УДК 616.24-002.1-06-07+577.112.083+575.116.12+575.174.015.3
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.34.39.007

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА

© Юлия Максимовна Баканова, Карина Вахитовна Гульмамедова, Анна Юрьевна Трапезникова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:
Анна Юрьевна Трапезникова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322

Для цитирования: Баканова Ю.М., Гульмамедова К.В., Трапезникова А.Ю. Особенности клинической картины и диагностики муковисцидоза // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 97–109. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.34.39.007

Поступила: 29.05.2023 **Одобрена: 01.08.2023** **Принята к печати: 12.09.2023**

Резюме. Муковисцидоз, или кистозный фиброз, — распространенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR*, ответственного за синтез, сохранение структуры и функции белка CFTR. Муковисцидоз проявляется, в первую очередь, патологией со стороны желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы. Недостаток функции белка при данной патологии приводит к повышению вязкости секрета экзокринных желез, обтурации органов и нарушению их функций, как следствие возникают стеаторея, мальабсорбция, сахарный диабет, нарушение метаболизма, задержка физического развития и хронический бронхолегочный процесс. В данной статье будут рассмотрены основные аспекты особенностей клинического течения и диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: *муковисцидоз; диагностика.*

FEATURES OF CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS

© Yulia M. Bakanova, Karina V. Gulmamedova, Anna Yu. Trapeznikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:
Anna Yu. Trapeznikova — MD, PhD; Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare.
E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322

For citation: Bakanova YuM, Gulmamedova KV, Trapeznikova AYu. Features of clinical presentation and diagnosis of cystic fibrosis. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 97-109. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.34.39.007

Received: 29.05.2023 **Revised: 01.08.2023** **Accepted: 12.09.2023**

Abstract. Cystic fibrosis is a common hereditary disease caused by a mutation of the *CFTR* gene responsible for the synthesis, preservation of the structure and function of the CFTR protein, manifested primarily by pathology of the gastrointestinal tract and respiratory system. The lack of protein function in cystic fibrosis leads to an increase in the viscosity of the secretion of exocrine glands, obturation of organs and disruption of their functions. As a result, it causes steatorrhea, malabsorption, diabetes mellitus, metabolic disorders, with developmental delay and chronic bronchopulmonary process. This article will consider the main aspects of the clinical course and diagnosis of this disease.

Key words: *cystic fibrosis; diagnostics.*

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, — распространенное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane regulator), ответственного за синтез, сохранение структуры и функции белка CFTR [1, 2].

Еще совсем недавно больные с МВ умирали в раннем детском возрасте или даже на первом году

жизни от пневмонии и истощения, обусловленного мальабсорбцией. Теперь же МВ из «фатального» перешел в разряд хронических заболеваний с популяцией взрослых пациентов, превысившей 25% в 2019 году. Интенсивные исследования гена *CFTR*, белка CFTR и его функции способствовали развитию новых возможностей персонализированного подхода к фармакотерапии пациентов с МВ, направленной на восстановление структуры и функции белка CFTR.

Согласно «Регистру пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации» в 2020 году средний возраст пациентов составил 13,7±9,7 года. Самый старший пациент в отчетном году наблюдался в г. Санкт-Петербурге. Его возраст — 63,1 года, возраст самого младшего пациента — 3 недели. Доля взрослых пациентов (≥18 лет) — 26,5%. Среди пациентов с МВ незначительно преобладали мужчины и составили 52,0%, женщины — 48,0%. По неонатальному скринингу диагноз был установлен 52,3% пациентам [3].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу, ответственный ген локализован на длинном плече хромосомы 7, он кодирует мембраноассоциированный белок CFTR, который представляет собой циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) — управляемый канал движения хлоридов, регулирующий транспорт хлоридов, натрия и бикарбонатов через эпителиальные мембраны клеток дыхательных путей, слюнных, потовых желез, поджелудочной железы, кишечника.

В зависимости от влияния на функцию белка CFTR все варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* подразделяют на 7 основных классов [4, 5]. Известно, что один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения структуры или функции белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определен класс.

Мутации гена *CFTR* нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. Недостаток функции белка при МВ приводит к нарушению работы хлоридного канала, расположенного в апикальной части клеток экзокринных желез. В результате этого дефекта анионы хлора задерживаются в клетке, усиливают абсорбцию катионов натрия и воды. Потеря воды из просветов экзокринных желез ведет к повышению вязкости их секрета, обтурации органов и нарушению их функций [6, 7].

В легких происходит обезвоживание секрета бронхов; он становится более вязким, нарушается клиренс слизи на поверхности реснитчатого эпителия. На этом фоне может присоединяться бактериальная инфекция; ведущую роль играют следующие виды микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, мультирезистентные штаммы *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. Спектр микроорганизмов, связанных с инфекциями дыхательных путей при МВ, продолжает расширяться, и исследования микробиома легких у данной категории пациентов демонстрируют сложный синергизм между культивируемыми и некультивируемыми микроорганизмами [8]. Особенностями хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является то, что данная инфекция в 2/3 случаев вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов [9].

Хроническое инфицирование дыхательных путей патогенными микроорганизмами вызывает морфологические изменения бронхиального дерева и интерстиция легких; типичные изменения при МВ — бронхо- и бронхиолоэктазы, очаги интерстициального фиброза, кистозные изменения, буллезная эмфизема и ателектазы сегментов. Хронический аспергиллез легких представляет собой медленно прогрессирующий деструктивный процесс в легких, обусловленный грибами *Aspergillus* spp., в ранее существовавших бронхоэктазах. Развитию аспергиллеза легких у пациентов с МВ способствуют нарушение мукоцилиарного клиренса и иммунного ответа, а также продолжительная антибактериальная и глюкокортикостероидная терапия [10, 11].

В поджелудочной железе довольно рано происходят обтурация протоков вязким секретом и кистозно-фиброзное перерождение ее паренхимы, что способствует аутолизу ткани железы с формированием типичного фиброзно-кавернозного панкреатита, явлений стеатореи, мальабсорбции и сопутствующей недостаточности жирорастворимых витаминов A, D, E, K, приводящей к отставанию в физическом развитии. В результате поражения островков Лангерганса развивается эндокринная недостаточность поджелудочной железы, что ведет к формированию сахарного диабета.

