

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России  
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.  
Проверил: КМН, доцент Фалалеева С.О.

Реферат на тему:  
«Клинико-функциональная характеристика органов  
дыхания у детей с муковисцидозом».

Выполнила: врач-ординатор Иванникова А.С.

Красноярск, 2022 г.

## Сокращения.

МВ – муковисцидоз

МВТР – трансмембранный регулятор МВ

БЭ – бронхоэктазы

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез

ХАЛ – хронический аспергиллез легких

ФВД – функция внешнего дыхания

ОМП – около носовые пазухи

ХРС – хронический риносинусит

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

Евд - ёмкость вдоха

Ровыд - резервный объем выдоха

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ОФВ1 - объем форсированного выдоха за первую секунду

ПСВ - пиковая скорость выдоха

ВГО - внутригрудного объема легких

ОЕЛ - общей емкости легких

ООЛ - остаточного объема легких

ФОЕ – функциональная остаточная емкость

DL - диффузионной способности легких

## Содержание:

Введение.....	4
Генетика и патогенез муковисцидоза.....	5-6
Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе.....	6-7
Клинические симптомы легочной формы муковисцидоза .....	7
Клинические проявления со стороны органов дыхания, характерные для муковисцидоза.....	7-8
Методы исследования состояния органов дыхания при муковисцидозе:	
Инструментальные методы исследования.....	8-9
Оценка функции внешнего дыхания при муковисцидозе.....	9-10
Дополнительные исследования в диагностике функциональных нарушений и прогноза у больных:	
1. Измерение легочного объема.....	10-11
2. Оценка равномерности вентиляции легких.....	11
3. Исследование диффузионной способности легких.....	12
4. Нагрузочные тесты.....	12-13
Заключение.....	13-14
Список литературы.....	15

## **Введение.**

Муковисцидоз (МВ) – это мультисистемное заболевание, поражающее дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу, слюнные, потовые железы, репродуктивную систему. При этом патология дыхательных путей является главной причиной осложнений и летальности (более чем в 90% случаев).

Поражение бронхолегочной системы вследствие накопления вязкого инфицированного секрета, вызывающего обструкцию и выраженную воспалительную реакцию, ведет к повреждению дыхательных путей и неуклонному ухудшению функции легких и, в итоге к дыхательной недостаточности. Рецидивирующие респираторные эпизоды (бронхиты, пневмонии, бронхиолиты), как правило, заканчиваются формированием «порочного круга», включающего увеличение вязкости мокроты, обструкцию дыхательных путей, инфекцию и частые воспаления.

## Генетика и патогенез МВ.

Муковисцидоз (МВ) – частое моногенное заболевание, обусловленное патогенными генетическими вариантами нуклеотидной последовательности гена CFTR (ABCC7). Ген CFTR содержит 27 экзонов и расположен в регионе 31.1 длинного плеча 7-й хромосомы (7q31.1). Он контролирует структуру и функцию белка, названного МВТР - трансмембранный регулятор МВ. На сегодняшний день выделено около 2 000 мутаций гена - трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (МВТР), ответственных за развитие симптомов МВ.

МВТР - белок, обеспечивающий транспорт иона хлора через апикальную часть мембраны эпителиальной клетки. Задержка анионов хлора в клетке, усиливается абсорбция катионов натрия и воды, «высушивая» слизь, продуцируемую экзокринными железами. Увеличение вязкости секрета приводит к закупориванию протоков экзокринных желез, накоплению секрета и образованию кист. Развивается картина системной дисфункции экзокринных желез. Поражаются органы, в эпителиальных клетках которых нарушена функция хлоридных каналов. К ним относятся: верхние и нижние дыхательные пути, потовыводящие протоки, выводные протоки слюнных желез, поджелудочной железы, желчевыводящие пути, кишечник, семявыносящие протоки. Из-за блокады хлоридных каналов не происходит реабсорбция ионов хлора и натрия в потовыводящих протоках, что приводит к значительному повышению концентрации этих ионов в 1 мл пота.

