

© Коллектив авторов, 2020
УДК 616-06
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15052>
ISSN – 2073-8137

ОПЫТ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО БРОНХОЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Р. М. Будзинский^{1,2}, Е. И. Кондратьева^{1,2}, Н. Д. Одинаева²,
А. Ю. Воронкова^{1,2}, В. Д. Шерман^{1,2}, Е. К. Жекайте^{1,2}

¹ Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова,
Москва, Российская Федерация

² Московский областной консультативно-диагностический центр для детей,
Мытищи, Российская Федерация

EXPERIENCE OF ALLERGIC BRONCHOPULMONAL ASPERGILLOSIS THERAPY IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Budzinskiy R. M.^{1,2}, Kondratyeva E. I.^{1,2}, Odinaeva N. D.²,
Voronkova A. Yu.^{1,2}, Sherman V. D.^{1,2}, Zhekaite E. K.^{1,2}

¹ Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

² Moscow Regional Consultative and Diagnostic Center for Children,
Mytishchi, Russian Federation

У больных муковисцидозом (МВ) к развитию различных микозов легких, в том числе аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), приводят нарушение мукоцилиарного клиренса, особенности иммунного ответа и длительные курсы антибиотикотерапии. Обсуждаются схемы терапии АБЛА, нет информации по терапии рецидивов.

Целью настоящей работы было обобщение имеющегося опыта терапии АБЛА у детей с муковисцидозом в детском центре муковисцидоза.

Проводился ретроспективный анализ историй болезни детей, наблюдающихся в центре МВ за период с 2016 по 2019 год.

Клиническими проявлениями АБЛА у анализируемых больных были: усиление кашля, увеличение количества мокроты, проявления бронхообструктивного синдрома. Высев грамотрицательной неферментирующей микрофлоры был характерен для всех детей с диагностированным АБЛА. Повышение общего IgE отмечалось у 100 % больных муковисцидозом при АБЛА, в связи с чем он может использоваться в качестве скрининга больных МВ. Применение комбинированной антимикотической и ГКС-терапии приводит к излечению АБЛА, однако не исключает рецидива. Курс лечения может продолжаться от 1 до 6 месяцев. Отягощенный атопический анамнез является предрасполагающим фактором для формирования рецидивирующей формы АБЛА.

Ключевые слова: муковисцидоз, МВ, АБЛА, вориконазол, итраконазол, аспергиллез, рецидив

Violation of mucociliary clearance and immune response, as well as prolonged antibacterial and glucocorticoid therapy, contribute to the development of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) and pulmonary mycosis in CF patients. ABPA treatment regimens are discussed, and there is no information on relapse therapy.

The aim of this work was to summarize the existing experience in the treatment of ABPA in children with cystic fibrosis in the children's center for cystic fibrosis.

A retrospective analysis of case histories of children observed in the center of CF for the period from 2016 to 2019 was carried out.

The clinical manifestations of ABPA among the analyzed patients were in the form of increased cough, increased sputum discharge, manifestations of bronchial obstructive syndrome. Culturing of gram-negative non-enzymatic microflora was characteristic of all children diagnosed with ABPA, however, courses of systemic antibiotic therapy did not lead to significant dynamics in the condition of patients. An increase in total IgE was observed in 100% of patients with cystic fibrosis in ABPA and should be used as a screening among patients with CF. The use of combined antimycotic and glucocorticosteroid therapy leads to a cure for ABPA, but does not exclude a relapse. The course can range from 1 to 6 months. A burdened atopic history is a predisposing factor for the formation of a relapsing form of ABPA.

Keywords: cystic fibrosis, CF, ABPA, voriconazole, itraconazole, aspergillosis, relapse

Для цитирования: Будзинский Р. М., Кондратьева Е. И., Одинаева Н. Д., Воронкова А. Ю., Шерман В. Д., Жекайте Е. К. ОПЫТ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО БРОНХОЛЕГОЧНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(2):220-224.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15052>

For citation: Budzinskiy R. M., Kondratyeva E. I., Odinaeva N. D., Voronkova A. Yu., Sherman V. D., Zhekaite E. K. EXPERIENCE OF ALLERGIC BRONCHOPULMONAL ASPERGILLOSIS THERAPY IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):220-224. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15052> (In Russ.)

