New Day in Medicine
Новый День в Медицине
NDM

TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal









AVICENNA-MED.UZ

ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

9 (95) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛОТОВА
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
Г.У. НУРОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н ГУСЕЙНОВА (Азарбайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского является генеральным научно-практическим консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных изданий, рецензируемых Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан (Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

9 (95)

2026

Сентябрь

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com
E: ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

Received: 20.08.2026, Accepted: 10.09.2026, Published: 15.09.2026

УДК 616.216-002-036.12-053.2:616.24-002-2:615.2

ХРОНИЧЕСКИЙ РИНОСИНУСИТ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ CFTR-МОДУЛЯТОРОВ (ЭЛЕКСАКАФТОРА/ТЕЗАКАФТОРА/ИВАКАФТОРА), ДОРНАЗЫ АЛЬФА И АЦЕТИЛЦИСТЕИНА

Хушвакова Нилюфар Журакулова , https://orcid.org/0009-0000-6717-2067
Хамракулова Наргиза Орзуевна , https://orcid.org/0009-0000-5783-3570
Махмудова Саодат Курбонбековна, https://orcid.org/0000-0003-4073-1898

Самаркандский государственный медицинский университет Узбекистан, г.Самарканд, ул. Амира Темура 18, Тел: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ ***Резюме***

Хронический риносинусит является одним из наиболее частых проявлений муковисцидоза у детей и существенно снижает качество жизни пациентов, а также может способствовать персистенции инфекции нижних дыхательных путей. В последние годы внедрение CFTR-модуляторов, прежде всего комбинации элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора, значительно изменило подходы к лечению муковисцидоза, обеспечивая воздействие на первичный молекулярный дефект заболевания. Одновременно сохраняют свою клиническую значимость препараты, направленные на улучшение реологических свойств секрета дыхательных путей, включая дорназу альфа и ацетилцистеин. В настоящем обзоре проанализированы современные представления о патогенезе хронического риносинусита при муковисцидозе у детей, рассмотрены механизмы действия CFTR-модуляторов, дорназы альфа и ацетилцистеина, а также представлены результаты клинических исследований, посвященных их эффективности и безопасности. Особое внимание уделено влиянию данных препаратов на мукоцилиарный клиренс, воспалительный процесс, микробную колонизацию, выраженность клинических симптомов, качество жизни пациентов и необходимость хирургического лечения. Обсуждаются преимущества комбинированной терапии, существующие ограничения доказательной базы и перспективные направления дальнейших исследований.

Ключевые слова: муковисцидоз, хронический риносинусит, дети, CFTR-модуляторы, элексакафтор, тезакафтор, ивакафтор, дорназа альфа, ацетилцистеин, мукоцилиарный клиренс, муколитическая терапия.

MUKOVISSIDOZ BILAN OG'RIGAN BOLALARDA SURUNKALI RINOSINUSIT: CFTR-MODULYATORLARI (ELEKSAKAFTOR/TEZAKAFTOR/IVAKAFTOR), DORNAZA ALFA VA ATSETILSISTEINNI QO'LLASHNING ZAMONAVIY YONDASHUVLARI

Xushvakova Nilyufar Jurakulovna, Xamrakulova Nargiza Orzuevna,
Maxmudova Saodat Kurbonbekovna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti O‘zbekiston, Samarqand, st. Amir Temur 18, Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ ***Rezyume***

Surunkali rinosinusit bolalarda mukovissidozning eng ko‘p uchraydigan asoratlaridan biri bo‘lib, bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada pasaytiradi hamda quyi nafas yo‘llarida infeksiyaning saqlanib qolishiga sabab bo‘lishi mumkin. So‘nggi yillarda, ayniqsa eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor kombinatsiyasidan iborat CFTR-modulyatorlarining klinik amaliyotga joriy etilishi mukovissidozni davolash yondashuvlarini tubdan o‘zgartirdi va kasallikning asosiy molekulyar nuqsoniga ta'sir ko‘rsatish imkonini berdi. Shu bilan birga, nafas yo‘llari sekretining reologik xususiyatlarini yaxshilovchi preparatlar, jumladan dornaza alfa va atsetilsistein ham o‘z ahamiyatini saqlab qolmoqda. Ushbu maqolada bolalarda mukovissidoz bilan bog‘liq surunkali rinosinusitning patogenezi, CFTR-modulyatorlari, dornaza alfa va atsetilsisteinning ta'sir mexanizmlari hamda ularning samaradorligi va

xavfsizligini baholagan zamonaviy klinik tadqiqotlar natijalari tahlil qilingan. Preparatlarning mukotsiliar klirens, yallig‘lanish jarayoni, mikrob kolonizatsiyasi, klinik simptomlar, bemorlarning hayot sifati va jarrohlik aralashuviga bo‘lgan ehtiyojga ta'siri alohida ko‘rib chiqilgan. Shuningdek, kombinatsiyalangan davolashning afzalliklari, mavjud dalillar bazasining cheklovlari va kelgusidagi ilmiy izlanishlarning istiqbollari muhokama qilingan.

Kalit so'zlar: mukovissidoz, surunkali rinosinusit, bolalar, CFTR-modulyatorlari, eleksakaftor, tezakaftor, ivakaftor, dornaza alfa, atsetilsistein, mukotsiliar klirens, mukolitik terapiya.

