

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Джовмардова Е.Д.¹, Шадрина В.В.², Галиева Р.Р.¹, Кондратенко О.В.¹

ДИНАМИКА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443079, Самара, Россия;² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», 614990, Пермь, Россия

Муковисцидоз является хроническим генетическим заболеванием, продолжительность жизни и прогноз при котором во многом определяются тяжестью респираторной инфекции, обусловленной микробиологическим статусом. Проведение регулярного микробиологического обследования является необходимым условием своевременной лабораторной диагностики респираторных осложнений и их коррекции. Микробиологическая диагностика инфекционных осложнений у пациентов с муковисцидозом значительно отличается от рутинных бактериологических исследований клинического материала и направлена на выделение и идентификацию специфических бактериальных видов, имеющих наибольшее клиническое и эпидемиологическое значение. Помимо оценки динамики ключевых бактериальных патогенов, немаловажным является параметр видового разнообразия микроорганизмов в респираторном образце. Большое значение для данной категории пациентов имеет таргетная терапия, которая направлена на патогенетическую коррекцию дефекта хлорного канала. К настоящему времени не накоплен достаточный объем проведенных исследований, достоверно доказывающих или отвергающих изменения микробиологических показателей респираторного микробиома при проведении лабораторного обследования на фоне прохождения таргетной терапии. Имеющиеся протоколы наблюдения за пациентами, получающими препараты патогенетической терапии, не регламентируют кратность лабораторной оценки микробиологических показателей. Целью исследования является изучение показателей динамики микробиоты респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом, получающих таргетную терапию, при проведении лабораторного обследования. В статье приведено описание серий клинических наблюдений, в которых отражена оценка изменений микробиологического статуса пациентов до приема препаратов и на фоне лечения. В результате было установлено, что на фоне приема препаратов таргетной терапии происходит нормализация работы хлорного канала, что приводит к расширению видового разнообразия биотопы, это, в свою очередь, является лабораторным предиктором снижения частоты респираторных обострений. Также стоит отметить, что за весь период наблюдения ни у одного пациента, получающего терапию модуляторами, не произошло присоединения прогностически неблагоприятной микрофлоры, отмечено снижение микробной нагрузки основного респираторного патогена.

Ключевые слова: муковисцидоз; таргетная терапия; микробиота; лабораторная диагностика

Для цитирования: Джовмардова Е.Д., Шадрина В.В., Галиева Р.Р., Кондратенко О.В.

Динамика микробиологических показателей у пациентов с муковисцидозом при проведении лабораторного обследования на фоне применения препаратов таргетной терапии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (5): 222-231.
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-5-222-231>

Для корреспонденции: Кондратенко Ольга Владимировна, д-р мед. наук, врач-бактериолог, зав. лабораторией образовательных технологий в генетике, микробиологии и лабораторной диагностике; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила	10.02.2024
Принята к печати	24.02.2024
Опубликовано	25.04.2024

Dzhovmardova E.D.¹, Shadrina V.V.², Galieva R.R.¹, Kondratenko O.V.¹

THE DYNAMICS OF MICROBIOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS DURING LABORATORY EXAMINATION AGAINST THE BACKGROUND OF THE USE OF TARGETED THERAPY DRUGS

¹ Samara State Medical University, 443079, Samara, Russia;

² Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 614990, Perm, Russia

Cystic fibrosis is a chronic genetic disease, the life expectancy and prognosis of which are largely determined by the severity of respiratory infection due to microbiological status. Regular microbiological examination is a prerequisite for timely laboratory diagnosis of respiratory complications and their correction. The microbiological diagnosis of infectious complications in patients with cystic fibrosis differs significantly from routine bacteriological studies of clinical material and is aimed at isolating and identifying specific bacterial species of the greatest clinical and epidemiological importance. In addition to assessing the dynamics of key bacterial pathogens, the parameter of the species diversity of microorganisms in the respiratory sample is also important. Targeted therapy, which is aimed at pathogenetic correction of a chlorine channel defect, is of great importance for this category of patients. To date, a sufficient amount of research has not been accumulated that reliably proves or rejects changes in the microbiological parameters of the respiratory microbiome during laboratory examination against the background of targeted therapy. The available protocols for monitoring patients receiving pathogenetic therapy drugs do not regulate the frequency of laboratory assessment of microbiological parameters. The aim of the study is to study the dynamics of the microbiota of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis receiving targeted therapy during laboratory examination. The article describes a series of clinical observations, which

reflect the assessment of changes in the microbiological status of patients before taking drugs and during treatment. As a result, it was found that against the background of taking targeted therapy drugs, the normalization of the chlorine channel occurs, which leads to an expansion of the species diversity of the biotope, which in turn is a laboratory predictor of a decrease in the frequency of respiratory exacerbations. It is also worth noting that during the entire follow-up period, no patient receiving modulator therapy had a prognostically unfavorable microflora attached, and a decrease in the microbial load of the main respiratory pathogen was noted.