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез
ГКС – глюкокортикостероидный (-ая)
КТ – рентгеновская компьютерная томография
МВ – муковисцидоз
MBTP (CFTR) – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ХАЛ – хронический аспергиллез легких
IgE – иммуноглобулин E
IgG – иммуноглобулин G

Дети с муковисцидозом (МВ) подвержены развитию хронической инфекции респираторного тракта, ведущей к снижению функции легких, ухудшению качества и уменьшению продолжительности жизни [1, 2]. Хронический инфекционный процесс в нижнем отделе дыхательных путей у больных МВ, обусловленный преимущественно грамотрицательными (*Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter spp.*) и грамположительными (*Staphylococcus aureus*) бактериями [3], определяет тяжесть и прогноз заболевания [4].

К развитию микотических поражений дыхательного тракта у больных МВ приводят нарушение мукоцилиарного клиренса, особенности иммунного ответа, продолжительная антибактериальная и глюкокортикостероидная (ГКС) терапия.

Основные возбудители микозов легких относятся к роду плесневых грибов – *Aspergillus*, являющихся одними из наиболее частых контаминантов жилых помещений [4–7]. У больных МВ наиболее распространенным осложнением, обусловленным *Aspergillus spp.*, является АБЛА – хроническое иммунопатологическое заболевание, которое без лечения приводит к развитию фиброза легких и необратимой дыхательной недостаточности. Частота развития АБЛА у больных МВ варьирует от 2 % в США и Канаде до 14 % в странах Европы [8, 9]. В РФ у больных МВ частота АБЛА составляет 5,7 % [10]. Основными возбудителями АБЛА являются *Aspergillus fumigatus* (>90 %), реже – *A. niger*, *A. flavus* и другие *Aspergillus spp.* [11].

Заболевание обычно протекает хронически с периодическими обострениями бронхообструктивного синдрома и/или возникновением эозинофильных инфильтратов. Следует отметить, что у больных МВ АБЛА чаще протекает как медленно прогрессирующее заболевание [11].

Критерии диагностики АБЛА [2, 9, 12]:

1) ухудшение течения МВ: кашель с отхождением мокроты, содержащей слизистые пробки, эпизоды одышки, удушье, наличие обратимой бронхиальной обструкции, снижение по данным спирометрии форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), острое или персистирующее ухудшение состояния, не связанное с другими причинами;

2) высеv *Aspergillus fumigatus*;

3) повышение уровня общего IgE > 500 [2, 9] – 1000 ЕД/мл [12], выявление IgE к *Aspergillus* или положительная кожная скарификационная проба с антигеном *Aspergillus*, и/или наличие IgG к *Aspergillus*;

4) комплекс изменений по данным рентгенографии и/или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, рефрактерных к «стандартной» терапии [9];

5) клинически значимое улучшение или положительная динамика по данным лабораторных и/или инструментальных методов обследования при ГКС терапии.

В острой стадии АБЛА применение системных ГКС является основой лечения. При хроническом течении на первое место выходят азольные антимикотики: вориконазол, итраконазол, позаконазол [11, 12]. Критериями эффективности лечения служат купирование клинических признаков, исчезновение эозинофильных инфильтратов в легких и снижение уровня IgE в сыворотке крови [2].

В настоящее время единого мнения о совместном применении ГКС и антимикотической терапии, дозах препаратов и длительности курса не сформировано. Во время ремиссии больные в специфической терапии обычно не нуждаются. Нет достаточного количества информации о рецидивах АБЛА и подходах к их терапии. В РФ отсутствует клинический опыт терапии АБЛА у детей, имеются единичные описания случаев лечения в терапевтической практике [10].

