

## Особенности течения и эрадикации полирезистентной инфекции *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе: клиническое наблюдение

**Е.И. Кондратьева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

**Е.В. Лошкова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>, loshkova@rambler.ru

**Е.Д. Николаева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9365-3048>, eugenia786@gmail.com

**М.М. Хачиян**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1779-1983>, magda16@mail.ru

**Г.Н. Янкина**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5792-2012>, gal.happy@mail.ru

<sup>1</sup> Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, стр. 1

<sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

<sup>4</sup> Детская краевая клиническая больница; 350063, Россия, Краснодар, пл. Победы, 1

### Резюме

Хроническая инфекция легких, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, снижает респираторную функцию и продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом. До 2/3 госпитализированных больных имеют антибиотикорезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, что затрудняет эрадикационную антибактериальную терапию и в ряде случаев усугубляется нежелательными побочными явлениями антимикробных препаратов. Нутритивный статус пациентов с муковисцидозом напрямую зависит от активности хронической легочной инфекции и частоты легочных обострений. Приводится описание клинического случая пациентки, рожденной с мутацией *F508del* в гомозиготном состоянии, заболевание было диагностировано по неонатальному скринингу. Однако, несмотря на своевременную постановку диагноза муковисцидоза, отсутствовала профилактика синдрома потери солей, и пациентка реализовала синдром Псевдо-Барттера, последствием которого явились тяжелое нарушение пищевого поведения и раннее – в возрасте трех месяцев – инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*. Наличие нескольких биотипов *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте пациентки в совокупности с множественной резистентностью к традиционным ингаляционным антибактериальным препаратам и нежелательными побочными явлениями антибактериальной лекарственной терапии делают обоснованным назначение альтернативных ингаляционных антибиотиков, одним из которых является азтреонам лизин, относящийся к классу монобактамов. Смена ингаляционной антибактериальной терапии на азтреонам и колистин привела к снижению интенсивности обсемененности дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* и восстановлению чувствительности к неиспользуемым препаратам, в представленном клиническом наблюдении к тобрамицину. В данном случае была продемонстрирована важность мониторинга нутритивного статуса, уровня 25(OH)D и подбора адекватной лечебной дозы витамина D на фоне хронической инфекции легких.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, ингаляционные антибиотики, легочные обострения, *Pseudomonas aeruginosa*, нутритивный статус, дефицит 25(OH)D

**Для цитирования:** Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Николаева Е.Д., Хачиян М.М., Янкина Г.Н. Особенности течения и эрадикации полирезистентной инфекции *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2021;(16):166–173. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-166-173>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Features of the course and eradication of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: clinical case

**Elena I. Kondratyeva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

**Elena V. Loshkova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>, loshkova@rambler.ru

**Evgeniya D. Nikolaeva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9365-3048>, eugenia786@gmail.com

**Magda M. Khachiyani**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1779-1983>, magda16@mail.ru

**Galina N. Yankina**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5792-2012>, gal.happy@mail.ru

<sup>1</sup> Academician Bochkov Medical Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., 115478, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow Region Scientific Research Clinical Institute; 62, B. Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

<sup>3</sup> Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Tract, Tomsk, 634050, Russia

<sup>4</sup> Children's Regional Clinical Hospital; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350063, Russia

**Abstract**

Chronic lung infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* reduces respiratory function and life expectancy in people with cystic fibrosis. Up to 2/3 of hospitalized patients, have antibiotic-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*, which presents significant difficulties in prescribing eradication antibiotic therapy, which in some cases is aggravated by undesirable side effects of antimicrobial chemotherapy. The nutritional status of patients with cystic fibrosis is directly related to the activity of chronic pulmonary infection and the frequency of pulmonary exacerbations. A clinical example discusses the tactics of prescribing an alternative inhaled antibiotic aztreonam lysine (Causton (Aztreonam lysine), Gilead Sciences Inc.) active against carbapenemases, including metalloβ-lactamases, in a patient with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. The clinical case demonstrates the successful eradication of the multidrug-resistant biotypes of *Pseudomonas aeruginosa*, and, as a consequence, the improvement of respiratory function and nutritional status, including the normalization of the 25(OH)D level in the patient.

**Keywords:** cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, inhaled antibiotics, pulmonary exacerbations, nutritional status, vitamin D deficiency

**For citation:** Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Nikolaeva E.D., Khachiyan M.M., Yankina G.N. Features of the course and eradication of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):166–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-166-173>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Муковисцидоз (МВ) – частое наследственное моногенное заболевание, обусловленное патологическими нуклеотидными последовательностями гена *CFTR* с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся системным поражением экзокринных желез жизненно важных органов, имеющее тяжелое течение и прогноз [1–7]. Тяжесть состояния при МВ обусловлена в первую очередь бактериальным характером бронхиального секрета, в связи с чем необходимы пожизненное наблюдение за состоянием микробного пейзажа и использование антибактериальной терапии (АБТ) [8–12]. Известно, что хроническая инфекция легких (ХИЛ), вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, снижает респираторную функцию и в конечном счете продолжительность жизни больных МВ [7, 13–16]. Вызывает озабоченность частое (до 2/3 случаев у госпитализированных больных) выявление в посевах бронхиального секрета ассоциаций микроорганизмов, включающих антибиотикорезистентные штаммы, такие как *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), мукоидный и немуккоидный фенотипы, представители неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов – *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *Achromobacter spp.* (*A. xylosoxidans*, *A. ruhlandii*), *Burkholderia cepacia complex* (*B. cepacia*) и др. [5–7, 13–16].