Key words: cystic fibrosis; targeted therapy; microbiota; laboratory diagnostics

For citation: Dzhovmardova E.D., Shadrina V.V., Galieva R.R., Kondratenko O.V. The dynamics of microbiological parameters in patients with cystic fibrosis during laboratory examination against the background of the use of targeted therapy drugs. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (5): 222-231 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-5-222-231>

For correspondence: Kondratenko O.V., Doctor of Medical Sciences, bacteriologist, head of laboratory educational technologies in genetics, microbiology and laboratory diagnostics; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru

Information about authors:

Dzhovmardova E.D., <https://orcid.org/0000-0001-9995-1006>;

Shadrina V.V., <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>;

Galieva R.R., <https://orcid.org/0009-0006-1953-7520>;

Kondratenko O. V., <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsor support.

Received 10.02.2024

Accepted 24.02.2024

Published 25.04.2024

Введение. В последние годы в Российской Федерации благодаря организации и финансовой поддержке Фонда «Круг Добра» пациенты с редкими и орфанными заболеваниями получили возможность дополнительного лекарственного обеспечения, в перечень которого вошли препараты патогенетической терапии. Один из них, модулятор лумакафтор/ивакафтор, способен оказывать двойное действие улучшая процессинг и миграцию зрелого белка к поверхности клеток, а также облегчая транспорт ионов хлора за счет повышения способности белка к открытию хлорного канала на поверхности клеток. Более современной и клинически эффективной стало появление тройной комбинации модуляторов – элексакафтора/ивакафтора/тезакафтора + ивакафтора [15]. Применение указанных модуляторов CFTR способствует стабилизации клинического состояния пациентов, приводит к снижению частоты респираторных обострений, улучшению лабораторных показателей потовых проб и функции внешнего дыхания, повышению показателей нутритивного статуса [1, 2, 16-17]. Несмотря на то, что патогенетические эффекты, реализуемые при применении таргетной терапии приводят к нормализации работы хлорного канала различных биотопов, в том числе и легочной ткани, максимально приближая биохимические и реологические показатели к таковым у здорового человека, остается неясным, оказывает ли это влияние на показатели биологического разнообразия и видового состава микроорганизмов, колонизировавших респираторных тракт пациентов еще до начала применения терапии. Имеющиеся исследования в отношении данного вопроса представлены отдельными публикациями [3,4].

Цель исследования – изучение показателей динамики микробиоты респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом, получающих таргетную терапию при проведении лабораторного обследования.

Материал и методы. Для изучения данного во-

проса нами была проведена оценка влияния препаратов таргетной терапии на микробиологический статус 11 пациентов Пермского края, проходящих регулярное микробиологическое обследование в микробиологической лаборатории КДЛ Клиник Самарского государственного медицинского университета. Из них 9 пациентов получают трехкомпонентную терапию и двое – двухкомпонентную. Среди обследованных – восемь девочек и три мальчика.

Родители каждого пациента подписали информированное добровольное согласие на исследование в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с привлечением человека Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Принята 18-й Генеральной Ассамблеей ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964; исправлена и дополнена: 29-й Генеральной Ассамблеей ВМА, Токио, Япония, октябрь 1975; 35-й Генеральной Ассамблеей ВМА, Венеция, Италия, октябрь 1983; 41-ой Генеральной Ассамблеей ВМА, Гонконг, сентябрь 1989; 48-й Генеральной Ассамблеей ВМА, Сомерсет Вест, ЮАР, октябрь 1996; 52-й Генеральной Ассамблеей ВМА, Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000; 53-й Генеральной Ассамблеей ВМА Вашингтон 2002 г. (уточняющее примечание к параграфу 29); 55-й Генеральной Ассамблеей ВМА Токио 2004 г. (уточняющее примечание к параграфу 30); 59-й Генеральной Ассамблеей ВМА, Сеул, октябрь 2008).

