

«Соленый поцелуй» — легенда, миф или реальность?

Меня зовут Ина, и я хочу рассказать, как чужая история стала не только мне близкой, но и частью моей жизни.

Мне кажется, что я всю свою жизнь с детства точно знала, кем хочу стать в будущем. Я знала, что хочу помогать детям, которые болеют, «хочу лечить детей». И всю свою сознательную жизнь шла к этой цели: хорошо училась в школе, поступила в медицинский вуз, где поглощала всю информацию, как жаждущий воду в пустыне путник. Потом поехала в Россию и поступила в ординатуру Научного центра здоровья детей (НЦЗД). И это оказалась самая счастливая случайность в моей жизни, потому что именно здесь были расставлены все точки над «i» с моей дальнейшей специализацией — детская пульмонология. Вы можете подумать, что это было легко?! Нет, путь был непростым. Благодаря большой программе обучения в ординатуре, я искала себя как специалиста в разных отделениях: в отделении гастроэнтерологии думала, что буду гастроэнтерологом, в кардиологии — кардиологом, в ревматологии — ревматологом, но когда я начала свое обучение в отделении пульмонологии и аллергологии, поняла, что это — мое!

Здесь я впервые столкнулась с понятием «муковисцидоз». Я о нем практически ничего не знала и даже не слышала. Думала, это так далеко от меня. Это просто легенда. Но оказалось, что это не миф, а реальность. Оказалось, что муковисцидоз (МВ) — одно из самых частых орфанных заболеваний не только на территории Российской Федерации, но и во всем мире. Ужаснулась, когда узнала, что это заболевание катастрофически сокращает продолжительность и качество жизни наших маленьких пациентов, особенно, если проводится запоздалая и неправильная терапия. Но я очень обрадовалась, узнав, что МВ, хоть и был идентифицирован как отдельная нозология относительно недавно, сегодня отмечается невероятный прогресс в лечении и в улучшении качества жизни этих пациентов.

Болезнь коварна и несправедлива, поражает организм маленьких детей. Листаю книгу и с удивлением узнаю, что Фредерик Франсуа Шопен (1810–1849) — великий композитор, гений мировой музыки — болел МВ. В те годы, к сожалению, не знали, что это за болезнь и как с ней бороться, и она безжалостно прервала его жизнь на пике славы, успеха и признания. Кто знает, сколько потрясающей музыки подарил бы великий гений еще нам?!

А, вот еще удивительное открытие: узнаю, что известный, любимец миллионов Толлер Крэнстон — выдающийся канадский фигурист, бронзовый призер Олимпийских игр 1976 г., бронзовый призер чемпионата мира 1974 г., серебряный призер Чемпионата Северной Америки 1971 г., шестикратный чемпион Канады (1971–1976 гг.) в мужском одиночном катании — также болел МВ. В возрасте 7 лет ему был поставлен диагноз. И что сделал больной мальчик? Он встал на коньки и вышел на лед!

Но я не могу понять, как это возможно? Оказывается, сила воли и желание жить подарили миру замечательного человека, который доставил нам столько радости.

Но хотелось узнать больше. Что все-таки скрывается за этим названием? И я решила, «чем лучше ты знаешь своего врага, тем быстрее ты можешь его победить»: буду читать, искать во всевозможных источниках информацию, собирать ее хоть по крупичкам. Пригодились знания иностранных языков — английского, французского и немецкого.

Оказывается, ученые предполагают, что эта болезнь появилась очень давно, примерно в 3000 г. до н.э. как результат миграции народов, генных мутаций и включения в рацион новых продуктов питания. Нашлись средневековые европейские предания (Almanac of Children's Songs and Games from Switzerland) о том, что ребенок, при поцелуе которого чувствуется соленый привкус, обречен на скорую смерть. В XVIII в. в немецкой и швейцарской литературе появляются предупреждения: «Грустно то состояние ребенка, когда при его поцелуе чувствуется соленый вкус, ибо это проклятие, которое подтверждает, что ребенок скоро должен умереть» (Wehe dem Kind, das beim Kuß auf die Stirn salzig schmeckt, es ist verhext und muss bald sterben). Именно поэтому в те годы это болезненное состояние называлось «Болезнь соленого поцелуя», или просто «Соленый поцелуй». Эти интерпретации явно указывают нам на раннее понимание и признание связи этого заболевания с повышенной потерей солей организмом.

