

Е.И. Клещенко^{1, 2}, Е.В. Шимченко¹, А.Ф. Комаров¹, В.Е. Харченко¹¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация² Детская краевая клиническая больница, Краснодар, Российская Федерация

Риск развития недостаточности питания и принципы коррекции нарушений нутритивного статуса у детей с муковисцидозом

Автор, ответственный за переписку:

Шимченко Елена Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом неонатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, **тел.:** +7 (918) 329-03-48, **e-mail:** ev2273@mail.ru

Муковисцидоз — тяжелое наследственное заболевание с полисистемными проявлениями и прогрессирующим течением. Недостаточность питания при муковисцидозе возникает в результате экзокринной недостаточности поджелудочной железы, возрастания энергетических потерь при хроническом воспалении в бронхолегочной системе, проявляющегося повышенной нагрузкой на дыхательную систему. В представленном обзоре литературы освещены современные принципы профилактики и коррекции недостаточности питания у детей с муковисцидозом, выявлены наиболее перспективные для дальнейшей разработки методы, корригирующие нарушения нутритивного статуса. Проведенный обзор научных публикаций показал, что к улучшению показателей нутритивного статуса при муковисцидозе приводят активный подход к питанию в любом возрасте, использование агрессивных методов нутритивной поддержки на фоне заместительной ферментной терапии, своевременная и адекватная терапия патологии респираторного тракта. Наиболее перспективной является дальнейшая разработка таргетной терапии, позволяющей в результате воздействия на этиопатогенетические механизмы заболевания уменьшить частоту и тяжесть бронхолегочных обострений, частично восстановить экзокринную функцию поджелудочной железы, что проявляется у пациентов с муковисцидозом увеличением массы тела и массо-ростового индекса.

Ключевые слова: муковисцидоз, диетотерапия, заместительная ферментная терапия, недостаточность питания, нутритивный статус, таргетная терапия

Для цитирования: Клещенко Е.И., Шимченко Е.В., Комаров А.Ф., Харченко В.Е. Риск развития недостаточности питания и принципы коррекции нарушений нутритивного статуса у детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(5):515–522. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2632>

Elena I. Kleshchenko^{1, 2}, Elena V. Shimchenko¹, Aleksander F. Komarov¹, Valeria E. Kharchenko¹¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation² Children's regional clinical hospital, Krasnodar, Russian Federation

The Risk of Developing of Malnutrition and the Principles of Correction of Nutritional Status Disorders in Children with Cystic Fibrosis

Cystic fibrosis is a severe hereditary disease with polysystemic manifestations and progressive course. Malnutrition in cystic fibrosis occurs as a result of exocrine insufficiency of the pancreas, an increase in energy losses in chronic inflammation in the bronchopulmonary system, manifested by increased stress on the respiratory system. The presented literature review highlights the modern principles of prevention and correction of malnutrition in children with cystic fibrosis, identifies the most promising methods for further development that correct nutritional status disorders. The review has shown that an active approach to nutrition at any age, the use of aggressive methods of nutritional support against the background of enzyme replacement therapy, timely and adequate therapy of respiratory tract pathology lead to an improvement in the indicators of nutritional status in cystic fibrosis. The most promising is the further development of targeted therapy, which allows, as a result of exposure to the etiopathogenetic mechanisms of the disease, to reduce the frequency and severity of bronchopulmonary exacerbations, partially restore the exocrine function of the pancreas, which is manifested in patients with cystic fibrosis by an increase in body weight and mass-growth index.

Keywords: cystic fibrosis, diet therapy, enzyme replacement therapy, malnutrition, nutritional status, target therapy

For citation: Kleshchenko Elena I., Shimchenko Elena V., Komarov Aleksander F., Kharchenko Valeria E. The Risk of Developing of Malnutrition and the Principles of Correction of Nutritional Status Disorders in Children with Cystic Fibrosis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):515–522. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2632>

Муковисцидоз (МВ) — это генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся клиническим полиморфизмом, тяжелым течением и прогнозом. Заболевание обусловлено мутацией гена, ответственного за синтез, сохранение структуры и функцию белка CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). При МВ дефицит трансмембранного белка CFTR приводит к накоплению хлора в клетках и вторичному накоплению ионов натрия с повышенным всасыванием окологлобулярной жидкости внутрь клетки. В результате находящийся вне клетки секрет экзокринных желез становится густым, вязким. Затрудняется отток в железах кожных покровов, респираторного тракта, кишечника, в поджелудочной железе, печени, мочеполовой системе [1, 2].