CHRONIC RHINOSINUSITIS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS: CURRENT APPROACHES TO THE USE OF CFTR MODULATORS (ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR), DORNASE ALFA, AND ACETYLCYSTEINE

Khushvakova Nilyufar Jurakulovna, Khamrakulova Nargiza Orzuevna, Makhmudova Saodat Kurbonbekovna

Samarkand State Medical University Uzbekistan, Samarkand, st. Amir Temur 18,
Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ ***Resume***

Chronic rhinosinusitis is one of the most common manifestations of cystic fibrosis in children, significantly impairing quality of life and contributing to the persistence of lower airway infections. In recent years, the introduction of CFTR modulators, particularly the triple combination of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, has fundamentally changed the management of cystic fibrosis by targeting the underlying molecular defect. At the same time, agents that improve the rheological properties of airway secretions, including dornase alfa and acetylcysteine, continue to play an important role in comprehensive treatment. This review summarizes current evidence on the pathogenesis of chronic rhinosinusitis in children with cystic fibrosis and discusses the mechanisms of action of CFTR modulators, dornase alfa, and acetylcysteine. The available clinical data regarding their efficacy and safety are analyzed, with particular attention to their effects on mucociliary clearance, airway inflammation, microbial colonization, clinical symptoms, quality of life, and the need for surgical intervention. The potential benefits of combination therapy, current limitations of the evidence, and future research directions are also discussed.

Keywords: cystic fibrosis, chronic rhinosinusitis, children, CFTR modulators, elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor, dornase alfa, acetylcysteine, mucociliary clearance, mucolytic therapy.

Актуальность

Муковисцидоз (кистозный фиброз) является одним из наиболее распространенных наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных мутациями гена CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), кодирующего белок, регулирующий транспорт ионов хлора и бикарбоната через эпителиальные клетки. Нарушение функции данного белка приводит к дегидратации эпителиального секрета, повышению его вязкости, нарушению мукоцилиарного клиренса и развитию хронического воспалительного процесса в различных органах и системах, преимущественно в дыхательных путях, поджелудочной железе, кишечнике и околоносовых пазухах. Несмотря на то что муковисцидоз относится к орфанным заболеваниям, благодаря совершенствованию методов диагностики и лечения продолжительность жизни пациентов существенно увеличилась, что обусловило возрастание внимания к внепульмональным проявлениям заболевания, оказывающим значительное влияние на его течение и качество жизни больных [19,26].

Среди поражений верхних дыхательных путей особое место занимает хронический риносинусит (ХРС), который является одним из наиболее частых клинических проявлений муковисцидоза в детском возрасте. По данным различных исследований, признаки воспалительных изменений околоносовых пазух выявляются у большинства детей с муковисцидозом, тогда как частота рентгенологических и компьютерно-томографических изменений достигает 90–100%. Вместе с тем выраженность клинических симптомов нередко не

соответствует степени морфологических изменений, вследствие чего заболевание может длительное время протекать бессимптомно или малосимптомно, затрудняя своевременную диагностику и начало лечения [12].

Хронический риносинусит при муковисцидозе рассматривается как часть единого патологического процесса дыхательных путей, где нарушение мукоцилиарного клиренса, бактериальная колонизация и воспаление способствуют прогрессированию бронхолегочного поражения. Традиционная терапия позволяет контролировать симптомы, но не воздействует на основную причину заболевания. Внедрение CFTR-модуляторов (элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор) стало важным достижением, поскольку они улучшают функцию белка CFTR, гидратацию секрета и мукоцилиарный клиренс. Муколитические препараты, такие как дорназа альфа и ацетилцистеин, сохраняют значение в комплексной терапии. Дальнейшие исследования направлены на оптимизацию их применения и развитие персонализированных подходов к лечению детей с муковисцидозом.

Цель исследования: настоящего исследования заключается в обобщении современных сведений о применении CFTR-модуляторов (элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора), дорназы альфа и ацетилцистеина у детей с муковисцидозом, страдающих хроническим риносинуситом, а также в оценке их эффективности и безопасности.

Хронический риносинусит (ХРС) является одним из наиболее распространенных внепульмональных проявлений муковисцидоза и диагностируется у большинства пациентов уже в детском возрасте. Несмотря на значительные успехи в лечении основного заболевания, поражение околоносовых пазух продолжает оставаться важной клинической проблемой, оказывающей существенное влияние на качество жизни пациентов, течение бронхолегочного процесса и общую эффективность терапии. Согласно данным современной литературы, распространенность клинически значимого хронического риносинусита среди детей с муковисцидозом варьирует в широких пределах — от 30 до 70%, тогда как признаки поражения околоносовых пазух при компьютерной томографии выявляются более чем у 90–100% пациентов. Подобные различия обусловлены неоднородностью диагностических критериев, возрастными особенностями обследуемых групп и высокой частотой субклинического течения заболевания.

Развитие хронического риносинусита начинается уже в раннем детском возрасте и тесно связано с прогрессирующим нарушением функции белка CFTR. По мере роста ребенка происходит постепенное ухудшение мукоцилиарного клиренса, увеличение вязкости назального секрета и формирование хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух. У детей раннего возраста заболевание нередко проявляется длительной назальной обструкцией, хронической ринореей и рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, тогда как в более старшем возрасте возрастает частота формирования полипов полости носа, хронической гипертрофии слизистой оболочки и стойких воспалительных изменений околоносовых пазух. При этом тяжесть поражения верхних дыхательных путей далеко не всегда коррелирует с возрастом пациента, поскольку определяется типом мутации гена CFTR, выраженностью нарушения мукоцилиарного транспорта и особенностями микробной колонизации.