Только примерно в начале XIX в. ученые дали название заболеванию — муковисцидоз (происходит от латинских слов *mucus* — слизь и *viscidus* — вязкий, что вполне соответствует сути этого заболевания). Хотя, я иногда думаю, что это слово образовано от слова «мука», т.е. страдание, что тоже недалеко от сути.

Никто не мог тогда сказать, что это за заболевание, чем оно вызвано, что поражает, как с ним справиться... Но, к счастью, всегда были люди, врачи и ученые, которые не могли оставлять вопросы без ответов, которые посвящали жизнь поискам истины. Ученые искали ответы везде, искали связи между разными признаками заболевания. Оказывается, еще в XIX в. К. Рокитянский (Carl von Rokitansky) описал случай гибели плода с мекониальным перитонитом — осложнением мекониального илеуса, который при муковисцидозе встречается в 90% случаев. Мекониальная непроходимость была впервые описана в 1905 г. Карлом Ландштейнером.

Ученые внимательно изучали неизвестную «территорию», и в 1936 г. Гвидо Фанкони опубликовал статью, где описал связь между целиакией (как кишечный синдром), бронхэкстазами (как респираторный синдром) и поражением поджелудочной железы. Прорывом в данной области была опубликованная в 1938 г. статья Д. Андерсен (Dorothy Hansine Andersen) в *American Journal of Diseases of Children* «Кистозный фиброз поджелудочной

железы и ее связь с целиакией: клинико-патологические исследования». Впервые автор описала характерные для МВ морфологические изменения поджелудочной железы и соотнесла их с заболеванием легких и кишечника, а также высказала предположение, что МВ является рецессивным заболеванием. Именно Д. Андерсен положила начало решению одной из самых важных проблем при МВ: предложила использовать для лечения заменители поджелудочного фермента.

Постепенно встал вопрос, как правильно и быстро диагностировать этих пациентов. Одним из первых, кто работал в этом направлении, был П. ди Сант Агнесе (Paul di Sant Agnese), который в 1952 г. с помощью потовых проб отметил нарушения в балансе электролитов. В течение следующего десятилетия потовые пробы были доработаны и играли большую роль в подтверждении генетического расстройства. С помощью данного открытия в начале 60-х гг. Л. Гибсон (L.E. Gibson) и его коллега Р. Кук (R.E. Cooke) разработали метод пилокарпинового ионофореза для исследования пота, который до настоящего времени остается «золотым стандартом» в диагностике МВ.

Но, к сожалению, эти дети все еще были обречены на короткую и безрадостную жизнь. Как, наверное, тяжело их родителям было видеть, как угасает жизнь любимого ребенка, и чувствовать при этом полное бессилие. Из этих побуждений в 1955 г. группа неравнодушных родителей больных детей, полных решимости сделать все возможное для спасения жизни своих питомцев, принимает решение сформировать международную организацию «Фонд муковисцидоза». Они обозначили перед собой великую миссию — вылечить людей от муковисцидоза, обеспечить им полноценную продуктивную жизнь. Для этого были финансированы научные исследования и разработки новых лекарственных средств, организовано обеспечение высококачественной специализированной помощью.

Благодаря усилиям родительской ассоциации совместно с врачами в 1962 г. средний возраст выживаемости при МВ достигал уже 10 лет. В 1965 г. благодаря маленькому мальчику, больным МВ, родилось новое название этой болезни — не «муковисцидоз» (cystic fibrosis), а «шестьдесят пять роз» (sixty five roses), которое используют все англоговорящие дети с муковисцидозом.

В последующие годы, можно сказать, произошел «большой взрыв» в области исследования и разработки методов лечения МВ. Что касается вопросов диагностики, то только в 1985 г. Х. Эберг (Hans Eiberg) впервые обнаружил существующее сцепление между геном муковисцидоза и другим маркером (Paroxonase) и доказал, что для гена муковисцидоза существует только один локус в хромосоме. В 1989 г. две группы ученых из Канады и США под руководством Ф. Коллинс и Ч. Цуй (Fr. Collins, Ch. Tsui) идентифицировали муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости — ген *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Первая обнаруженная и, как оказалось, самая частая мутация для МВ, это $\Delta F508$, которая локализуется на седьмой хромосоме. В последующие годы были выявлены более 2500 различных мутаций, которые вызывают муковисцидоз. Муковисцидоз представляет собой классический пример того, как генетическое заболевание человека было выявлено с помощью передовых генетических исследований. Весь ученый мир был уверен, раз обнаружилась причина, то легко будет разработать и лечение этой тяжелой болезни. Но, к сожалению, на этом пути появились препятствия, которые в те годы невозможно было преодолеть.