В России отмечается увеличение числа пациентов с диагнозом «муковисцидоз», за 2011–2021 гг. количество больных возросло в 4 раза, что связано не только с ростом наследственной патологии, но и с улучшением выживаемости пациентов с МВ. Частота МВ в 2019 г. в России составляет, по данным Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова, 1 : 9000 новорожденных, в Европе колеблется от 1 : 600 до 1 : 17 000 новорожденных [3, 4].

В патологический процесс при МВ преимущественно вовлекаются железы респираторной системы, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Следует отметить, что в первую очередь страдает бронхиальное дерево, сгущается панкреатический сок, развивается холестаза. Мокрота накапливается, инфицируется, это сопровождается обструкцией, воспалением и повреждением дыхательных путей, неуклонным ухудшением функции легких и развитием дыхательной недостаточности [5–7]. Сгущение секрета поджелудочной железы, воспалительные изменения кишечника приводят к тяжелой мальабсорбции белка, жира, жирорастворимых витаминов, микроэлементов, что отражается на нутритивном статусе ребенка проявлениями дефицита массы тела и роста с развитием анемии, остеопении, электролитных нарушений (дефицит натрия, хлора, кальция), полигиповитаминозных состояний. У пациентов с МВ нарушение всасывания белка на фоне употребления продуктов, содержащих легкоусвояемые углеводы, приводит к снижению мышечной массы и частичному замещению ее жировой тканью [8, 9].

Частым проявлением МВ является нутритивная недостаточность, возникающая в результате снижения экзокринной функции поджелудочной железы у 85–90% больных, хронического воспаления в бронхолегочной системе и кишечнике, сгущения желчи, проявляющегося ухудшением эмульгации и нарушением всасывания жира. Низкая активность панкреатических и кишечных ферментов обусловлена также повышенным выделением желудочного сока у пациентов с МВ [10, 11].

В классификации МВ, принятой Всемирной организацией здравоохранения и Международной ассоциацией муковисцидоза, формы заболевания отражают потенциальный риск развития тяжелой клинической симптоматики или манифестации проявлений заболевания в дальнейшем. Легочно-кишечная форма (классический МВ с панкреатической недостаточностью) проявляется прогрессирующими структурными изменениями легочной ткани и проявлениями нутритивной недостаточности. Дети с легочной формой заболевания (классический МВ с ненарушенной функцией поджелудочной железы) нуждаются в ежегодном контроле

уровня панкреатической эластазы-1 кала для оценки экзокринной функции поджелудочной железы и своевременного выявления риска развития нутритивной недостаточности. У большинства детей с неопределенным диагнозом при положительном неонатальном скрининге на МВ к 3 годам проявляются клинические симптомы заболевания. МВ также может манифестировать в дальнейшем у пациентов с CFTR-ассоциированными нарушениями [10].

По данным Российского регистра пациентов с МВ, за период с 2012 по 2020 г. выявление индекса массы тела < 25-го перцентиля у детей уменьшилось с 51,2% случаев до 43,7%. В 2020 г. медиана индекса массы тела в перцентилях у детей раннего возраста (2–3 года) составила 55, у детей дошкольного возраста (4–6 лет) — 47, у детей школьного возраста отмечается снижение показателя к 16–18 годам до 24, что отражает усиление проявлений нутритивной недостаточности в результате прогрессирующего течения заболевания [3].

В настоящее время особое значение приобретает совершенствование современных принципов коррекции проявлений МВ с разработкой наиболее перспективных методов лечения. Своевременное назначение нутритивной поддержки на фоне заместительной ферментной терапии, лечебных мероприятий по улучшению респираторной функции, таргетной терапии позволяет замедлить или избежать развития белково-энергетической недостаточности, способствует уменьшению числа обострений бронхолегочного процесса, что является важным критерием эффективности комплексного лечения проявлений МВ [12–14]. В представленном обзоре литературы освещены современные принципы профилактики и коррекции недостаточности питания при МВ у детей, выявлены наиболее эффективные для данной патологии методы воздействия на нутритивный статус ребенка. Поиск научных публикаций проведен в электронных базах данных на ресурсах PubMed, eLibrary, Google Scholar. В обзор были включены публикации за период 2017–2023 гг.

ДИЕТОТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при МВ, которая необходима для поддержания оптимального роста, физического и полового развития, повышения качества жизни и улучшения выживаемости. Недостаточность питания при МВ отрицательно сказывается на течении бронхолегочного процесса, проявляясь ослаблением дыхательных мышц, уменьшением легочных объемов, дисфункцией иммунной системы [11, 13].