Цель работы: обобщить имеющийся опыт терапии АБЛА у детей с муковисцидозом в детском центре МВ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 8 детей (4 девочек и 4 мальчиков), больных МВ, в возрасте от 6 до 16 лет (12±3 лет) с установленным диагнозом АБЛА, наблюдающихся в центре МВ за период с 2016 по 2019 год. Диагноз АБЛА устанавливали на основании критериев европейского консенсуса по МВ (см. выше) [2, 9, 12]. Состояние функции легких анализировалось по показателям спирометрии (ФЖЕЛ и ОФВ₁) в соответствии с критериями ERS/ATS в группе детей, способных сделать дыхательный маневр при проведении спирометрии [13, 14].

Статистическая оценка проводилась при помощи комплекса программного обеспечения STATISTICA-10.0.228.8. Для описания исходной выборки использовали критерии среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD); интерпретация результатов (не имеющих нормального распределения) проводилась с использованием медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей: Q1 (25 %) и Q3 (75 %). При сравнении применялся критерий Вилкоксона (Wilcoxon). Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты и обсуждение. Диагноз АБЛА анализируемым 8 пациентам был установлен на осно-

вании клинической картины: усиление кашля, увеличение количества мокроты, отсутствие улучшения после антибактериальной (внутривенной – 37,5 %, пероральной – 62,5 % и ингаляционной – 87 %) терапии; данных лабораторных методов исследования: повышение уровня общего IgE (100 %) и типоспецифических IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus* (87,5 %); результатов инструментальных методов исследования: снижение показателей функции внешнего дыхания (87,5 % детей); выделения грибов рода *Aspergillus* в мокроте (62,5 % больных); характерной КТ-картины органов грудной полости: участки консолидации, окруженные «гало» по типу «матового стекла»; у одного ребенка отмечался ателектаз [2, 9, 12].

У 2 из 8 детей имелся отягощенный атопический анамнез. У 5 пациентов (62,5 %), наряду с грибами рода *Aspergillus*, в мокроте определялись грибы рода *Candida*. Отмечено сопутствующее инфицирование *Staphylococcus aureus* в 75 % случаев, инфицирование неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами: *Pseudomonas aeruginosa* – у 6 пациентов (75 % случаев), *Stenotrophomonas maltophilia* – у 1 (12,5 %) и *Achromobacter xylosoxidans* – у 1 пациента (12,5 %).

Лабораторные и инструментальные показатели на момент установления диагноза АБЛА у детей с МВ и после завершения терапии приведены в таблице.

Таблица

Основные лабораторные показатели на момент установления диагноза АБЛА и после завершения терапии

Показатель	На момент установления диагноза		После завершения терапии		p***
	M(±m)	Me (q;Q)	M(±m)	Me (q;Q)	
IgE общий (МЕ/мл)	1039±428	1028,50 (671,50; 1256,00)	343±255	314,00 (114,30; 567,50)	0,011719
IgE* (мкг/г)	23±37	3,11 (0,81; 57,60)	7±17	0,720 (0,21; 2,59)	0,172956
IgG** (Ед)	41±63	5,20 (2,42; 57,7)	11±12	9,05 (1,61; 20,35)	0,067890
Эоз (%)	7±6	6,60 (2,00; 11,00)	3±2	3,80 (1,30; 4,15)	0,142214
СОЭ (%)	15±11	12,00 (5,50; 24,00)	6±3	6,00 (5,00; 8,00)	0,115852
ОФВ ₁ (%)	75±13	73,00 (63,00; 83,00)	85±13	81,00 (93,00; 104,00)	0,401679
ФЖЕЛ (%)	88±13	83,00 (78,00; 104,00)	100±9	99,00 (93,00; 104,00)	0,172956

Примечание: * – типоспецифический IgE к *Aspergillus fumigatus*; ** – типоспецифический IgG к *Aspergillus fumigatus*; *** – сравнение с помощью критерия Вилкоксона.