Патологические изменения в печени характеризуются закупоркой внутрипеченочных протоков, сопровождающейся воспалительной инфильтрацией, разрастанием междольковой соединительной ткани с формированием мелкоузлового билиарного цирроза печени. У пациентов наблюдается жировой гепатоз, гипоплазия желчного пузыря, часто с образованием камней [12].

В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Международной ассоциацией муковисцидоза, Европейской ассоциацией муковисцидоза принята следующая классификация:

1. Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания), E84.8.
2. Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания), E84.0.
3. Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз (CRMS/CFSPID), E84.9.
4. Заболевания, ассоциированные с геном *CFTR*: изолированная обструктивная азооспермия; хронический панкреатит; диссеминированные бронхоэктазы.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ МУКОВИСЦИДОЗА

Благодаря развитию современных технологий в настоящее время появилась возможность выделить признаки, по которым может быть заподозрен муковисцидоз еще внутриутробно и в периоде новорожденности: наличие гиперэхогенного кишечника по данным ультразвукового исследования (УЗИ), наличие мекониального илеуса у новорожденного, а также наличие затяжной неонатальной желтухи и витамин К-зависимых геморрагических состояний.

Клиническая картина муковисцидоза имеет свои особенности. Так, при данной патологии с раннего возраста могут наблюдаться навязчивый коклюшеподобный кашель, часто рецидивирующие респираторные инфекции с явлениями бронхитов, пневмоний, свистящее дыхание, одышка, кашель с выделением гнойной мокроты, в том числе вне периодов обострения, влажные разнокалиберные хрипы разной локализации в зависимости от распространенности процесса.

Одним из синдромов, который может наблюдаться у детей с рождения при МВ, является мекониальный илеус, характеризующийся проявлением обтурационной кишечной непроходимости, которая в данном случае обусловлена механическими причинами — облитерацией просвета плотной мекониальной пробкой [13]. Мекониальный илеус диагностируется у 15–20% новорожденных с муковисцидозом. По данным регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации, доля больных муковисцидозом, перенесших мекониальный илеус при рождении, в группе детей первого года жизни составила 22,1%, что отражает его реальную распространенность [14].

Для пациентов с МВ характерны задержка прибавки массы тела, частый, обильный, с примесью жира и зловонным запахом стул, повышенный аппетит, эпизоды выпадения прямой кишки, задержка стула с клиническими проявлениями частичной или полной кишечной непроходимости (так называемый синдром дистальной интестинальной обструкции). В раннем возрасте отмечаются также эпизоды проявлений синдрома потери солей (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия) в виде потери массы тела, срыгивания, рвоты, вялости, отказа от еды. Вследствие потери электролитов с потовой жидкостью, особенно в условиях усиленного потоотделения (лихорадка, жаркая погода), через желудочно-кишечный тракт, недостаточного поступления солей с пищей и водой может развиваться псевдо-Барттер-синдром (ПБС). Синдром манифестирует преимущественно на первом году жизни у пациентов с МВ и является жизнеугрожающим состоянием, поэтому рассматривается с точки зрения тяжелого и опасного осложнения муковисцидоза, требующего в определенных случаях экстренного вмешательства. ПБС может быть первым симптомом МВ. Клинические проявления данного синдрома разнообразны: от задержки физического развития до острого состояния, протекающего с отказом от еды и питья, вялостью, срыгиваниями и рвотой, признаками дегидратации. Часто данный синдром ошибочно принимается за острую кишечную инфекцию, патологию почек, адреногенитальный синдром [8].

Одними из проявлений муковисцидоза являются муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени (cystic fibrosis-associated liver disease — CFLD), включающие в себя многообразие нозологий в виде билиарного цирроза печени с/без синдрома внутрипеченочной портальной гипертензии, персистирующего повышения уровней печеночных ферментов, фиброза, стеатоза, желчнокаменной болезни [15, 16]. Встречаемость муковисцидоз-ассоциированной гепатобилиарной патологии во всем мире составляет примерно 37,9%, причем 2,5% летальных исходов отмечается именно по причине декомпенсации заболеваний печени [17]. Цирроз печени с портальной гипертензией в Российской Федерации в 2017 г. зафиксирован у 4,5% пациентов, без портальной гипертензии — у 2,3%, цирроз печени (гипертензия неизвестна) — у 0,7% больных и поражение печени без цирроза — у 15,9%. У 1,5% пациентов поражение печени является первым клиническим симптомом МВ. Именно поэтому в диагностический алгоритм при циррозе печени неясной этиологии рекомендуется включать потовый тест для его исключения [15, 16]. Поражение печени, как и многие другие фенотипические проявления МВ, зависит не только и не столько от генетического дефекта и типа мутации *CFTR*, но и от действия генов-модификаторов, находящихся вне локуса *CFTR*.

С возрастом у пациентов с МВ нередко развивается и эндокринная недостаточность поджелудочной железы — муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (МЗСД), который, как правило, протекает бессимптомно и может долгое время оставаться недиагностированным. При этом известно, что уже за 2–4 года до манифестации диабета ухудшаются показатели нутритивного статуса и дыхательной функции. Комбинация МВ и диабета оказывает негативное влияние на продолжительность жизни [18].

У большинства пациентов мужского пола снижена фертильность. В большинстве случаев фертильность женщин, больных муковисцидозом, сохранена. Однако в определенных случаях возможно бесплодие, обусловленное ановуляторным менструальным циклом и вторичной аменореей вследствие белково-энергетической недостаточности. Наиболее частой причиной снижения фертильности у пациентов с нормальным овуляторным циклом является изменение водного и электролитного состава цервикальной слизи в связи с большим количеством CFTR в цилиндрическом эпителии шейки матки. В результате цервикальный секрет становится слишком вязким, что снижает способность к оплодотворению [19, 20].