Одной из характерных особенностей хронического риносинусита при муковисцидозе является высокая распространенность бессимптомного или малосимптомного течения. Несмотря на выраженные морфологические изменения слизистой оболочки и околоносовых пазух, значительная часть детей предъявляет минимальные жалобы либо вовсе не отмечает симптомов заболевания. Такое несоответствие объясняется постепенным развитием патологического процесса, адаптацией пациентов к хронической назальной обструкции и снижением субъективного восприятия симптомов. В связи с этим отсутствие выраженных клинических проявлений не исключает наличия тяжелого воспалительного процесса, что требует активного инструментального обследования детей с муковисцидозом независимо от наличия жалоб.

Особое место в диагностике хронического риносинусита занимает компьютерная томография околоносовых пазух, которая в настоящее время считается наиболее информативным методом визуализации структурных изменений. У большинства пациентов определяются утолщение слизистой оболочки, частичная или полная опацизация пазух, нарушение их пневматизации,

гипоплазия лобных и клиновидных пазух, расширение естественных соустий и признаки ремоделирования костных структур. Однако многочисленные исследования свидетельствуют о слабой корреляции между выраженностью изменений, выявляемых при компьютерной томографии, и клиническими симптомами заболевания. Даже при практически полной опацизации околоносовых пазух многие дети могут не предъявлять существенных жалоб, тогда как у отдельных пациентов с умеренными рентгенологическими изменениями наблюдается выраженная клиническая симптоматика. Данное обстоятельство подчеркивает необходимость комплексной оценки состояния пациента с использованием клинических, эндоскопических, лучевых и микробиологических методов исследования, а также стандартизированных шкал оценки качества жизни.

Патогенез хронического риносинусита при муковисцидозе связан с мутациями гена CFTR, приводящими к нарушению транспорта хлоридов и бикарбонатов, дегидратации секрета и повышению его вязкости. Это вызывает нарушение мукоцилиарного клиренса, застой слизи, обструкцию околоносовых пазух и создает условия для хронической инфекции и воспаления. Длительная активация нейтрофильного воспаления сопровождается накоплением внеклеточной ДНК, усилением вязкости секрета и формированием замкнутого круга патологических изменений [7].

Микробиология хронического риносинусита при муковисцидозе определяется нарушением мукоцилиарного клиренса, повышенной вязкостью секрета и хронической колонизацией слизистой оболочки патогенными микроорганизмами. Наиболее значимыми возбудителями являются *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae* и *Burkholderia cepacia*. Формирование бактериальных биопленок способствует длительной персистенции инфекции, повышению антибиотикорезистентности и поддержанию хронического воспаления. Концепция «единых дыхательных путей» подчеркивает тесную связь между поражением околоносовых пазух и бронхолегочной системой, поэтому контроль ХРС является важным компонентом комплексной терапии муковисцидоза [4].

Диагностика хронического риносинусита у детей с муковисцидозом основывается на комплексной оценке клинических данных, эндоскопических, лучевых и микробиологических методов исследования. Учитывая частое бессимптомное течение заболевания и несоответствие между выраженностью симптомов и морфологическими изменениями, важное значение имеет регулярный мониторинг состояния верхних дыхательных путей. Современные диагностические подходы соответствуют рекомендациям EPOS и CFF Guidelines и включают эндоскопию полости носа, компьютерную томографию (КТ), микробиологическое исследование и оценку симптомов с помощью стандартизированных шкал.

Эндоскопия позволяет оценить состояние слизистой оболочки, наличие воспаления, вязкого секрета, полипов и изменений остиомеатального комплекса, а также выполнить забор материала для микробиологического анализа. Компьютерная томография является основным методом визуализации околоносовых пазух и позволяет выявить утолщение слизистой оболочки, снижение пневматизации и структурные изменения пазух. Однако данные КТ должны интерпретироваться совместно с клиническими и эндоскопическими признаками, поскольку степень изменений не всегда соответствует выраженности симптомов. МРТ применяется преимущественно для диагностики осложнений и дифференциальной диагностики патологий мягких тканей [17,30].

Для оценки выраженности клинических проявлений заболевания и динамического наблюдения широко применяются стандартизированные опросники качества жизни и шкалы оценки симптомов. Наиболее распространенной является шкала Sinonasal Outcome Test (SNOT), включающая различные модификации, в частности SNOT-20 и SNOT-22, позволяющие количественно оценить выраженность назальных симптомов, нарушение сна, снижение обоняния и влияние заболевания на повседневную активность пациента. В педиатрической практике данные опросники нередко дополняются специализированными шкалами оценки качества жизни детей с муковисцидозом. Использование стандартизированных инструментов способствует объективной оценке эффективности проводимой терапии, сравнению результатов различных клинических исследований и оптимизации индивидуальной тактики ведения пациентов [22,24].

Современные подходы к терапии хронического риносинусита

Лечение хронического риносинусита (ХРС) у детей с муковисцидозом представляет собой сложную междисциплинарную задачу, требующую участия педиатров, оториноларингологов, пульмонологов, специалистов по муковисцидозу и клинических микробиологов. Основными целями терапии являются уменьшение выраженности воспалительного процесса, восстановление проходимости естественных соустий околоносовых пазух, улучшение мукоцилиарного клиренса, снижение бактериальной нагрузки, предупреждение прогрессирования заболевания и повышение качества жизни пациентов. Современные рекомендации European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) и Cystic Fibrosis Foundation (CFF) предусматривают комплексный подход к лечению, включающий консервативную медикаментозную терапию и хирургические методы при наличии соответствующих показаний [20].

