением массы тела. Особое значение придается легкоусвояемым полуэлементным смесям, содержащим среднепечечные триглицериды (СЦТ) всасывание которых происходит без участия липазы и желчных кислот [19]. В питании детей с показателями массы тела, роста в пределах возрастной нормы и легким течением МВ используются адаптированные молочные смеси. При этом предпочтительнее назначение смесей с высоким содержанием белка, имеющих в составе жирового компонента не менее 20-25% СЦТ [3, 13].

Активный подход к питанию детей различного возраста является основным принципом диетотерапии при МВ. В течение дня детям дошкольного и школьного возраста назначают три основных и три дополнительных приема пищи: завтрак, 2-й завтрак, обед, полдник, ужин и прием пищи на ночь. Обязательно проведение диетологической профилактики патологии печени и сахарного диабета, осложняющих течение заболевания и являющихся одним из проявлений прогрессирования патологического процесса [14, 20]. Для коррекции дефицита микронутриентов проводится подсаливание пищи, назначение препаратов кальция и жирорастворимых витаминов [7, 13].

Выраженные нарушения нутритивного статуса у больных МВ вызывают необходимость использования агрессивных методов нутритивной поддержки: применение энтерального зондового питания в виде ночной гипералиментации, назначение парентерального питания. Для энтерального питания используются специализированные смеси, вводимые методом

сиппинга или через назогастральный зонд гастростому. По данным многочисленных исследований, агрессивные методы нутритивной поддержки, используемые при тяжелом течении МВ, проявляют высокую эффективность в улучшении показателей физического развития ребенка [3, 16, 17, 18].

Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы

При МВ определяющим для жизни ребенка является степень поражения дыхательной системы и пищеварительного тракта. Основными признаками экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) являются диспептические проявления, снижение показателей индекса массы тела, абдоминальный болевой синдром [21, 22]. Для диагностики ЭПН используется количественное определение панкреатической эластазы-1 в кале, выявление при копрологическом исследовании нейтрального жира (стеаторея 1 типа), липидограмма кала (нарушение жирового обмена) [23].

Панкреатическая недостаточность при МВ компенсируется назначением панкреатина в микросферической форме (микрогранулы). Показаниями к назначению панкреатина являются проявления нарушения кишечного всасывания нутриентов и/или низкое содержание панкреатической эластазы-1 в кале (<200 мкг/г) [3, 7, 13]. На фоне лечения отмечается снижение частоты и объема стула, купирование абдоминальных болей, уменьшение выраженности стеатореи при копрологическом исследовании, стабилизация, а затем и увеличение показателей массы тела ребенка. При подборе заместительной терапии у детей раннего возраста первоначальная доза панкреатина на каждый прием пищи составляет 1000 ЕД/кг по липазе, у детей старше 4-летнего возраста – 500 ЕД/кг по липазе. Затем доза постепенно повышается до купирования симптомов ЭПН и у большинства пациентов составляет не более 10000 ЕД липазы/кг в сутки [14, 18, 20].

Использование для нутритивной поддержки у детей с МВ адаптированных молочных смесей, легкоусвояемых полуэлементных смесей, содержащих всасывающиеся без участия липазы СЦТ, дает возможность снизить дозу панкреатических ферментов при расчете заместительной ферментной терапии [19, 24].

Сбалансированная диета и проводимая коррекция ЭПН позволяют повысить калорийность рациона и, соответственно, улучшить нутритивный статус, что проявляется увеличением продолжительности жизни детей с МВ.

Муколитическая терапия и методики дренирования бронхиального дерева

Повышение вязкости бронхиального секрета при МВ приводит к развитию хронического воспаления, проявляющегося формированием структурных изменений в бронхолегочной системе. Увеличение кон-

центрации ДНК в результате распада полиморфноядерных нейтрофилов, макрофагов, бактериальных клеток способствует ещё большему повышению вязкости инфицированного секрета бронхов [25, 26].

При МВ для проведения муколитической терапии используются такие препараты, как дорназа альфа, 7% гипертонический раствор натрия хлорида в сочетании с 0,1% натрия гиалуронатом, маннитол. Основная цель назначения муколитических препаратов – уменьшение вязкости и улучшение эвакуации мокроты бронхиального дерева, секрета околоносовых пазух [28, 29, 30, 31, 32].

Эффективность муколитической терапии обеспечивается достаточной гидратацией больного и обязательным использованием кинезитерапии, способствующей очищению бронхиального дерева от вязкой мокроты. Одним из эффективных методов кинезитерапии является дыхание с тренажерами, создающими положительное давление на выдохе, используются также постуральный и аутогенный дренаж, дренажные положения, активный цикл дыхания, дренаж с помощью специальных приборов – системы очистки дыхательных путей [2, 33, 34, 35].

Важно отметить, что функционирование механизма самоочищения респираторного тракта при МВ обеспечивается сочетанным воздействием муколитических препаратов и кинезитерапии.