Определяющим в клинической картине муковисцидоза является хронический бронхолегочный процесс, который нередко протекает с разной степенью обструкции дыхательных путей. Изменения со стороны бронхолегочной системы выявляются уже при рождении или в первые недели жизни ребенка в виде гипертрофии подслизистых желез, обструкции протоков и гиперплазии бокаловидных клеток трахеи и крупных бронхов. К другим ранним проявлениям относится острая и хроническая перибронхиолярная инфильтрация воспалительными клетками. Результатом этих ранних изменений является обтурация периферических дыхательных путей. Вязкий бронхиальный секрет, подставляющий собой очень концентрированный перенасыщенный раствор, еще больше тормозит движения патологически измененных ресничек эпителия бронхов, а компоненты секрета легко выпадают в осадок. В результате нарушается механизм самоочищения бронхов. Это способствует росту патогенной флоры и развитию воспаления, бронхиолитов и бронхитов. В течение первого года жизни или позднее, часто после вирусной инфекции, снижающей эффективность локальных механизмов противомикробной защиты, в нижние отделы респираторного тракта проникает большое количество различных патогенных микробов.

У больных муковисцидозом слизь (в том числе и слизь респираторного

тракта) существенно меняет свои физические и химические характеристики. Вязкий секрет дыхательных путей содержит повышенное количество муцинов, ДНК и белка, что вызывает закупорку бронхов и нарушает процесс самоочищения легких.

Вследствие роста бактерий в густой слизи (мокроте), которая частично или полностью блокирует бронхи, развивается инфекция и воспаление. Для борьбы с инфекцией иммунная система посылает в легкие нейтрофилы. Со временем нейтрофилы гибнут. В результате их гибели высвобождаются ферменты, такие как эластаза, которые разрушают легкие. Также высвобождается и ДНК, которая делает слизь еще более густой. Такая вязкая слизь еще больше закупоривает бронхи, что, в свою очередь, приводит к хронической инфекции и воспалению. Этот процесс называют порочным кругом МВ: закупорка бронхов (обструкция) – инфекция – воспаление. Порочный круг начинается в мелких бронхах, расположенных глубоко в тканях легких, иногда без видимых симптомов болезни. Затем вовлекаются более крупные бронхи, у больных появляются отчетливые симптомы болезни.

### **Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе.**

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения и прогноз МВ. При изучении микрофлоры нижних дыхательных путей различных возрастных групп детей, больных МВ, исследователями различных стран установлено, что основными возбудителями инфекции легких у больных МВ, являются *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *H. influenzae*. Показано, что в первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка. В последнее десятилетие очевидную клиническую значимость приобретают недостаточно изученные микроорганизмы – неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб) - *Burkholderia cepacia complex* (Bcc), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp., нетуберкулезные микобактерии, грибы рода *Aspergillus*. При этом каждый патоген способен вызвать воспаление, которое может в той или иной степени привести к повреждению дыхательных путей, снижению лёгочной функции, ухудшению клинического статуса. С практической точки зрения для диагностики хронической инфекции приемлемыми являются критерии, предложенные Lee et al. (2003), согласно которым обнаружение патогена более чем в 50% образцов мокроты или смывов в течение предшествующих 12 месяцев может трактоваться как хроническая инфекция. Установлено, что в 2/3 случаев хроническая инфекция легких вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов. По данным российских авторов наиболее часто встречающейся ассоциацией является сочетание *P.*

*aeruginosa* + *S. aureus* (18,2%), а также *P. aeruginosa* + *Bcc* (9, 1%). В 18% случаев от больных в составе микробных ассоциаций выделяли одновременно *P. aeruginosa* мукоидный и немучоидный фенотипы. В составе ассоциаций, кроме *P. aeruginosa*, часто выделяли других представителей НГОБ – *S. maltophilia*, *A. baumannii*, что, вероятно, обусловлено тропизмом этих видов микроорганизмов к легочной ткани.

### **Клинические симптомы легочной формы МВ.**

Согласно клиническим проявлениям, выделяют легочную форму МВ, кишечную, смешанную и атипичную форму.