Одним из базовых компонентов консервативного лечения является ирригационная терапия полости носа и околоносовых пазух. Регулярное промывание изотоническими или гипертоническими солевыми растворами способствует механическому удалению вязкого секрета, аллергенов, микроорганизмов и продуктов воспаления, уменьшает отек слизистой оболочки и улучшает функционирование мукоцилиарного аппарата. Особенно важное значение ирригационная терапия приобретает у пациентов с муковисцидозом, у которых вследствие дегидратации секрета происходит выраженное нарушение его эвакуации. Длительное применение солевых растворов характеризуется высокой безопасностью, хорошей переносимостью и рассматривается в качестве обязательного элемента ежедневного ухода за полостью носа как в период стабильного течения заболевания, так и при обострениях хронического риносинусита.

Важное место в комплексном лечении занимает антибактериальная терапия, направленная на эрадикацию или подавление роста патогенных микроорганизмов. Выбор антибактериального препарата определяется результатами микробиологического исследования, спектром предполагаемых возбудителей, их чувствительностью к антибиотикам, тяжестью клинического течения и предшествующей антибактериальной терапией. У пациентов с муковисцидозом наиболее часто требуется терапия, направленная против *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и других грамотрицательных микроорганизмов. При обострениях хронического риносинусита могут применяться системные антибактериальные препараты, тогда как в отдельных случаях используются местные формы антибиотиков в виде назальных ирригаций или ингаляций после хирургических вмешательств. Вместе с тем широкое и нередко длительное применение антибактериальных препаратов ограничивается риском формирования антибиотикорезистентности, изменением состава микробиоты и развитием нежелательных лекарственных реакций, что требует рационального подхода к их назначению [3].

Топические глюкокортикостероиды занимают важное место в лечении хронического риносинусита благодаря противовоспалительному действию, уменьшению отека слизистой оболочки и улучшению носового дыхания, особенно при назальном полипозе. Современные интраназальные препараты характеризуются высокой безопасностью при длительном применении. Однако у пациентов с муковисцидозом их эффективность может быть ограничена из-за преобладания нейтрофильного воспаления и выраженного нарушения мукоцилиарного клиренса [10].

При неэффективности консервативной терапии, выраженной обструкции пазух или рецидивирующем полипозе применяется функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух (FESS), направленная на восстановление дренажа и улучшение доставки лекарственных препаратов. Однако хирургическое лечение не устраняет основную причину заболевания, поэтому требует продолжения медикаментозной терапии и наблюдения. В последние годы внедрение CFTR-модуляторов (элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор) и совершенствование муколитической терапии (дорназа альфа, ацетилцистеин) значительно изменили подходы к лечению, обеспечивая воздействие на патогенетические механизмы заболевания, улучшение мукоцилиарного клиренса и снижение выраженности воспалительного процесса.

CFTR-модуляторы

За последние годы появление CFTR-модуляторов стало одним из наиболее значимых достижений в лечении муковисцидоза, поскольку данные препараты воздействуют непосредственно на молекулярный механизм заболевания, устраняя первичный генетический дефект, а не только его клинические проявления. В отличие от традиционной симптоматической терапии, направленной преимущественно на снижение вязкости секрета, борьбу с инфекцией и воспалением, CFTR-модуляторы способны восстанавливать функцию белка CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), что приводит к улучшению транспорта ионов хлора и бикарбонатов через эпителиальные клетки дыхательных путей, околоносовых пазух и других органов.

Белок CFTR представляет собой трансмембранный канал, регулирующий транспорт хлоридов и воды через апикальную мембрану эпителиальных клеток. При муковисцидозе мутации в гене CFTR нарушают синтез, созревание, внутриклеточный транспорт или функционирование данного белка. В результате уменьшается секреция ионов хлора, повышается реабсорбция натрия, развивается дегидратация поверхности эпителия, формируется густая и вязкая слизь, нарушается мукоцилиарный клиренс, создаются благоприятные условия для хронической бактериальной колонизации и персистирующего воспаления слизистой оболочки дыхательных путей и околоносовых пазух [19,27,28].

В настоящее время CFTR-модуляторы подразделяются на несколько основных групп в зависимости от механизма их действия. Первую группу составляют потенциаторы, наиболее известным представителем которых является ивакафтор. Его основная функция заключается в увеличении вероятности открытия уже сформированного CFTR-канала, благодаря чему усиливается транспорт хлоридов через клеточную мембрану. Наиболее выраженный эффект ивакафтор демонстрирует у пациентов с мутациями, при которых белок достигает клеточной поверхности, однако характеризуется сниженной функциональной активностью [9].

Вторую группу составляют корректоры, к которым относятся тезакафтор и элексакафтор. Эти препараты способствуют правильному сворачиванию белка CFTR, предотвращают его преждевременную деградацию в эндоплазматическом ретикулуме и обеспечивают транспорт большего количества функционально полноценного белка к клеточной мембране. Следует отметить, что тезакафтор и элексакафтор воздействуют на различные этапы созревания белка и обладают взаимодополняющими механизмами действия, что значительно повышает эффективность комбинированной терапии [16].