Антибактериальная терапия

Густая и вязкая бронхиальная слизь у пациентов с МВ является идеальной средой для колонизации патогенными бактериями. Адекватно и своевременно назначенная антибактериальная терапия препятствует развитию хронической инфекции, что задерживает прогрессирование нарушений легочной функции и способствует улучшению дальнейшего прогноза заболевания [31, 36].

При МВ наиболее часто встречающимися возбудителями инфекции респираторного тракта являются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*. Реже выявляются *Burkholderia cepacia complex* (BCC), *Achromobacter spp.*, нетуберкулезные микобактерии, грибы рода *Aspergillus*, значительно ухудшающие течение и прогноз заболевания. При проявлениях острой респираторной инфекции, приводящей к обострению хронического воспалительного процесса, противомикробная терапия проводится в соответствии с чувствительностью к антибиотикам выявленной респираторной микрофлоры [2, 3, 7]. Следует отметить, что на начальном этапе заболевания преобладает *S.aureus*, а затем чаще выявляется *Paeruginosa*. В большинстве случаев хронический инфекционный процесс обусловлен ассоциацией микробов: *Paeruginosa* + *S.aureus*, *Paeruginosa* + BCC и др. [4].

По данным исследований, частота выявления при МВ метициллин-резистентного *S.aureus* (MRSA) составила 10,8% случаев. У пациентов, инфицированных штаммами MRSA, чаще отмечается тяжёлое течение заболевания. При высеве MRSA одновременно с назначением антибактериальных препаратов проводится дезинфекция окружающей среды, обработка кожных покровов, слизистой носа, глотки антисептиками [37, 38].

Ведущим патогеном, способствующим прогрессирующему течению заболевания с развитием структурных изменений в легочной ткани, является *P.aeruginosa*. При МВ синегнойная инфекция выявляется у взрослых пациентов в 60% случаев, что в два раза чаще, чем у детей раннего возраста. Мукоидный фенотип *P.aeruginosa* характеризуется способностью к образованию биопленок, являющихся защитой от противомикробных препаратов и позволяющих инфекции принимать хроническое течение. Устойчивость к антибактериальной терапии приводит к прогрессированию воспалительного процесса, быстрому снижению функции легких, что проявляется ухудшением прогноза заболевания [39, 40].

Залогом успеха терапии при первичной идентификации возбудителя является бактериологический мониторинг мокроты или глубоких орофарингеальных мазков не реже 1 раза в 3 мес [41, 42]. Лечение наиболее эффективно на ранних сроках выявления синегнойной инфекции при назначении 2-3 антибактериальных препаратов из разных групп. При синегнойной инфекции используется сочетание аминогликозидов с цефалоспоридами 3-4 поколения. В тяжелых случаях при нестабильном состоянии пациента проводится непрерывное применение противомикробного препарата. Важно отметить, что для базисной терапии хронической синегнойной инфекции наиболее эффективно ингаляционное введение антибактериальных препаратов [3, 42, 43, 44, 45, 46].

Поражение легких у пациентов с МВ, вызванное ВСС, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезными микобактериями, *Aspergillus spp.* может серьезно осложнить течение и прогноз заболевания.

Частота инфицирования ВСС при МВ составляет у детей до 16 лет от 1,7% до 4,8% [4]. При первичном высеве ВСС или обострении бронхолегочного процесса, обусловленного ВСС, рекомендовано отдавать предпочтение комбинации трех антибактериальных препаратов из группы аминогликозидов, карбапенемов, цефалоспоринов в соответствии с чувствительностью микроорганизма (курс от 3 недель и более), а также комбинировать внутривенный и ингаляционный и/или пероральный путь введения [2, 47, 48, 49].

При высеве из бронхиального секрета *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобакте-

рий у пациентов с МВ противомикробная терапия назначается в соответствии с чувствительностью выявленной респираторной микрофлоры. На современном этапе следует отметить низкий уровень доказательной базы в отношении терапии инфекции, вызванной *Achromobacter spp.*, нетуберкулезными микобактериями [3].

Частота сенсibilизации к *Aspergillus spp.* у больных МВ составляет 27%. В настоящее время основным в лечении аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) является сочетание двух подходов: ослабление иммунологического ответа и воспаления, снижение нагрузки аллергенов *Aspergillus spp.*, присутствующих в респираторном тракте. Первое может быть достигнуто назначением кортикостероидов, обладающих иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Снижение нагрузки аллергенов *Aspergillus spp.* достигается использованием противогрибковой терапии группы триазолов. При хроническом аспергиллезе легких (ХЛА) долгосрочная противогрибковая терапия направлена на коррекцию нарушений легочной функции, предупреждение прогрессирования структурных изменений в бронхолегочной системе. Гормональная терапия назначается пациентам с ХЛА на фоне аутоиммунных системных заболеваний (ревматоидный артрит, тяжелая атопическая бронхиальная астма, АБЛА, саркоидоз и др.) [50, 51, 52, 53].

Основной задачей противомикробной терапии при МВ является замедление темпов развития хронической инфекции бронхолегочной системы, способствующее уменьшению прогрессирования легочных расстройств, увеличению продолжительности жизни пациента.