В 1993 г. к терапии пациентов с МВ был подключен первый генно-инженерный препарат дорназа альфа (Пульмозим); апробируются новые антибиотики, что приводит к увеличению продолжительности жизни до 30 лет в 1989 г., до 35 — в 2000-х гг., более 40 — в 2010 г. Историческим для МВ стал 2006 год — стала доступной патогенетическая терапия! Были начаты клинические испытания VX-770 — одного из первых пероральных препаратов для лечения МВ. Работая на клеточном уровне, препарат исправляет причину МВ — заставляет мутантный ген «работать в нормальном режиме». В лабораторных условиях было доказано, что данный препарат улучшает функцию мутирующего трансмембранного регулятора проводимости (*CFTR*). Впервые в 2013 г. на 36-й конференции Европейского общества муковисцидоза (ECFS) в Лиссабоне было объявлено, что препарат VX-770 под коммерческим названием Kalydeko, который прошел все клинические испытания, признан первым патогенетическим (для лечения основной причины, а не последствий или симптомов болезни) препаратом для лечения пациентов с МВ. Доказана его эффективность в лечении пациентов, у которых муковисцидоз вызван мутацией *cG551D* гена *CFTR*. В 2013 г. стартовало два международных клинических исследования у людей с двумя наиболее распространенными мутациями при МВ, где использовали комбинированное лечение препаратами Kalydeco и лумакатор (ранее названный VX-809). И это было настоящее долгожданное чудо!

Мне стало интересно, что же в это время было с больными на территории России? Оказалось, что отечественные ученые и специалисты также внесли весомый вклад в изучение муковисцидоза. Считается, что в России первым, кто официально поставил диагноз «муковисцидоз» в 1963 г., был профессор Сергей Владимирович Рачинский — основатель клиники детской пульмонологии, где я сейчас работаю и учусь. Это ли не удивительное совпадение и счастье для меня?!

В 1967 г. под руководством профессоров С.В. Рачинского и В.К. Таточенко ныне известный профессор Н.И. Капранов (основатель современной российской школы муковисцидоза) начал работу по изучению частоты МВ и клинко-функциональных особенностей его проявлений и течения в СССР. Были получены уникальные данные по основным проблемам этой тяжелой болезни: в частности, были показаны различия в тяжести легочных поражений у разных больных. Благодаря этой работе Академия медицинских наук СССР наградила автора в 1970 г. именной премией М.С. Маслова. В 1974 г. в журнале «Вопросы охраны материнства и детства» М.А. Фадеева и А.С. Еремеева публикуют статью «Морфологические изменения при МВ у детей». В



Профессор С.В. Рачинский во время обхода



Профессор В.К. Таточенко

этом же году совместными усилиями С.В. Рачинского, В.К. Таточенко и Н.И. Капранова была издана первая в СССР монография «Муковисцидоз у детей». Особое внимание в монографии уделялось разработке диагностических критериев, решению ряда сложных организационных вопросов по оказанию медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом, а также выработке лечебной тактики реабилитации. В этой книге была предложена классификация МВ, по таблицам которой я и сейчас оцениваю каждого пациента.

Профессора С.В. Рачинский, В.К. Таточенко, Н.И. Капранов, докт. мед. наук И.В. Дворяковский, М.К. Осколкова, понимая, что поражением бронхолегочной системы МВ не заканчивается, занимаются определением состояния сердечно-сосудистой системы, функции поджелудочной железы, печени и других внутренних органов. Ученые (С.В. Рачинский, Н.И. Капранов, О.И. Симонова, О.К. Киселевич) также разрабатывают комплекс терапевтических и реабилитационных мероприятий. Сердечно-сосудистая система и функции внутренних органов у пациентов с МВ стали предметом исследования отделения ультразвуковой диагностики (И.В. Дворяковский, Г.М. Дворяковская, А.П. Иванов), И.К. Волков, Р.А. Добровольская, А.Ю. Симонова включают в процесс диагностики бронхоскопические исследования и активно применяют санацию бронхиального дерева как метод лечения. Потовый тест, разработанный Гибсоном и Куком в 1959 г, в этот период времени был впервые внедрен в клинику в качестве диагностического для исследования электролитов пота (Na, Cl). Наряду с этим были выработаны клинко-рентгенологические критерии, позволяющие заподозрить муковисцидоз.

В 1977 г. под редакцией академика М.Я. Студеникина и профессора В. Чупича увидела свет советско-югославская монография, в которой были отражены особенности поражения бронхолегочной системы и ряда других жизненно важных органов и систем у детей, больных МВ. В 1982 г. в журнале «Актуальные проблемы пульмонологии» Т.Е. Гембицкая публикует статью «Актуальные проблемы генетически-детерминированных заболеваний легких». Это был очень важный момент, так как речь впервые шла о взрослых пациентах.

Первые методические рекомендации издаются Н.И. Капрановом и С.В. Рачинским в 1985 г. Именно в этой работе были подведены итоги многолетних научных исследований и клинических наблюдений на достаточно внушительном контингенте детей с МВ.

В 1989 г. защищает свою диссертацию доктора медицинских наук И.Л. Бабий по теме «Этапное лечение и неко-

торые вопросы патогенетической терапии муковисцидоза у детей». Благодаря данной работе впервые в СССР и за рубежом организовано этапное лечение детей с различными формами муковисцидоза путем применения в комплексной терапии препаратов мембранотропного и антиоксидантного действия с целью коррекции структурно-метаболических нарушений биологических мембран. В те годы большое внимание уделялось методам так называемой электротерапии.

В 1993 г. научно-клинический отдел муковисцидоза и отделение медицинской генетики РДКБ начали активное сотрудничество с учеными Англии, Франции, Германии, Италии, результатом чего стала активация работы врачей и всех специалистов, ученых России по созданию региональных центров муковисцидоза.

В 1995 г. Н.Ю. Каширская защитила диссертацию кандидата медицинских наук на тему «Клиническое и прогностическое значение показателей углеводного и жирового обмена у детей и подростков, больных муковисцидозом», где были исследованы особенности системы пищеварения и обменных процессов больных. В этот же период О.И. Симонова проводит исследования в области клинко-функциональной эффективности кинезитерапии при муковисцидозе, и на основании многолетних наблюдений и собственной практики доказывает, что лечебная физкультура является важной составляющей (наряду с базисной медикаментозной терапией) правильного лечения муковисцидоза. Сегодня мы в нашей клинике активно применяем разработанные методы и программы кинезитерапии. Я каждый раз с восхищением наблюдаю, как специальные упражнения помогают ребенку дренировать легкие и улучшать самочувствие. Это требует от малыша и терпения, и старания, и умения! И каждый раз я удивляюсь, сколько жизненной силы скрывается в наших маленьких больных детках! Умный и взрослый взгляд маленького человека, который хочет жить и будет бороться!

В конце 90-х гг. муковисцидоз в России перестает быть педиатрической проблемой, как считалось раньше. Ученые под руководством академика А.Г. Чучалина начинают проводить исследования по проблеме МВ у взрослых пациентов. Постепенно муковисцидоз становится проблемой не только педиатров, но и терапевтов, пульмонологов, гастроэнтерологов, генетиков, оториноларингологов и даже организаторов здравоохранения во многих городах России. С середины 90-х гг. интенсивно изучаются генетические особенности МВ в нашей стране. Почти 25 лет назад Институт медицинской генетики АМН СССР был преобразован в Медико-генетический научный центр, создание которого потребовало расширение исследований в области клинической генетики, для чего было решено создать модель такого подразделения. В это же время создается Научно-клиническое отделение муковисцидоза, которое возглавил проф. Н.И. Капранов. В 1990 г. в качестве клинической базы было выбрано отделение медицинской генетики РДКБ. Первыми научными сотрудниками и врачами НКО муковисцидоза стали Н.И. Капранов, О.И. Симонова, Н.Ю. Каширская, Л.А. Шабалова. Главные направления, по которым работал центр, были внедрение новейших технологий в области диагностики, современные методы лечения больных муковисцидозом, активное распространение своего опыта по всей территории России, что в свою очередь привело к появлению меж- и региональных центров муковисцидоза. Заслугой работы НКО также является организация школ муковисцидоза, ежегодных конференций и симпозиумов, а с 1995 г. — Национальных конгрессов по муковисцидозу.