Наиболее существенным достижением современной терапии стало внедрение тройной комбинации элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор (ETI). Элексакафтор и тезакафтор увеличивают количество зрелых молекул CFTR, экспрессируемых на поверхности эпителиальных клеток, тогда как ивакафтор повышает функциональную активность уже встроенных каналов. Благодаря синергизму этих механизмов удается восстановить значительно большую долю нормальной функции CFTR по сравнению с использованием одного препарата или двойной комбинации. Именно поэтому тройная терапия демонстрирует наиболее выраженный клинический эффект у большинства пациентов с мутацией F508del, которая является наиболее распространенной причиной муковисцидоза [9].

Восстановление активности CFTR сопровождается увеличением гидратации поверхностного слоя слизи, снижением ее вязкости и улучшением реологических свойств. Вследствие этого активизируется мукоцилиарный клиренс, ускоряется удаление микроорганизмов, клеточного детрита и воспалительного экссудата из просвета дыхательных путей и околоносовых пазух. Снижение бактериальной нагрузки приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов, уменьшению инфильтрации слизистой оболочки нейтрофилами и постепенному регрессу хронического воспалительного процесса.

Кроме того, улучшение мукоцилиарного транспорта способствует уменьшению отека слизистой оболочки, восстановлению вентиляции околоносовых пазух и снижению риска формирования назальных полипов. По мере уменьшения воспаления улучшается носовое дыхание, восстанавливается обонятельная функция, уменьшается объем патологического отделяемого и снижается частота обострений хронического риносинусита.

Накопленные к настоящему времени результаты клинических исследований убедительно свидетельствуют о высокой эффективности CFTR-модуляторов в лечении пациентов с

муковисцидозом, включая больных с хроническим риносинуситом. Если первоначально большинство исследований было посвящено влиянию данных препаратов на функцию легких и общую выживаемость пациентов, то в последние годы все большее внимание уделяется их воздействию на состояние верхних дыхательных путей. Это связано с тем, что хронический риносинусит развивается более чем у 90 % пациентов с муковисцидозом и существенно ухудшает качество жизни, являясь постоянным резервуаром хронической инфекции [9,15,19].

Обсуждение

Результаты многочисленных исследований показали, что применение CFTR-модуляторов сопровождается значительным уменьшением выраженности назальных симптомов. Уже через несколько недель после начала терапии большинство пациентов отмечают улучшение носового дыхания, уменьшение заложенности носа, снижение объема слизисто-гнойных выделений и восстановление обоняния. Одновременно уменьшается выраженность лицевой боли и давления в области околоносовых пазух, что приводит к существенному повышению показателей качества жизни по специализированным опросникам.

Не менее важными являются результаты лучевых методов исследования. Согласно опубликованным данным, применение CFTR-модуляторов приводит к уменьшению степени затемнения околоносовых пазух по данным компьютерной томографии, снижению толщины слизистой оболочки и увеличению объема аэрированных участков. Несмотря на то что полная нормализация КТ-картины наблюдается не у всех пациентов, большинство исследований демонстрируют выраженную положительную динамику уже через 6–12 месяцев терапии [31].

Следует отметить, что улучшение состояния верхних дыхательных путей сопровождается снижением потребности в хирургическом лечении. У пациентов, получающих современную тройную терапию, значительно уменьшается частота выполнения функциональной эндоскопической хирургии околоносовых пазух, а также снижается вероятность повторных операций после ранее выполненных вмешательств. Данный эффект объясняется уменьшением хронического воспаления, восстановлением мукоцилиарного клиренса и снижением скорости рецидивирования полипозного процесса.

Одновременно многочисленные исследования подтверждают выраженное положительное влияние CFTR-модуляторов на функцию нижних дыхательных путей. На фоне терапии наблюдается достоверное увеличение показателя объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), уменьшение числа легочных обострений, снижение частоты госпитализаций и улучшение нутритивного статуса пациентов.

Ограничения терапии

Несмотря на высокую клиническую эффективность, применение CFTR-модуляторов сопровождается рядом ограничений, которые необходимо учитывать при выборе стратегии лечения пациентов с муковисцидозом и хроническим риносинуситом. Прежде всего, существенным препятствием остается высокая стоимость препаратов. Даже в странах с развитой системой здравоохранения лечение требует значительных финансовых затрат, вследствие чего доступность терапии во многом определяется государственными программами лекарственного обеспечения и возможностями системы медицинского страхования.

Другим важным ограничением является неодинаковая доступность препаратов в различных регионах мира. Во многих странах применение современных CFTR-модуляторов ограничено отсутствием регистрации отдельных лекарственных средств, недостаточным финансированием или отсутствием национальных программ обеспечения пациентов. Это приводит к тому, что значительная часть больных продолжает получать преимущественно симптоматическую терапию, несмотря на наличие патогенетических методов лечения.

Определенные ограничения связаны и с возрастом пациентов. Хотя показания к назначению CFTR-модуляторов постепенно расширяются, большинство препаратов первоначально были зарегистрированы только для подростков и взрослых. В последние годы возрастные ограничения постепенно снижаются благодаря результатам исследований безопасности у детей раннего возраста, однако возможность назначения конкретного препарата по-прежнему определяется действующими регистрационными показаниями.