Таргетная терапия

В последние годы интенсивно используются новые технологии для разработки и освоения этиопатогенетической терапии МВ, направленной на коррекцию дефекта гена или его продукта. Исследования гена CFTR позволили определить более 2000 мутаций, проявляющихся различными вариантами нуклеотидной последовательности. Мутации гена CFTR подразделяются на 7 основных классов, характеризующих нарушение синтеза, нестабильность структуры и функции белка CFTR: мутации I и VII класса нарушают синтез белка, мутации V класса уменьшают количество нормальных молекул белка или РНК; мутации II-IV и VI класса вызывают формирование нефункционального белка [54, 55, 56].

ДНК-диагностика основных классов мутаций, определяемых при МВ, позволяет прогнозировать развитие у ребенка экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Пациенты, у которых определены мутации I-III и VII классов («тяжелые» му-

тации) имеют проявления панкреатической недостаточности с высокой частотой осложнений в виде мекониевого илеуса, более ранние нарушения функции лёгких. При мутациях IV–V классов, как правило, сохраняется экзокринная функция поджелудочной железы и отмечается менее выраженное поражение респираторного тракта («мягкие» мутации) [10, 56].

Наибольшее распространение имеет мутация гена CFTR – F508del (мутация II класса). Клинические проявления бронхолегочной патологии, панкреатической недостаточности у пациентов с генотипом F508del/F508del отмечаются преимущественно в раннем возрасте. В России частота выявления генетического варианта F508del составила 52,61%, CFTRdele2,3 – 6,21%, E92K – 3,00% [4, 5].

Выбор препарата таргетной терапии определяет ДНК-диагностика частых и редких мутаций гена CFTR. Для поиска редких мутаций проводится секвенирование гена. В настоящее время идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной. CFTR-модуляторы – препараты, восстанавливающие синтез и функции белка CFTR:

- препараты для носителей генетического варианта I класса (белок не синтезируется) не разработаны, но исследования продолжаются;

- препараты для носителей генетического варианта II класса и наиболее часто встречающейся мутации F508del (белок не созревает) – корректоры CFTR;

- препараты для носителей генетического варианта III-IV класса (CFTR канал не функционирует или его функция снижена) - потенциаторы CFTR;

- препараты для всех классов генетических вариантов, восстанавливающие процесс трансляции при образовании белка (увеличение количества белка CFTR) – усилители CFTR [55-57].

В клинической практике используются корректоры и потенциаторы для пациентов, имеющих мутации II, III, IV класса. В России CFTR-модулятор I поколения – препарат ивакафтор/лумакафтор зарегистрирован в 2020 г. Комбинация потенциатора (ивакафтор) и корректора (лумакафтор) направлена на коррекцию нарушений в бронхолегочной системе и желудочно-кишечном тракте, вызванных гомозиготным носительством мутации F508del. В результате проводимой терапии улучшается функция легких, уменьшается частота бронхолегочных обострений, снижается потребность в системной противомикробной терапии, улучшается экзокринная функция поджелудочной железы с постепенным увеличением индекса массы тела ребенка [5, 8, 10].

В 2023 г. в России зарегистрирован препарат тройной комбинации модуляторов – элексакафтор/ива-

кафтор/тезакафтор, относящийся к CFTR-модуляторам II поколения для пациентов с одной или двумя мутациями F508del (90% больных муковисцидозом). Тройная комбинация CFTR-модуляторов значительно превышает эффективность модуляторов I поколения [55, 57].

Современные методы диагностики позволяют выявить все большее число ранее неизвестных и редких мутаций. В настоящее время проводится разработка персонализированных методов лечения пациентов с МВ, имеющих необычные мутации гена CFTR, путем определения эффективности CFTR-модуляторов на органоидах в лабораторных условиях. В результате персонализированная терапия позволила расширить показания к назначению CFTR-модуляторов, выявив их эффективность для дополнительных мутаций. Например, применение препарата тройной комбинации модуляторов элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор одобрено для 177 дополнительных мутаций. На современном этапе с целью реализации генной терапии МВ разрабатывается средство доставки гена – адаптированный вектор аденоассоциированного вируса (4D-710) [55, 56].

Заключение

Полиорганность поражений при МВ и последующая инвалидизация определяют необходимость раннего вмешательства и непрерывного проведения лечебных мероприятий. Дети с проявлениями муковисцидоза нуждаются в комплексной терапии, включающей активный подход к питанию с повышением калорийности рациона на фоне заместительной ферментной терапии, постоянное использование методов дренирования бронхиального дерева, назначение антибактериальной терапии с предпочтительным ингаляционным путем введения препаратов, своевременное подключение патогенетической терапии. Комплексный подход к терапии МВ замедляет прогрессирование деструктивных процессов в дыхательной системе и желудочно-кишечном тракте, что позволяет большинству пациентов достигнуть зрелого возраста.