Внедрение новых методов лечения, нацеленных на *CFTR*, будет изменять клиническую картину МВ, однако лечение респираторных инфекций и легочных обострений антибиотиками по-прежнему останется основой терапии МВ в обозримом будущем [17–20]. Антибиотикорезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, помимо глобальных проблем на общепопуляционном уровне, представляют значительные трудности курации таких пациентов на местах [21, 22]. Наше клиническое наблюдение демонстрирует эволюцию микробного пейзажа с приобретением антимикробной полирезистентности *Pseudomonas aeruginosa* и успешной эрадикацией поли-

резистентного штамма лекарственным препаратом азтреонам лизин (Causton (Aztreonam lysine) производства Gilead Sciences Inc.).

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Под наблюдением находилась пациентка 15 лет. Основное заболевание – муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение, период обострения (обструктивный бронхит). Генетический: мутация *F508del* в гомозиготном состоянии. Хронический полипозный риносинусит, период неполной ремиссии. Микробиологический: хроническая смешанная инфекция (хронический высев *Pseudomonas aeruginosa*, хронический высев *Staphylococcus aureus ssp. Aureus*). Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы тяжелая.

Осложнения: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 1А, хронический некалькулезный холецистит, дисхолия, недостаточность витамина D.

Сопутствующие заболевания: селективный дефицит иммуноглобулина А, субклинический гипотиреоз, пиелэктазия слева, хондропатия височно-нижнечелюстного сустава, хронический тонзиллит, копчиковый эпителиальный свищ.

**Анамнез заболевания**

Диагноз муковисцидоза установлен по неонатальному скринингу: ИРТ – 135,4 нг/мл (норма < 70 нг/мл), ретест – 81 нг/мл (норма < 40 нг/мл), в возрасте 1 мес. проведена потовая проба на аппарате «Нанодакт», проводимость пота составила 109 ммоль/л (норма < 50 ммоль/л), при проведении ДНК-диагностики в гене *CFTR* выявлена мутация *F508del* в гомозиготном состоянии и диагностирована тяжелая недостаточность поджелудочной железы (фекальная эластаза – 15 мкг/г кала).

С возраста 1 мес. пациентка получала базисную терапию в виде дорназы альфа, заместительную терапию панкреатическими ферментами, жирорастворимые витамины (А, Е, D). Течение заболевания сопровождалось

рядом осложнений. Так, в возрасте 3 мес. была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с синдромом Псевдо-Барттера (уровень хлора – 86 ммоль/л, натрия – 115 ммоль/л, калия – 4,0 ммоль/л), в период госпитализации в ОРИТ был зарегистрирован первый высеv *Pseudomonas aeruginosa*. Эрадикационная терапия согласно современным протоколам эрадикации первичного высева не проводилась, пациентка получала один антибактериальный препарат – цефтриаксон, к которому, как известно, *Pseudomonas aeruginosa* имеет природную резистентность. Течение заболевания с рождения тяжелое, потребность во внутривенной антибактериальной терапии 2–3 раза в год. С 4-месячного возраста наблюдались частые эпизоды обструктивных бронхитов, до 5 лет часто болела ОРВИ (8–10 раз в год), эпизодов пневмоний не было.

После купирования синдрома Псевдо-Барттера длительно (в течение 2,5 лет) находилась на исключительно зондовом питании вследствие нарушения пищевого поведения и полного отказа от самостоятельного приема пищи, в связи с чем постоянно получала дополнительное энтеральное питание с учетом консистенции пищи, поступающей через зонд. В дальнейшем после 3 лет пациентку удалось перевести на обычный прием пищи через рот, однако до сих пор сохраняется сниженная толерантность к питанию, которая выражается в невозможности съесть разовый объем порции в соответствии с возрастом, постоянно беспокоят тошнота, абдоминальные боли. Дополнительное энтеральное питание и ферментозаместительная терапия в дозе по липазе 4 000 ЕД/г жира в пище позволяют достигать индекса массы тела (ИМТ) согласно возрасту. Но, несмотря на высокую дозу, периодически отмечается стеаторея.

С 5-летнего возраста была назначена постоянная ингаляционная антибактериальная терапия (АБТ) по поводу контроля хронической синегнойной инфекции тобрамицином, а с 8 лет начала получать курсы ингаляционного колестиметата натрия.

