

МУКОВИСЦИДОЗ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕГОДНЯ

Т.А.Войтко, Т.Н.Войтович, Н.П.Митьковская

Белорусский государственный медицинский университет

Муковисцидоз (МВ) – одно из наиболее частых моногенно наследуемых системных заболеваний лиц белой расы. Причиной МВ является мутация гена, контролирующего секреторные процессы в организме и названного муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (МВТР). В результате генного дефекта секреты экзокринных желез сгущаются, что приводит к развитию мультисистемного заболевания с поражением органов дыхания, пищеварения, в первую очередь, поджелудочной железы и печени, репродуктивной системы. МВ характеризуется тяжелым прогрессирующим течением, серьезным прогнозом, невысокой продолжительностью жизни [1, 2, 3]. Эта патология приобретает в последние годы важную медико–социальную значимость в нашей стране, что связано с ранней инвалидизацией, низкой продолжительностью жизни, необходимостью постоянного проведения лечебных и реабилитационных мероприятий, полимедикаментозным лечением, высокой стоимостью жизненно важных лекарственных препаратов, активным диспансерным наблюдением, проблемами выявления и диагностики, обязательностью обучающих программ [2, 3].

Распространенность МВ среди представителей европейской расы составляет от 1: 600 до 1: 12000 новорожденных, составляя в Республике Беларусь – 1: 8000 (по данным генетической лаборатории АН РБ). Носители гена МВ, по данным ВОЗ, составляют от 2% до 5% населения планеты; в РБ носителем гена заболевания является каждый 50-й житель. Число пациентов с МВ в США превышает 30000, в странах западной Европы – более 35000, в том числе взрослых – более 50%. В РБ на учете состоит около 150 пациентов с МВ, из которых взрослые составляют более 30%. Наши ориентировочные расчеты показывают, что общее количество пациентов в Беларуси может превышать 2000 человек.

Более сорока лет назад подавляющее большинство пациентов МВ не переживало возраст 12 лет, в 1990 году продолжительность жизни возросла до 28 лет, в 2000 году – до 32 лет, в 2012 году – 42-45 лет [1]. Средний возраст

пациентов с МВ в нашей республике в 2010 году равнялся 22 годам, в 2012 году составил – 23,7 года. По прогнозам ученых, пациенту с МВ, родившемуся в 2000 году, можно гарантировать 50 лет жизни, благодаря значительным достижениям как в области пренатальной диагностики, так и терапии, включая генную инженерию [1, 2, 4].

В развитых странах в последние годы отмечается рост числа пациентов с МВ подросткового, юношеского возраста и взрослых, что свидетельствует о переходе его из числа фатальных заболеваний детского возраста в хроническую патологию взрослых. В РБ число пациентов с МВ старше 18 лет составляет 33%.

Генетика. Ген МВТР был идентифицирован в 1989 году путем генетического анализа и позиционного клонирования. Ген располагается на длинном плече хромосомы 7 в области q31, имеет протяженность около 250 т.п.н. и включает 27 экзонов. МВТР относится к суперсемейству АТФ-связывающих протеинов и является трансмембранным белком, располагающимся на поверхности эпителиальных клеток и функционирующим как ц-АМФ-зависимый хлорный канал. МВТР участвует также в регуляции других ионных каналов и мембранном транспорте [5, 7, 8]. На сегодняшний день выявлено более 1800 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов заболевания, из которых большинство большинства являются редкими. Наиболее распространенной мутацией является делеция трех нуклеотидов в 10 экзоне, приводящая к потере остатка фенилаланина в 508 положении молекулы белка (F508del). Относительная доля этой мутации составляет около 66% всех МВ хромосом обследованных в мире, около 45% всех пациентов с МВ являются гомозиготами по мутации F508del [1, 7, 8].

Мутации гена МВ можно подразделить на шесть общих классов в зависимости от типа известного или предполагаемого молекулярного нарушения (таблица 1).

Таблица 1 – Классы мутаций в гене МВТР [5, 7, 8, 9]

Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV	Класс V
Нарушение синтеза протеина	Нарушение процессинга или транспорта	Нарушение регуляции	Снижение проводимости	Снижение уровня нормальных молекул белка или РНК
G542X W1282X R553X 621+1C-T 2143delT 1677delTA CFTRdele2,3	F508del N1303K 1507del S549I S549R	G551D G1244E S1255P	R334W R347P R117H	3849+10kbC*T A455E IVS8(ST) 1811+1,6kbA*G

Влияние специфической МВТР мутации на тяжесть заболевания зависит от различных факторов таких, как тип мутации, воздействия мутации на структуру и функцию, положения мутации внутри гена. Наличие других ге-

нетических вариантов внутри одного и того же аллеля может значительно влиять на фенотипическое проявление заболевания (таблица 2).