Все посевы доставлялись в лабораторию в изотермических условиях в течение 72 часов после сбора в пробирках с транспортной средой Эймса. Первичный посев респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом осуществлялся в соответствии с методикой, описанной О.В. Кондратенко и соавт. [31]. Идентификацию выделенных культур проводили с помощью MALDI-ToF масс-спектрометрии (Bruker, Германия). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оце-

Таблица 1

Видовое разнообразие микроорганизмов, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом
 (до начала терапии и на фоне приема препаратов)

Пациент	Видовой состав микроорганизмов до начала терапии (в видах и абс.значениях)	Среднее количество видов (в абс. значениях)	Видовой состав микроорганизмов на фоне терапии (в видах и абс.значениях)	Среднее количество видов (в абс. значениях)
1	<i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus vestibularis</i> (2)	2,1	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Streptococcus mitis</i> (4)	2,4
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i> (2)		<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Streptococcus mitis</i> (3)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Neisseria subflava</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Neisseria perflava</i> <i>Candida albicans</i> (6)		<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Candida albicans</i> (4)	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (3)		<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> (2)		<i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Sphingomonas paucimobilis</i> (4)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2)		<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)	
	<i>Candida albicans</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (2)		<i>Enterococcus faecalis</i> (1)	
	<i>Streptococcus mitis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i> (3)		<i>Enterococcus faecalis</i> (1)	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Candida albicans</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (3)		<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus oralis</i> (2)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> (1)			
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (2)			
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Empedobacter falsenii</i> (3)		<i>Candida albicans</i> <i>Rothia mucilaginosa</i> <i>Streptococcus mitis</i> (3)	
	<i>Acinetobacter johnsonii</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (2)			
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus mitis</i> (2)			
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Candida albicans</i> (4)				
2	<i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (2)	2	<i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Acinetobacter johnsonii</i> <i>Rothia mucilaginosa</i> (3)	3
	<i>Acinetobacter lwoffii</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (2)		<i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Candida albicans</i> <i>Rothia mucilaginosa</i> (3)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (2)		<i>Rothia mucilaginosa</i> <i>Acinetobacter lwoffii</i> <i>Candida albicans</i> (3)	
3	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Rothia mucilaginosa</i> <i>Streptococcus parasanguinis</i> <i>Candida albicans</i> (4)	2,3	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Neisseria subflava</i> <i>Streptococcus oralis</i> (4)	2,57
	<i>Streptococcus parasanguinis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i> (3)		<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> (2)	

Пациент	Видовой состав микроорганизмов до начала терапии (в видах и абс.значениях)	Среднее количество видов (в абс. значениях)	Видовой состав микроорганизмов на фоне терапии (в видах и абс.значениях)	Среднее количество видов (в абс. значениях)
3	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)	2,3	<i>Candida albicans</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Neisseria flavescens</i> (5)	2,57
	<i>Streptococcus oralis</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Candida albicans</i> (4)		<i>Staphylococcus aureus</i> (1)	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)		<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> (2)	
	<i>Candida albicans</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus parasanguinis</i> (3)		<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)	
	<i>Candida albicans</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> (2)		<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Neisseria flavescens</i> (3)	
	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2)			
	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter ursungii</i> (3)			
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus oralis</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (3)			
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)			
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus oralis</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (3)			
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)				
4	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Rothia mucilaginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (4)	2,5	<i>Acinetobacter junii</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Candida albicans</i> (4)	3
	<i>Staphylococcus aureus</i> (1)		<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria subflava</i> (4)			
	<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (2)		<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus anginosus</i> <i>Candida albicans</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (4)	
	<i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i> (3)			
	<i>Staphylococcus aureus</i> (1)			
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus anginosus</i> <i>Candida albicans</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Neisseria subflava</i> <i>Paracoccus yeei</i> (6)		<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (2)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> (1)			
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Streptococcus oralis</i> (3)			
<i>Staphylococcus aureus</i> (1)				
5	<i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Neisseria subflava</i> (2)	2	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Streptococcus mitis</i> (4)	2,8
	<i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Candida albicans</i> (2)		<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Corynebacterium propinquum</i> (3)	
	<i>Streptococcus mitis</i> <i>Neisseria subflava</i> (2)		<i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (2)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus salivarius</i> (2)		<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus oralis</i> (2)	