В течение 9 лет в качестве базисной ингаляционной АБТ использовала тобрамицин. Пациентка имеет колонизацию дыхательных путей смешанной микрофлорой (*Pseudomonas aeruginosa*, как правило, имеет обильный рост  $10^5$  и выше, и *Staphylococcus aureus* – также регистрируется обильный рост). Два раза в год регулярно проводились курсы внутривенно АБТ (меронем и амикацин, фортум и цiproфлоксацин). В результате 9-летнего использования тобрамицина была утрачена чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к данному препарату, о чем свидетельствуют результаты бактериологического посева мокроты на микрофлору, впервые резистентные к тобрамицину биотипы начали выделяться из мокроты в 2014 г. (табл. 1). Параллельно пациентка отмечала снижение эффективности проводимой ингаляционной терапии тобрамицином, которое выражалось в усилении кашля, увеличении количества мокроты, отсутствии прибавки массы тела, увеличении потребности во внутривенной АБТ до 3–4 раз в год (табл. 1). Кроме того, обращает на себя внимание отсутствие полного клинического

эффекта колестилина, на фоне ингаляций которого (6 раз в год в течение последних 3 лет) в возрасте 11–14 лет сохраняется обильный рост *Pseudomonas aeruginosa*, стабильно и не менее  $10^5$  КОЕ/мл. Результаты бактериологических посевов мокроты демонстрируют присутствие в 2012 г. нескольких биотипов *Pseudomonas aeruginosa*, два из которых устойчивы к тобрамицину.

Тобрамицин в 2009–2016 г. получала постоянно, впервые резистентность к тобрамицину была зарегистрирована в 2014 г. (№ 11661 от 19.05.2014), однако в последующих бактериологических посевах культивировались биотипы *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительные к тобрамицину (табл. 1–3). В последующем с 2017 г. резистентность штаммов *P. aeruginosa* к тобрамицину стала постоянной (№ 14018 от 18.04.2017), а к концу 2017 г. *P. aeruginosa*, помимо резистентности к тобрамицину, начала продуцировать карбапенемазы (№ 15285 от 27.11.2017). С этого времени получала терапию тобрамицином совместно с колестиметатом натрия.

Необходимо обратить внимание на нежелательные побочные явления (НПЯ), которые сопровождали АБТ у наблюдаемой нами пациентки. Так, при использовании цiproфлоксацина в 2013 г. в возрасте 6 лет была выражена реакция фотосенсибилизации, а также болезненность в височно-нижнечелюстных суставах и лучезапястном суставе справа, в 2016 г. при внутривенном введении цiproфлоксацина возник флебит, в связи с которым был досрочно завершeн курс цiproфлоксацина. При проведении антибактериальной внутривенной терапии в марте 2020 г. в возрасте 14 лет меронемом и цiproфлоксацином на последний отмечалась выраженная фоточувствительность, которая сохранялась в течение последующих 6 мес.

В течение периода наблюдения по результатам спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СКТ ОГК) с 2017 г. (11 лет) диагностированы бронхоэктазы обоих легких в проекции S4–5 слева и S8–10 справа. По результатам СКТ придаточных пазух носа полипозный риносинусит.

Функция легких с 2018 г. (12 лет) снизилась с ОФV<sub>1</sub> 111% от должного, ФЖЕЛ – 113% от должного до ОФV<sub>1</sub> – 100%, ФЖЕЛ – 106% от должного, в 2019 г. и далее в 2020 г. отмечено снижение до ОФV<sub>1</sub> – 99% и ФЖЕЛ – 93% от должного. Тем не менее показатели соответствовали норме.

Необходимо сказать, что МПК азтреонама для *P. aeruginosa* определяется как чувствительный штамм при концентрации 1 мг/л, резистентный – более 16 мг/л, согласно новым рекомендациям EUCAST, версия 8.0, 2018 [15]. В связи с широким применением ингаляционных форм препаратов эти критерии теряют свою значимость, поскольку в случае ингаляции локальные концентрации действующих веществ многократно превышают те, которые можно достичь при парентеральном способе введения [16]. Так, испанским советом по стандартизации чувствительности и резистентности к антибиотикам MENSURA (Mese Espanola de Normalizacion de la Suseptibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos)

● **Таблица 1.** Изменение антимикробной резистентности *Pseudomonas aeruginosa* в динамике наблюдения  
 ● **Table 1.** Changes in antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* during follow-up

Препарат	21.11.2014 № 11930	15.10.2015 № 12419	18.04.2017 № 14018	09.01.2018 № 15473 (МПК)	21.01.2019 № 11357 (МПК)	30.01.2020 № 2402 (МПК)	20.10.2020 № 16	28.05.2021 № 3402
Возраст ребенка, годы	8	9	10	11	12	13	14	15
Степень колонизации <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , КОЕ/мл	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>5</sup>			10 <sup>2</sup>
Азтреонам			S	S (8)	I (16)	S (3,5)		S
Амикацин	S	S	R	I (32)	S (8)	S	S	
Азитромицин						S		R
Гентамицин	S	R	R	R (8)	S (2)			S
Имипенем/циластатин	S	R	S	S		S		R
Левифлоксацин	S	S	S	S		S	R	R
Меропенем	S	I	S	S (2)	S (1)	S	R	
Полимиксин В	S	S	S	S (2)	S			
Полимиксин Е (колистин)	S	S	S	S (2)	S	S	S	
Тикарциллин/Клавулановая кислота		S	R					
Пиперациллин				S (8)	S	S		
Пиперациллин/Тазобактам				S (16/4)			S	
Тобрамицин	S	S	R 128 мг/л	R 128 мг/л	S 4 мг/л	S	S	S
Цефепим	S						S	S
Цефоперазон	I							
Цефоперазон/сульбактам	S	S						
Цефтазидим	S	S	S	S (8)	S (8)	S	S	S
Цефтриаксон	R							R
Ципрофлоксацин	S		S	S (0,5)	S (0,25)	S		S