Легочная форма с раннего возраста соответствуют симптоматике бронхолегочной инфекции. У большинства детей отмечаются часто рецидивирующие респираторные инфекции с явлениями бронхита. Достаточно рано появляется кашель с выделением гнойной мокроты. Помимо этого, может отмечаться свистящее дыхание, слышимое на расстоянии и/или «оральная крепитация». При распространенном процессе с варикозными и/или мешотчатыми БЭ может отмечаться одышка. Также обращает внимание наличие задержки прибавки веса, частый обильный, с примесью жира и зловонным запахом стул. Кожные покровы имеют «солёный» привкус.

Влажный коклюшеподобный кашель с гнойной вязкой мокротой наблюдается с первых недель жизни, иногда вплоть до рвоты, одышка. Могут наблюдаться различные деформации грудной клетки. При распространенном поражении легочной ткани нередко можно обнаружить косвенные признаки хронической гипоксии: деформации концевых фаланг пальцев по типу «барабанных пальцев» и/или ногтей по типу «часовых стекол».

Перкуторно над легкими может выслушиваться коробочный оттенок звука и/или участки притупления, при аускультации – ослабление дыхания, сухие и разнокалиберные (преимущественно средне-пузырчатые) влажные хрипы локальные или распространенные, в зависимости от объема поражения.

### **Клинические проявления со стороны органов дыхания, характерные для МВ.**

#### **1. Высокоспецифичные для МВ**

- Хроническая инфекция, вызванная мукоидной формой *P. aeruginosa*
- Бронхоэктазы в верхних долях обоих легких
- Персистирующая инфекция, вызванная *B. cereus* complex
- Полипы носа

#### **2. Менее специфичные для МВ**

- Хроническая или рецидивирующая инфекция, вызванная *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *H. influenzae*
- Рентгенологические признаки бронхоэктазов, ателектазов, гиперинфляции или хроническая инфильтрация на рентгенограмме органов грудной полости
- Кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких, отличным от туберкулеза или васкулита
- Хронический и/или продуктивный кашель
- АБПА (аллергический бронхопульмональный аспергиллез)
- Рентгенологические признаки хронического пансинусита

## **Методы исследования состояния органов дыхания при МВ.**

### **Инструментальные методы исследования.**

Методы визуализации легких:

1. Рентгенография органов грудной клетки. Рентгенография может выявить такие признаки, как деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, консолидация (ателектазы), бронхоэктазы, буллы, выявить проявления бронхиальной обструкции: локальные участки вздутия легочной ткани, увеличение ретростерального пространства, уплощение диафрагмы, а также кифоз, утолщение бронхиальных стенок, слизистые пробки.

Проводится по показаниям, в среднем 1 раз в 2 года.

2. Компьютерная томография органов грудной полости. Является основным методом диагностики изменений в легких при МВ, рекомендуется с 5 лет.

Выявляются такие признаки, как деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, ателектазы, бронхоэктазы, буллы.

При АБЛА на КТ легких выявляют «летучие» инфильтраты в легких, бронхоэктазы, расширение бронхов из-за скопившейся слизи («симптом перчатки»), так называемые симптомы «кольца» и «трамвайных путей», представляющие собой утолщение стенок периферических бронхов в результате перибронхиальной инфильтрации и фиброза, возможны ателектазы. Основными рентгенологическими признаками ранних стадий АБЛА являются двусторонние инфильтраты, исчезающие после применения кортикостероидов для системного применения; признаки хронического перибронхиального воспаления и мукоидных 38 пробок. Позднее выявляют двусторонние, проксимальные, чаще верхнедолевые бронхоэктазы; фиброз и

утолщение плевры. КТ – более чувствительный метод выявления указанных признаков, чем рентгенография.

У пациентов с ХАЛ на КТ обычно выявляют комплекс бронхоэктазов, окруженный зоной воспаления, иногда содержащих аспергилломы. КТ признак аспергилломы: одиночная полость с содержимым, смещающимся при перемене положения тела (симптом «погремушки»), с характерной прослойкой воздуха (симптом «серпа»).