Пациент	Видовой состав микроорганизмов до начала терапии (в видах и абс.значениях)	Среднее количество видов (в абс. значениях)	Видовой состав микроорганизмов на фоне терапии (в видах и абс.значениях)	Среднее количество видов (в абс. значениях)
5	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus salivarius</i> (2) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Neisseria flavescens</i> (2)	2	<i>Candida albicans</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (2) <i>Candida albicans</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Neisseria subflava</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (5) <i>Acinetobacter lwoffii</i> <i>Staphylococcus hominis</i> (2)	2,8
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Neisseria mucosa</i> (2) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacillus mycoides</i> (2) <i>Acinetobacter pittii</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (2)			
	<i>Acinetobacter Lwoffii</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (3) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (3)			
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (3) <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Candida albicans</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (3) <i>Staphylococcus aureus</i> (1)			
6	<i>Acinetobacter Lwoffii</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (3) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (3)	2,5	<i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Candida albicans</i> (4) <i>Pseudomonas putida</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Acinetobacter johnsonii</i> (3) <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Candida albicans</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (3)	3,2
	<i>Streptococcus oralis</i> <i>Candida albicans</i> (2)			
	<i>Candida albicans</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus oralis</i> (3) <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (2)			
	<i>Enterobacter asburiae</i> <i>Candida albicans</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (5) <i>Bacillus flexus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Moraxella nonliquefaciens</i> (3) <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Candida albicans</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus oralis</i> (4) <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2) <i>Pseudomonas putida</i> <i>Streptococcus salivarius</i> (2) <i>Pseudomonas putida</i> <i>Rhizobium radiobacter</i> (2) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Candida albicans</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Neisseria subflava</i> (5) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Corynebacterium aurimucosum</i> <i>Massilia timonae</i> <i>Corynebacterium propinquum</i> (5) <i>Candida albicans</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Streptococcus mitis</i> (3) <i>Candida albicans</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus oralis</i> (3) <i>Neisseria subflava</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (3)			
	<i>Acinetobacter pittii</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Pseudomonas putida</i> <i>Rothia mucilaginosa</i> (4)			
	<i>Kocuria rhizophila</i> <i>Moraxella osloensis</i> <i>Pantoea septica</i> (3)			
	<i>Acinetobacter pittii</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Streptococcus mitis</i> (3)			

Пациент	Видовой состав микроорганизмов до начала терапии (в видах и абс.значениях)	Среднее количество видов (в абс. значениях)	Видовой состав микроорганизмов на фоне терапии (в видах и абс.значениях)	Среднее количество видов (в абс. значениях)	
6		2,5	<i>Acinetobacter pittii</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Streptococcus mitis</i> (3)	3,2	
			<i>Neisseria subflava</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Candida albicans</i> (3)		
			<i>Masillia timonae</i> <i>Micrococcus luteus</i> (2)		
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)	1,25	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)	1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (2)		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)				
8	<i>Candida albicans</i> <i>Acinetobacter pittii</i> <i>Sphingobacterium multivorum</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus salivarius</i> (6)	3	<i>Candida albicans</i> <i>Neisseria flavescens</i> (2)	2	
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (1)				
	<i>Neisseria subflava</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Candida albicans</i> (3)				
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i> <i>Acinetobacter pittii</i> (3)				
9	<i>Streptococcus mitis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (2)	1,75	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida dubliniensis</i> (2)	2	
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter junii</i> (2)				
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (2)				
	<i>Staphylococcus aureus</i> (1)				
10	<i>Staphylococcus aureus</i> (1)	2,1	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (2)	3,5	
	<i>Staphylococcus aureus</i> (1)				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter pittii</i> <i>Candida albicans</i> (4)				
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Candida albicans</i> (2)				
	<i>Staphylococcus aureus</i> (1)				
	<i>Candida albicans</i> (1)				
	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Candida albicans</i> (4)				
	<i>Acinetobacter lwoffii</i> (1)				
	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Candida albicans</i> (2)	2,1	<i>Ochrobactrum antropi</i> <i>Rhizobium radiobacter</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (3)	3,5	
	<i>Staphylococcus aureus</i> (1)				<i>Acinetobacter pittii</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Delftia acidovorans</i> (3)
					<i>Streptococcus salivarius</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Rhodotorula mucilaginosa</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> (4)