в 2005 г. пересмотрены и установлены более высокие точки отсечения для ингаляционных форм введения тобрамицина при определении чувствительности *P. aeruginosa* для чувствительных штаммов < 64 мг/л, для устойчивых штаммов > 128 мг/л, по сравнению со значением ≤ 4 мг/л для чувствительных штаммов и > 4 мг/л для устойчивых штаммов при парентеральном введении [17].

В динамике наблюдения у пациентки отмечается полимикробное разнообразие микробиоты дыхательного тракта (табл. 2), в т. ч. появляются грибы, наряду с этим увеличивается степень колонизации *Pseudomonas aeruginosa*. В 2017 г. был зарегистрирован первый эпизод колонизации дыхательного тракта *Aspergillus spp.* (табл. 2, 3), в связи с этим пациентка проходит регулярное, 1 раз в 6 мес., исследование иммунологических маркеров, позволяющих дифференцировать АБЛА (аллергический бронхолегочный аспергиллез) и ХАЛ (хрониче-

ский аспергиллез легких), а также сдает посев мокроты на грибковую инфекцию. На сегодняшний день данные об АБЛА и ХАЛ отсутствуют.

Наличие в мокроте *Klebsiella pneumoniae* (табл. 2) – продуцента бета-лактамаз, обладающего резистентностью к аминогликозидам – в 2016 г., по всей вероятности, способствовало горизонтальной передаче интегрона, содержащего генную кассету дополнительной устойчивости к бета-лактамам и аминогликозидам. Клиническим выражением явилось приобретение *Pseudomonas aeruginosa* фенотипа множественной лекарственной устойчивости, в т. ч. к аминогликозиду – ингаляционному тобрамицину.

В бактериологических посевах за 2019–2021 гг. чувствительность ряда биотипов *Pseudomonas aeruginosa* к меропенему, ципрофлоксацину сохранена. Однако на фоне перорального приема или внутривенного введения ципрофлоксацина были НПЯ (оформлено извещение

● **Таблица 2.** Полимикробные ассоциации в динамике наблюдения

● **Table 2.** Polymicrobial associations during follow-up

Год, возраст пациентки	Микроорганизмы	Степень колонизации
2014, 8 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>
	<i>Staphylococcus aureus ssp. Aureus</i>	10 <sup>5</sup>
2015, 9 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>
	<i>Staphylococcus aureus ssp. Aureus</i> с конститутивным MLSb-фенотипом	10 <sup>5</sup>
2016, 10 лет	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	10 <sup>6</sup>
	<i>Klebsiella pneumoniae/pneumoniae</i> – продуцент беталактамаз	10 <sup>3</sup>
2017, 11 лет	<i>Staphylococcus aureus ssp. Aureus</i> с конститутивным MLSb-фенотипом	10 <sup>7</sup>
	<i>Serratia marcescens</i>	10 <sup>4</sup>
	<i>Candida albicans</i>	10 <sup>4</sup>
	<i>Aspergillus spp.</i>	10 <sup>3</sup>
2018, 12 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa muc.</i>	10 <sup>3</sup>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>3</sup>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>3</sup>
2019, 13 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>3</sup>
	<i>Aerococcus viridans</i>	10 <sup>7</sup>
	<i>Neisseria spp.</i>	10 <sup>5</sup>
	<i>Candida spp.</i>	10 <sup>2</sup>
	<i>Aspergillus spp.</i>	10 <sup>2</sup>
2020, 14 лет	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>2</sup>
	<i>Enterococcus spp.</i>	10 <sup>5</sup>
	<i>Candida spp.</i>	10 <sup>1</sup>

о НПЯ по месту жительства), что делает применение ингаляционной АБТ еще более актуальной, так как для лечения обострений легких и интеркуррентных ОРИ существует лишь один класс пероральных антисинегнойных препаратов – это фторхинолоны, использование которых у пациентки ограничено. Ограничены и возможности внутривенной АБТ из-за НПЯ и резистентности (табл. 1).

В результате наблюдаемая у пациентки клинико-микробиологическая картина послужила основанием для назначения ингаляционного азтреонама лизина (далее – азтреонам), который является моноциклическим беталактамным антибиотиком. Данный препарат не зарегистрирован в РФ и был назначен федеральным консилиумом по жизненным показаниям. На фоне использования азтреонама в течение последних 1,5 лет функция легких у пациентки остается стабильной, снизилась потребность в курсах внутривенной АБТ до 2 раз в год, клинически уменьшилось количество мокроты, прибавка в массе составила 5 кг, в росте – 5 см (табл. 3).