Особое значение имеет генотип-зависимая эффективность терапии. Поскольку различные мутации гена CFTR приводят к неодинаковым нарушениям структуры и функции белка, эффективность отдельных модуляторов существенно различается. Назначение препарата возможно только после проведения молекулярно-генетического исследования и подтверждения наличия мутаций, чувствительных к соответствующей терапии. Следовательно, генотипирование является обязательным этапом персонализированного выбора лечения.

Несмотря на благоприятный профиль безопасности, применение CFTR-модуляторов может сопровождаться развитием нежелательных явлений. Наиболее часто отмечаются головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, желудочно-кишечные расстройства, повышение активности печеночных трансаминаз и кожные высыпания. Кроме того, возможны лекарственные взаимодействия, обусловленные участием ферментов системы цитохрома P450 в метаболизме данных препаратов, что требует тщательного анализа сопутствующей терапии. В связи с этим пациентам рекомендуется регулярный клинический и лабораторный мониторинг, включая контроль функции печени, оценку переносимости лечения и динамическое наблюдение за эффективностью терапии.

Дорназа альфа (рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза I, rhDNase) является одним из наиболее изученных муколитических препаратов, применяемых в комплексной терапии пациентов с муковисцидозом. Первоначально препарат был разработан для лечения поражения нижних дыхательных путей, однако в последние годы активно изучается его потенциальная роль в терапии хронического риносинусита, ассоциированного с муковисцидозом.

Основной механизм действия дорназы альфа связан с ферментативным расщеплением внеклеточной ДНК, которая является одним из ключевых компонентов густого воспалительного секрета. При хроническом воспалении дыхательных путей происходит интенсивная миграция нейтрофилов, сопровождающаяся их разрушением и формированием внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs). В результате в составе секрета значительно увеличивается концентрация свободной ДНК, которая повышает вязкость и эластичность слизи, нарушает ее удаление и способствует сохранению хронического воспалительного процесса.

Дорназа альфа гидролизует длинные цепи внеклеточной ДНК до более коротких фрагментов, что приводит к снижению вязкости и улучшению текучести секрета. Благодаря этому уменьшается плотность слизисто-гнойного содержимого в полости носа и околоносовых пазухах, облегчается его эвакуация и восстанавливается эффективность мукоцилиарного транспорта [5,14].

Кроме непосредственного муколитического эффекта, применение дорназы альфа способствует улучшению дренажной функции околоносовых пазух. Разжижение секрета облегчает его удаление через естественные соустья пазух, уменьшает застой слизи и создает менее благоприятные условия для бактериальной колонизации и формирования хронического воспалительного очага. В результате снижается выраженность отека слизистой оболочки, улучшается вентиляция пазух и уменьшается тяжесть симптомов хронического риносинусита [8].

Несмотря на доказанную эффективность дорназы альфа при поражении нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом, ее применение при хроническом риносинусите остается предметом активного изучения. Основная проблема заключается в необходимости доставки препарата непосредственно в область околоносовых пазух, поскольку стандартная ингаляция через небулайзер преимущественно обеспечивает поступление лекарственного средства в бронхиальное дерево.

Одним из наиболее перспективных направлений является использование дорназы альфа после выполнения функциональной эндоскопической хирургии околоносовых пазух (FESS). После хирургического расширения естественных соустий пазух создаются условия для более эффективного проникновения препарата в патологически измененные участки слизистой оболочки. В ряде исследований применение дорназы альфа в послеоперационном периоде сопровождалось более быстрым очищением пазух от вязкого секрета, уменьшением образования корок и улучшением эндоскопической картины [15].

Другим способом доставки является использование небулайзеров. Интраназальная ингаляция через специальные системы позволяет увеличить контакт препарата со слизистой оболочкой носа и верхних дыхательных путей. Однако эффективность такого подхода зависит от типа устройства, размера аэрозольных частиц, анатомических особенностей носовой полости и степени обструкции околоносовых пазух. При выраженном полипозном процессе или полной блокаде естественных соустий проникновение препарата может быть ограничено [13].

Более эффективным методом доставки считается применение специальных синус-катетеров и систем направленного введения препарата непосредственно в полость околоносовых пазух. Такой подход позволяет обеспечить высокую локальную концентрацию дорназы альфа в зоне воспаления и минимизировать системное воздействие. Исследования с использованием таких методов демонстрируют улучшение дренирования пазух и уменьшение количества густого секрета, особенно у пациентов после хирургического лечения [23,25].

Клинические исследования применения дорназы альфа при хроническом риносинусите показывают преимущественно положительную динамику основных симптомов заболевания. На фоне терапии отмечается уменьшение заложенности носа, снижение количества слизисто-гнойного отделяемого, улучшение носового дыхания и уменьшение ощущения давления в области околоносовых пазух.

При эндоскопическом исследовании после применения дорназы альфа выявляется уменьшение количества вязкого секрета, снижение выраженности воспалительного отека и улучшение состояния слизистой оболочки. Особенно выраженные изменения наблюдаются у пациентов после FESS, когда препарат получает непосредственный доступ к расширенным полостям пазух.

Данные компьютерной томографии свидетельствуют о возможности уменьшения степени з атемнения околоносовых пазух, снижения толщины слизистой оболочки и увеличения объема аэрированных участков. Однако выраженность этих изменений варьирует в зависимости от тяжести исходного поражения и длительности терапии.

Важным результатом применения дорназы альфа является улучшение качества жизни пациентов. Уменьшение выраженности хронических симптомов способствует повышению физической активности, снижению дискомфорта и уменьшению влияния заболевания на повседневную деятельность.