Изучение молекулярного механизма развития наследственной патологии проявилось формированием персонализированного подхода в лечении пациентов, имеющих различные классы мутаций, в том числе и редкие мутации гена CFTR. Наиболее перспективной является дальнейшая разработка препаратов, восстанавливающих функцию белка CFTR, и методов воздействия на мутантный ген CFTR. Таргетная терапия в результате воздействия на этиопатогенетические механизмы развития МВ позволяет улучшить респираторную функцию, частично восстановить экзокринную функцию поджелудочной железы и,

соответственно, улучшить показатели нутритивного статуса, что благоприятно отражается на течении и прогнозе заболевания. При этом успех терапии во многом определяется персонализированным подходом к методам коррекции генетической патологии.

Литература / References

1. Шадрин ВВ, Воронкова АЮ, Старинова МА, Симонова ОИ, Сергиенко ДФ, Семькин СЮ, Каширская НЮ, Кондратьева ЕИ. Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021;31(2):159-166. [Shadrina VV, Voronkova AYU, Starinova MA, Kashirskaya NYU, Simonova OI, Sergienko DF, Semykin SYU, Kon-dratyeva EI. The effect of age and genotype on lung function in children with cystic fibrosis. *Pulmonology*. 2021;31(2):159-166. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166
2. Кондратьева ЕИ, Амелина ЕЛ, Чернуха МЮ, Шерман ВД, Красовский СА, Каширская НЮ, Симонова ОИ, Авдеев СН, Намазова-Баранова ЛС, Гембицкая ТЕ, Куцев СИ. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021;31(2):135-146. [Kon-dratyeva EI, Amelina EL, Chernukha MYU, Sherman VD, Krasovskiy SA, Kashirskaya NYU, Simonova OI, Avdeev SN, Namazova-Baranova LS, Gembitskaya TE, Kutsev SI. Review of clinical guidelines «Cystic fibrosis» (2020). *Pulmonology*. 2021;31(2):135-146. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146
3. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Куцев СИ, Авдеев СН, Полевиченко ЕВ, Белевский АС, Кондратьева ЕИ, Симонова ОИ, Каширская НЮ, Шерман ВД, Воронкова АЮ, Амелина ЕЛ, Гембицкая ТЕ, Красовский СА, Черменский АГ, Степаненко ТА, Селимзянова ЛР, Вишнева ЕА, Горинова ЮВ, Рославцева ЕА, Ашерова ИК, Ильенкова НА, Зырянов СК, Одинаева НД, Максимычева ТЮ, Орлов АВ, Семькин СЮ, Чернуха МЮ, Шагинян ИА, Аветисян ЛР, Шумкова ГЛ, Крылова НА, Дронов ИА, Костылева МН, Желенина ЛА, Клишко НН, Борзова ЮВ, Васильева НВ, Богомолова ТС, Сперанская АА, Баранова ИА, Фурман ЕГ, Шадрин ВВ, Шапов НФ, Петрова НВ, Пашков ИВ, Цирульников ОМ, Поляков ДП, Свиштушкин ВМ, Синьков ЭВ, Черных ВБ, Репина СА, Благовидов ДА, Костинов МП, Кондратенко ОВ, Лямин АВ, Поликарпова СВ, Поляков АВ, Адян ТА, Гольдштейн ДВ, Бухарова ТБ, Ефремова АС, Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Черкашина ИВ. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):153-195. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kutsev SI, Avdeev SN, Polevichenko EV, Belevskiy AS, Kondratyeva EI, Simonova OI, Kashirskaya NYU, Sherman VD, Voronkova AYU, Amelina EL, Gembitskaya TE, Krasovskiy SA, Chermenskiy AG, Stepanenko TA, Selimzyanova LR, Vishneva EA, Gorinova YUV, Roslavtseva EA, Asherova IK, Pyenkova NA, Zyryanov SK, Odinaeva ND, Maksimycheva TYU, Orlov AV, Semykin SYU, Chernukha MYU, Shaginyan IA, Avetisyan LR, Shumkova GL, Krylova NA, Dronov IA, Kostyleva MN, Zhelenina LA, Klimko NN, Borzova YUV, Vasilyeva NV, Bogomolova TS, Speranskaya AA, Baranova IA, Furman EG, Shadrina VV, Shchapov NF, Petrova NV, Pashkov IV, Tsurulnikova OM, Polyakov DP, Svistushkin VM, Sin'kov EV, Chernykh VB, Repina SA, Blagovidov DA, Kostinov MP, Kondratenko OV, Lyamin AV, Polikarpova SV, Polyakov AV, Adyan TA, Goldshteyn

DV, Bukharova TB, Efremova AS, Ovsyankina ES, Panova LV, Cherkashina IV. Modern Approaches in Management of Children with Cystic Fibrosis. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):153-195. (In Russian)] DOI: 10.15690/pf.v19i2.2417

4. Kashirskaya NJu, Kondratyeva EI, Krasovskiy SA, Starinova MA, Voronkova AJu, Amelina EL, Asherova IC. The national cystic fibrosis patient registry of the Russian Federation 9 years of experience (2011–2019). *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(S1):S64. DOI: 10.1016/S1569-1993(21)01109-7