Уровень IgE общего отмечался в диапазоне от 548 до 1849 МЕ/мл (средний уровень 1039±428 МЕ/мл) с более высокими показателями у пациентов с отягощенным атопическим анамнезом. Уровень

типоспецифического IgE находился в пределах от 0,71 до 93,30 мкг/г (23±37) МЕ/мл. Повышение его уровня отмечалось у 87,5 % детей. Уровень типоспецифических IgG к *Aspergillus fumigatus* находился в пределах от 1,44 до 175,00 Ед (41±63 Ед) с превышением нормы также у 87,5 % детей. Уровень эозинофилов крови в группе колебался от 0 до 17 % (в среднем 7±6 %), эозинофилия отсутствовала у 3 из 8 пациентов. Показатель СОЭ варьировал в диапазоне от 3 мм/ч до 34 мм/ч (в среднем 15±11мм/ч). ОФВ₁ составлял от 59 % до 95 % от должного (в среднем 75±13 %), ФЖЕЛ – 72–106 % (в среднем 88±13 %).

Из 6 критериев АБЛА четыре критерия отмечались у 2 пациентов, пять – у 5, шесть критериев – у 1 пациента. У детей с нормальными показателями эозинофилов и СОЭ основным клиническим проявлением был кашель с отхождением большого количества мокроты.

После установления диагноза АБЛА всем пациентам проводилась системная ГКС терапия препаратом преднизолон, начальная доза составляла 1,00–1,51 мг/кг в сутки, в среднем 1,15±0,20 мг/кг. После 2 недель лечения максимальная доза снижалась согласно рекомендациям. Средняя продолжительность терапии составила 3,0±1,5 месяца.

Итраконазол и вориконазол получали по 4 пациента соответственно. Дозы антимикотиков назначались в соответствии с инструкцией к препаратам. Общая длительность терапии составила от 1 до 6 месяцев, в среднем 3,3±1,8 месяца.

На фоне терапии отмечалась следующая динамика лабораторных показателей (табл.):

уровень IgE общего снизился с 1039±428 МЕ/мл до 343±255 МЕ/мл (p=0,0117);

уровень типоспецифического IgE к *Aspergillus fumigatus* снизился с 23±37 мкг/г до 7±17 мкг/г (p=0,1729), уровень IgG – с 41±63 Ед до 11±12 Ед (p=0,0679);

уровень эозинофилов крови снизился с 7±6 % до 3±2 % (p=0,1158);

СОЭ после терапии соответствовала референсным значениям.

Показатели функции внешнего дыхания увеличились у всех исследуемых: ОФВ₁ с 75±13 % до 85±13 % от должного (p=0,4017), ФЖЕЛ с 88±13 % до 100±9 %.

По данным литературы, у больных МВ изменение ОФВ₁ более чем на 5,8 % является клинически значимым [15], что и было достигнуто в ходе терапии АБЛА.

Рецидив АБЛА отмечался у 3 (37,5 %) пациентов, что потребовало повторной терапии преднизолоном и антимикотиками. У 2 пациентов в анамнезе отмечались атопические проявления с лабораторным подтверждением сенсibilизации, высоким исходным уровнем IgE общего, что, вероятно, явилось основным predisposing фактором рецидива АБЛА. У третьего пациента predisposing факторы обнаружены не были.

Из всех изучаемых признаков АБЛА только повышение общего IgE выше 500–1000 Ед/мл [2, 9, 12] наблюдалось у 100 % исследуемых. В связи с этим для своевременной диагностики рекомендуется определение уровня IgE общего ежегодно у пациентов с МВ. Данный показатель обязательно должен определяться у детей при снижении функции легких.

Снижение функции легких, зафиксированное нами у 87,5 % детей при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии, вероятно, является главным клиническим показателем для поиска грибкового поражения легких, и в частности АБЛА. Тем более что МВ может протекать подостро, как у большинства детей из группы наблюдения, что затрудняет диагностику [2, 9, 12]. Не исключено, что наличие сопутствующих atopических IgE-опосредованных заболеваний затрудняет интерпретацию серологических методов исследования, кожных тестов, приводя к определенным сложностям в постановке диагноза АБЛА.

Стоит отметить, что характерная КТ-картина (участки консолидации, окруженные кольцом уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла») помогает в диагностике АБЛА в детском возрасте, но только в комплексе с другими диагностическими мероприятиями [9].