3 Магнитно-резонансная томография. Проводится в качестве уточняющего метода для снижения лучевой нагрузки при многократном контроле воспалительного процесса. До 7 лет – в условиях седации, после – на свободном дыхании.

4. Компьютерная томография ОНП. Проводится по показаниям.

В значительной мере патогномичными для ХРС при МВ КТ-признаками являются: деминерализация и медиализация крючковидного отростка в сочетании с заполнением верхнечелюстной пазухи плотным содержимым; гипоплазия (вплоть до агенезии) лобных и клиновидных пазух; медиализация («медиальное выбухание») латеральной стенки полости носа; более быстрый рост задних клеток решетчатого лабиринта по сравнению с передними. Должны оцениваться: наличие полипов носа (степень ПН I-III, согласно классификации Johansen LV, 1993), послеоперационные изменения.

### **Оценка функции внешнего дыхания при МВ.**

У детей с МВ легочная функция является сохранной при рождении и в раннем возрасте. В дальнейшем развивается хроническое воспаление бронхолегочной системы, что приводит к сужению бронхиального просвета и ограничению скорости воздушного потока на выдохе, т.е. к обструктивным нарушениям ФВД. Изменения в бронхолегочной системе при МВ развиваются поэтапно. Полагают, что обструкция мелких дыхательных путей является первичным и ранним проявлением заболевания при МВ. Предсказать динамику изменения показателей ФВД у конкретного пациента практически невозможно, поэтому необходимо регулярно проводить исследование ФВД у больных МВ даже при отсутствии респираторных симптомов.

Спирометрия - самый простой и воспроизводимый метод измерения ограничения скорости воздушного потока, который можно рассматривать как первый, начальный этап исследования ФВД. В зависимости от усилий пациента при выполнении дыхательных маневров различают:

1) спокойную спирометрию – измерение при спокойном дыхании, основными показателями являются ЖЕЛ и ее составляющие (Евд и РОвд);

2) форсированную спирометрию – измерение, при котором пациент прикладывает максимальные усилия на вдохе/выдохе, основные показатели – ФЖЕЛ, ОФВ1, ПСВ, отношение ОФВ1 /ФЖЕЛ.

Форсированная спирометрия, в отличие от измерения ЖЕЛ, позволяет не только оценить объем легких, но и скорость воздушного потока. Поэтому в клинической практике именно форсированная спирометрия является наиболее распространенным методом исследования ФВД, которую чаще всего называют просто «спирометрия»

Интерпретация результатов спирометрии строится на анализе основных спирометрических параметров (ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ). ОФВ1 – наиболее воспроизводимый, часто используемый и самый информативный показатель спирометрии. Этот показатель относительно независим от усилия, приложенного во время маневра выдоха, и отражает свойства легких и дыхательных путей. По данным популяционных исследований ОФВ1 представляет собой достаточно постоянную долю ФЖЕЛ, независимо от размера легких.

Для определения тяжести обструктивных нарушений не рекомендуется использовать отношение ОФВ1 /ФЖЕЛ, поскольку при прогрессировании заболевания ОФВ1 и ФЖЕЛ снижаются, а их соотношение может быть близким к нормальному. Тем не менее, отношение ОФВ1 /ФЖЕЛ помогает оценить тяжесть вентиляционных нарушений у людей с исходно большим объемом легких. В этих случаях ОФВ1 /ФЖЕЛ может быть очень низким (0,50 и менее), а ОФВ1 будет соответствовать обструкции легкой степени.

ОФВ1 используют для мониторинга функционального статуса больных МВ и оценки эффективности проводимой терапии. Вариабельности спирометрических показателей при МВ выше, чем у здоровых лиц. Это обусловлено кашлем и отхождением мокроты во время форсированных маневров. С целью минимизации вариабельности результатов и точности измерений спирометрию следует проводить после физиотерапии и ингаляционной лекарственной терапии. Небольшие изменения спирометрических показателей могут переоцениваться, приводя к ложноположительным результатам. У больных МВ изменение ОФВ1 более чем на 5,8 % является достоверным. Скорость падения ОФВ1 является более чувствительным показателем, чем сам ОФВ1 для прогноза течения МВ.

### **Измерение легочного объема.**

Под термином «измерение легочных объемов», как правило, подразумевают измерение статических легочных объемов – ВГО, ОЕЛ, ООЛ и ЖЕЛ. Определяющим этапом при оценке легочных объемов является измерение ВГО, так называемого конечного экспираторного объема при

спокойном дыхании. Самым распространенным методом измерения ВГО является бодиплетизмография. При выраженной обструкции измеренный этим методом объем легких может быть завышенным, поскольку у таких пациентов колебания ротового давления при перекрытии дыхательных путей отстают от колебаний альвеолярного давления.

Для больных МВ характерно повышение воздушности лёгочной ткани - статическая гиперинфляция легких. О наличии гиперинфляции легких свидетельствует повышение ВГО. При МВ увеличение ВГО намного меньше, чем у больных с эмфиземой и такой же тяжестью обструкции. Возможно, это обусловлено воспалительным процессом, хронической инфекцией и фиброзом, что ограничивает расширение объема легких.

Сужение бронхиального просвета у больных МВ приводит к замедлению опорожнения и задержке воздуха в легких – воздушным ловушкам. О наличии воздушных ловушек свидетельствует увеличение ООЛ и отношения ООЛ/ОЕЛ. Измерение гиперинфляции легких и воздушных ловушек позволяет оценить степень тяжести вентиляционных нарушений у больных МВ, но не является определяющим для выбора лечебной тактики.

### **Оценка равномерности вентиляции легких.**

При МВ сочетание обструкции дыхательных путей и деструкции легочной ткани приводит к неравномерности распределения вентиляции. Измененные области легких увеличивают физиологическое мертвое пространство, что приводит к увеличению вентиляции мертвого пространства. В результате нарушается насыщение легочной венозной крови кислородом и, следовательно, развивается гипоксемия. Для оценки равномерности распределения вентиляции у больных МВ широкое распространение получил метод вымывания азота при множественном дыхании.

Метод основан на простом принципе сохранения масс. Пациент присоединяется к системе в конце спокойного выдоха и дышит 100% кислородом. Выдыхаемый газ собирается, пока концентрация азота в конце выдоха не снизится до 1/40 (2,5 %) от начальной концентрации. Чтобы оценить неравномерность вентиляции легких вычисляют индекс легочного клиренса по формуле:  $LCI = V/\Phi OE$ , где  $V$  – суммарный выдыхаемый объем (т.е. общая сумма объемов выдоха при спокойном непрерывном дыхании) во время проведения теста вымывания газа методом множественного дыхания.

Исследования у детей с МВ (в возрасте 3-18 лет) показали, что показатели равномерности вентиляции достоверно отличаются от таковых у здоровых детей, даже у больных с нормальными спирометрическими показателями.

### **Исследование диффузионной способности легких.**

Измерение диффузионной способности легких (DL) является клинически информативным методом определения способности легких переносить кислород из альвеолярного газа в кровь. В клинической практике наибольшее распространение для измерения DL получил метод одиночного вдоха газовой смеси, содержащей монооксид углерода, с задержкой дыхания.

На ранних стадиях МВ DL может быть повышена вследствие увеличения колебания плеврального давления, что приводит к притоку в грудную клетку большего объема крови. Кроме того, небольшие участки с бронхиальной окклюзией приводят к перераспределению кровотока к лучше вентилируемым альвеолам, растягивая легочное капиллярное ложе. С нарастанием обструкции и воздушных ловушек DL может снижаться. Сохраненные значения DL у большинства больных подтверждают, что основным патофизиологическим нарушением при МВ является ограничение воздушного потока дыхательных путей с минимальным повреждением альвеолярно-капиллярной структуры и увеличением вентиляционно-перфузионного отношения.

Снижение DL помогает идентифицировать больных МВ с тяжелой степенью легочной патологии. Измерение DL также показано больным МВ с одышкой, несоразмерной тяжести обструкции.

### **Нагрузочные тесты.**

Объективное измерение переносимости физической нагрузки (толерантности) с помощью лабораторных или внелабораторных методов дает дополнительную к оценке ФВД важную информацию о состоянии здоровья больного МВ.

Лабораторное тестирование с помощью велоэргометра или тредмила позволяет оценить пиковое потребление кислорода – параметр, который позволяет оценить прогноз у больных МВ независимо от ОФВ1.

Снижение толерантности к физической нагрузке значительно увеличивает риск летальности. Причиной низкой физической толерантности является сочетание вентиляционных нарушений, сниженного питания и дисфункции периферических скелетных мышц. При этом низкий нутритивный статус и дисфункция периферической мускулатуры в большей степени, чем нарушение легочной функции, влияют на ограничение физических возможностей больных МВ.

Толерантность к физической нагрузке также можно оценить с помощью внелабораторных нагрузочных тестов по пройденному расстоянию, например, за 6 минут. Шестиминутный тест является простым и удобным методом оценки физического статуса большинства бронхолегочных и кардиологических больных, в том числе и больных МВ. Результаты этого позволяют прогнозировать выраженность одышки и степень десатурации при

повседневной активности больных МВ, что позволяет более адекватно подбирать режимы терапии и реабилитации для таких больных. Десатурация во время исследования, как и небольшое расстояние, пройденное в тесте, являются независимыми прогностическими факторами.

### **Заключение.**

В настоящее время продолжительность жизни пациентов с МВ увеличивается в связи с разработкой новых методов терапии и их совершенствованием. С увеличением продолжительности жизни частота осложнений и сопутствующих заболеваний также увеличивается по мере взросления больного. При прогнозировании 5-летней выживаемости при муковисцидозе учитываются показатели функции внешнего дыхания (ФВД), сохранность панкреатической функции, нутритивный статус, микробный пейзаж, наличие сахарного диабета, частота обострений в течение года. Взросление больного МВ сопровождается снижением респираторной функции, сменой микрофлоры дыхательных путей на более агрессивную, нарастанием частоты осложнений со стороны органов дыхания и пищеварения. Недостаточность питания и задержка роста, как правило, наблюдаются у детей и взрослых с МВ и являются индикаторами плохого прогноза. Развитие современной медицинской науки в целом за последнее десятилетие раскрыло новые возможности персонализированного подхода в терапии больных муковисцидозом:

- ДНК-диагностика (вид мутации позволяет прогнозировать клиническое течение такого заболевания, как панкреатическая недостаточность; ДНК-диагностика частых мутаций и секвенирование гена определяют выбор этиопатогенетического препарата). • Компьютерная томография дает возможность точно диагностировать объем и вид поражения легких, что определяет выбор терапии.
- Микробиологическая диагностика и мониторинг вида и типа микробного возбудителя, его резистентности к антимикробной терапии позволяют индивидуализировать назначение антибактериального препарата.
- Фармакогенетическое обследование определяет характер метаболизма лекарств, прежде всего антибактериальных препаратов. Так, для людей с быстрым метаболизмом (выведением) лекарственных средств характерно снижение их эффективности, а для лиц с медленным выведением – возникновение побочных действий, что определяет индивидуальный подбор дозы препаратов.

Таким образом, на основе единых подходов к диагностике заболевания, терапии можно значительно повысить эффективность и увеличить продолжительность и качество жизни больных.

### Список литературы:

1. Проект Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», 2-й выпуск, Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов, Москва, 2019
2. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)», Союз педиатров России, 2020
3. Учебное пособие для врачей «Муковисцидоз (клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация), А.В. Орлов, О.И. Симонова, Е.А. Рославцева, Д.И. Шадрин, Санкт-Петербург, 2014
4. Лекция «Муковисцидоз у детей», Н.А. Ильенкова, В.В. Чикунов, 2009
5. «Муковисцидоз: болезнь, лечение, надежды», Санкт-Петербург, 2016
6. Диссертация «Новые подходы к оценке качества жизни детей с муковисцидозом», М.С. Самсонова, Москва, 2016
7. Монография Муковисцидоз. Под редакцией Н.И. Капранова и Н.Ю. Каширской, Москва, Медпрактика-М, 2014