5. Черменский АГ, Гембицкая ТЕ, Орлов АВ, Махмутова ВР. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2022;16(4):98-106. [Chermenskiy AG, Gembitskaya TE, Orlov AV, Makhmutova VR. The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Medical Council*. 2022;16(4):98-106. (In Russian)] DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106

6. Лябина НВ, Симонова ОИ, Широкова ИВ, Черневич ВП, Батырова АС, Марушина АА, Хавкин АИ, Красновидова АЕ, Каширская НЮ. Особенности углеводного обмена у детей с муковисцидозом: история 30-ти лет. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;199(3):93-106. [Lyabina NV, Simonova OI, Shirokova IV, Chernevich VP, Batyrova AS, Marushina AA, Khavkin AI, Krasnovidova AE, Kashirskaya NYU. The features of carbohydrate metabolism in children with cystic fibrosis: a 30-year-long history. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3):93-106. (In Russian)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-93-106

7. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodkova P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;(17):153-178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006

8. Амелина ЕЛ, Красовский СА, Шумкова ГЛ, Крылова НА. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019;29(2):235-238. [Amelina EL, Krasovskiy SA, Shumkova GL, Krylova NA. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Pulmonology*. 2019;29(2):235-238. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238

9. Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. Efficacy and safety of CFTR corrector and potentiator combination therapy in patients with cystic fibrosis for the F508del-CFTR homozygous mutation: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Therapy*. 2019;36(2):451-461. DOI: 10.1007/s12325-018-0860-4

10. Каширская НЮ, Петрова НВ, Зинченко РА. Клиническая эффективность и безопасность комбинированного препарата ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом: обзор международных исследований. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6):558-566. [Kashirskaya NYU, Petrova NV, Zinchenko RA. Clinical efficacy and safety of the combination drug ivacaftor/lumacaftor in patients with cystic fibrosis: a review of international studies. *Questions of modern pediatrics*. 2021;20(6):558-566. (In Russian)] DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2363

11. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(9):853-862. DOI: 10.1080/17474124.2018.1502663