Пациент	Видовой состав микроорганизмов до начала терапии (в видах и абс.значениях)	Среднее количество видов (в абс. значениях)	Видовой состав микроорганизмов на фоне терапии (в видах и абс.значениях)	Среднее количество видов (в абс. значениях)
11	<i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Streptococcus oralis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (4)	2,8	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter lactucae</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Acinetobacter pittii</i> <i>Acinetobacter nosocomiales</i> (5)	2,4
	<i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (2)		<i>Bacillus cereus</i> <i>Acinetobacter nosocomiales</i> <i>Acinetobacter ursungii</i> <i>Acinetobacter pittii</i> (4)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Rothia mucilaginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (4)		<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus salivarius</i> (2)	
	<i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i> (3)		<i>Rhizopus oryzae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2)	
	<i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (3)		<i>Staphylococcus aureus</i> (1)	
	<i>Corynebacterium aurimucosum</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (3)		<i>Moraxella osloensis</i> (1)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (2)		<i>Acinetobacter ursungii</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter nosocomiales</i> (3)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> (3)		<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (2)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Acinetobacter pittii</i> (3)		<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> (2)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus vestibularis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> (3)			
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Rothia mucilaginosa</i> (3)			
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter pittii</i> <i>Yarrowia lipolytica</i> <i>Sphingobacterium multivorum</i> (4)			
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (2)			

Примечание. Жирным шрифтом выделены микроорганизмы, клинически значимые при муковисцидозе.

нивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. До момента начала терапии 10 человек имели хроническую колонизацию респираторного тракта *S. aureus*, из них у 6 пациентов не было других клинически значимых видов в анамнезе, у 3-х отмечено сочетание с хронической *P. aeruginosa*-инфекцией, и еще у одного с *S. maltophilia*. У одного пациента отмечена моноколонизация штаммом *P. aeruginosa*. Пациенты с 1 по 9 получали трехкомпонентную терапию,

пациенты 10 и 11 – двухкомпонентную терапию.

Сводные показатели микробиологической динамики представлены в табл. 1.

Рассмотрим микробиологическую динамику показателей пациентов, получающих трехкомпонентную терапию.

Пациент 1, 2014 года рождения, мальчик. В анамнезе на момент начала терапии отмечается хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. maltophilila*. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 6 лет. По результатам лабораторных исследований отмечено, что на фоне проводимой таргетной терапии у пациента сформировалась тенденция к снижению частоты эпизодов выделения штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

Пациент 2, 2010 года рождения, юноша. В анамнезе на момент начала терапии хроническая инфекция

респираторного тракта, ассоциированная со *S. aureus*. Стаж колонизации на момент терапии – 5 лет. По результатам анализа проведенных лабораторных исследований установлена тенденция к снижению количества возбудителя в пробах, переход хронической стафилококковой инфекции в интермиттирующую форму.

Пациент 3, 2015 года рождения, девочка. До начала получения терапии в анамнезе хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная со *S. aureus*. Стаж колонизации на момент терапии один год. На фоне терапии не отмечено достоверной положительной микробиологической динамики.

Пациент 4, 2015 года рождения, девочка. До начала получения терапии в анамнезе хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *S. aureus*. Стаж инфицирования на момент начала терапии – 5 лет. На фоне проводимой терапии не отмечено тенденции к снижению концентрации *S. aureus* в образцах.

Пациент 5, 2015 года рождения, мальчик. В анамнезе хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная со *S. aureus*. Стаж инфицирования на момент терапии – 1 год. На фоне проводимого лечения у пациента отмечена тенденция к снижению частоты эпизодов выделения *S. aureus*.

Пациент 6, 2008 года рождения, девушка. До начала получения таргетной терапии регистрировалась хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *S. maltophilia* и *S. aureus*. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 7 лет. А также интермиттирующая инфекция, ассоциированная с *P. aeruginosa*. На фоне проводимой терапии установлено формирование тенденции к снижению частоты эпизодов выделения *S. aureus*, эрадикация *S. maltophilia*.

Пациент 7, 2011 года рождения, девушка. В анамнезе на момент начала лечения хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *P. aeruginosa*. Стаж инфицирования на момент терапии – 3 года. Данный пациент нуждается в продолжении динамического мониторинга микрофлоры респираторного тракта. На момент описания клинического случая микробиологической динамики не установлено.

Пациент 8, 2013 года рождения, девушка. В анамнезе хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *S. aureus*. Стаж колонизации на мо-

мент начала терапии – 10 лет. Данный пациент также нуждается в продолжении динамического мониторинга микробиоты респираторного тракта. На момент описания клинического случая достоверной микробиологической динамики не установлено, однако отмечена тенденция к снижению эпизодов выделения *S. aureus*.

Пациент 9, 2015 года рождения, девушка. В анамнезе хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная со *S. aureus*. Стаж колонизации на момент терапии – 1 год. Данный пациент также нуждается в продолжении динамического мониторинга микробиоты респираторного тракта. На момент описания клинического случая лабораторной динамики микробиологических показателей не установлено.