Согласно зарубежным и национальным консенсусам, ведущим препаратом в Европе и Азии является ингаляционный тобрамицин, а в США – ингаляционный азтреонам [1–4]. Оба препарата имеют высокую степень доказательности эффективности и безопасности [18–20]. Азтреонам в ингаляционной форме не используется в РФ, и резистентности к нему не вырабатывается. Вероятно, это обусловило его эффективность у данной пациентки, что повлияло на снижение обострений, требующих применения внутривенной антибактериальной терапии и поддержания функции легких.

На сегодняшний день многочисленными исследованиями, метаанализами доказано, а основными нормативными документами по МВ (консенсусы, клинические рекомендации) декларируется положение о том, что функция легких и нутритивный статус неразрывно связаны между собой и с выживаемостью пациентов при МВ, а коррекция нутритивного статуса является не менее важной, чем адекватная и безопасная антимикробная терапия [1–4, 21, 22]. Зондовое питание, постоянная коррекция рациона и подбор панкреатических ферментов позволили достичь и сохранять показатели ИМТ пациентки в соответствии с возрастными нормами. В контексте изучения роли отдельных нутриентов значительное количество исследований посвящено связи обеспеченности 25(OH)D с особенностями течения множества заболеваний, в основе патогенеза которых лежит микробное воспаление, как при пневмонии, остеомиелите, пиелонефрите [21–25]. Показано, что 25(OH)D регулирует соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [22]. Активно анализируются статус 25(OH)D при МВ и его влияние на особенности клинического течения болезни, в различных исследованиях были показаны ассоциации статуса 25(OH)D со снижением функции легких, микробной колонизацией дыхательных путей, высокой частотой обострений [23–25].

В рассматриваемом нами клиническом случае пациентке проводился мониторинг уровня 25(OH)D согласно клиническим рекомендациям. Впервые исследование проведено в 2018 г. в возрасте 12 лет в весеннее время года: уровень 25(OH)D составил 22 нг/мл и его оценили как дефицит витамина D, требующий коррекции дозировки холекальциферола, которая на момент взятия анализа и в течение последних 3 лет составляла 2 000 МЕ. Пациентке была увеличена доза витамина D до 4 000 МЕ. Следующее определение 25(OH)D было проведено пациенткой осенью 2019 г. (13 лет) и показало отсутствие положительной динамики (27 нг/мл), что вновь потребовало увеличения лечебной дозы витамина D до 6 000 МЕ. Летом 2020 г. уровень 25(OH)D нормализовался и составил 34 нг/мл, однако оптимальным считается содержание 25(OH)D более 50 нг/мл. Доза витамина D была увеличена до 8 000 ЕД, и уровень 25(OH)D повысился до 40 нг/мл. Таким образом, пациентка длительно принимает холекальциферол в лечебных дозах с положительным эффектом. Наблюдаемая медленная нормализация статуса кальцидиола обусловлена тяжелой внешнесекреторной

● **Таблица 3.** Характеристика функции легких и нутритивного статуса пациентки на фоне смены ингаляционной антибактериальной терапии в 2018–2021 гг.

● **Table 3.** Characteristics of pulmonary function and nutritional status of the patient against the background of changing inhaled antibiotic therapy in 2018–2021

Показатель	Год, возраст пациентки			
	2018, 12 лет	2019, 13 лет	2020, 14 лет	2021, 15 лет
Ингаляционный антибиотик	Тобрамицин и колистин	Азтреонам и колистин	Азтреонам и колистин	Азтреонам и колистин
Количество видов <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 вида, из них 1 мукоидный	1 немуюкоидный	1 немуюкоидный	1 немуюкоидный
Степень колонизации	$10^{5-8}$	$1 \times 10^{1-3}$	$10^2$	$10^2$
Резистентность к тобрамицину	есть	есть	нет	нет
ФЖЕЛ, % от должного (л)	113 (3,22)	100 (3,41)	93 (3,29)	95 (3,30)
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного (л)	111 (2,91)	106 (3,13)	99 (2,80)	98 (2,92)
Рост, см	159	163	165	168
Вес, кг	52	55	59	62
ИМТ, масса (кг) / рост <sup>2</sup> (м <sup>2</sup> )	20,6	20,7	21,7	22,0
IgE общий, Ме/мл	5,61	6,62	6,13	–
IgE к <i>Aspergillus Fumigatus</i> , kU/L	–	менее 0,1 (норма < 0,35)	менее 0,1 (норма < 0,35)	менее 0,2 (норма < 0,35)
IgG к <i>Aspergillus Fumigatus</i> , мг/л	–	более 200 (норма < 50)	более 250 (норма < 50)	более 220 (норма < 50)
Доза витамина D, МЕ	2 000	4 000	6 000	8 000
25(ОН)D, нг/мл	22	27	34	40

недостаточностью поджелудочной железы и подростковым возрастом пациентки [24, 25].