12. Кондратьева ЕИ, Каширская НЮ, Капранова НИ, ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М. : ООО «Компания БОРГЕС»; 2019;350 с. [Kontrat'eva EI, Kashirskaja NJu, Kapranov NI, editor. Nacional'nyj konsensus «Mukoviscidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapija». Moscow : ООО «Kompanija BORGES»; 2018;350 p. (In Russian)]
13. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*. 2017;35(3):557-577. DOI: 10.1016/j.clnu.0016.03.004
14. Кондратьева ЕИ, Каширская НЮ, Рославцева ЕА. Обзор национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» для диетологов и гастроэнтерологов. *Вопросы детской диетологии*. 2018;16(1):58-74. [Kontrat'eva EI, Kashirskaya NYu, Roslavl'tseva EA. A review of the national consensus «Cystic fibrosis: determination, diagnostic criteria, therapy» for dietitians and gastroenterologists. *Pediatric Nutrition*. 2018;16(1):58-74. (In Russian)]
15. Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Petrocheilou A, Kaditis AG, Vassilakou T. Triage for malnutrition risk among pediatric and adolescent outpatients with cystic fibrosis, using a disease-specific tool. *Children (Basel)*. 2020;7(12):269. DOI: 10.3390/children7120269
16. Shimmin D, Lowdon J, Remington T. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;7(7):CD001198. DOI: 10.1002/14651858.CD001198.pub5
17. Hollander FM, de Roos NM, Belle-van Meerkerk G, Teding van Berkhout F, Heijerman HGM, van de Graaf EA. Body weight and body mass index in patients with end-stage cystic fibrosis stabilize after the start of enteral tube feeding. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2017;117(11):1808-1815. DOI: 10.1016/j.jand.2017.07.006
18. Максимычева ТЮ, Кондратьева ЕИ, Сорвачёва ТН. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(5):24-32. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-24-32. [Maksimych'eva TYu, Kondrat'eva EI, Sorvach'eva TN. Assessment and correction of nutritional status in children with cystic fibrosis. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):24-32. (In Russian)] DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-24-32
19. Максимычева ТЮ, Кондратьева ЕИ, Одинаева НД. Опыт использования полуэлементных продуктов для энтерального питания у детей с муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2021;(1):228-234. [Maksimych'eva TYu, Kondrat'eva EI, Odinaeva ND. Experience of using semi-elemental formulas for enteral nutrition in children with cystic fibrosis. *Medical Council*. 2021;(1):228-234. (In Russian)] DOI: 10.21518/2079-701X2021-1-228-234
20. Кондратьева ЕИ, Орлов АВ, Максимычева ТЮ, Никитина МИ, Пашкевич АА. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе. *Педиатрия. Журнал им ГН Сперанского*. 2018;97(6):116-124. [Kontrat'eva EI, Orlov AV, Maksimych'eva TYu, Nikitina MI, Pashkevich AA. Optimization possibilities of enzyme therapy for cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal na GN Speransky*. 2018;97(6):104-112. (In Russian)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-104-112
21. Максимычева ТЮ, Кондратьева ЕИ, Сорвачева ТН, Одинаева НД. Опыт коррекции нутритивного статуса у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(4):67-73. [Maksimych'eva TYu, Kondrat'eva EI, Sorvach'eva TN, Odinaeva ND. Experience of correcting nutritional status in children with cystic fibrosis using computer systems and network communications. *Siberian Medical Review*. 2019;(4):67-73. (In Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2019-4-67-73
22. Calvo-Lerma J, Hulst JM, Asseiceira I, Claes I, Garriga M, Colombo C, Fornes V, Woodcock S, Martins T, Boon M, Ruperto M, Walet S, Speziali C, Witters P, Masip E, Barreto C, de Boeck K, Ribes-Koninckx C. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16(4):510-518. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.03.005
23. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16(2):S70-S78. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.06.011
24. Бушуева ТВ, Боровик ТЭ, Рославцева ЕА, Симонова ОИ, Буркина НИ, Лябина НВ, Ульянова ЛВ, Ивлева ВН, Шень НП, Харькин АВ. Нутритивная поддержка при муковисцидозе: опыт применения отечественных специализированных смесей энтерального питания. *Российский педиатрический журнал*. 2020;23(1):13-20. [Bushueva TV, Borovik TE, Roslavl'tseva EA, Simonova OI, Burkina NI, Lyabina NV, Ulyanova LV, Ivleva VN, Shen NP, Kharkin AV. Nutritional support for cystic fibrosis: the experience of the introduction of domestic specialized enteral nutrition mixtures. *Russian Pediatric Journal*. 2020;23(1):13-20. (In Russian)] DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-1-13-20
25. Костюк СВ, Конькова МС, Ершова ЕС, Кондакова ЮА, Будзинский РМ, Шадрина ВВ. Влияние внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы на течение муковисцидоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(2):37-46. [Kostyuk SV, Kon'kova MS, Ershova ES, Kondakova YuA, Budzinskiy RM, Shadrina VV. Effect of extracellular DNA and nuclease plasma activity on the course of cystic fibrosis. *Siberian Medical Review*. 2019;(2):37-46. (In Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2019-2-37-46
26. Воронкова АЮ, Кондратьева ЕИ, Шерман ВД, Поляков ДП, Петров АС, Кудлай ДА. Дорназа в терапии больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2019;98(6):111-117. [Voronkova AY, Kondrat'eva EI, Sherman VD, Polyakov DP, Petrov AS, Kudlay DA. Dornasum alfa in treatment of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2019;98(6):111-117. (In Russian)] DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-111-117
27. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;3(3):CD001127. DOI: 10.1002/14651858.CD001127
28. Кондакова ЮА, Кондратьева ЕИ, Костюк СВ, Ершова ЕС, Воронкова АЮ, Шерман ВД, Шадрина ВВ, Зырянов СК. Фармакокинетика дорназы альфа при муковисцидозе в детском и подростковом возрасте. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):210-215. [Kondakova YuA, Kondrat'eva EI, Kostyuk SV, Ershova ES, Voronkova AY, Sherman VD, Shadrina VV, Zyryanov SK. Pharmacokinetics of dornase alpha in cystic fibrosis in childhood and adolescence. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):210-215. (In Russian)] DOI: 10.14300/mnnc.2020.15050