В связи с нарушением всасывания нутриентов и повышенной потребностью в белке, жире при бронхолегочных обострениях пациентам с МВ необходима высококалорийная диета с повышением калоража до 120–150% по сравнению с нормой, увеличением поступления белка на 20%, жира — на 35–40% от суточного калоража с адекватной заместительной ферментной терапией у детей с панкреатической недостаточностью. Пациентам с МВ проводится подсаливание пищи с целью коррекции дефицита хлора и натрия, назначается дополнительное введение препаратов кальция и жирорастворимых витаминов. Для обеспечения повышенных энергетических потребностей калорийность суточного рациона рассчитывается не на фактическую, а на должную массу тела с учетом катаболических процессов при хроническом воспалении [13, 15]. Наиболее оптимально поддержание в пределах возрастной нормы показате-

лей темпов физического развития ребенка: 25–75-й перцентили, целевые показатели — 50-й перцентиль [15–17].

Нутритивная недостаточность или высокий риск ее развития у детей с МВ при любом снижении возрастных прибавок массы тела / роста или при фактической массе тела ниже 25-го перцентиля требуют назначения нутритивной поддержки специализированными лечебными смесями в качестве дополнительного или основного питания. В повседневной практике используются средние ориентиры для расчета дополнительных калорий свыше возрастных норм: 1–2 года — +200 ккал/сут, 3–5 лет — +400 ккал/сут, 6–11 лет — +600 ккал/сут, старше 12 лет — +800–1000 ккал/сут [13].

Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) при МВ у детей проявляется недостаточной прибавкой массы тела. Детям первых месяцев жизни, находящимся на естественном вскармливании, в каждое кормление добавляются микрокапсулированные панкреатические ферменты [15, 16]. При сочетании нутритивного дефицита с некупируемым кишечным синдромом у детей раннего возраста доказана эффективность полужелудочных смесей на основе полного гидролизата сывороточного белка. Выбор полужелудочных смесей определяется также составом жирового компонента. Наиболее эффективно использование смесей, содержащих среднецепочечные триглицериды (СЦТ), всасывание которых происходит без участия липазы и желчных кислот, минуя лимфатическую систему [18].

Дети без нарушения нутритивного статуса с легким течением заболевания хорошо растут и развиваются на адаптированных молочных смесях, белковый компонент которых представлен преимущественно сывороточными белками (60 : 40) в соотношении с казеином. При этом предпочтительны высококалорийные смеси (1 мл смеси — 1,5 ккал) с высоким содержанием белка, имеющие в составе жирового компонента не менее 20–25% СЦТ, что позволяет улучшить всасывание жира и снизить дозу панкреатических ферментов при назначении заместительной терапии. Для вскармливания детей с МВ не используются смеси с низким содержанием белка (1,1–1,3 г/100 мл) и жира (менее 3,5 г/100 мл) [15, 16].

Основной принцип диетотерапии при МВ — активный подход к питанию в любом возрасте. В питании младенцев предпочтительнее грудное вскармливание с увеличением кратности питания, что соответствует режиму вскармливания по требованию ребенка. У детей в тяжелом состоянии, получающих сцеженное грудное молоко или специализированные смеси для энтерального питания через назогастральный зонд, режим зондового кормления определяется в соответствии с клиническим статусом ребенка. При введении прикорма в рацион включают энергетически плотные блюда: каши со сливочным маслом на сцеженном молоке или молочной смеси, детский творог 4,5–5% жирности, овощное пюре с мясным пюре и растительным маслом, желток. У детей дошкольного и школьного возраста питание должно быть регулярным — 6 раз в день: три основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) и три дополнительных перекуса (2-й завтрак, полдник и на ночь). В каждый основной прием пищи включаются блюда, содержащие качественные животные белки (мясо, субпродукты, рыбу, яйца или молочные продукты — сыр, творог), качественные жиры (растительное масло — льняное, оливковое, соевое, в меньшей сте-

пени подсолнечное, кукурузное, сливочное), сложные углеводы (крупы, хлеб, овощи) [11, 19].

Обязательно проведение диетологической профилактики патологии печени и сахарного диабета, ассоциированных с МВ. В связи с нарушениями в гепатобилиарной сфере важную роль приобретает качественный состав жиров, входящих в рацион. В питании пациентов с МВ исключаются трансжиры, уменьшается количество насыщенных жиров (маргарин, кулинарные жиры в готовой выпечке, кондитерских изделиях). В рацион вводятся полиненасыщенные жиры, богатые омега-3 жирными кислотами (морепродукты, растительные масла), насыщенные жиры мясных и молочных продуктов. Основная часть углеводов должна быть представлена крахмалами и мальтодекстринами зерновых продуктов, овощей, имеющих невысокий гликемический индекс. Простые углеводы употребляются только после основных приемов пищи для предупреждения резких колебаний уровня гликемии [13].