Кроме того, имеются данные о снижении частоты повторных хирургических вмешательств у пациентов, получающих регулярную местную муколитическую терапию после FESS. Предполагается, что данный эффект связан с уменьшением вязкости секрета, улучшением вентиляции пазух и снижением риска повторного формирования воспалительного содержимого. Несмотря на положительные результаты, доказательная база применения дорназы альфа именно при хроническом риносинусите остается менее убедительной по сравнению с ее использованием при легочных проявлениях муковисцидоза. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования с едиными критериями оценки эффективности [18,29].

Ацетилцистеин

Ацетилцистеин является одним из наиболее широко используемых муколитических препаратов, механизм действия которого основан преимущественно на разрушении дисульфидных связей между молекулами муцина. Именно эти связи обеспечивают высокую вязкость и стабильность структуры слизистого секрета. Разрыв дисульфидных мостиков приводит к снижению полимеризации мукополисахаридов, уменьшению вязкости слизи и облегчению ее удаления из дыхательных путей [1,11].

В отличие от дорназы альфа, воздействующей преимущественно на внеклеточную ДНК, ацетилцистеин оказывает прямое влияние на структуру муцинового компонента секрета. Благодаря этому препарат улучшает текучесть слизи, способствует восстановлению мукоцилиарного транспорта и облегчает дренирование околоносовых пазух.

Кроме муколитического эффекта, ацетилцистеин обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Он является предшественником глутатиона, одного из основных внутриклеточных антиоксидантов, участвующих в нейтрализации активных форм кислорода. При хроническом воспалении слизистой оболочки дыхательных путей повышенное образование свободных радикалов способствует повреждению эпителия и поддержанию воспалительного процесса.

Увеличение уровня глутатиона способствует снижению оксидативного стресса и ограничению повреждения тканей [6].

Дополнительным направлением действия ацетилцистеина является влияние на бактериальные биопленки. Известно, что при хроническом риносинусите микроорганизмы способны формировать устойчивые биопленочные структуры, которые защищают бактерии от иммунного ответа организма и действия антибактериальных препаратов. Ацетилцистеин способен нарушать структуру внеклеточного матрикса биопленок, повышая доступность микроорганизмов для иммунных механизмов и лекарственных средств [2].

Применение ацетилцистеина при хроническом риносинусите изучается в различных формах: местной интраназальной терапии, ингаляционного введения и системного приема. Наиболее распространенным является использование препарата в виде растворов для ингаляций или назальных препаратов, что позволяет обеспечить непосредственное воздействие на слизистую оболочку дыхательных путей.

Местное применение ацетилцистеина может способствовать уменьшению вязкости патологического секрета, улучшению очищения носовой полости и снижению выраженности симптомов заложенности носа. Особенно перспективным считается использование препарата в составе комплексной терапии после эндоскопических хирургических вмешательств, когда необходимо поддерживать адекватный дренаж околоносовых пазух.

Ингаляционное применение позволяет доставлять препарат непосредственно к слизистой оболочке дыхательных путей и использовать его преимущественно при сочетанном поражении верхних и нижних дыхательных путей. У пациентов с муковисцидозом данный подход представляет особый интерес благодаря сочетанию хронического риносинусита и бронхолегочных изменений.

Системное применение ацетилцистеина широко используется как муколитическая терапия при различных заболеваниях дыхательной системы, однако при хроническом риносинусите его эффективность изучена менее подробно. Имеющиеся данные свидетельствуют о возможности уменьшения вязкости секрета и облегчения симптомов, однако результаты исследований отличаются неоднородностью [21,32].

В настоящее время доказательная база применения ацетилцистеина при хроническом риносинусите остается ограниченной. Большинство исследований имеют небольшое количество участников, различаются по дозировкам, длительности лечения и методам оценки результатов. Поэтому препарат рассматривается преимущественно как дополнительное средство в составе комплексной терапии, а не как самостоятельный патогенетический метод лечения.

Основным ограничением применения ацетилцистеина является недостаточное количество крупных рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих его эффективность именно при хроническом риносинусите у пациентов с муковисцидозом. Несмотря на наличие выраженных муколитических и антиоксидантных свойств, клинические исследования часто демонстрируют неодинаковые результаты.

Другой проблемой является значительная вариабельность терапевтических схем. В различных исследованиях применяются разные формы препарата, дозировки, способы доставки и продолжительность лечения, что затрудняет прямое сравнение полученных данных и разработку единых рекомендаций.

Кроме того, переносимость ацетилцистеина может ограничивать его применение у некоторых пациентов. Наиболее часто встречаются местное раздражение слизистой оболочки, неприятный вкус или запах препарата, кашель при ингаляционном введении и редко аллергические реакции. При сочетании с другими лекарственными средствами необходимо учитывать возможные взаимодействия и особенности индивидуальной переносимости.

Заключение

Хронический риносинусит у детей с муковисцидозом является многофакторным заболеванием, связанным с нарушением функции CFTR, снижением мукоцилиарного клиренса, хроническим воспалением и микробной колонизацией дыхательных путей. Современным достижением терапии стали CFTR-модуляторы, в частности комбинация

элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора, воздействующие на основной патогенетический механизм заболевания и способствующие улучшению состояния верхних дыхательных путей.