Рассмотрим микробиологические показатели пациентов, получающих двухкомпонентную терапию.

Пациент 10, 2012 года рождения, девочка. До начала приема препарата в анамнезе хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *S. aureus*, однократный высев *P. aeruginosa*. Стаж колонизации на момент терапии – 3 года. Таким образом, на фоне проводимой терапии отмечена тенденция к снижению частоты эпизодов выделения *S. aureus* в образцах из респираторного тракта.

Пациент 11, 2012 года рождения, девушка. В анамнезе до начала лечения препаратами таргетной терапии отмечалась хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *S. maltophilia*, *S. aureus*. Стаж инфицирования на момент терапии – 11 лет. На фоне таргетной терапии у пациента отмечена тенденция к снижению количества *S. aureus*, эрадикация *S. maltophilia*.

Обсуждение. Следует отметить, что микробиологическую ситуацию в Пермском крае среди пациентов с муковисцидозом, по сравнению с показателями других регионов и Российской Федерации в целом, можно расценивать как благоприятную. Нами не было выявлено пациентов, колонизированных метициллинрезистентными штаммами *S. aureus*, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp. или нетуберкулезными микобактериями. На фоне приема препаратов таргетной терапии, вне зависимости от того, двух- или трехкомпонентную схему лечения использует пациент, отмечается положительная динамика микробиологических показателей (табл. 2).

Таблица 2

Динамика широты видового разнообразия бактерий в респираторном образце до- и на фоне применения таргетной терапии

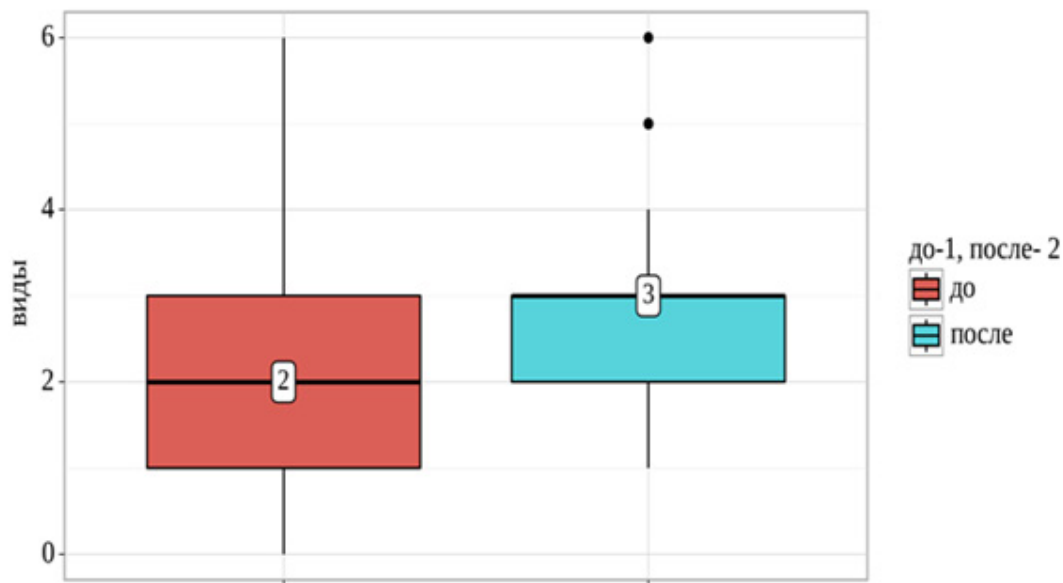
Показатель	Категории	Виды			p
		Ме	Q ₁ – Q ₃	n	
До - 1, После - 2	До	2	1 – 3	104	0,013*
	После	3	2 – 3	79	

Примечание. * – Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Следует отметить статистически достоверное расширение видового разнообразия, как в группах двухкомпонентной терапии, так и в группах трехкомпонентной терапии, что является важным лабораторным и статистическим критерием нормализации микробиологии респираторного биотопа (см. рисунок).

У части пациентов также отмечено снижение частоты эпизодов выделения ключевого патогена и его коли-

чества в пробах. Немаловажным и значимым, на наш взгляд, является тот факт, что ни у одного пациента, получающего терапию модуляторами, не произошло присоединения более прогностически неблагоприятной микробиоты за весь период наблюдения, что позволяет предположить, что на фоне нормализации работы хлорного канала, риски колонизации респираторного тракта специфическими бактериальными патогенами,



Динамика широты видового разнообразия у пациентов, получающих таргетную терапию (до лечения и на фоне терапии).