Таблица 2 – Классификация мутаций МВТР по тяжести клинических проявлений [5]

«Тяжелые»	«Мягкие»	«Варьирующие»
DF508 G542X G551D R553X W128 2X N1303K 1677delTA 621+1G-T 1717-1G-A CFTR dele 2,3	R117H 3849+1 OkbC*T R 347P T338I G551S	G85E R334W 5T

Различия механизмов нарушения молекулярной функции МВТР обуславливает широкий спектр фенотипических проявлений и клинический полиморфизм заболевания. Учитывая тип мутации, можно разрабатывать новейшие терапевтические технологии для воздействия на идентифицированные протеины или пути их обмена.

Клиническая картина. Изменения со стороны бронхолегочной системы чаще появляются в первые недели или месяцы жизни ребенка в виде гипертрофии слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток. В результате появляется обтурация периферических дыхательных путей вследствие нарушения механизма самоочищения бронхов, а это, в свою очередь, способствует росту патогенной флоры и развитию воспаления – бронхитов, бронхиолитов, пневмонии. Снижается эффективность локальных механизмов противомикробной защиты, что приводит к проникновению в нижние отделы респираторного тракта большого количества различных патогенных микробов: стрептококки, стафилококки, гемофильная и синегнойная палочка и др. С возрастом выраженность воспаления растет, а в ответ на него бронхи утолщаются, изменяя геометрию, увеличивается число гладкомышечных клеток, причем этот процесс более выражен в периферических отделах. Толщина стенок бронхов на периферии у больных МВ более чем в 3 раза больше, чем у курильщиков и людей, страдающих тяжелой формой бронхиальной астмы. Изменения со стороны респираторного тракта при МВ характеризуется диффузностью поражения, наличием перибронхиальных фиброзных изменений, выраженным отеком и грубой деформацией слизистых оболочек на всем протяжении дыхательного тракта, нередко с густым содержимым зеленого цвета, геморрагиями. При проведении КТ ОГК с возрастом выявляются такие структурные нарушения, как утолщение стенок бронхов, кисты, бронхоэктазы, ателектазы, эмфизема [2, 3].

Хроническая респираторная инфекция обычно развивается рано и играет определяющую роль в заболеваемости и смертности, являясь причиной летального исхода более чем в 90% случаев. Микробный пейзаж бронхиального секрета при МВ на ранних этапах заболевания предоставлен стафилококк-

ком (61%), гемофильной палочкой (46%). Бактериальное заселение бронхиального дерева синегнойной палочкой происходит обычно в возрасте старше 3-х лет (77%). Спустя несколько лет осуществляется конверсия этого микроба в мукоидные штаммы [3, 4]. Этому способствуют следующие факторы: применение низких доз антибиотиков при лечении, неадекватное (нерациональное) питание, дегидратация, дефицит солей, микроэлементов, витаминов. В подростковом возрасте и у взрослых пациентов возрастает роль таких микробов, как *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*, *Achromobacter xylosoxidans*, характеризующиеся полирезистентностью к антибиотикам, *E.coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, нетуберкулезные микобактерии. Появление мукоидного штамма синегнойной палочки, а также вышеназванных микроорганизмов, как правило, сопровождается прогрессирующим снижением показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и ухудшением общего состояния. Создается, так называемый, порочный круг МВ: инфекции, воспаление, повреждение тканей легких и, как следствие, прогрессирующее снижение функциональных возможностей дыхания [2, 3].

С ростом средней продолжительности жизни пациентов с МВ появляется возможность сочетания МВ с туберкулезом. Трудности диагностики легочного туберкулеза, ухудшение, при этом, основного заболевания требуют серьезного внимания. Все пациенты, особенно подростки, должны быть включены в группу риска по заболеванию туберкулезом. Необходимо пересмотреть и подход к лечению таких пациентов.

У пациентов с тяжелым течением МВ с возрастом выявляется повышенная сенсibilизация организма к грибам *Aspergillus fumigatus*, что может приводить к развитию аллергического бронхопальмонального аспергиллеза (АБПА). Риск развития данной патологии увеличивается с возрастом. Учитывая высокий риск неблагоприятных исходов бронхолегочного аспергиллеза при МВ (формирование проксимальных бронхоэктазов, стероидзависимой бронхиальной астмы, диффузного пневмофиброза), необходимы своевременная диагностика АБПА и раннее начало лечения [3, 4].

Оценке физического статуса при МВ придается огромное значение. Снижение темпов роста или потеря массы является индикатором неблагоприятия при этом заболевании. Многими авторами была выявлена тесная связь между продолжительностью жизни и массой тела [1, 2, 3, 6, 9]. Отставание в физическом развитии при МВ определяется многими факторами. Главным среди них можно считать панкреатическую недостаточность, ведущую к энергетическим потерям со стулом, а также повышенные энергетические потребности, увеличивающиеся с ухудшением функций легких. Отрицательный энергетический баланс у больных МВ возникает, если поступающая в организм пища не покрывает дополнительные энергетические затраты. Дефицит массы тела приводит к ослаблению дыхательных мышц, нарушает репарацию дыхательных путей и сопровождается дисфункцией иммунной системы.

Проведенные нами клинические наблюдения среди взрослых пациентов с МВ, наблюдаемых в Минском консультационно-диагностическом центре (МКДЦ) снижение индекса массы тела (ИМТ) отмечено в 32,3% случаев.

Известно, что у 85-90% пациентов с МВ встречается экзокринная недостаточность поджелудочной железы, которая проявляется нарушением ассимиляции жира той или иной степени. По нашим данным у 85,3% пациентов старше 18 лет с МВ встречается недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, которая проявлялась на первом году жизни в 55,8% случаев в виде стеатореи различной степени выраженности. В связи с панкреатической недостаточностью возникает и дефицит жирорастворимых витаминов, β -каротина и полиненасыщенных жирных кислот. А это, в свою очередь, приводит к изменению состава мембраны клеток иммунной системы и нарушает их активность.

У пациентов с МВ отмечается хорошее всасывание углеводов, однако метаболизм их может быть нарушен, вплоть до развития сахарного диабета. Среди наблюдаемых в МКДЦ пациентов с МВ старше 18 лет в 17,1% случаев отмечается нарушение эндокринной функции поджелудочной железы, из которых в 11,4% выявлена измененная толерантность к глюкозе, а в 5,7% – сахарный диабет, ассоциированный с МВ, диагностированный в возрасте 17-18 лет.

Поражение гепатобилиарной системы является прямым следствием основного дефекта при МВ. Несмотря на то, что признаки фиброза в печени (гепатопатии) той или иной степени встречаются практически у всех пациентов с МВ, однако лишь в 5-10% развивается билиарный цирроз печени с синдромом портальной гипертензии, требующего хирургического лечения. Эхографические изменения гепатобилиарной системы наблюдались нами у 85% пациентов с МВ в возрасте старше 18 лет, а цирроз печени с развитием синдрома портальной гипертензии выявлен в 14,7%. Желчнокаменная болезнь выявлена у 11,8% пациентов старше 18 лет, причем частота холелитиаза не зависела от пола, но нарастала с увеличением возраста пациента. Основной причиной большинства нарушений со стороны ЖКТ при МВ является первичный генетический дефект, однако следует помнить и о возможности сочетания муковисцидоза с любыми другими заболеваниями ЖКТ (воспалительные, инфекционные, онкологические и др.) В список возможных осложнений МВ со стороны ЖКТ входят также фиброзирующая колонопатия (стриктура толстой кишки) и онкологические заболевания ЖКТ. По литературным данным при исследовании рака пищеварительного тракта в популяции ряда стран Европы и США среди пациентов с МВ выявлено 5-7 кратное увеличение его частоты у последних. Ожидаемая частота рака поджелудочной железы более чем в 6 раз выше у пациентов с МВ, чем частота в популяции [3, 4, 9]. В наблюдаемой нами группе пациентов не выявлено злокачественных заболеваний ЖКТ, но необходимо помнить о возможности их развития, особенно на фоне постоянно увеличивающейся продолжительности жизни больных МВ.

Пациенты с МВ в течение всей жизни подвержены воздействию целого ряда факторов с потенциальной нефротоксичностью: бактериальные, вирусные, грибковые инфекционные агенты и связанный с ними специфический иммунный ответ; препараты, используемые в лечении этих инфекций (в частности, антибиотики аминогликозидного ряда). Тяжелое прогрессирующее течение МВ сопровождается гипоксией, выраженными метаболическими изменениями, мембранолизом. Кроме того, сахарный диабет, патология печени, легочное сердце и другие осложнения МВ также могут вызывать нарушение функций почек. В последние годы обсуждается вопрос первичного поражения почек, обусловленные мутациями МВТР, экспрессированного в почечных канальцах.

С возрастом отмечается развитие остеопении и остеопороза у пациентов с МВ. Причины формирования мультифакториальны: снижение минеральной плотности костей коррелирует с дефицитом массы тела, тяжестью заболевания, уровнем половых гормонов. В связи с этим возникает необходимость регулярного проведения денситометрии и медикаментозной коррекции уровня кальция, калия, магния и других микроэлементов.

Почти у всех пациентов с МВ мужского пола (97%) развивается азооспермия, связанная с врожденным отсутствием, атрофией или обструкцией семенного канатика. Следовательно, большинство мужчин, больных МВ не способны иметь потомство. Указанные аномалии встречаются и у части лиц мужского пола из числа носителей гена МВ. У пациентов женского пола МВ сопровождается снижением фертильности: повышенная вязкость отделяемого цервикального канала матки затрудняет миграцию сперматозоидов. Однако многие женщины сохраняют детородную функцию. Вопрос деторождения решается индивидуально, так как беременность осложняет течение МВ.

Диагностика. Диагностика МВ базируется на наличии: хронического бронхолегочного процесса; кишечного синдрома; положительного потового теста; муковисцидоза у сибсов [1, 3, 4]. При этом достаточно сочетания любых двух из этих четырех признаков для постановки диагноза МВ. Важность ранней диагностики МВ связана с тем, что ранняя адекватная терапия улучшает течение и прогноз заболевания. Своевременное решение проблемы пренатальной диагностики способствует первичной профилактике МВ, уменьшая количество пациентов с этим серьезным заболеванием. В настоящее время в РБ массовый скрининг новорожденных на МВ не проводится, поэтому диагностика этой патологии осуществляется в группах поиска или «риска».

Диагноз МВ подтверждается высоким уровнем натрия и хлора в поте. Концентрация последних у большинства здоровых людей не превышает 40 ммоль/л. Диагностическими считаются значения выше 60 ммоль/л. У пациентов с МВ старше 18 лет с относительно легкими клиническими проявлениями диагноз устанавливается на основании высокого уровня электролитов в поте, подтвержденного серией повторных потовых проб, с учетом основных

признаков заболевания, таких как назальный полипоз, рецидивирующий панкреатит, азооспермия или бесплодие у мужчин, снижение фертильности у женщин, дефицит электролитов и цирроз печени [1, 4]. В последнее время становится все более доступным генетический анализ, позволяющий нередко решить проблему диагностики МВ. Очень низкая или неопределяемая концентрация иммунореактивного трипсина указывает на экзокринную панкреатическую недостаточность, которая отмечается у большинства пациентов с МВ уже на первом году жизни. Для диагностики МВ обычно не требуется исследования всех функций поджелудочной железы: все зависит от выраженности клинических проявлений, позволяющих подозревать МВ, и результатов потовой пробы. Перед назначением замещающей терапии панкреатическими ферментами необходимо провести копрологическое исследование и подтвердить наличие стеатореи (наличие нейтрального жира в кале). Наиболее информативным на сегодняшний день следует считать тест на определение эластазы-1 в кале, объективно отражающий степень недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Возраст установления диагноза МВ наблюдаемых в МКДЦ пациентов (на основании клинической картины, результатов потового теста и генетического исследования): до трех лет – 62%, в возрасте до 18 лет – 30% и старше 18 лет – 8%.

Терапия. Лечение пациентов с МВ во всех европейских странах проводится в специальных центрах. Терапия не ограничивается рамками медикаментозного лечения. Больным требуется комплексная помощь с участием не только врачей, но и медицинских сестер, диетологов, физиокинезитерапевтов, психологов, социальных работников. Обязательными составляющими лечения больных МВ являются: лечебная физкультура (физиотерапия, кинезитерапия); муколитическая и антимикробная терапия; ферментотерапия препаратами поджелудочной железы, витаминотерапия; диетотерапия; лечение осложнений МВ.

Основой терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы являются микросферические панкреатические ферменты с рН-чувствительной оболочкой. Подбор доз осуществляется индивидуально. Для подростков и взрослых назначается от 2000-6000 ЕД /кг/сутки по липазе [2, 3]. Достаточность дозы оценивается по клиническим (нормализация частоты и характера стула, прибавка в массе) и лабораторным показателям (исчезновение стеатореи и креатореи в стуле). В РБ все пациенты с МВ получают бесплатно препарат Креон 10000 или Креон 25000.

Диета пациентов МВ по составу должна быть максимально приближенной к таковой по возрасту, богатой белками, без ограничений в количестве жиров, предусматривать употребление доступных продуктов, имеющихся в каждом доме. По калоражу должна составлять 120-150% от рекомендуемого здоровым людям этого же возраста. Из них 35-45% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 15% – белками и 45-50% углеводами. При неадекватном нутритивном статусе рекомендуется введение дополнительных высококалорийных продуктов в виде молочных коктейлей

или напитков с высоким содержанием глюкозы. Следует помнить, что дополнительное питание не должно становиться замещающим. Дополнительное питание рекомендуется пациентам с МВ, имеющим массо-ростовой индекс (ИМТ) $<18,5 \text{ кг/м}^2$. При значительном снижении ИМТ и отсутствии результатов диетотерапии и адекватной заместительной ферментотерапии, необходимо более серьезное вмешательство, включающее энтеральное зондовое питание (назогостральное зондирование, еюно- и гастростома). Жирорастворимые витамины и бета-каротин должны добавляться к пище ежедневно. Индивидуально, с учетом веса и возраста, подбираются необходимые дозы микроэлементов. У пациентов с патологией гепатобилиарной системы, циррозом печени используются препараты урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) в дозе 15-30 мг/кг в течение длительного времени. Прием этого препарата в высоких дозах у пациентов с МВ оказывает холеретическое, холекинетическое, цитопротективное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие. В наблюдаемой нами группе все пациенты с МВ, имеющие изменения со стороны гепатобилиарной системы (85%) получают препараты УДХК более 10 лет. Для предотвращения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода при синдроме портальной гипертензии на фоне цирроза проводится эндоскопическое склерозирование и лигирование, трансюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование с последующей трансплантацией печени. Известно, что причиной неблагоприятного исхода у большинства пациентов с МВ является бронхолегочная патология, в борьбе с которой очень важна антибактериальная терапия.

Антибиотики следует назначать всем пациентам с легочными проявлениями МВ, у которых отмечается обострение МВ или выявляются возбудители респираторной инфекции в количестве более 10^{3-4} колониеобразующих ед. при плановом микробиологическом исследовании, или при хроническом высеве *Pseudomonas Aeruginosa* (плановые курсы каждые 3 месяца, независимо от наличия или отсутствия обострения). Выбор антибиотиков определяется видом микроорганизмов, выделяемых из мокроты, и их чувствительностью к ним. Особенности фармакокинетики антибиотиков при МВ (увеличение системного клиренса; ускорение метаболизма в печени; увеличение почечного клиренса; максимальная концентрация антибиотика в сыворотке крови у пациентов с МВ ниже, чем при введении той же дозы препарата больным с другой патологией), внутрибронхиальное расположение микроорганизмов, плохое проникновение в мокроту большинства антибактериальных препаратов, часто встречающаяся у пациентов с МВ антибиотикоустойчивость микроорганизмов, обуславливают необходимость введения высоких разовых и суточных доз антибиотиков. Обычно используют антибиотики цефалоспоринового ряда, карбапенемы, пенициллины, активные по отношению к *Pseudomonas Aeruginosa* в сочетании с амногликозидами, респираторными фторхинолонами. В последнее десятилетие широко используется ингаляционное введение антибиотиков (тобрамицин, колимицин), особенно для профилактического лечения у пациентов с хронической сине-

гноной инфекцией. Для борьбы с синегнойной инфекцией при ее хроническом высеве в последние годы применяются субтерапевтические дозы макролидов (Кларитромицин, Рокситромицин, Азитромицин), подавляющих продукцию альгината, а также разрушающих биопленку, защищающий микроколонию синегнойной палочки. Длительный прием малых доз макролидов замедляет прогрессирование хронического бронхолегочного процесса у пациентов с хроническим высевом синегнойной инфекции. Муколитические препараты (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин) подбираются индивидуально. Предпочтение отдается ингаляционным способам введения. Доказана высокая эффективность препарата Пульмозим.

Наряду с антибактериальной терапией целесообразно использование препаратов, способных корректировать чрезмерный иммунный ответ организма. Основными являются глюкокортикостероиды местного и системного действия (преднизолон в дозе 0,3-0,5 мг/кг в сутки через день), нестероидные противовоспалительные средства. В последние годы широко используются ингаляционные стероиды, снижающих уровень маркеров воспаления и выброс нейтрофилов в бронхоальвеолярную жидкость. Для лечения синдрома бронхиальной обструкции используются В₂-агонисты короткого и длительного действия, их комбинации с ингаляционными стероидами.

Физиокинезитерапия. У больных МВ целесообразно применение физических методов удаления мокроты. Для этого применяются методы специальной лечебной физкультуры (ЛФК) – кинезитерапии (в западной терминологии используется также термин физиотерапия), основной целью которой является очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты, блокирующей бронхи и предрасполагающей к инфекционному поражению легких, и поддержание его постоянно в функциональном состоянии. Помимо ЛФК у больных МВ с раннего детства должно поощряться желание заниматься любыми видами спорта (футбол, волейбол, велосипедный спорт, танцы, гимнастика, баскетбол, плавание и т.д.), при которых исключаются контактные удары.

За последние годы во многих странах (США, Италии, Германии, Англии, России и др.) активно и успешно решаются вопросы трансплантации органов при МВ (печень, легкие, комплекс «легкие- сердце»). В РФ взрослые пациенты с МВ также включены в лист ожидания для трансплантации легких.

В последние десятилетия достигнуты колоссальные успехи в области генетических исследований МВ. Это очень важно не только в перспективе его генной терапии, но и возможности первичной профилактики. В настоящее время активно разрабатываются препараты, способные стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного МВТР. Новый препарат Kalydeco (ivacaftor, ивакафтор) улучшает работу CFTR, в котором из-за мутации аминокислота глицин в 155-м положении заменена аспарагиновой кислотой (такой вариант белка обозначается G551D-CFTR). В частности, он повышает вероятность открытия этого ионного канала под действием цик-

лического аденозинмонофосфата (цАМФ) и повышает ток хлора через мембраны, нарушенный при муковисцидозе. Большинство случаев муковисцидоза связаны с мутацией, при которой в 508 положении CFTR отсутствует аминокислота фенилаланин (вариант белка CFTR-ΔF508). Для этой формы заболевания Vertex разработала препарат VX-809, который пока проходит клинические испытания.

В настоящее время обсуждается вопрос о создании методик мониторинга процессов старения, обработки клинической, антропометрической, генетической и другой информации, позволяющих предотвращать и лечить болезни пожилого возраста, осложняющие течение МВ.

Литература

1. Амелина, Е.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни / Е.Л. Амелина, А.В. Черняк, А.Л.Черняев // Пульмонология. – 2001, № 3. – С. 61-64.
2. Капранов, Н.И. Муковисцидоз: достижения и проблемы на современном этапе / Н.И.Капранов, Н.Ю.Каширская, Н.В.Петрова // Клиническая генетика. – 2004. – № 9. – С. 398-412.
3. Капранов, Н.И. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации / Н.И.Капранов, Н.Ю.Каширская. – Москва: Медико-генетический научный центр РАМН, 2011.– 92 с.
4. Cystic Fibrosis / Ed. by M.E.Hodson and D.M.Geddes // London; Arnold, 2000. – 477 p.
5. Kerem, B. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis / B.Kerem, E. Kerem // Eur. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 4. – P. 65-73.
6. Kerem, E. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus / E. Kerem [et al.], Consensus Committee // J. Cyst. Fibros. – 2005. – Vol. 4, № 1. – P.7-26.
7. Tsui, L.C. The spectrum of cystic fibrosis mutation / L.C. Tsui // Trends Genet. – 1992. – Vol. 8. – P. 392-398.
8. Welsh, M.J. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis / M.J.Welsh, A.E.Smith // Cell. – 1993. – Vol. 73. – P. 1252-1254.
9. Witt, M. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis / M.Witt // Gut. – 2003. – Suppl. 2. – P. 1433-1444.