29. Шумкова ГЛ, Амелина ЕЛ, Свистушкин ВМ, Красовский СА, Каширская НЮ, Синьков ЭВ. Особенности заболеваний и методы лечения верхних дыхательных путей при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2018;28(6): 754-761. [Shumkova GL, Amelina EL, Svistushkin VM, Krasovskiy SA, Kashirskaya NYu, Sin'kov EV. Treatment of upper airway diseases in patients with cystic fibrosis. *Pulmonology*. 2018;28 (6):754-761. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-754-761
30. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;9:CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub4
31. Симонова ОИ, Горинова ЮВ, Высоколова ОВ, Мухина МА, Якушина ЕЕ. Ингаляции маннитола для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность. *Медицинский совет*. 2022;16(18):56-63. [Simonova OI, Gorinova YV, Vysokolova OV, Mukhina MA, Yakushina EE. Mannitol therapy for children with cystic fibrosis: efficacy and safety. *Medical Council*. 2022;16(18):56-63. (In Russian)] DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63
32. Шерман ВД, Воронкова АЮ, Кондратьева ЕИ, Жекайте ЕК, Черняк АВ. Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе. *Пульмонология*. 2019;29(4):436-442. [Sherman VD, Voronkova AYu, Kondrat'yeva EI, Zhekayte EK, Chernyak AV. An experience of treatment with inhaled mannitol in pediatric cystic fibrosis patients at Moscow region. *Pulmonology*. 2019;29(4): 436-442. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442
33. Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;5(5):CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649.pub4
34. Матвеев ВС, Матвеев СВ, Потапчук АА, Успенская ЮК. Эффективность программы медицинской реабилитации у детей раннего возраста с муковисцидозом. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2020;27(2):32-38. [Matveev VS, Matveev SV, Potapchuk AA, Uspenskaia IuK. Efficiency of medical rehabilitation program in early aged children with cystic fibrosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(2):32-38. (In Russian)] DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-2-32-38
35. Bieli C, Summermatter S, Boutellier U, Moeller A. Respiratory muscle training improves respiratory muscle endurance but not exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52(3):331-336. DOI: 10.1002/ppul.23647
36. Кондакова ЮА, Воронкова АЮ, Зырянов СК, Бондарева ИБ. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при муковисцидозе в детском возрасте. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(2):5-13. [Kondakova YuA, Voronkova Ayu, Zyryanov SK, Bondareva IB. Pharmacokinetics of antibacterial preparations in cystic fibrosis in children. *Siberian Medical Review*. 2019;(2):5-13. (In Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2019-2-5-13
37. Аветисян ЛР, Медведева ОС, Чернуха МЮ, Шагинян ИА, Тихомиров ЕЕ, Прилипов АГ, Русакова ЕВ, Хачиян ММ, Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Шерман ВД, Красовский СА, Афанасьева МВ. Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом вызванной *Staphylococcus aureus*. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(2):102-111. [Avetisyan LR, Medvedeva OS, Chernukha MYu, Shaginyan IA, Tikhomirov EE, Prilipov AG, Khachiyani MM, Rusakova EV, Kondrateva EI, Voronkova AYu, Sherman VD, Krasovski SA, Afanasieva MV. Epidemiological and microbiological peculiarities of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics Journal n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(2):102-111. (In Russian)] DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-102-111
38. Kiefer A, Bogdan C, Melichar VO. Successful eradication of newly acquired MRSA in six of seven patients with cystic fibrosis applying a short-term local and systemic antibiotic scheme. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18(1):20. DOI: 10.1186/s12890-018-0588-6
39. Perikleous EP, Gkentzi D, Bertzouanis A, Paraskakis E, Sotvic A, Fouzas S. Antibiotic resistance in patients with cystic fibrosis: past, present, and future. *Antibiotics*. 2023;12(2):217. DOI: 10.3390/antibiotics12020217
40. Сиянова ЕА, Чернуха МЮ, Аветисян ЛР, Шагинян ИА, Прилипов АГ, Усачев ЕВ, Кондратьева ЕИ, Припутневич ТВ, Гордеев АБ, Каширская НЮ, Капранов НИ, Ильенкова НА, Красовский СА, Шерман ВД, Воронкова АЮ, Амелина ЕЛ, Усачева МВ. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018;97(2):77-86. [Siyanova EA, Chernukha MYu, Avetisyan LR, Shaginyan IA, Prilipov AG, Usachev EV, Kondratieva EI, Priputnevich TV, Gordeev AB, Kashirskaya NYu, Kapranov NI, Ilyenkova NA, Krasovskiy SA, Sherman VD, Voronkova AY, Amelina EL, Usacheva MV. Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics Journal n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(2):77-86. (In Russian)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86
41. Van Stormbroek B, Zampoli M, Morrow BM. Nebulized gentamicin in combination with systemic antibiotics for eradicating early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2019;54(4):393-398. DOI: 10.1002/ppul.24254
42. Павлинова ЕБ, Мингаирова АГ, Сафонова ТИ, Киршина ИА, Закирова ЗА, Корнеева ТЮ, Шевлякова АА, Лапунова ТЯ, Архипова ОП, Власенко НЮ, Полянская НА, Савченко ОА, Демченко ВИ. Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(1):68-75. [Pavlinova EB, Mingairova AG, Safonova TI, Kirshina IA, Zakirova ZA, Korneeva TYu, Shevlyakova AA, Lapunova TYa, Arkhipova OP, Vlasenko NYu, Polyanskaya NA, Savchenko OA, Demchenko VI. Clinical significance of lung microbiota and efficiency of the inhaled antibacterial therapy of cystic fibrosis in children. *Russian Bulletin Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(1):68-75. (In Russian)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-68-75
43. McKinzie CJ, Chen L, Ehlert K, Grisso AG, Linafelter A, Lubsch L, O'Brien CE, Pan AC, Wright BA, Elson EC. Off-label use of intravenous antimicrobials for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2019;54 (3):S27-S45. DOI: 10.1002/ppul.24511
44. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;4(4):CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197
45. Smith S, Rowbotham NJ. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;11(11):CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub4

46. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*. 2019;37(1):177-192. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013

47. Lord R, Jones AM, Horsley A. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;4(4):CD009529. DOI: 10.1002/14651858.CD009529.pub4

48. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;4(4):CD009876. DOI: 10.1002/14651858.CD009876.pub4

49. Frost F, Shaw M, Nazareth D. Antibiotic therapy for chronic infection with *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;12(12):CD013079. DOI: 10.1002/14651858.CD013079.pub3