не характерными для других нозологий кроме муковисцидоза, значительно снижаются.

Заключение. Таким образом, препараты патогенетической терапии позволяют улучшить не только антропометрические показатели, снизить частоту и кратность обострений основного заболевания, но и ведут к медленному, но эффективному процессу восстановления микробиома респираторного тракта. В приведенной серии наблюдений показано, что нормализация работы хлорного канала приводит к расширению видового разнообразия биотопа, что, в свою очередь, является предиктором снижения частоты респираторных обострений.

ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1 - 12 СМ. REFERENCES)

- Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старинова М.А., Амелина Е.Л., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023; 33(2):171-81.
- Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В., Крылова Н.А. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России. *Пульмонология*. 2017; 27(2):298-301.
- Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31(2):226-36.
- Красовский С.А., Кагазев Р.У. Опыт применения генерического препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентов. *Пульмонология*. 2023;33(6):781-91.
- Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019; 29(2):235-8.
- Кондратьева Е.И., Тришина С.В., Юрьева А.В., Комлев Н.В., Танага В.А., Терентьев В.А. и др. Характеристика муковисцидоза в южных регионах России. *Медицинский Совет*. 2022;(4):108-19.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Ранняя диагностика и адекватное лечение детей, больных муковисцидозом, в Российской Федерации. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2008; (2-3):14-6.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Проблемы организации и совершенствования медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом в России на современном этапе. *Лечебное дело*. 2010;(2):12-17.
- Водовозова Э. В., Леденева Л. Н., Григорьянц И. С., Енина Е. А. Микрофлора дыхательных путей у детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;(2):192-194.
- Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Поляков А.В., Иващенко Т.Э., Павлов А.Е. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика*. 2016;15(11):29-45.
- Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Петрова Н.В., Поляков А.В. и др. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014). *Пульмонология*. 2016; (2):133-51.
- Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 г. М.: Медпрактика-М; 2018.
- Ашерова И.К., Капранов Н.И. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2012; (3):96-100.
- Самсонова М.С., Симонова О.И., Винярская И.В. Особенности изменений качества жизни больных муковисцидозом на фоне его эффективного лечения. *Российский педиатрический журнал*. 2016; (2):86-91.
- Баранов А.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Шерман В.Д., Симонова О.И. и др. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России. *Педиатрическая фармакология*. 2014; (6):16-23.
- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Ильенкова Н.А., Чикунов В.В., Воронкова А.Ю., Черняк А.В. и др. Сравнительная характеристика больных муковисцидозом, проживающих на территории средней полосы Европейской части России и Сибири. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017; 96(2):158-63.
- Водовозова Э. В., Леденева Л. Н., Григорьянц И. С., Енина Е. А. Микрофлора дыхательных путей у детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; (2):192-4.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Проблемы организации и совершенствования медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом в России на современном этапе. *Лечебное дело*. 2010;

(2):12–7.

31. Кондратенко О.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д. Способ первичного посева биоматериала, выделенного из нижних дыхательных путей пациентов с муковисцидозом. Патент РФ № 2668406; 2018.