Начиная с 1996 г. проведен ряд исследований для оценки эффективности и безопасности применения микросферического панкреатического фермента Креон у детей, что позволило включить препарат в стандарты лечения муковисцидоза в РФ. С 1999 г. начаты изучение поражения гепатобилиарной системы у детей, больных муковисцидозом, и коррекция этих нарушений с помощью урсодезоксихолевой кислоты. Эти работы позволили также включить препарат в стандарты терапии больных МВ в России. С начала 2000-х гг. и в течение ряда лет ведется большая работа по изучению эффективности и безопасности противовоспалительных средств при лечении больных муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией. В 2004 г. проведена серьезная работа по изучению клинической эффективности и безопасности дорназы альфа. Был подтвержден муколитический и противовоспалительный эффект препарата, подтверждена его эффективность и безопасность у детей младшего возраста.

Начиная с 2007 г. появляется ряд работ по изучению генетических особенностей МВ в РФ. Изучается роль генов, модифицирующих клинические проявления и течение МВ у детей. Установлено отличие характера и частоты мажорных мутаций в гене *МВТР*, что позволило создать диагностическую модель для эффективной ДНК диагностики МВ в РФ. При этих исследованиях выявлен ряд новых мутаций в данном гене (*МВТР*) и описан ряд мутаций, ранее не встречающихся в нашей стране. Определена роль модифицирующих генов, и с учетом клинического разнообразия МВ выявлена необходимость разработки новых терапевтических подходов. С 2007 г. внедрена в национальный проект «Здоровье» Федеральная программа обязательного неонатального скрининга на 5 наследственных заболеваний, включая МВ. Это стало огромным рывком вперед в плане диагностики МВ.

В 2011 г. была проведена сравнительная оценка ряда потовых анализаторов (Макродакт, Нанодакт). Выявлено явное диагностическое преимущество последнего, что позволило обосновать целесообразность оснащения всех центров, занимающихся лечением МВ в РФ, данным анализатором для более быстрой и эффективной диагностики.

В 2013 г. впервые в РФ изучается роль анаэробной инфекции в хронической бронхолегочной патологии при МВ. Доказан положительный эффект ингаляционных форм антибактериальных препаратов (Брамитоб, Тоби, Колистин) у больных с хронической синегнойной инфекцией.

В настоящее время в НЦЗД наблюдаются около 300 детей с МВ в возрасте от 1 мес жизни до 18 лет, проживающих в Москве, МО и других регионах России. Помощь в диагностике и лечении оказывается детям из Белоруссии, Казахстана, Армении, Украины, Узбекистана, Азербайджана и других стран СНГ. В нашем отделении создана уникальная схема преемственности наблюдения за этими пациентами: стационар — дневной стационар — КДЦ — санаторий. В диагностике и лечении при-

меняются методы согласно европейским стандартам: ДНК-диагностика (прямое и автоматическое секвенирование, секвенирование нового поколения, технологии с использованием микрочипов), ингаляционные тобрамицины и полимиксины, дорназа альфа, антибиотикотерапия проводится представителями последнего поколения. Активно проводится кинезитерапия. Создана Школа для родителей. Я сама беседую с мамами наших пациентов на тему специальной диеты и ферментотерапии; рассказываю, как правильно самостоятельно рассчитать дома необходимую дозу ферментов. Всегда очень волнуюсь. Общение с родителями — это чрезвычайно ответственное дело. Надо знать все ответы на все вопросы. Я сама дважды мама и хорошо понимаю, как это важно.

Недавно с радостью узнала, что сотрудник нашего отделения — наша дорогая и уважаемая Нина Ивановна Агеева — была первым президентом ассоциации родителей детей с МВ в России. Она рассказывала, как сложно и трудно было в те годы (1985–1997 гг.) пробивать, добиваться чего-то хорошего для детей с МВ. К сожалению, ее единственный внук в возрасте 17 лет проиграл битву с суровой несправедливой болезнью.

Сегодня я захожу в отделение и вижу совсем другую картину: веселые детишки, мамы с улыбкой, надеждой и уверенностью в глазах. Современные дети с МВ совершенно не похожи на своих сверстников прошлых лет. Они талантливы, все учатся в школе, красиво рисуют, сочиняют стихи, поют, становятся настоящими спортсменами, создают семьи. Они счастливы потому, что они — просто дети!