При МВ нередко встречается остеопороз, который у пациентов всегда носит вторичный характер. К причинам его развития при МВ относят хронический микробно-воспалительный процесс, дефицит витаминов D и K, низкое потребление кальция, низкую физическую активность, сахарный диабет на фоне МВ, гипоксию и гиперкапнию, дефицит костной массы и нарушение микроархитектоники кости вследствие недостаточного набора пика костной массы в период активного роста и избыточной костной потери у взрослых. Частота остеопороза при МВ в детском и подростковом возрасте составляет от 20 до 50% и увеличивается после 18 лет жизни (50–75%) [21].

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛ) у пациентов с МВ протекает хронически с периодическими обострениями. Основными клиническими признаками обострения АБЛ являются: неконтролируемое течение МВ, приступы удушья, кашель с мокротой, содержащей коричневые или черные включения и слизистые пробки, бронхообструктивный синдром и/или возникновение эозинофильных инфильтратов, боли в грудной клетке, рефрактерное к применению антибактериальных препаратов повышение температуры тела, а также снижение дыхательной функции [22].

Продолжительность аспергиллеза легких более 3 месяцев может свидетельствовать о развитии хронической формы заболевания (хронический аспергиллез легких (ХАЛ)), которая проявляется продуктивным кашлем, одышкой и кровохарканьем, прогрессивным снижением легочной функции, а также синдромом интоксикации. ХАЛ часто принимают за обострение МВ, обусловленное бактериальным возбудителем, и назначают неэффективную в этих случаях терапию антибактериальными препаратами резерва [10, 11, 22].

Муковисцидоз у взрослых можно разделить на две группы: больные с типичной формой заболевания, заболевшие в раннем детстве и дожившие до взрослого возраста; больные с атипичной формой заболевания, с поздней манифестацией. 1-я группа характеризуется низким нутритивным статусом, непрерывно рецидивирующим течением инфекционно-воспалительного процесса в легких на фоне выраженных стойких изменений бронхиальной стенки, сформированных массивных бронхиоло- и бронхоэктазов, распространенного пневмофиброза, обструктивной и буллезной эмфиземы. Дыхательные пути этих пациентов значительно чаще инфицированы грамотрицательной микрофлорой: встречаются цирротические изменения, пансинуситы, кровохарканье, сахарный диабет (20%) и другие легочные и внелегочные осложнения [23].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА

Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических его проявлений в сочетании с доказательствами нарушения функции CFTR, такими как выявление клинически значимых мутаций гена *CFTR* при генотипировании или увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез пациента. Для решения проблем диагностики МВ были разработаны критерии, согласно которым обязательным для МВ является наличие характерного клинического синдрома плюс доказательство какого-либо нарушения функции хлорного канала одним из методов.

В настоящее время существуют несколько вариантов диагностических критериев МВ, которыми пользуются специалисты [6, 8].

Наиболее распространено использование диагностических критериев, утвержденных Европейскими стандартами и национальным консенсусом, при которых необходимо наличие у пациента двух составляющих:

1) положительный результат потового теста и/или две мутации *CFTR*;
2) неонатальная гипертрипсиногенемия или характерные клинические проявления (диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры, экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия) [6, 24].

При диагностике обтурационной кишечной непроходимости (в том числе мекониального илеуса) в периоде новорожденности следует обратить внимание на наличие признаков внутриутробной перфорации тонкой кишки или перенесенного внутриутробного энтероколита (внутриутробное формирование спаек, перитонит), а также на нарушение проходимости толстой кишки при нормальном формировании ее нервного аппарата. Описанные заболевания относятся к поздним фетопатиям, поэтому возможные проявления могут быть визуализированы в III триместре. При наличии у ребенка еще внутриутробно признаков гиперэхогенного кишечника по данным УЗИ целесообразно выполнение ДНК-диагностики муковисцидоза с целью выявления наиболее частых мутаций. После рождения ребенок будет находиться в группе риска по возможному развитию мекониального илеуса и кишечной непроходимости.

После рождения необходима диагностика кишечной непроходимости и осложнений в соответствии с клинической практикой пациентов с мекониальным илеусом, обязательна консультация специалиста по муковисцидозу, проведение потовой пробы, ДНК-диагностики. При невозможности проведения потовой пробы должна быть выполнена ДНК-диагностика [24].

Псевдо-Барттер-синдром диагностируется на основании наличия у ребенка установленного диагноза «муковисцидоз», характерной клинической картины и биохимических изменений: гипонатриемии, гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза [8].

Диагностика аспергиллеза при МВ сложна и нередко запаздывает, поскольку многие диагностические критерии пересекаются с типичными проявлениями основного заболевания. Для постановки диагноза необходимо комплексное специализированное обследование. Согласно консенсусу Фонда муковисцидоза (2003), к диагностическим критериям АБЛ относятся [25]:

- ухудшение течения муковисцидоза: кашель с мокротой, содержащей слизистые пробки, одышка, приступы удушья, снижение ЖЕЛ (жизненной емкости легких), $ОФВ_1$ (объема форсированного выдоха за 1 с), острое или персистирующее ухудшение состояния, не связанное с другими причинами;
- уровень общего IgE >500 ед/мл;
- наличие специфических *Aspergillus* IgE или положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*;
- наличие специфических *Aspergillus* IgG;
- изменения на рентгенограмме или КТ [25–27].

При диагностике цирроза печени у пациентов с муковисцидозом следует обращать внимание на наличие следующих симптомов: повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы в течение более чем 6 месяцев при исключении других причин [28, 29]; пальпаторное увеличение размеров печени и селезенки [29]; удлинение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме [29, 30]; наличие характерной УЗ-картины (неоднородная эхогенность паренхимы, тяжистость, закругление печеночного края, прорастание соединительной ткани в ворота печени), выявление избыточной свободной жидкости в брюшной полости как признак асцита [31, 32]; обеднение венозного кровотока и формирование признаков портальной гипертензии по данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДГ) сосудов печени; наличие признаков формирования фиброза/цирроза по данным непрямой эластометрии печени с оценкой степени фиброза по морфологической классификации METAVIR (Meta-Analysis of Hisological Data in Viral Hepatitis) [33]; выявление варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и желудка при проведении диагностической фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС). Тяжесть и степень компенсации МВ-ассоциированного цирроза печени в клинической практике проводится по классификации Чайлда–Пью [34].

Диагностическими критериями муковисцидоззависимого сахарного диабета являются наличие гипергликемии натощак (уровень глюкозы плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л), или «диабетический» уровень глюкозы крови в ходе стандартного глюкозотолерантного теста (при уровне глюкозы плазмы натощак <7,0 ммоль/л и глюкозы плазмы через 2 ч в ходе орального глюкозотолерантного теста ≥11,1 ммоль/л) или постпрандиальная гипергликемия, определяемая непрерывным мониторингом глюкозы при отсутствии симптомов [35].

Диагностика остеопороза у пациентов с МВ включает оценку клинической картины, рентгеноденситометрию, лабораторные методы исследования.

Диагноз остеопороза при МВ ставится при наличии одного и более компрессионных переломов тел позвонков, которые не связаны с высокоэнергетической травмой или локальным заболеванием, приводящим к изменению минеральной плотности костной ткани (МПК), или при наличии клинически значимого анамнеза переломов и МПК по z-критерию ≤–2 SD (стандартные отклонения) [36].

Для диагностики муковисцидоза всем новорожденным в РФ проводится неонатальный скрининг на МВ, так как раннее выявление и своевременное начало терапии позволяют предупредить развитие тяжелых осложнений, улучшают показатели физического развития, замедляют темпы снижения

функции легких, снижают потребность в госпитализации [6, 8, 24]. Протокол скрининга включает три обязательных этапа: исследование уровня иммунореактивного трипсина (ИРТ) и потовая проба. На первом этапе в крови новорожденных (4–5-й день у доношенных, 7–8-й день у недоношенных) определяется уровень ИРТ в высушенной капле крови. Взятие образцов крови осуществляется в соответствии с приказом № 185 от 22 марта 2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». На втором этапе при превышении порогового уровня ИРТ (cut-off >99,5 центиля) проводится ре-тест на 21–28-й день жизни. На третьем этапе при положительном ретесте проводится потовая проба. На четвертом этапе при пограничном результате потовой пробы — дополнительные методы обследования, включая ДНК-диагностику, определение разности кишечных потенциалов. Позитивная потовая проба расценивается как положительный результат скрининга, и пациента направляют в центр муковисцидоза (либо профильное отделение). Дети с мекониальным илеусом, независимо от уровня ИРТ, нуждаются в проведении потовой пробы из-за возможного у них ложноотрицательного результата. Оптимальные сроки установки диагноза и начала наблюдения пациента, выявленного по программе неонатального скрининга, — первые 2 месяца жизни [8, 24].

Потовая проба является «золотым стандартом» диагностики муковисцидоза. Для установления диагноза необходимо получить как минимум 2 положительных результата. Потовая проба может быть проведена ребенку в возрасте 48 часов с массой тела не менее 2 кг [6, 8, 24].

В Российской Федерации используют две 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 и выше (при навеске пота не менее 100 мг). Показатели хлоридов выше 150 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению [6–8].
2. При внедрении массового скрининга новорожденных широкое распространение получил метод проведения потовой пробы путем определения проводимости пота с помощью специальных потовых анализаторов, который коррелирует с определением уровня хлоридов и позволяет получить адекватный результат при количестве пота в образце 3–10 мкл. При определении проводимости положительным результатом для муковисцидоза считается показатель выше 80 ммоль/л; пограничным значением — 50–80 ммоль/л; нормальным — до 50 ммоль/л. Показатели проводимости выше 170 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению. Время сбора пота не должно превышать 30 мин, минимально допустимое количество пота — 75–100 мг (15 мкл в коллекторе Macroduct), скорость потоотделения должна быть не менее 1 г/м^2 в минуту [24]. Обязательным является предварительное тщательное очищение кожи пациента [8].

Причины пограничных результатов потовой пробы возможны следующие: индивидуальные особенности у людей без муковисцидоза, особенно у взрослых; неправильная подготовка к пробе; носительство «мягких» мутаций при муковисцидозе [24]. В этом случае рекомендуется использование разных методов определения хлоридов пота, проведение повторных исследований, выполнение расширенного ДНК-анализа (секвенирование гена) и расширенного клинико-лабораторного и инструментального обследования (выполнение копрологического исследования, определение активности панкреатической эластазы-1 в кале, электролитов в биохимическом анализе крови, посевов мокроты/мазка с задней стенки глотки, рентгенографии органов грудной клетки, пазух носа, спермограммы), выполнение метода определения разности назальных потенциалов или измерение электрического тока в биоптате кишки, отражающие нарушение функции хлорного канала.

В качестве дополнительного теста пациентам с подозрением на муковисцидоз, особенно в сомнительных случаях (при пограничных значениях потового теста, при невыраженной симптоматике и/или при неполных классических проявлениях болезни) может быть рекомендовано проведение исследования разности кишечных потенциалов [6–8].

Проведение молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций гена *CFTR* рекомендовано по следующим показаниям: новорожденным с положительным ИРТ и положительными или пограничными значениями потовой пробы, мекониальным илеусом; людям с пограничными значениями потовой пробы; пациентам с клиническими проявлениями классического или моносимптомного МВ; при *CFTR*-ассоциированных заболеваниях (панкреатит, врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока / обструктивная азооспермия); родственникам пациентов с МВ (для определения статуса носительства по желанию); женщинам после рождения первого ребенка с муковисцидозом, а также во время последующих беременностей при наличии ребенка с муковисцидозом; внутриутробно ребенку на 10–12-й неделе гестации при подозрении на МВ (при наличии сибса с МВ) или обнаружении гиперэхогенного кишечника

при УЗ-обследовании; донорам гамет и эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), внутриматочной инсеминации; супружеским парам с высоким генетическим риском МВ, желающим пройти ЭКО (преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ)), на МВ для предотвращения рождения ребенка с МВ (при отсутствии противопоказаний и ограничений) [8, 24].

Клиническую значимость обнаруженных генетических вариантов следует устанавливать с учетом рекомендаций Консенсуса, постоянно обновляемых баз данных.

Стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ включает несколько этапов.

1. На первом этапе проводится поиск вариантов мутаций, наиболее частых в популяции, к которой принадлежит обследуемый [8].
2. На втором этапе проводят расширенный поиск более редких вариантов, используя секвенирование по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование генома (MPS/NGS). Анализ включает исследование всей кодирующей последовательности гена *CFTR* (27 экзонов), областей экзон-интронных соединений, 5'- и 3'-некодирующих областей (до 200–300 нуклеотидов), а также, желательно, глубоких интронных областей, где расположены варианты с доказанной патогенностью.
3. Третий этап — обычными сканирующими методами, в том числе секвенированием, можно выявить нарушения последовательности гена, незначительные по протяженности: нуклеотидные замены, небольшие делеции/инсерции. Перестройки, охватывающие несколько экзонов/интронов, такими методами не выявляются. Рекомендуется использовать следующие технологии: MLPA (мультиплексную лигазную зондовую амплификацию) либо QFMP (количественную флюоресцентную мультиплексную ПЦР) [24, 37].

Согласно данным Европейского консенсуса по МВ, проведение расширенного молекулярного исследования гена *CFTR* позволяет выявить патогенный вариант в 98% случаев. Это может быть связано либо с тем, что использованные методы не позволили проанализировать регионы гена, где располагаются патогенные генетические варианты, либо с явлением однородительской дисомии, либо с фенокопиями МВ [24].

ПРОЧИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРОВОДЯЩИЕСЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И В ПРОЦЕССЕ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Всем пациентам с МВ показано проведение клинического анализа крови с целью ориентировочной оценки воспалительного процесса, контроля влияния проводимой терапии на показатели крови и в комплексной оценке нутритивного статуса [8, 38]. Рекомендовано также проведение клинического анализа мочи всем пациентам с МВ при первичной диагностике и динамическом наблюдении с целью своевременного выявления поражения почек.

Рекомендуется проведение лабораторных тестов для определения степени панкреатической недостаточности всем пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ (определение активности панкреатической эластазы-1 в кале), степени коррекции панкреатической недостаточности — копрологическое исследование с определением нейтрального жира в кале [6, 8, 24].

Всем пациентам с МВ (или с подозрением на МВ) показано проведение микробиологического исследования мокроты (индуцированной мокроты или трахеального аспирата), или, в исключительных ситуациях (для младенцев), орофарингеального мазка и/или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) для идентификации патогена/патогенов и определения чувствительности выделенной микрофлоры [6–8, 24].

Исследование проводится при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения, в том числе для контроля эффективности терапии, не реже 1 раза в 3 месяца, по показаниям — чаще. Проводится также контрольное исследование через 10–14 дней после курса антимикробной терапии с целью оценки эффективности проведения эрадикации при первичном высеве *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной антибиотикорезистентной флоры.

При хронической грамотрицательной антибиотикорезистентной флоре пациентов с МВ в период проведения эрадикационной терапии рекомендуется ежемесячно направлять на микробиологическое обследование с целью оценки эффективности элиминации возбудителей; направлять детей до 5 лет на диагностику микробной флоры, полученной с помощью глубокого мазка из зева. Для детей старше 5–6-летнего возраста и взрослых приоритетным целесообразно считать анализ мокроты.

Необходимо рассмотреть проведение лабораторных исследований для диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза: уровень общего иммуноглобулина Е (IgE), специфические IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus*. При подозрении на ХАЛ рекомендованы те же исследования и определение галактоманнана (метаболита *Aspergillus fumigatus*) в крови (определение метаболитов грибов) [6, 8, 10, 24, 25].

Пациентам с МВ с подозрением на АБЛ для исключения/подтверждения микогенной сенсибилизации показано проведение кожной пробы с антигеном *Aspergillus* (накожные исследования реакции на аллергены) [25].

Всем пациентам с МВ рекомендовано проведение биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы в крови, исследование уровня холестерина, триглицеридов, натрия, калия, хлоридов, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, С-реактивного белка в крови) ежегодно, по показаниям — чаще). Исследование проводится с целью контроля состояния печени, функции поджелудочной железы, электролитного обмена и хронического воспаления согласно показаниям [8, 38].

Исследование кислотно-основного состояния крови, уровней натрия и калия необходимо проводить при подозрении на ПБС у пациентов с МВ и при контроле терапии ПБС [8, 30].

Всем пациентам при первичной диагностике МВ и при наличии цирроза печени рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) 1 раз в 3–6 месяцев с целью контроля белково-синтетической функции печени и своевременного предотвращения геморрагических осложнений [24].

Всем пациентам с МВ 1 раз в 6 месяцев с целью контроля эндокринной функции поджелудочной железы, своевременной диагностики МЗСД необходимо исследовать уровень глюкозы в крови. В качестве скрининга для своевременной диагностики МЗСД рекомендовано рассмотреть проведение орального глюкозотолерантного теста с нагрузкой глюкозой 1,75 г глюкозы/кг (не более 75 г; точки контроля — натощак, через 60 мин, через 120 мин) всем детям старше 10 лет (по показаниям — раньше) ежегодно в период клинической стабильности. Использование гликированного гемоглобина (HbA1c) в качестве скрининг-теста не является обязательным в связи с недостаточной информативностью для пациентов с МВ по этим показаниям [35].

Для комплексной диагностики остеопороза и диагностики патологии почек пациентам с МВ рекомендуется определение уровня общего и ионизированного кальция, фосфора крови, креатинина сыворотки крови и клиренса креатинина (расчет по формуле Кокрофта–Голта), щелочной фосфатазы сыворотки крови [8].

Всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с МВ необходимо рассмотреть вопрос о проведении спермограммы и молекулярно-генетического (анализ гена *CFTR*, если не был ранее выполнен) исследования с целью определения прогноза и тактики решения вопроса репродукции. С целью диагностики гипогонадизма всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с МВ необходимо определять уровень общего тестостерона и стероидсвязывающего глобулина в сыворотке крови [39, 40].

Рекомендуется проведение рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ с целью определения характера и объема поражения легочной ткани [6, 8, 24].

Рентгенография может выявить такие признаки, как деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, консолидация (ателектазы), бронхоэктазы, буллы, проявления бронхиальной обструкции (локальные участки вздутия легочной ткани, увеличение ретростернального пространства, уплощение диафрагмы), а также кифоз, утолщение бронхиальных стенок, слизистые пробки. До настоящего времени в разных центрах, курирующих пациентов с МВ, в том числе зарубежных, для динамического наблюдения чаще используется рентгенография, в ряде центров — КТ [24], которая в настоящее время является основным методом диагностики изменений в легких при МВ.

В качестве уточняющего метода для снижения лучевой нагрузки при многократном контроле воспалительного процесса пациентам с МВ рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной клетки. До 7 лет — в условиях седации, после — на свободном дыхании [41].

Рекомендуется проведение КТ около-носовых пазух (ОНП) (конусно-лучевая или мультиспиральная) или МРТ ОНП при первичной оценке патологического процесса в околоносовых пазухах и при подготовке к каждому ринохирургическому вмешательству [41]. Детям не рекомендуется выполнение КТ ОНП без клинических показаний (с целью динамического наблюдения), так как это в значительной мере увеличивает суммарную лучевую нагрузку (в связи с необходимостью периодического выполнения КТ органов грудной клетки).

При подозрении на МВ и у пациентов с МВ рекомендовано исследовать функцию внешнего дыхания: спирометрия — в среднем каждые 3 месяца (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости — дополнительно исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов), бодиплетизмография — по показаниям, в среднем — ежегодно с целью определения и динамического контроля легочной функции, определения обратимости обструкции при ее наличии (при отсутствии возрастных или иных противопоказаний) [6, 8, 24]. Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия) возможно у детей с 5–6 лет в том случае, если пациент может выполнить маневр форсированного выдоха, диагностическая ценность иссле-

дования у детей младше 5 лет ниже. Спирометрия позволяет косвенно оценить легочные объемы, бодиплетизмографию проводят для более точной оценки легочных объемов по показаниям.

При каждой госпитализации всем пациентам с подозрением на МВ и всем пациентам с МВ рекомендовано проведение пульсоксиметрии и/или исследование газового состава крови, по показаниям (обострение хронического бронхолегочного процесса, наличие дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии) — чаще [8].

Всем пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и печени. Особое внимание следует уделять структуре поджелудочной железы, определять тип кровотока в печени с целью выявления изменений, характерных для данного заболевания, и их динамики. Рекомендовано также проведение фиброэластометрии печени (эластометрия печени) всем пациентам с МВ с целью оценки степени выраженности фиброза по шкале METAVIR [8, 24].

Всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с МВ необходимо выполнять урологическое/андрологическое обследование с проведением УЗИ половых органов для выявления структурных и морфологических изменений.

Рекомендовано регулярное периодическое эхокардиографическое исследование (эхокардиография, ЭхоКГ) с допплеровским анализом (измерение градиента давления на легочной артерии) у пациентов с МВ, так как при этой патологии, особенно при распространенном поражении, возможно развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца [8].

Рекомендовано проведение электрокардиографии пациентам с МВ при ПБС с целью контроля влияния электролитных нарушений на сердечную деятельность, перед началом терапии ингибиторами протонной помпы, препаратами против нетуберкулезных микобактериальных инфекций (НТМБ), при длительном применении азитромицина по другим показаниям, на фоне терапии высокими дозами селективных β_2-адреномиметиков (2 недели) с целью оценки интервала *Q–T* [30].

Трахеобронхоскопия пациентам с МВ рекомендована в случаях необходимости проведения дополнительного микробиологического исследования жидкости БАЛ, с санационной целью при попытке расправить ателектаз доли легкого в случае неэффективности консервативной терапии [6, 8, 10].

Эндоскопия полости носа пациентам с МВ рекомендуется по показаниям: при необходимости оценки выраженности хронического риносинусита, степени назального полипоза, уточнения показаний к ринохирургическому лечению, оценки результатов эндоназальных эндоскопических хирургических вмешательств.

ЭГДС (эзофагогастродуоденоскопию) рекомендуется проводить всем пациентам с МВ с циррозом печени для контроля ВРВП 1 раз в 6–12 месяцев, при подозрении на гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, эрозивно-язвенные поражения, воспалительные заболевания слизистой оболочки пищевода и желудка [8].

Ректороманоскопия с биопсией рекомендуется по показаниям пациентам с подозрением на МВ для проведения измерения разности кишечных потенциалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с муковисцидозом необходимо активное диспансерное наблюдение и непрерывное лечение. Улучшение прогноза при данном заболевании тесно связано с ранней и адекватной диагностикой, поэтому важно учитывать не только объективное состояние пациента, но и следует обращать внимание на данные о клинической картине, проводимой диагностике и лечении. В ведении пациентов с МВ необходимо использовать мультидисциплинарный подход и совместное наблюдение пациента специалистами разных профилей ввиду поражения многих органов и систем при данном заболевании и необходимости комплексной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Рославцева Е.А. Обзор национального консенсуса «Му-

ковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» для диетологов и гастроэнтерологов. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(1). С. 58–74.
2. López-Valdez J.A., Aguilar-Alonso L.A., Gándara-Quezada V. et al. Cystic fibrosis: current concepts. Bol Med Hosp Infant Mex. 2021;78(6). P. 584-596. DOI: 10.24875/BMHIM.20000372.
3. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. / Под редакцией Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой и др. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2022. С. 68.
4. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. Acta Paediatr. 2020;109(5). P. 893–899. DOI: https://doi.org/10.1111/apa.15155.
5. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. Front Pharmacol. 2016;7. P.275. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00275.
6. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2014. С. 672.
7. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(7):680–689. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160oe.
8. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. М.: ООО «Компания БОРГЕС»; 2016. С. 205.
9. Demco C.A., Stern R.C., Doershuk C.F. Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis: incidence and prevalence. Pediatr Pulmonol. 1998;25(5):304–308. DOI: https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0496(199805)25:53.0.co;2-i.
10. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for 188 diagnosis and management. Eur Respir J. 2016;47(1):45–68. DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015.
11. Kosmidis C., Denning D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Thorax. 2015;70(3):270–277. DOI: https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206291.
12. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2010. № 1. С. 15–20.
13. Burke M.S., Ragi J.M., Karamanoukian H.L. et al. New strategies in thenon-operative management of meconium ileus. J Pediat Surg. 2002;37(5):760–764. DOI: https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.32272.
14. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л. и др. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61. № 6. С. 77–81. DOI: https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-6-77-81.
15. Debray D., Narkewicz M.R., Bodewes F.A. et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(4):443–448. DOI: https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001676.
16. Ciucă I.M., Pop L., Tămaş L. et al. Cystic fibrosis liver disease-from diagnosis to risk factors. Rom J Morphol Embryol. 2014;55(1). P. 91–95.
17. Klotter V., Gunchick C., Siemers E. et al. Assessment of pathologic increase in liver stiffness enables earlier diagnosis of CFLD: Results from a prospective longitudinal cohort study. PloS One. 2017;12(6):e0178784. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178784.
18. Terliesner N., Vogel M., Steighardt A. et al. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. J Pediatr Endocrinol Metab. 2017;30(8):815– 821. DOI: https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0005.
19. Edenborough FP. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. Thorax. 2001;56(8):649–655. DOI: https://doi.org/10.1136/thorax.56.8.649.
20. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шугинин И.О. Муковисцидоз и беременность: клинико-генетические, функциональные и микробиологические характеристики пациенток. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93. № 4. С. 38–43.
21. 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: https://doi.org/10.1210/jc.2004-1629.
22. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Фармтек; 2017. С. 272.
23. Орлов А. В., Симонова О. И., Рославцева Е. А., Шадрин Д.И. Муковисцидоз (клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация): учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. С. 160.
24. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17(2).P.153–178. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006.
25. 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). P.S225–S264. DOI: https://doi.org/10.1086/376525.

26. Liu J.C., Modha D.E., Gaillard E.A. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? J Cyst Fibros. 2013;12(3). P.187–193. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.02.003.
27. Geller D.E., Kaplowitz H., Light M.J., Colin A.A. 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(3). P.639–646. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.116.3.639.
28. Zolin A., Orenti A., van Rens J. et al. ECFS Patient Registry. Annual Data Report (2017 data). Version 1.2019. Available online: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/workinggroups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf. Accessed on April 17, 2022.
29. Leung D.H., Narkewicz M.R. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. J Cyst Fibros. 2017;16(Suppl 2). P.50–S61. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.07.002.
30. Pseudo-Bartter's syndrome. In: Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital; 2020. Vol. 8. P. 173–174.
31. Akata D., Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. Eur J Radiol. 2007;61(1).P.11–17. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.11.008.
32. Williams S.M., Goodman R., Thomson A. et al. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. Clin Radiol. 2002;57(5).P.365–370. DOI: https://doi.org/10.1053/crad.2001.0861.
33. Mueller-Abt P.R., Frawley K.J., Greer R.M. et al. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. J Cyst Fibros. 2008;7(3).P.215–221. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.08.001.
34. Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. J Hepatol. 2005;42(Suppl 1).P.100–S107. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.015.
35. Moran A., Brunzell C., Cohen R.C. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care. 2010;33(12). P.2697–2708. DOI: https://doi.org/10.2337/dc10-1768.
36. Gordon C.M., Leonard M.B., Zemel B.S. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. J Clin Densitom. 2014;17(2).P.219–224. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.01.007.
37. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Rehm, the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5).P.405–424. DOI: http://doi.org/10.1038/gim.2015.30.
38. Turck D., Braegger C.P., Colombo C. et al. ESPEN-ESPGHANECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr. 2016;35(3).P.557–577. DOI: http://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004.
39. Leifke E., Friemert M., Heilmann M. et al. Sex steroid sand body composition in men with cystic fibrosis. Eur J Endocrinol. 2003;148(5).P.551–557. DOI: https://doi.org/10.1530/eje.0.1480551.
40. Blackman S.M., Tangpricha V. Endocrine Disordersin Cystic Fibrosis. Pediatr Clin North Am. 2016;63(4).P.699–708. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.009.
41. Kang S.H., Dalcin P.T.R., Piltcher O.B, Migliavacca R.O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. J Bras Pneumol. 2015;41(1).P.65–76. DOI: https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100009.
42. Исаков Ю.Ф., Дронова А.Ф. Детская хирургия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 328–331.

REFERENCES

1. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Roslavtseva E.A. Obzor natsional'nogo konsensusa «Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya» dlya dietologov i gastroenterologov [Review of national consensus "Mukovistsidoz: definition, diagnostic criteria, therapy" for nutritionists and gastroenterologists]. Voprosy detskoy dietologii. 2018; 16(1). S. 58–74. (in Russian).
2. López-Valdez J.A., Aguilar-Alonso L.A., Gándara-Quezada V. et al. Cystic fibrosis: current concepts. Bol Med Hosp Infant Mex. 2021;78(6). R. 584-596. DOI: 10.24875/BMHIM.20000372.
3. Registr patsientov s mukovistsidozom v Rossiyskoy Federatsii [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation]. 2020 god. /Pod redaktsiey E.I. Kondrat'evoy, S.A. Krasovskogo, M.A. Starinovoy i dr. M.: MEDPRAKTIKA-M, 2022, S. 68. (in Russian).
4. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. Acta Paediatr. 2020;109(5). P. 893–899. DOI: https://doi.org/10.1111/apa.15155.
5. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. Front Pharmacol. 2016;7. S. 275. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00275.
6. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. Mukovistsidoz [Cystic fibrosis]. M.: MEDPRAKTIKA-M; 2014. S. 672. (in Russian).

7. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(7):680–689. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160oe.
8. Natsional'nyy konsensus «Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya» [National Consensus Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy] / pod red. E.I. Kondrat'evoy, N.Yu. Kashirskoy, N.I. Kapranova. M.: OOO «Kompaniya BORGES»; 2016. S. 205. (in Russian).
9. Demco C.A., Stern R.C., Doershuk C.F. Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis: incidence and prevalence. Pediatr Pulmonol. 1998;25(5):304–308. DOI: https://doi.org/10.1002/ (sici)1099-0496(199805)25:53.0.co;2-i.
10. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for 188 diagnosis and management. Eur Respir J. 2016;47(1):45–68. DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015.
11. Kosmidis C., Denning D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Thorax. 2015;70(3):270–277. DOI: https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206291.
12. Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Yu. i dr. Mikrobnyy peyzazh nizhnikh dykhatel'nykh putey u razlichnykh vozrastnykh grupp detey, bol'nykh mukovistsidozom [Microbic landscape of the lower airways at various age groups of children, patients mukovistsidozy]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2010. № 1. S. 15–20. (in Russian).
13. Burke M.S., Ragi J.M., Karamanoukian H.L. et al. New strategies in thenon-operative management of meconium ileus. J Pediat Surg. 2002;37(5):760–764. DOI: https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.32272.
14. Kondrat'eva E.I., Sherman V.D., Amelina E.L. i dr. Kliniko-geneticheskaya kharakteristika i iskhody mekonievogo ileusa pri mukovistsidoze [Clinical genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis]. Rossiyskiy vestnik perinatalogii i pediatrii. 2016. T. 61. № 6. S. 77–81. DOI: https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-6-77-81. (in Russian).
15. Debray D., Narkewicz M.R., Bodewes F.A. et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(4):443–448. DOI: https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001676.
16. Ciucă I.M., Pop L., Tămaş L. et al. Cystic fibrosis liver disease-from diagnosis to risk factors. Rom J Morphol Embryol. 2014;55(1). R.91–95.
17. Klotter V., Gunchick C., Siemers E. et al. Assessment of pathologic increase in liver stiffness enables earlier diagnosis of CFLD: Results from a prospective longitudinal cohort study. PloS One. 2017;12(6):e0178784. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178784.
18. Terliesner N., Vogel M., Steighardt A. et al. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. J Pediatr Endocrinol Metab. 2017;30(8):815– 821. DOI: https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0005.
19. Edenborough FP. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. Thorax. 2001;56(8):649–655. DOI: https://doi.org/10.1136/thorax.56.8.649.
20. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shuginin I.O. Mukovistsidoz i beremennost': kliniko-geneticheskie, funktsional'nye i mikrobiologicheskie kharakteristiki patsientok [Mukovistsidoz and pregnancy: kliniko-genetic, functional and microbiological characteristics of patients]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2014. T. 93. № 4. S. 38–43. (in Russian).
21. 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: https://doi.org/10.1210/jc.2004-1629.
22. Klimko N.N. Mikozy: diagnostika i lechenie: rukovodstvo dlya vrachey [Mycoses: diagnostics and treatment: the management for doctors]. 3-e izd., pererab. i dop. M.: Farmtek; 2017. S.272. (in Russian).
23. Orlov A.V., Simonova O.I., Roslavtseva E.A., Shadrin D.I. Mukovistsidoz (klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie, reabilitatsiya, dispanserizatsiya): uchebnoe posobie dlya vrachey [Mukovistsidoz (clinical picture, diagnostics, treatment, rehabilitation, medical examination): manual for doctors]. SPb.: Izd-vo SZGMU im. I. I. Mechnikova, 2014. S.160. (in Russian).
24. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17(2). P. 153–178. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006.
25. 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). R.S225–S264. DOI: https://doi.org/10.1086/376525.
26. Liu J.C., Modha D.E., Gaillard E.A. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? J Cyst Fibros. 2013;12(3). P. 187–193. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.02.003.
27. Geller D.E., Kaplowitz H., Light M.J., Colin A.A. 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(3). P. 639–646. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.116.3.639.
28. Zolin A., Orenti A., van Rens J. et al. ECFS Patient Registry. Annual Data Report (2017 data). Version 1.2019. Available online: https:// www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf. Accessed on April 17, 2022.
29. Leung D.H., Narkewicz M.R. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. J Cyst Fibros. 2017;16(Suppl 2). P. 50–S61. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.07.002.
30. Pseudo-Bartter's syndrome. In: Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital; 2020. Vol.8. P. 173–174.
31. Akata D., Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. Eur J Radiol. 2007;61(1). P. 11–17. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.11.008.
32. Williams S.M., Goodman R., Thomson A. et al. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. Clin Radiol. 2002;57(5). P. 365–370. DOI: https://doi.org/10.1053/crad.2001.0861.
33. Mueller-Abt P.R., Frawley K.J., Greer R.M. et al. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. J Cyst Fibros. 2008;7(3). P. 215–221. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.08.001.
34. Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. J Hepatol. 2005;42(Suppl 1). P. 100–S107. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.015.
35. Moran A., Brunzell C., Cohen R.C. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care. 2010;33(12). P. 2697–2708. DOI: https://doi.org/10.2337/dc10-1768.
36. Gordon C.M., Leonard M.B., Zemel B.S. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. J Clin Densitom. 2014;17(2). P. 219–224. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.01.007.
37. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Rehm, the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5). P. 405–424. DOI: http://doi.org/10.1038/gim.2015.30.
38. Turck D., Braegger C.P., Colombo C. et al. ESPEN-ESPGHANECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr. 2016;35(3). P. 557–577. DOI: http://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004.
39. Leifke E., Friemert M., Heilmann M. et al. Sex steroid sand body composition in men with cystic fibrosis. Eur J Endocrinol. 2003;148(5). P. 551–557. DOI: https://doi.org/10.1530/eje.0.1480551.
40. Blackman S.M., Tangpricha V. Endocrine Disordersin Cystic Fibrosis. Pediatr Clin North Am. 2016;63(4). P. 699–708. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.009.
41. Kang S.H., Dalcin P.T.R., Piltcher O.B, Migliavacca R.O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. J Bras Pneumol. 2015;41(1). P. 65–76. DOI: https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100009.
42. Isakov Yu.F., Dronova A.F. Detskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo [Children's surgery: national leaders]. M.: GEOTAR-Media; 2009. S. 328–331. (in Russian).