Агрессивные методы нутритивной поддержки у больных МВ показали высокую эффективность, в особенности у пациентов с выраженными нарушениями нутритивного статуса. К агрессивным методам относится применение энтерального зондового питания для ночной гипералиментации, назначение парентерального питания. Показания к применению агрессивных методов нутритивной поддержки для детей: отсутствие прибавки массы тела или снижение массы тела в течение 6 мес; фактическая масса тела ниже 3-го перцентиля (или z-score ИМТ/возраст, масса тела / возраст, масса тела / рост менее –2); фактическая масса тела ниже 15% от должностой или менее 25-го перцентиля на фоне дополнительного питания специализированными смесями. Для энтерального питания пациентов с МВ используются смеси с повышенной квотой белка и калорийностью, содержащие СЦТ [10, 11]. При проведении ночной гипералиментации дополнительно обеспечивается от 30 до 50% энергопотребности, необходимый объем смеси вводят капельно в ночное время в течение 5–6 ч, оптимальное введение — с помощью инфузионного насоса. Ночное введение смеси начинают с 1/3 от суточной потребности в калориях и постепенно увеличивают по мере прибавки массы тела. При этом объем смеси для ночного введения должен подбираться так, чтобы не снижать аппетит ребенка в дневное время [15].

Достоверно к улучшению нутритивного статуса больных МВ приводит применение энтерального зондового питания через гастростому. Установка гастростомы позволяет пациенту поддерживать активный образ жизни [16]. К методам нутритивной поддержки относится метод поведенческой терапии, основанный на обучении пациентов и родителей пациентов правильному, сбалансированному рациону питания [20].

Нутритивная поддержка оказывает положительное влияние на показатели физического развития пациента и является неотъемлемой частью комплексной терапии МВ.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

При МВ определяющим фактором для жизни ребенка является степень поражения легких и желудочно-кишечного тракта (поджелудочной железы и печени). Клиническими признаками ЭПН являются диспептические проявления, дефицит массы тела, абдоминальный

болевым синдромом [21, 22]. Согласно исследованиям, проводимым в странах Европы, 50% пациентов с МВ имеют показатели индекса массы тела < 50-го перцентиля. Показатели индекса массы тела < 10-го перцентиля выявлены у 25% пациентов [16]. Для диагностики ЭПН используются определение содержания панкреатической эластазы-1 в кале (ниже 200 мкг/г кала), выявление в копрограмме нейтрального жира (стеаторея 1-го типа), липидограмма кала (увеличение экскреции триглицеридов) [23].

Заместительная ферментная терапия проводится современными препаратами панкреатина в микросферической форме (микрогранулы) всем пациентам с МВ, включая новорожденных, имеющих клинические проявления кишечного синдрома и/или низкую концентрацию панкреатической эластазы-1 в кале (< 200 мкг/г) [15–17]. Контроль копрограммы на наличие нейтрального жира осуществляется 1 раз в 7–10 дней. На фоне лечения отмечается улучшение прибавки массы тела, уменьшение объема стула, его частоты, метеоризма, исчезновение болей в животе, уменьшение степени стеатореи [13, 19].

При ЭПН ферментная терапия назначается индивидуально до или во время каждого приема пищи. В начале лечения доза панкреатина составляет 1000 ЕД/кг по липазе на каждый прием пищи для детей младше 4 лет и 500 ЕД/кг по липазе во время приема пищи для детей старше 4 лет и взрослых. Затем доза постепенно повышается до купирования симптомов стеатореи, клинических проявлений ЭПН и достижения адекватного нутритивного статуса. У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10 000 ЕД липазы/кг массы тела в сутки или 4000 ЕД липазы на 1 г потребленного жира [11, 20].

Особенности назначения заместительной ферментной терапии у детей грудного возраста определены на основании опыта Российского центра МВ: на каждые 120 мл питания (смесь или женское молоко) стартовая доза рассчитывается как 2500–3333 ЕД липазы (1/4–1/3 капсулы препарата с активностью 10 000 ЕД липазы в капсуле), что соответствуют 600–800 ЕД липазы на 1 г пищевых жиров [13, 19]. В дальнейшем проводится постепенное наращивание дозы под контролем клинических и лабораторных данных.

Ферментная терапия при энтеральном питании через назогастральный зонд, гастростому у детей с тяжелым течением заболевания подбирается индивидуально с учетом выраженности ЭПН: от 500 ЕД липазы на 1 г жира при относительной панкреатической недостаточности (отсутствие условий для адекватной работы панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке) до 4000 ЕД липазы на 1 г жира при абсолютной панкреатической недостаточности (уменьшение выработки панкреатических ферментов при патологии поджелудочной железы, проявляющееся недостаточным поступлением ферментов в двенадцатиперстную кишку) [20]. Использование адаптированных молочных смесей и легкоусвояемых полуэлементных смесей, содержащих СЦТ, позволяет улучшить показатели физического развития ребенка. Расчет заместительной ферментной терапии проводится без учета содержания в смеси СЦТ, что дает возможность снизить дозу панкреатических ферментов [12, 18]. При зондовом энтеральном питании для ночной гипералиментации проводится заместительная ферментная терапия от 2000 до 4000 МЕ по липазе на 1 г жира во вводимой смеси в один или два приема в течение инфузии [11].