50. Козлова ЯИ, Борзова ЮВ, Шадривова ОВ, Сулова ИЕ, Аак ОВ, Игнатиева СМ, Богомолова ТС, Понная ВА, Степаненко ТА, Орлов АВ, Красовский СА, Клишко НН. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом. *Журнал инфектологии*. 2018;10(2):48-54. [Kozlova YaI, Borzova YuV, Shadrivova OV, Suslova IE, Aak OV, Ignatieva SM, Bogomolova TS, Ponnaya VA, Stepanenko TA, Orlov AV, Krasovsky SA, Klimko NN. Pulmonary Aspergillosis in Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation. *Journal Infectology*. 2018;10(2):48-54. (In Russian)] DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-48-54

51. Будзинский РМ, Кондратьева ЕИ, Одинаева НД, Воронкова АЮ, Шерман ВД, Жекайте ЕК. Опыт терапии аллергического бронхолегочного аспергиллеза у детей, больных муковисцидозом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):220-224. [Budzinskiy RM, Kondratyeva EI, Odinaeva ND, Voronkova AYU, Sherman VD, Zhekaite EK. Experience off allergic bronchopulmonal aspergillosis therapy in children with cystic fibrosis. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):220-224. (In Russian)] DOI: 10.14300/mnnc.2020.15052

52. Горяинова АВ, Каширская НЮ, Шумилов ПВ, Поликарпова СВ, Семькин СЮ. Общие рекомендации по диагностике и лечению различных форм легочного аспергиллеза у пациентов с муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018;97(5):118-130. [Goryainova AV, Kashirskaya NYu, Shumilov PV, Polikarpova SV, Semykin SYu. General recommendations for the diagnosis and treatment of various forms of pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(5):118-130. (In Russian)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-118-130

53. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, Aggarwal AN. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2022;43(1):99-125. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.12.002

54. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):893-899. DOI: 10.1111/apa.15155

55. Куцев СИ, Ижевская ВЛ, Кондратьева ЕИ. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021;31(2):226-236. [Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pulmonology*. 2021;31(2):226-236. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236

56. Аюпова ГР, Миннихметов ИР, Хусаинова РИ. Проблемы и достижения в изучении клинико-генетических аспектов муковисцидоза. *Казанский медицинский журнал*. 2022;103(4):628-640. [Ayupova GR, Minniakhmetov IR, Khusainova RI. Problems and achievements in the study of clinical and genetic aspects of cystic fibrosis. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):628-640. (In Russian)] DOI: 10.17816/KMJ2022-628

57. Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, ElSaygh H, Sanni A. A review of Trikafta: triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus*. 2021;13(7):e16144. DOI: 10.7759/cureus.16144

Сведения об авторах

Клещенко Елена Ивановна, д.м.н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; Детская краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 350007, г. Краснодар, пл. Победы, д. 1; тел.: +7(861)2680237; e-mail: kafpedfjk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Шимченко Елена Васильевна, к.м.н., доцент, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи; адрес: Российская Федерация, 350042, Краснодар, ул. им. 40-летия Победы, д. 14; тел.: +7(918)3290348; e-mail: ev2273@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7180-8953>

Боровикова Елена Владимировна, ассистент, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7(903)4511046; e-mail: olgerdb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6700-1302>

Яковенко Маргарита Павловна, к.м.н., доцент, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7(903)4511046; e-mail: mastura89@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8320-5866>

Каюмова Дильбар Абдунабиевна, к.м.н., доцент, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7(903)4511046; e-mail: dilbark@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3435-1904>

Кулагина Мария Григорьевна, к.м.н., доцент, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7(903)4511046; e-mail: Mari-culagina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6724-7575>

Апалькова Елена Петровна, ассистент, Кубанский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7(903)451046; e-mail: apalkowa.el@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9035-9273>

Author information

Elena I. Kleshchenko, Dr.Med.Sci., Professor, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Children's Regional Clinical Hospital; Address: Victory sq., 1, Krasnodar, Russian Federation 350007; Phone: +7(861)2680237; e-mail: kafpedfjk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Elena V. Shimchenko, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Regional Clinical Emergency Hospital; Address: 40 years of victory str., 14, Krasnodar, Russian Federation 350042; Phone: +7(918)3290348; e-mail: ev2273@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7180-8953>

Elena V. Borovikova, Assistant, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Phone: +7(903)4511046; e-mail: olgerdb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6700-1302>

Margarita P. Yakovenko, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Phone: +7(903)451-10-46; e-mail: mastura89@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8320-5866>

Dilbar A. Kayumova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Phone: +7(903)4511046; e-mail: dilbark@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3435-1904>

Maria G. Kulagina, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Phone: +7(903)4511046; e-mail: Mari-culagina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6724-7575>

Elena P. Apalkova, Assistant, Kuban State Medical University; Address: Mitrofana Sedina Str., 4, Krasnodar, Russian Federation 350063; Phone: +7(903)4511046; e-mail: apalkowa.el@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9035-9273>

Дата поступления: 07.07.2023

Дата рецензирования: 20.10.2023

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 07 July 2023

Revision Received 20 October 2023

Accepted 16 January 2024