REFERENCES

1. Jia S., Taylor-Cousar J.L. Cystic fibrosis modulator therapies. *Ann. Rev. Med.* 2023 Jan 27; 74:413-26.
2. Ren C.L., Morgan R.L., Oermann C., Resnick H.E., Brady C., Campbell A. et al. Cystic fibrosis foundation pulmonary guidelines. Use of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in patients with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018 Mar; 15(3):271-80.
3. Pallenberg S.T., Pust M.M., Rosenboom I., Hansen G., Wiehlmann L., Dittrich A.M., Tümmler B. Impact of exacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on the cystic fibrosis airway microbial metagenome. *Microbiol. Spectr.* 2022 Oct 26; 10(5):e0145422.
4. Sosinski L.M., H. C.M., Neugebauer K.A., Ghuneim L.J., Guziar D.V., Castillo-Bahena A., Mielke J., Thomas R., McClelland M., Conrad D., Quinn R.A. A restructuring of microbiome niche space is associated with elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy in the cystic fibrosis lung. *J. Cyst. Fibros.* 2022 Nov; 21(6):996-1005.
5. Zemanick E.T., Sagel S.D., Harris J.K. The airway microbiome in cystic fibrosis and implication for treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011; 23(3):319–24.
6. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989; 245(4922):1066–73.
7. Castellani C. Cuppens H., Macek M. Jr., Cassiman J.J., Kerem E., Durie P. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008;7(3):179–196.
8. George P.M., Banya W., Pareek N., Bilton D., Cullinan P., Hodson M.E., Simmonds N.J. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ.* 2011; 342:d1008.
9. Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P., Denton M., Littlewood J.M. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2(1):29–34.
10. Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10(2 Suppl.):S29–S36.
11. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S., Bryon M., Duff A., Flume P. et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13(Suppl. 1):S23–S42.
12. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European community for steel and coal. Official statement of the European respiratory society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 16:5–40.
13. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu., Krasovsky S.A., Starinova M.A., Amelina E.L. et al. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pul'monologiya.* 2023; 33(2):171-81. (in Russian)
14. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Usacheva M.V., Krylova N.A. Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia. *Pul'monologiya.* 2017; 27(2):298-301. (in Russian)
15. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pul'monologiya.* 2021; 31(2):226-36. (in Russian)
16. Krasovskiy S.A., Kagazehzhev R.U. Using generic drug elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ ivacaftor in patients with cystic fibrosis in routine clinical practice. *Pul'monologiya.* 2023; 33(6):781-91. (in Russian)
17. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Pul'monologiya.* 2019; 29(2):235-8. (in Russian)
18. Kondratieva E.I., Trishina S.V., Yurieva A.V., Komlev N.V., Tanaga V.A., Terentiev V.A. et al. Characteristics of mukoviscidosis in the southern regions of Russia. *Meditsinskiy sovet.* 2022; (4):108-19. (in Russian)
19. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Tolstova V.D. Early diagnosis and adequate treatment of children with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2008; (2–3):14–6. (in Russian)
20. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. Improvement of medical and social help organization for cystic fibrosis patients in the modern period in Russia. *Lechebnoe Delo.* 2010; (2):12–7. (in Russian)
21. Vodovozova E.V., Ledeneva L.N., Grigoriantz I.S., Enina E.A. Microflora of the respiratory tract in children with cystic fibrosis of the Stavropol territory. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; (2):192–4. (in Russian)
22. Petrova N.V., Kondratyeva E.I., Krasovsky S.A., Polyakov A.V., Ivachshenko T.E., Pavlov A.E. et al. National Consensus Project «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment» Section «Genetics of cystic fibrosis. Molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis». *Meditsinskaya genetika.* 2016; 15(11):29–45. (in Russian)
23. Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Chernyak A.V., Amelina E.L., Petrova N.V., Polyakov A.V. et al. Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Pul'monologiya.* 2016; (2):133–51. (in Russian)
24. Krasovsky S.A., Chernyak A.V., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I. et al, eds. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2016. Moscow: Medpraktika-M; 2018. (in Russian)
25. Asherova I.K., Kapranov N.I. The register as a means of improving the quality of mucoviscidosis patients' treatment. *Pediatricskaya farmakologiya.* 2012; (3):96–101. (in Russian)
26. Samsonova M.S., Simonova O.I., Vinyarskaya I.V. Opportunities of health utilities index questionnaire in the assessment of peculiarities of alterations of life quality of children with cystic fibrosis against the background of its management. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2016; (2):86–91. (in Russian)
27. Baranov A.A., Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Namazova-Baranova L.S., Sherman V.D., Simonova O.I. et al. Diagnostic problems of mucoviscidosis and ways of solution in Russia. *Pediatricskaya farmakologiya.* 2014; (6):16–23. (in Russian)
28. Kondratieva E.I., Krasovskiy S.A., Ilenkova N.A., Chikunov V.V., Voronkova A.Yu., Chernyak A.V. et al. Comparative characteristics of patients with cystic fibrosis, residing in Central European Russia and Siberia. *Pediatricskaya Zhurnal imeni G.N.Speranskogo.* 2017; 96(2):158–63. (in Russian)
29. Vodovozova E.V., Ledeneva L.N., Grigoriantz I.S., Enina E.A. Microflora of the respiratory tract in children with cystic fibrosis of the Stavropol territory. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; (2):192–4. (in Russian)
30. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. Improvement of medical and social help organization for cystic fibrosis patients in the modern period in Russia. *Lechebnoe Delo.* 2010; (2):12–7. (in Russian)
31. Kondratenko O.V., Lyamin A.V., Ismatullin D.D. Method of primary sowing of biomaterial, divided from the lower respiratory ways of patients with cystic fibrosis. Patent RF N 2668406; 2018. (in Russian)