Важно отметить, что сбалансированная диета и заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы позволяют добиться повышения калорийности рациона и, соответственно, улучшить нутритивный статус, уменьшить частоту инфекционных осложнений, тем самым увеличить продолжительность жизни детей с МВ.

НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ, РАЗВИТИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Непосредственная связь нутритивного статуса с функцией легких и выживаемостью при МВ была установлена с помощью многочисленных исследований [24–26]. При ИМТ > 50-го перцентиля зарегистрировано существенное улучшение показателей функции внешнего дыхания, уменьшение длительности госпитализации, снижение количества бронхолегочных обострений, увеличение продолжительности жизни [10, 20].

Снижение темпов роста, недостаточная прибавка или потеря массы тела у детей с МВ обусловлены дефицитом энергии вследствие постоянных энергетических потерь и повышенных энергетических потребностей, превышающих поступление калорий с пищей. Хроническое воспаление в бронхолегочной системе приводит к увеличению частоты дыхания, повышенной нагрузке на дыхательную мускулатуру, что сопровождается возрастанием энергетических потерь при изначально повышенном уровне основного обмена. Выброс провоспалительных цитокинов вызывает подавление синтеза факторов роста и стимуляции катаболизма мышечных и висцеральных белков. Отрицательный энергетический баланс у больных МВ усугубляется по мере ухудшения функции внешнего дыхания [11, 27, 28].

При МВ обезвоженная бронхиальная слизь является идеальной средой для колонизации патогенными бактериями, которые в бронхолегочном секрете больных появляются уже с раннего возраста. Использование антибактериальной терапии, муколитиков, методик дренирования бронхиального дерева задерживает развитие хронической инфекции нижних дыхательных путей, снижает темпы прогрессирования легочных расстройств [29–32]. Важно отметить, что при своевременном и адекватном лечении бактериальных осложнений, улучшении мукоцилиарного клиренса стабилизация состояния пациента проявляется уменьшением нагрузки на дыхательную систему, снижением энергетических потерь, что соответственно благоприятно отражается на нутритивном статусе пациента.

РОЛЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И КОРРЕКЦИИ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

В последние годы особое значение приобретают новые технологии для разработки этиотропной и патогенетической терапии МВ, направленной на восстановление дефекта гена или его продукта. Своевременно назначенная таргетная терапия восстанавливает нарушенную в результате мутации гена функцию белка CFTR, что особенно важно — как для профилактики развития проявлений заболевания, так и для коррекции уже имеющих нарушений легочной функции и нутритивной недостаточности. В зависимости от влияния на функцию белка CFTR все варианты мутаций гена *CFTR* подразделяются на 7 основных классов. Результатом генетических вариантов класса I является нарушение синтеза

белка CFTR, класса II — нарушение созревания белка CFTR, класса III — нарушение регуляции хлорного канала, класса IV — нарушение проводимости хлорного канала, класса V — снижение количества функционального белка, класса VI — снижение времени нахождения белка на поверхности клетки, класса VII — нарушение образования матричной рибонуклеиновой кислоты [33–35].

ДНК-диагностика частых мутаций позволяет прогнозировать развитие панкреатической недостаточности. Пациенты, гомозиготные по мутациям классов I–III («тяжелые» мутации), проявляют фенотип, связанный с панкреатической недостаточностью, более высокой частотой осложнений в виде мекониевого илеуса, преждевременной смертностью, более ранним и более серьезным ухудшением функции легких [35–37].

Выявление частых мутаций и секвенирование гена для поиска редких мутаций обеспечивают выбор таргетной терапии. При отсутствии возможности полной замены мутантного гена нормальной копией в настоящее время идентифицированы малые молекулы, восстанавливающие процессы синтеза, транспорта к мембране или работу белка CFTR. CFTR-модуляторы — препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR. В связи с многообразием вариантов мутаций гена CFTR разработка CFTR-модуляторов таргетной терапии имеет несколько направлений:

1) препараты для носителей генетического варианта класса I (белок не синтезируется) способствуют «прочтыванию» стоп-кодона CFTR-mRNA. По состоянию на сегодняшний день терапия не разработана;

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

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

4) усилители CFTR — восстанавливают процесс трансляции при образовании белка во время прохождения рибосомы по митохондриальной РНК (увеличение количества белка CFTR) [34, 35, 38, 39].