Высев *Aspergillus fumigatus* по результатам микробиологического обследования отмечен у 62,5 % пациентов, что, возможно, обусловлено исследованием мазка с задней стенки глотки у части пациентов, не откашливающих мокроту, а также с качеством работы микробиологической лаборатории. Описанные клинические случаи показали, что эозинофилия и повышение СОЭ при АБЛА у детей с МВ не являются специфическими. Уровень типоспецифических IgE и IgG был повышен у 87,5 % детей. В связи с этим становится очевидной необходимость комплексной оценки клинико-лабораторных и инструментальных данных больных с МВ, особенно при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии, и использование критериев диагностики АБЛА [2, 9, 12].

Единого мнения по лечению АБЛА нет. На практике следует использовать данные Российского и зарубежных консенсусов с учетом особенностей конкретного клинического случая. Основой лечения АБЛА у больных МВ является применение азольных противогрибковых лекарственных средств – вориконазола и итраконазола (категория 1С). Использование системных ГКС рекомендовано при выраженном бронхообструктивном синдроме, наличии эозинофильных инфильтратов в легких или неэффективности применения азольных антимикотиков (категория 1С) [11, 12, 16, 17]. В нашей стране ГКС для терапии АБЛА при МВ используются в большинстве случаев. По нашим

наблюдениям, курс терапии ГКС может быть пролонгирован до 6 месяцев с учетом динамики симптомов.

В ряде исследований определялось преобладание азолоустойчивых изолятов в мокроте пациентов с МВ. В большинстве работ сообщалось, что 5–8 % изолятов *Aspergillus fumigatus*, полученных у пациентов с МВ, были устойчивы к азолам [16, 17], что также может быть причиной пролонгированной терапии и рецидива. Возможно еще несколько путей развития резистентности к терапии. В большинстве изолятов *Aspergillus fumigatus* наблюдались мутации в гене *CYP51A*, наиболее распространенной из которых была мутация TR34/L98H [16]. Еще одной причиной низкой эффективности антимикотиков являются темпы метаболизма лекарственных средств у конкретного пациента. Это в первую очередь зависит от генов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз. Имеется прямая связь между концентрацией препарата в плазме крови и эффективностью терапии [18–21].

Изменчивая фармакокинетика с индивидуальными отклонениями (снижением) концентрации лекарственного средства в плазме может быть одной из причин отсутствия эффекта от лечения и определяет спрос на лекарственный мониторинг противогрибковой терапии. С вышеперечисленными факторами может быть связана не только вариабельность эффективности антимикотической терапии, но и продолжительность курса лечения АБЛА у пациентов с МВ.

Выводы

1. Хроническое инфицирование неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами, применяемая антибактериальная терапия для их эрадикации, а также atopический синдром в анамнезе являются предрасполагающими факторами для развития АБЛА и его рецидивов.

2. Повышение общего IgE и типоспецифических IgG и IgE к *Aspergillus fumigatus* у пациентов с МВ при АБЛА может использоваться в качестве скрининга.

3. Применение комбинированной антимикотической и ГКС-терапии приводит к излечению от АБЛА, однако не исключает рецидив. Длительность терапии определяется динамикой клинических и серологических параметров.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., ред. Муковисцидоз. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2014. [Kapranov N. I., Kashirskaya N. Yu. Cystic fibrosis. M.: Medpractica-M, 2014. (In Russ)].
- Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М: ООО «Компания БОРГЕС», 2016. [Kondratyeva E. I., Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I. National Consensus «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy», Natsionalny konsensus «Mukovistsidoz: opredeleniye, diagnosticheskiye kriterii, terapiya». M.: Borges company, 2016. (In Russ)].
- Chmiel J. F., Aksamit T. R., Chotirmall S. H. [et al.]. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacteria, and multiple infections. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014;11:1120-1129.
- Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции, 2018. Режим доступа: <http://www.fedlab.ru/upload/dokumenty/kp-mukovistidos2018.pdf>. Ссылка активна на 22.09.2019. [Cystic fibrosis: microbiological diagnosis of chronic respiratory infection, Kistozny fibroz (mukovistsidoz): mikrobiologicheskaya diagnostika khronicheskoy respiratornoy infektsii, 2018. Available at: <http://www.fedlab.ru/upload/dokumenty/kp-mukovistidos2018.pdf>. Accessed September 22, 2019 (In Russ.)].
- Tunnicliffe G., Schomberg L., Walsh S. [et al.]. Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis. *Respir. Med.* 2013;107:1113-1123.
- Pihet M., Carrere J., Cimon B. [et al.]. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis – a review. *Medical Mycology.* 2009;47:387-397.