На момент последнего осмотра в 15 лет общее состояние пациентки удовлетворительное. Кашель редкий, малопродуктивный. Одышки нет. Вес 62 кг, рост 168 см, ИМТ 22 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы чистые, телесного цвета, единичные акне на коже лба, надплечий, слизистые розовые, влажные, склеры белые. Подкожная клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Тоны сердца ясные, ритмичные. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы редкие влажные среднепузырчатые в проекции 8–10-го сегментов справа и 4–5-го сегментов слева. Живот мягкий, не вздут, болезненный в мезогастррии. Печень +2 см из-под реберной дуги, нижний край плотно-эластичный, ровный, острый. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, чаще 2 раза в день, с примесью жира.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – в пределах нормы. В копрологии нейтральный жир на «+».

По данным СКТ ОГК сохраняются единичные бронхоэктазы обоих легких в проекции S4–5 слева и S8–10 справа без отрицательной динамики. По результатам СКТ придаточных пазух носа картина полипозного риносинусита, не требующая оперативного лечения. По результатам спирометрии функция легких (ОФВ<sub>1</sub> – 98%, ФЖЕЛ – 93%) остается стабильной. На УЗИ ОБП увеличение и диффузные изменения печени и поджелудочной

железы, характерные для муковисцидоза, а также выраженное газообразование и признаки хронического некалькулезного холецистита.

Диспансерное наблюдение за пациенткой продолжается.

## ВЫВОДЫ

1. Наличие нескольких биотипов *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте в совокупности с множественной резистентностью к традиционным ингаляционным антибактериальным препаратам и с нежелательными побочными явлениями антибактериальной лекарственной терапии диктуют необходимость назначения альтернативных ингаляционных антибиотиков, одним из которых является азтреонам лизин, относящийся к классу монобактамов.

2. Смена ингаляционной антибактериальной терапии на азтреонам и колистин привела к снижению интенсивности обсемененности дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* и восстановлению чувствительности к неиспользуемым препаратам, в представленном клиническом случае – к тобрамицину.

3. Клинический пример демонстрирует важность мониторинга нутритивного статуса, уровня 25(ОН)D и подбор адекватной лечебной дозы витамина D, особенно на фоне хронической инфекции легких.

Поступила / Received 08.07.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 27.07.2021  
Принята в печать / Accepted 15.08.2021

## Список литературы

1. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»: проект. 2-е изд.* М.: Компания БОРГЕС; 2018. 356 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.
2. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., Heijerman H.G.M., Munck A., Ratjen F. et al. ECFS Best Practice Guidelines: the 2018 Revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
3. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L., Jung A., van Rens J., Fox A. et al. *ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2018 Data.* Karup: European Cystic Fibrosis Society; 2020. 149 p. Available at: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFS-Report\\_2018\\_v1.4.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFS-Report_2018_v1.4.pdf).
4. Marshall B., Faro A., Elbert A., Fink A., Cho J., Ostrenga J. et al. *Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. 2019 Annual Data Report.* Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2020. 85 p. Available at: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
5. Hatziaorou E., Orenti A., Drevinek P., Kashirskaya N., Mei-Zahav M., De Boeck K. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients with Cystic Fibrosis-Data from the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):376–383. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.006>.
6. Flume PA., Clancy J.P., Retsch-Bogart G.Z., Tullis D.E., Bresnik M., Derchak P.A. et al. Continuous Alternating Inhaled Antibiotics for Chronic Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):809–815. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.001>.
7. Behzadi P., Baráth Z., Gajdács M. It's Not Easy Being Green: A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(1):42. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010042>.
8. Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Сиянова Е.А., Бурмистров Е.М., Воронкова А.Ю. и др. Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(4):340–351. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.4.340-351>.
9. Middleton P.G., Taylor-Cousar J.L. Development of Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor: Highly Effective CFTR Modulation for the Majority of People with Cystic Fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(6):723–735. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1855980>.
10. Paterson S.L., Barry P.J., Horsley A.R. Tezacaftor and Ivacaftor for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(1):15–30. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1682998>.
11. Davies J.C., Martin I. New Anti-Pseudomonas Agents for Cystic Fibrosis – Still Needed in the Era of Small Molecule CFTR Modulators? *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(12):1327–1336. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1505864>.
12. Somayaji R., Nichols D.P., Bell S.C. Cystic Fibrosis – Ten Promising Therapeutic Approaches in the Current Era of Care. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(10):1107–1124. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1805733>.
13. Ciofu O., Tolker-Nielsen T. Tolerance and Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms to Antimicrobial Agents – How *P. aeruginosa* Can Escape Antibiotics. *Front Microbiol.* 2019;10:913. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00913>.
14. Taccetti G., Francalanci M., Pizzamiglio G., Messori B., Carnovale V., Cimino G., Cipolli M. Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(3):338. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030338>.
15. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Романов А.В. и др. *Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. Версия 2018-3.* М.: МАКМАХ; 206 с. Режим доступа: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>.
16. Шагинян И.А., Брусина Е.Б., Кондратьева Е.И., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Амелина Е.Л. и др. *Муковисцидоз (кистозный фиброз): эпидемиология и контроль хронической инфекции: клинические рекомендации (проект).* М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 98 с. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=2897&download=1>.
17. Poole K., Srikanth R. Multidrug Efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: Components, Mechanisms and Clinical Significance. *Curr Top Med Chem.* 2001;1(1):59–71. <https://doi.org/10.2174/1568026013395605>.
18. Proesmans M., Vermeulen F., Boulaenger L., Verhaegen J., De Boeck K. Comparison of Two Treatment Regimens for Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12(1):29–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.001>.
19. Döring G., Flume P., Heijerman H., Elborn J.S. Consensus Study Group. Treatment of Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis: Current and Future Strategies. *J Cyst Fibros.* 2012;11(6):461–479. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.10.004>.
20. Morton R., Doe S., Banya W., Simmonds N.J. Clinical Benefit of Continuous Nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in Adults with Cystic Fibrosis – A Retrospective Cohort Study. *J Cyst Fibros.* 2017;16(1):S55. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(17\)30340-5](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(17)30340-5).
21. Schrupf J.A., van der Does A.M., Hiemstra P.S. Impact of the Local Inflammatory Environment on Mucosal Vitamin D Metabolism and Signaling in Chronic Inflammatory Lung Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:1433. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01433>.
22. Poulimeas D., Grammatikopoulou M.G., Devetzi P., Petroscheilou A., Kaditis A.G., Papamitsou T. et al. Adherence to Dietary Recommendations, Nutrient Intake Adequacy and Diet Quality among Pediatric Cystic Fibrosis Patients: Results from the GreeCF Study. *Nutrients.* 2020;12(10):3126. <https://doi.org/10.3390/nu12103126>.
23. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н., Шубина Ю.Ф., Жекайте Е.К., Никонова В.С. Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(2):78–84. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84>.
24. Larjani B., Hossein-Nezhad A., Feizabadi E., Maghbooli Z., Adibi H., Ramezani M., Taheri E. Vitamin D Deficiency, Bone Turnover Markers and Causative Factors among Adolescents: A Cross-Sectional Study. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15:46. <https://doi.org/10.1186/s40200-016-0266-2>.
25. Zhekaite E., Kondratyeva E., Voronkova A., Sherman V., Nikonova V., Ershova E., Kostyuk S. The influence of genetic factors and phenotype on the development of vitamin D deficiency in children with Cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2018;17(3):117–118. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(18\)30502-2](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(18)30502-2).

## References

1. Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. *National Consensus “Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy”: Draft. 2<sup>nd</sup> ed.* Moscow: Kompaniya BORGES; 2018. 356 p. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf>.
2. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., Heijerman H.G.M., Munck A., Ratjen F. et al. ECFS Best Practice Guidelines: the 2018 Revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
3. Zolin A., Orenti A., Naehrlich L., Jung A., van Rens J., Fox A. et al. *ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2018 Data.* Karup: European Cystic Fibrosis Society; 2020. 149 p. Available at: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFS-Report\\_2018\\_v1.4.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFS-Report_2018_v1.4.pdf).
4. Marshall B., Faro A., Elbert A., Fink A., Cho J., Ostrenga J. et al. *Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. 2019 Annual Data Report.* Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2020. 85 p. Available at: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
5. Hatziaorou E., Orenti A., Drevinek P., Kashirskaya N., Mei-Zahav M., De Boeck K. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients with Cystic Fibrosis-Data from the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):376–383. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.006>.
6. Flume PA., Clancy J.P., Retsch-Bogart G.Z., Tullis D.E., Bresnik M., Derchak P.A. et al. Continuous Alternating Inhaled Antibiotics for Chronic Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):809–815. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.001>.
7. Behzadi P., Baráth Z., Gajdács M. It's Not Easy Being Green: A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(1):42. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010042>.
8. Shaginyan I.A., Avetisyan L.R., Chernukha M.Yu., Sivanova E.A., Burmistrov E.M., Voronkova A.Yu. et al. Epidemiological Significance of Genome Variations in *Pseudomonas aeruginosa* Causing Chronic Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(4):340–351. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.4.340-351>.
9. Middleton P.G., Taylor-Cousar J.L. Development of Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor: Highly Effective CFTR Modulation for the Majority

- of People with Cystic Fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(6):723–735. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1855980>.
10. Paterson S.L., Barry P.J., Horsley A.R. Tezacaftor and Ivacaftor for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(1):15–30. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1682998>.
  11. Davies J.C., Martin I. New Anti-Pseudomonal Agents for Cystic Fibrosis – Still Needed in the Era of Small Molecule CFTR Modulators? *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(12):1327–1336. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1505864>.
  12. Somayaji R., Nichols D.P., Bell S.C. Cystic Fibrosis – Ten Promising Therapeutic Approaches in the Current Era of Care. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(10):1107–1124. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1805733>.
  13. Ciofu O., Tolker-Nielsen T. Tolerance and Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms to Antimicrobial Agents – How *P. aeruginosa* Can Escape Antibiotics. *Front Microbiol.* 2019;10:913. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00913>.
  14. Taccetti G., Francalanci M., Pizzamiglio G., Messori B., Carnovale V., Cimino G., Cipolli M. Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(3):338. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030338>.
  15. Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Romanov A.V. et al. Determination of the Microorganisms Sensitivity to Antimicrobial Drugs: Clinical Guidelines. Version 2018-3. Moscow: МАКМАХ; 206 p. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>.
  16. Shaginyan I.A., Brusina E.B., Kondratyeva E.I., Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Amelina E.L. et al. *Cystic Fibrosis: Epidemiology and Control of Chronic Infection: Clinical Guidelines (Draft)*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 98 p. (In Russ.) Available at: <http://nasci.ru/?id=2897&download=1>.
  17. Poole K., Srikumar R. Multidrug Efflux in *Pseudomonas Aeruginosa*: Components, Mechanisms and Clinical Significance. *Curr Top Med Chem.* 2001;1(1):59–71. <https://doi.org/10.2174/1568026013395605>.
  18. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L., Verhaegen J., De Boeck K. Comparison of Two Treatment Regimens for Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12(1):29–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.001>.
  19. Döring G., Flume P., Heijerman H., Elborn J.S. Consensus Study Group. Treatment of Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis: Current and Future Strategies. *J Cyst Fibros.* 2012;11(6):461–479. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.10.004>.
  20. Morton R., Doe S., Banya W., Simmonds N.J. Clinical Benefit of Continuous Nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in Adults with Cystic Fibrosis – A Retrospective Cohort Study. *J Cyst Fibros.* 2017;16(1):S55. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(17\)30340-5](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(17)30340-5).
  21. Schruppf J.A., van der Does A.M., Hiemstra P.S. Impact of the Local Inflammatory Environment on Mucosal Vitamin D Metabolism and Signaling in Chronic Inflammatory Lung Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:1433. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01433>.
  22. Poulimeneas D., Grammatikopoulou M.G., Devetzi P., Petrocheilou A., Kaditis A.G., Papamitsou T. et al. Adherence to Dietary Recommendations, Nutrient Intake Adequacy and Diet Quality among Pediatric Cystic Fibrosis Patients: Results from the GreeCF Study. *Nutrients.* 2020;12(10):3126. <https://doi.org/10.3390/nu12103126>.
  23. Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Zakharova I.N., Shubina Yu.F., Zhekaite E.K., Nikonova V.S. Assessment of Vitamin D Supply in Children of Moscow and the Moscow Region. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(2):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84>.
  24. Larijani B., Hossein-Nezhad A., Feizabad E., Maghbooli Z., Adibi H., Ramezani M., Taheri E. Vitamin D Deficiency, Bone Turnover Markers and Causative Factors among Adolescents: A Cross-Sectional Study. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15:46. <https://doi.org/10.1186/s40200-016-0266-2>.
  25. Zhekaite E., Kondratyeva E., Voronkova A., Sherman V., Nikonova V., Ershova E., Kostyuk S. The influence of genetic factors and phenotype on the development of vitamin D deficiency in children with Cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2018;17(3):117–118. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(18\)30502-2](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(18)30502-2).

### Информация о авторах:

**Кондратьева Елена Ивановна**, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, стр. 1; заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62 [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru)

**Лoshkova Елена Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; [loshkova@rambler.ru](mailto:loshkova@rambler.ru)

**Николаева Евгения Доржиевна**, лаборант научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, стр. 1; врач-педиатр, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; [eugenia786@gmail.com](mailto:eugenia786@gmail.com)

**Хачиян Магда Мелсиковна**, врач – клинический фармаколог, Детская краевая клиническая больница; 350063, Россия, Краснодар, пл. Победы, 1; [magda16@mail.ru](mailto:magda16@mail.ru)

**Янкина Галина Николаевна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; [gal.happy@mail.ru](mailto:gal.happy@mail.ru)

### Information about the authors:

**Elena I. Kondratyeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases of the Institute of Higher and Additional Professional Education, Academician Bochkov Medical Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., 115478, Moscow, Russia; Deputy Director for Research, Moscow Region Scientific Research Clinical Institute; 62, B. Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru)

**Elena V. Loshkova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Department of Faculty Pediatrics with a course of childhood diseases, Faculty of General Medicine, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Tract, Tomsk, 634050, Russia; [loshkova@rambler.ru](mailto:loshkova@rambler.ru)

**Evgeniya D. Nikolaeva**, Laboratory Assistant of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Academician Bochkov Medical Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., 115478, Moscow, Russia; pediatrician, Moscow Region Scientific Research Clinical Institute; 62, B. Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; [eugenia786@gmail.com](mailto:eugenia786@gmail.com)

**Magda M. Khachiyani**, Clinical Pharmacologist, Children's Regional Clinical Hospital; 1, Pobedy Square, Krasnodar, 350063, Russia; [magda16@mail.ru](mailto:magda16@mail.ru)

**Galina N. Yankina**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Tract, Tomsk, 634050, Russia; [gal.happy@mail.ru](mailto:gal.happy@mail.ru)