В клинической практике фармакологическое модулирование ионного транспорта в настоящее время возможно с использованием корректоров и потенциаторов для пациентов, имеющих мутации классов II, III, IV [34, 36, 37]. Наиболее распространенной является мутация класса II гена CFTR в экзоне 10 — *F508del*, связанная преимущественно с появлением первых клинических признаков МВ в раннем возрасте и развитием панкреатической недостаточности. Частота выявления генетического варианта *F508del* — 52,61%, *CFTRdele2,3* — 6,21%, *E92K* — 3,00% [3, 5].

В многочисленных исследованиях доказана эффективность использования комбинации корректоров и потенциаторов (CFTR-модуляторов I и II поколения) для уменьшения частоты и тяжести бронхолегочных обострений, улучшения экзокринной функции поджелудочной железы, что приводит к увеличению массы тела и массо-ростового индекса [5, 35–40].

Проведение неонатального скрининга и ранний старт таргетной терапии предупреждают развитие деструктивных изменений легочной ткани и поджелудочной железы, значительно снижая риск формирования нутритивной недостаточности. Особое значение имеет разработка персонализированных методов лечения пациентов с МВ, имеющих необычные мутации гена CFTR, путем опреде-

ления эффективности CFTR-модуляторов на органоидах в лабораторных условиях. Проведение персонализированной терапии, выявляющей эффективность CFTR-модуляторов для различных классов мутаций, в том числе и редких нарушений нуклеотидной последовательности, позволяет расширить показания к назначению таргетной терапии [34, 35].

В настоящее время наиболее перспективной для успешной профилактики и коррекции проявлений МВ является дальнейшая разработка препаратов таргетной терапии, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, и методов редактирования нарушений нуклеотидной последовательности гена CFTR.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития нутритивной недостаточности у пациентов с МВ обусловлен формированием ЭПН, усилением катаболических процессов при прогрессировании респираторной патологии. Профилактика нарушений и коррекция возникших изменений нутритивного статуса пациента обеспечивается активным подходом к питанию с повышением калорийности рациона на фоне заместительной ферментной терапии, уменьшением нагрузки на дыхательную систему, снижением энергетических потерь при своевременном и адекватном лечении патологии респираторного тракта.

Дети с проявлениями муковисцидоза нуждаются в комплексной терапии, включающей нутритивную поддержку на фоне заместительной терапии панкреатическими ферментами, постоянное использование муколитических препаратов, лечение бактериальных осложнений, своевременное подключение таргетной терапии. Комплексный подход и непрерывное проведение лечебных мероприятий замедляют развитие деструктивных процессов в дыхательной системе и желудочно-кишечном тракте, что позволяет большинству пациентов достигнуть зрелого возраста.

Повышение качества и продолжительности жизни больных МВ на современном этапе обеспечивается персонализированным подходом к терапии, использованием передовых научных достижений. Наиболее перспективной является дальнейшая разработка препаратов, восстанавливающих функцию белка CFTR, и методов устранения дефекта гена CFTR.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.И. Клещенко — идея, написание статьи, научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Е.В. Шимченко — формулировка и развитие ключевых целей и задач, поиск и анализ литературных данных, написание статьи, научное редактирование.

А.Ф. Комаров — поиск и анализ литературных данных, написание статьи, итоговая переработка статьи.

В.Е. Харченко — поиск и анализ литературных данных, написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena I. Kleshchenko — main idea, manuscript writing, scientific editing, approval of the final version for publication.

Elena V. Shimchenko — formulation and development of key goals and objectives, search and analysis of literature data, manuscript writing, scientific editing.

Alexander F. Komarov — search and analysis of literature data, manuscript writing, final revision of the article.