Дорназа альфа сохраняет важную роль благодаря снижению вязкости секрета и улучшению его дренажа, тогда как ацетилцистеин является перспективным вспомогательным муколитическим препаратом, эффективность которого требует дальнейшего изучения. Наиболее перспективным направлением является персонализированный комплексный подход с учетом генотипа CFTR, возраста пациента, клинических особенностей заболевания и сочетанного применения патогенетической и муколитической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

1. Белан ЮБ и др. Ацетилцистеин-возможности клинического применения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011;56(5):109-114.
2. Белевский АС, Белоцерковская ЮГ. N-ацетилцистеин как многофункциональный препарат. Практическая пульмонология. 2024;(2):66-76.
3. Бурханов УМ, Хушвакова НЖ. Современные аспекты патогенеза детского риносинусита: обзор литературы. Международный журнал научной педиатрии. 2024;3(2):495-502. doi:10.56121/2181-2926-2024-3-2-495-502.
4. Воронина ОЛ и др. Особенности микробиома респираторного тракта больных муковисцидозом. Биохимия. 2020;85(1):3-14.
5. Воронкова АЮ, Кондратьева ЕИ, Шерман ВД, Поляков ДП, Петров АС, Кудлай ДА. Дорназа альфа в терапии больных муковисцидозом. Педиатрия. Журнал имени ГН Сперанского. 2019;98(6):111-117. doi:10.24110/0031-403X-2019-98-6-111-117.
6. Гаврусев АА. N-ацетилцистеин: возможности и перспективы применения при инфекциях мочевыводящих путей. Медицинский журнал. 2025;(2):14-18.
7. Иванченко ОА, Лопатин АС. Хронический риносинусит: эпидемиология, классификация, этиология, патогенез. Современный взгляд на проблему. Вестник оториноларингологии. 2012;(2):91-96.
8. Карпищенко СА, Алексеенко СИ, Колесникова ОМ. Мукоактивная терапия. Перспективы применения в оториноларингологии. Consilium Medicum. 2017;19(3):44-49.
9. Кондратьева ЕИ и др. Обзор новых клинических рекомендаций по муковисцидозу (кистозному фиброзу). Пульмонология. 2026;36(2):163-174.
10. Кочетков ПА, Свистушкин ВМ, Щенникова ЕС. Применение интраназальных глюкокортикостероидов в комплексном лечении пациентов с хроническими заболеваниями носа и околоносовых пазух. Медицинский совет. 2020;(6):62-66.
11. Красильникова ВЛ, Мармыш ВГ. Ацетилцистеин: биологическая активность и потенциальные терапевтические возможности применения в клинике. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021;19(6):577-586.
12. Лазарева АМ, Смирнова ОВ. Иммунологические особенности различных фенотипов хронического риносинусита. Медицинская иммунология. 2025;27(2):275-286.
13. Симонова ОИ. Возможности применения дорназы альфа в педиатрической практике. Вопросы современной педиатрии. 2011;10(4):145-152.
14. Симонова ОИ, Соловьева ЮВ, Васильева ЕМ. Муколитик с противовоспалительными свойствами для детей с муковисцидозом: дорназа альфа. Педиатрическая фармакология. 2012;9(6):85-90. doi:10.15690/pf.v9i6.523.
15. Синьков ЭВ. Заболевания верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. Consilium Medicum. 2021;23(9):441-444.
16. Сучкова ПА и др. Муковисцидоз: новые тенденции в методах терапии. Архивъ внутренней медицины. 2025;15(4):275-283.
17. Чибисова МА и др. Диагностика хронического одонтогенного полипозного риносинусита с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии. Институт стоматологии. 2013;(1):48-49.
18. Davidson TM, Murphy C, Mitchell M, Smith C, Light M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. Laryngoscope. 1995;105(4 Pt 1):354-358. doi:10.1288/00005537-199504000-00002.

19. Eldredge JA, Oliver MR, Ooi CYC. Cystic fibrosis liver disease in the new era of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators. Paediatr Respir Rev. 2024;50:54-61. doi:10.1016/j.prrv.2023.12.005.
20. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinology. 2005;43(Suppl 18):1-87.
21. Gianturco SL, et al. Acetylcysteine: summary report. 2021.
22. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009;34(5):447-454. doi:10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x.
23. Krajewska J, Zub K, Słowikowski A, et al. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022;279:1-24. doi:10.1007/s00405-021-06875-6.
24. Liu M, Liu J, Weitzel EK, Chen PG. The predictive utility of the 22-item sino-nasal outcome test (SNOT-22): a scoping review. Int Forum Allergy Rhinol. 2022;12(1):83-102. doi:10.1002/alr.22888.
25. Mainz JG, Schiller I, Ritschel C, Mentzel HJ, Riethmüller J, Koitschev A, et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. J Cyst Fibros. 2014;13(4):461-470. doi:10.1016/j.jcf.2014.02.005.
26. Meng X, Clews J, Kargas V, Wang X, Ford RC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and its stability. Cell Mol Life Sci. 2017;74(1):23-38. doi:10.1007/s00018-016-2386-8.
27. Parisi GF, Mòllica F, Giallongo A, Papale M, Manti S, Leonardi S, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR): beyond cystic fibrosis. Egypt J Med Hum Genet. 2022;23(1):94. doi:10.1186/s43042-022-00308-7.
28. Ramsey ML, Li SS, Lara LF, Gokun Y, Akshintala VA, Conwell DL, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators and the exocrine pancreas: a scoping review.

Поступила 20.08.2026