Это заслуга командной работы нашего отделения, заслуга всех ученых, родителей, врачей, которые решили, что дети с МВ имеют право на хорошую жизнь, достойны стать счастливыми взрослыми, любить и быть любимыми, пройти через жизнь с высоко поднятой головой и когда-нибудь сказать: **«Мы победили!!!»**

Я хочу быть рядом с ними! И пусть поцелуй будет «солевым», а ребенок — счастливым!!!



Сотрудники коллектива отделения пульмонологии и аллергологии. Заведующая отделением О.И. Симонова (в центре) и ее молодая гвардия

ЛИТЕРАТУРА

1. Rochholz EL. The almanac of Children's Songs and Games from Switzerland. *Leipzig, J.J. Weber.* 1857.
2. Quinton PM. Human Genetics. What is good about cystic fibrosis? *Curr Biol.* 1994;4:742–743.
3. Busch R. The history of cystic fibrosis. *Acta Univ Carol Med.* 1990;36:13–15.
4. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child.* 1938;56:344–399.

5. Farber S. The relation of pancreatic achylato meconium ileus. *J Pediat.* 1946;169:289–337.
6. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome. V. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of the etiology. *Am J Dis Child.* 1946;72:62–80.
7. Sant'Agnes di PA. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas / PA. di Sant'Agnes, R. Darling, G. Perera, E. Shea. *Pediatrics.* 1953;12:549–551.
8. Gibson LE, Coke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23:545–549.
9. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature.* 1983;301:421–422.
10. Anderson PM, Gregory RJ, Thompson S, Souza DW, Paul S, Mulligan RC, Smith AE, Welsh MJ. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its ion selectivity. *Science.* 1991;253:202–205.
11. Riordan JR. Assembly of functional CFTR chloride channels. *Ann Rev Physiol.* 2005;67:701–718.
12. Alton EW, Boyd AC, Cheng SH, Cunningham S, Davies JC, Gill DR. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIB clinical trial of repeated application of gene therapy in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2013.
13. Proesmans M, Vermeulen F, De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur J Pediatr.* 2008;167(8):839–849.
14. Kerem E. Mutation specific therapy in CF. *Pediatr Respir Rev.* 2006;7(1):166–169.
15. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Duniz JM, Durie PR, Sagel SD, Hornick DB. et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med.* 2010 Nov 18;363.
16. Kerem E, Hirawat S, Armoni S. et al Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutation: a prospective phase II trial. *Lancet.* 2008;372:719–727.
17. Schwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of 105 cystic fibrosis patients. *Am J Dis Child.* 1958;96:6–15.
18. The History of Cystic Fibrosis by Dr James Littlewood OBE, Edited and produced by Daniel Peckham. URL: <http://www.cfmedicine.com/history/index.htm>
19. Сапелкина ЛВ. Сахарный диабет и муковисцидоз. *Педиатрия.* 1965;2:89–91.
20. Капранов НИ. Респираторные и смешанные формы муковисцидоза у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1970.
21. Фадеева МА, Еремеева АС. и др. Морфологические изменения при муковисцидозе у детей. *Вопросы охраны материнства и детства.* 1974;19(7): 44–48.
22. Гембицкая ТЕ. Актуальные проблемы генетически детерминированных заболеваний легких. Актуальные проблемы пульмонологии: Сб. науч. тр. Ленинград. 1982. С. 72–81.
23. Бабий ИЛ. Этапное лечение и некоторые вопросы патогенетической терапии муковисцидоза у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 1989.
24. Муковисцидоз у детей: Монография / СВ. Рачинский, ВК. Таточенко, НИ. Капранов. Москва: Медицина. 1974. 167 с.
25. Рачинский СВ, Капранов НИ. Муковисцидоз у детей. Методические рекомендации. М. 1985. 24 с.
26. Каширская НЮ. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2001. 45 с.
27. Симонова ОИ. Эффективность кинезитерапии при муковисцидозе у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2001. 48 с.
28. Гембицкая ТЕ, Куприна ЕА, Желенина ЛА. Организация помощи больным муковисцидозом и результаты длительного диспансерного наблюдения. *Пульмонология.* 1993;2:52–55.
29. Воронкова АЮ. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа (Пульмозим) в лечении детей, больных муковисцидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2004.
30. Муковисцидоз: Монография / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская. Москва: Медпрактика. 2014. С. 11–28.