Valeria E. Kharchenko — search and analysis of literature data, manuscript writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Костюк С.В., Конькова М.С., Ершова Е.С. и др. Влияние внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы на течение муковисцидоза // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2019. — № 2. — С. 37–46. — doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-37-46> [Kostyuk SV, Kon'kova MS, Ershova ES, et al. Effect of extracellular DNA and nuclease plasma activity on the course of cystic fibrosis. *Siberian Medical Review*. 2019;(2):37–46. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-37-46>]
2. Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Старинова М.А. и др. Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом // *Пульмонология*. — 2021. — Т. 31. — № 2. — С. 159–166. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166> [Shadrina VV, Voronkova AYU, Starinova MA, et al. The effect of age and genotype on lung function in children with cystic fibrosis. *Pulmonology*. 2021;31(2):159–166. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166>]
3. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год / под ред. Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой и др. — М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2022. — 68 с. [Registr patsientov s mukoviscidozom v Rossiiskoi Federacii. 2020 god. Kondrat'eva EI, Krasovskiy SA, Starinova MA, et al., eds. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2022. 68 p. (In Russ).]
4. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы // *Пульмонология*. — 2023. — Т. 33. — № 2. — С. 171–181. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181> [Kondrat'yeva EI, Voronkova AYU, Kashirskaya NYU, et al. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pulmonology*. 2023;33(2):171–181. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>]
5. Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Махмутова В.Р. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом // *Медицинский совет*. — 2022. — Т. 16. — № 4. — С. 98–106. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106> [Chermensky 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 Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106>]
6. Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И. и др. Опыт применения препарата маннитол (Бронхитол-Фармаксис) у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московском регионе // *Пульмонология*. — 2019. — Т. 29. — № 4. — С. 436–442. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442> [Sherman VD, Voronkova AYU, Kondrat'yeva EI, et al. An experience of treatment with inhaled mannitol in pediatric cystic fibrosis patients at Moscow region. *Pulmonology*. 2019;29(4):436–442. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-436-442>]
7. Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. и др. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa* // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 2. — С. 77–86. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86> [Syanova EA, Chernukha MY, Avetisyan LR, et al. Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(2):77–86. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86>]
8. Лябина Н.В., Симонова О.И., Широкова И.В. и др. Особенности углеводного обмена у детей с муковисцидозом: история 30-ти

ORCID

Е.И. Клещенко

<https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Е.В. Шимченко

<https://orcid.org/0000-0001-7180-8953>

А.Ф. Комаров

<https://orcid.org/0000-0002-0289-6205>

В.Е. Харченко

<https://orcid.org/0009-0009-2054-6215>

- лет // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2022. — Т. 199. — № 3. — С. 93–106. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-93-106> [Lyabina NV, Simonova OI, Shirokova IV, et al. 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 Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-93-106>]
9. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(9):853–862. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1502663>
10. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков; Российское респираторное общество; Российское трансплантологическое общество; Ассоциация детских врачей Московской области. — 2021. [Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz): Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Geneticists; Russian Respiratory Society; Russian Transplant Society; Association of Children's Doctors of the Moscow Region. 2021. (In Russ).] Доступно по: http://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2. Ссылка активна на 10.05.2023.
11. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. — М.: ООО «Компания БОРГЕС»; 2019. — 350 с. [Nacional'nyi konsensus "Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya". Kondrat'eva EI, Kashirskaya NYU, Kapranov NI, eds. Moscow: OOO "Kompanija BORGES"; 2019. 350 p. (In Russ).]
12. Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. Нутритивная поддержка при муковисцидозе: опыт применения отечественных специализированных смесей энтерального питания // *Российский педиатрический журнал*. — 2020. — Т. 23. — № 1. — С. 13–20. — doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-1-13-20> [Bushueva TV, Borovik TE, Roslavtseva EA, et al. 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 Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-1-13-20>]
13. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Рославцева Е.А. Обзор национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» для диетологов и гастроэнтерологов // *Вопросы детской диетологии*. — 2018. — Т. 16. — № 1. — С. 58–74. [Kondrat'yeva EI, Kashirskaya NYU, Roslavtseva 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 Russ).]
14. Kilinc AA, Alishbayli G, Taner HE, et al. Clinical characteristics and genetic analysis of cystic fibrosis transmembrane conductance reseptor-related disease. *Pediatr Int*. 2020;62(5):629–633. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.14173>
15. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 153–195. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kutsev SI, et al. Modern Approaches in Management of Children with Cystic Fibrosis. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):153–195. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>]
16. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children and adults with

- cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2017;35(3):557–577. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.0016.03.004>
17. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17:153–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
18. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д. Опыт использования полуэлементных продуктов для энтерального питания у детей с муковисцидозом // *Медицинский совет.* — 2021. — № 1. — С. 228–234. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X2021-1-228-234> [Maksimychyeva TY, Kondratyeva EI, Odinaeva ND. Experience of using semi-elemental formulas for enteral nutrition in children with cystic fibrosis. *Medical Council.* 2021;(1):228–234. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X2021-1-228-234>]
19. Кондратьева Е.И., Орлов А.В., Максимычева Т.Ю. и др. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе // *Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского.* — 2018. — Т. 97. — № 6. — С. 116–124. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-104-112> [Kondratyeva EI, Orlov AV, Maksimychyeva TYu, et al. Optimization possibilities of enzyme therapy for cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2018;97(6):104–112. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-104-112>]
20. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачёва Т.Н. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом // *Вопросы практической педиатрии.* — 2018. — Т. 13. — № 5. — С. 24–32. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-24-32> [Maksimychyeva TYu, Kondratyeva EI, Sorvacheva TN. Assessment and correction of nutritional status in children with cystic fibrosis. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2018;13(5):24–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-24-32>]
21. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачёва Т.Н., Одинаева Н.Д. Опыт коррекции нутритивного статуса у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2019. — № 4. — С. 67–73. — doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-4-67-73> [Maksimychyeva TY, Kondratyeva EI, Sorvacheva 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 Russ). doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-4-67-73>]
22. Calvo-Lerma J, Hulst JM, Asseiceira I, et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *J Cyst Fibros.* 2017;16(4):510–518. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.03.005>
23. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(2):S70–S78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.06.011>
24. Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Petrocheilou A, et al. Triage for malnutrition risk among pediatric and adolescent outpatients with cystic fibrosis, using a disease-specific tool. *Children (Basel).* 2020;7(12):269. doi: <https://doi.org/10.3390/children7120269>
25. Shimmin D, Lowdon J, Remington T. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD001198. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001198.pub5>
26. Hollander FM, de Roos NM, Belle-van Meerkerk G, et al. Body weight and body mass index in patients with end-stage cystic fibrosis stabilize after the start of enteral tube feeding. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117(11):1808–1815. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.07.006>
27. Bieli C, Summermatter S, Boutellier U, Moeller A. Respiratory muscle training improves respiratory muscle endurance but not exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(3):331–336. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.23647>
28. Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И. и др. Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2019. — Т. 64. — № 1. — С. 68–75. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-68-75> [Pavlinova EB, Mingairova AG, Safonova TI, et al. 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 Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-68-75>]
29. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Высоколова О.В. и др. Ингаляции маннитола для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность // *Медицинский совет.* — 2022. — Т. 16. — № 18. — С. 56–63. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63> [Simonova OI, Gorinova YV, Vysokolova OV, et al. Mannitol therapy for children with cystic fibrosis: efficacy and safety. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):56–63. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63>]
30. Кондакова Ю.А., Воронкова А.Ю., Зырянов С.К., Бондарева И.Б. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при муковисцидозе в детском возрасте // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2019. — № 2. — С. 5–13. — doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-5-13> [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 Russ). doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-5-13>]
31. McKinzie CJ, Chen L, Ehler K, et al. Off-label use of intravenous antimicrobials for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(3):S27–S45. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.24511>
32. Матвеев В.С., Матвеев С.В., Потапчук А.А., Успенская Ю.К. Эффективность программы медицинской реабилитации у детей раннего возраста с муковисцидозом // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* — 2020. — Т. 27. — № 2. — С. 32–38. — doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2019-27-2-32-38> [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 Russ). doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2019-27-2-32-38>]
33. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893–899. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15155>
34. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе // *Пульмонология.* — 2021. — Т. 31. — № 2. — С. 226–236. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236> [Kutsev SI, Izhevskaya VL, Kondratyeva EI. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pulmonology.* 2021;31(2):226–236. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>]
35. Аюпова Г.Р., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. Проблемы и достижения в изучении клинико-генетических аспектов муковисцидоза // *Казанский медицинский журнал.* — 2022. — Т. 103. — № 4. — С. 628–640. — doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-628> [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 Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-628>]
36. Wu HX, Zhu M, Xiong XF, et al. 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. *Adv Ther.* 2019;36(2):451–461. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0860-4>
37. Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Зинченко Р.А. Клиническая эффективность и безопасность комбинированного препарата ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом: обзор международных исследований // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 6. — С. 558–566. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2363> [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 Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2363>]
38. Ramalho AS, Fürstová E, Vonk AM, et al. Correction of CFTR function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2021;57(1):1902426. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2019>
39. Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, et al. A review of Trikafta: triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus.* 2021;13(7):e16144. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.16144>

40. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del // *Пульмонология*. — 2019. — Т. 29. — № 2. — С. 235–238. — doi: [https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238)

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 Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>]

Статья поступила: 20.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

The article was submitted 20.07.2023, accepted for publication 10.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шимченко Елена Васильевна, к.м.н. [**Elena V. Shimchenko**, MD, PhD]; **адрес:** 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4 [**address:** 4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russian Federation]; **e-mail:** ev2273@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2661-3770

Клещенко Елена Ивановна, д.м.н. [**Elena I. Kleshchenko**, MD, PhD]; **e-mail:** kkdkb@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1090-4687

Комаров Александр Филиппович, к.м.н. [**Alexander F. Komarov**, MD, PhD]; **e-mail:** komarovaf@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4912-9277

Харченко Валерия Евгеньевна [**Valeria E. Kharchenko**, MD]; **e-mail:** kafpedfpk@mail.ru