7. Lipuma J. J. The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010;23(2):299-323.
8. Geller D. E., Kaplowitz H., Light M. J. [et al.]. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest.* 1999;116:639-646.
9. Stevens D. A., Moss R. B., Kurup V. P. [et al.]. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin. Infect. Dis.* 2003;37Suppl3:225-264.
10. Козлова Я. И., Борзова Ю. В., Суслова И. Е., Богомолова Т. С., Аак О. В. [и др.]. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом. *Журнал инфектологии.* 2018;10(2):48-54. [Kozlova Ya. I., Borzova Yu. V., Suslova I. E., Bogomolova T. S., Aak O. V. [et al.]. Lung aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Aspergillez legkikh u bolnykh mukovistsidozom. Zhurnal infektologii. – Infectology Journal.* 2018;10(2):48-54. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-48-54>
11. Климко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: Фармтек, 2017. [Klimko N. N. *Mycoses: diagnosis and treatment. Mikozy: diagnostika i lecheniye Rukovodstvo dlya vrachey.* M.: Farmtek, 2017. (In Russ.)].
12. Mastella G., Rainisio M., Harms H. K. [et al.]. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2000;16(3):464-471. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.016003464.x>
13. Miller M. R., Hankinson J., Brusasco V. [et al.]. Standardisation of spirometry. Series «ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing». *Eur. Respir. J.* 2005;26:319-338.
14. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. [et al.]. Interpretative strategies for lung function tests. Series «ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing». *Eur. Respir. J.* 2005;26:511-522.
15. Cooper P. J., Robertson C. F., Hudson I. L., Phelan P. D. Variability of pulmonary function tests in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1990;8(1):16-22. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950080107>
16. Burgel P. R., Paugam A., Hubert D., Clémence M. Aspergillus fumigatus in the cystic fibrosis lung: pros and cons of azole therapy. *Infect. Drug Resist.* 2016;9:229-238.
17. Hamprecht A., Morio F., Bader O. [et al.]. Azole Resistance in Aspergillus fumigatus in Patients with Cystic Fibrosis: A Matter of Concern? *Mycopathologia.* 2018;183:151.
18. Troke P. F., Hockey H. P., Hope W. W. Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55:4782-4788.
19. Arendrup M. C., Bruun B., Christensen J. J. [et al.]. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J. Clin. Microbiol.* 2011;49:325-334.
20. Lockhart S. R., Wagner D., Iqbal N. [et al.]. Comparison of in vitro susceptibility characteristics of Candida species from cases of invasive candidiasis in solid organ and stem cell transplant recipients: Transplant-Associated Infections Surveillance Network (TRANSNET), 2001 to 2006. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49:2404-2410.
21. Pfaller M., Boyken L., Hollis R. [et al.]. Use of epidemiological cutoff values to examine 9-year trends in susceptibility of Aspergillus species to the triazoles. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49:586-590.

Сведения об авторах:

Будзинский Роман Михайлович, научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, врач-педиатр отделения муковисцидоза; тел.: 84955873366; e-mail: Smilebrm@yandex.ru

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-клиническим отделом, заведующая отделением муковисцидоза; тел.: 84955873366; e-mail: elenafpk@mail.ru

Одинаева Нуринисо Джумаевна, доктор медицинских наук, профессор, главный врач; тел.: 84992370223; e-mail: nig05@mail.ru

Воронкова Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр отделения муковисцидоза; тел.: 84955873366; e-mail: Voronkova111@ya.ru

Шерман Виктория Давидовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр отделения муковисцидоза; тел.: 84955873366; e-mail: tovika@yandex.ru

Жекайте Елена Кястутисовна, научный сотрудник, врач-педиатр отделения муковисцидоза; тел.: 84955873366; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru