

Характеристика больных муковисцидозом Центрального федерального округа Российской Федерации

Кондратьева Е.И.¹, Воронкова А.Ю.¹, Красовский С.А.^{1,2}, Амелина Е.Л.², Петрова Н.В.¹, Адян Т.А.¹, Черняк А.В.², Старинова М.А.¹, Шерман В.Д.¹, Жекайте Е.К.¹, Каширская Н.Ю.¹, Алексанян М.Э.³, Алимова И.Л.⁴, Ашерова И.К.⁵, Басилая А.В.⁶, Горинова Ю.В.⁷, Зильбер И.Е.⁸, Зоненко О.Г.⁹, Ивлева В.Н.¹⁰, Калинина Ю.Э.¹¹, Леднева В.С.¹², Мухина М.А.¹³, Новикова О.Б.⁴, Сташкевич Т.В.¹⁴, Смирнова В.В.¹⁵, Стежкина Е.В.¹⁶, Ульянова Л.В.¹², Филимонова Т.А.^{15,16}, Зинченко Р.А.¹, Куцев С.И.¹

- 1 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Москва, Россия
- 2 — ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального Медико-биологического агентства России»
Москва, Россия
- 3 — ГБУЗ Тамбовская областная детская больница
Тамбов, Россия
- 4 — ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Смоленск, Россия
- 5 — ГБУЗ ЯО «Центральная городская больница»
Ярославль, Россия
- 6 — ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»
Тула, Россия
- 7 — ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей
Москва, Россия
- 8 — ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2»
Ярославль, Россия
- 9 — ГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Москва, Россия
- 10 — БУЗ ВО Областная детская клиническая больница № 2,
Воронеж, Россия
- 11 — ГУЗ Тульская детская областная клиническая больница
Тула, Россия
- 12 — ФГБОУ ВО Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Воронеж, Россия
- 13 — ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения Москвы
Москва, Россия
- 14 — ГБУЗ Брянская детская областная больница
Брянск, Россия
- 15 — ГБУ «Областная детская клиническая больница имени Н.В. Дмитриевой»
Рязань, Россия
- 16 — ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
Министерства здравоохранения России
Рязань, Россия

Целью исследования явился анализ регистра больных муковисцидозом (МВ) Центрального федерального округа (ЦФО) Российской Федерации (РФ) за 2017 г. В регистр больных МВ РФ 2017 включены данные 3096 пациентов из 81 региона – субъекта РФ. Больные МВ ЦФО составляют более 30% всех больных МВ, включенных в регистр РФ. В состав ЦФО входят 18 регионов. Данные в регистр в полном объеме представляют 9 регионов. Данные остальных 9 регионов представлены частично. Показано, что имеется ряд генетических, клинических и микробиологических особенностей как при сравнении со средними показателями по РФ, так и между областями ЦФО. Имеется существенная разница в количестве взрослых больных и среднем возрасте пациентов по областям, лабораторных и инструментальных показателях. Есть очевидные различия в показателях инфицирования в одинаковых возрастных группах, имеется разница в проводимой терапии. Анализ данных регистра позволит оптимизировать помощь больным МВ ЦФО, использовать опыт регионов с наилучшими показателями и критериями течения МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, ген *CFTR*, регистр, Центральный федеральный округ, синегнойная инфекция, MRSA, функция внешнего дыхания.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Амелина Е.Л., Петрова Н.В., Адян Т.А., Черняк А.В., Старинова М.А., Шерман В.Д., Жекайте Е.К., Каширская Н.Ю., Алексанян М.Э., Алимова И.Л., Ашерова И.К., Басилая А.В., Горина Ю.В., Зильбер И.Е., Зоненко О.Г., Ивлева В.Н., Калинина Ю.Э., Леднева В.С., Мухина М.А., Новикова О.Б., Сташкевич Т.В., Смирнова В.В., Стежкина Е.В., Ульянова Л.В., Филимонова Т.А., Зинченко Р.А., Куцев С.И. Характеристика больных муковисцидозом Центрального федерального округа Российской Федерации. *Медицинская генетика* 2020; 19(1): 24-37.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.01.24-37

Автор для корреспонденции: Кондратьева Елена Ивановна, e-mail: elenafpk@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России на выполнение НИР.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 15.01.2020.

Characteristics of patients with cystic fibrosis of the Central Federal District of the Russian Federation

Kondratieva E.I.¹, Voronkova A.Yu.¹, Krasovskiy S.A.^{1,2}, Amelina E.L.², Petrova N.V.¹, Adyan T.A.¹, Chernyak A.V.², Starinova M.A.¹, Sherman V.D.¹, Zhekayte E.K.¹, Kashirskaya N.Yu.¹, Aleksanyan M.E.³, Alimova I.L.⁴, Asherova I.K.⁵, Basilaya A.V.⁶, Gorinova Yu.V.⁷, Zilber I.E.⁸, Zonenko O.G.⁹, Ivleva V.N.¹⁰, Kalinina Yu.E.¹¹, Ledneva V.S.¹², Mukhina M.A.¹³, Novikova O.B.⁴, Stashkevich T.V.¹⁴, Smirnova V.V.¹⁵, Stezhkina E.V.¹⁶, Ulyanova L.V.¹², Filimonova T.A.^{15,16}, Zinchenko R.A.¹, Kutsev S.I.¹

- 1 — Research Centre for Medical Genetics
Moscow, Russia
- 2 — Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
Moscow, Russia
- 3 — Tambov Regional Children's Hospital
Tambov, Russia
- 4 — Smolensk State Medical University
Smolensk, Russia
- 5 — Central City Hospital
Yaroslavl, Russia
- 6 — Tula Regional Clinical Hospital
Tula, Russia
- 7 — National Medical Research Center for Children's Health
Moscow, Russia
- 8 — Yaroslavl Region Clinical Hospital No. 2
Yaroslavl, Russia
- 9 — Pirogov Russian National Research Medical University
Moscow, Russia
- 10 — Regional Children's Clinical Hospital No. 2,
Voronezh, Russia
- 11 — Tula Children's Regional Clinical Hospital
Tula, Russia
- 12 — Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation
Voronezh, Russia
- 13 — Morozov State Children's Clinical Hospital of the Moscow Department of Health
Moscow, Russia
- 14 — Bryansk Children's Regional Hospital
Bryansk, Russia
- 15 — Regional Children's Clinical Hospital named after N.V. Dmitrieva
Ryazan, Russia
- 16 — Ryazan State Medical University named after ac. I.P. Pavlov Ministry of Health of Russia,
Ryazan, Russia

The aim of this investigation was to analyse the register of cystic fibrosis (CF) patients of Central Federal District (CFD) of Russian Federation (RF) in 2017. The register of CF patients includes data on 3096 people from 81 regions-entities of RF. CF patients in CFD represent 30% of total amount of patients included in the register. The full data presents 9 regions. The data of the rest 9 regions is presented partially. There is a list of genetically, clinical and microbiological peculiarities in comparison with RF in general and,

at the same time, with other districts of CFD. The difference between adult patients and average age of patients by areas of received treatment, laboratory and instrumental indicators. There are obvious differences in infection indicators of the same age groups, there is difference in provided therapy. The analysis of the register data will enable to optimize aid to CF patients in CFD, to take over the experience of regions with the best indicators and criteria of the progress of the disease

Key words: cystic fibrosis, CFTR gene, register, Central Federal District, pseudomonas infection, MRSA, external respiration function.

For citation: Kondratieva E.I., Voronkova A.Yu., Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Petrova N.V., Adyan T.A., Chernyak A.V., Starinova M.A., Sherman V.D., Zhekayte E.K., Kashirskaya N.Yu., Aleksanyan M.E., Alimova I.L., Asherova I.K., Basilaya A.V., Gorinova Yu.V., Zil'ber I.E., Zonenko O.G., Ivleva V.N., Kalinina Yu.E., Ledneva V.S., Mukhina M.A., Novikova O.B., Stashkevich T.V., Smirnova V.V., Stezhkina E.V., Ul'yanova L.V., Filimonova T.A., Zinchenko R.A., Kutsev S.I. Characteristics of patients with cystic fibrosis of the Central Federal District of the Russian Federation. *Medical genetics* 2020; 19(1): 24-37. [In Rus]. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.01.24-37

Corresponding author. Kondratieva Elena Ivanovna, e-mail: elenafpk@mail.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 15.01.2020.

Введение

Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз (cystic fibrosis) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР; cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — *CFTR*). Вследствие мутаций в гене нарушаются синтез, структура и функция белка трансмембранной проводимости. Белок представляет собой ионный канал, переносящий ионы хлора через клеточную мембрану. В результате мутации происходит нарушение баланса между секрецией жидкости и абсорбцией ионов натрия и хлора, сокращение объема поверхностной жидкости, что приводит к увеличению вязкости жидкого секрета экзокринных желез [1]. Генетический дефект приводит к нарушениям практически всех органов и систем организма больного МВ. Со временем полиорганная недостаточность нарастает и приводит к ранней инвалидизации и высокой смертности.

В настоящее время насчитывается от 70 до 100 тысяч людей в мире, страдающих МВ. Частота заболевания среди европеоидов составляет от 1 на 600 до 1 на 17000 новорожденных [2, 3]. В Российской Федерации этот показатель составляет примерно 1 на 10000 новорожденных [4, 5].

Совершенствование методов диагностики и терапии привело к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных. Терапевтические успехи подтверждаются увеличением числа взрослых пациентов с МВ. Оценка основных клинико-функциональных показателей больных и их связи с лечебно-диагностической помощью может способствовать разработке эффективных медицинских стратегий и, соответственно, улучшению помощи больным МВ [6, 7]. Во многих странах для совершенствования медицинской помощи больным МВ созданы национальные ре-

гистры, позволяющие оценивать качество, эффективность и оптимальность медицинской помощи. Регистры сформированы на региональном, национальном и международном уровнях, что способствует сбору полных и достоверных данных о больных для последующего анализа, сравнения и обобщения клинико-эпидемиологических показателей.

Ведение регистра больных МВ РФ в России в современном виде было начато в 2011 г., хотя начало его формирования относится к 1998 г. В 2010 г. регистр был представлен только больными Московского региона. Регистр ведется специалистами научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ им академика Н.П. Бочкова» и ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, курируется Общероссийской общественной организацией «Российская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российским респираторным обществом. В марте 2019 г. опубликован 7 выпуск национального Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации за 2017 год [8]. Задачей регистра является сбор информации о больных МВ России и о видах медицинской помощи, которую они получают. В регистр вносятся демографические, анамнестические и диагностические показатели, в том числе данные потового теста, показатели панкреатической эластазы 1 в стуле, данные ДНК-диагностики, динамические показатели нутритивного статуса (вес, рост, индекс массы тела — ИМТ), показатели функции внешнего дыхания — объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированная ёмкость легких (ФЖЕЛ), лабораторные данные, такие как микробиологический диагноз — бактериальный пейзаж с указанием значимых патогенов и особо опасных микроорганизмов, требующих карантинных мероприятий (*Burkholderia cepacia* com-

plex – Всс, метициллин резистентного стафилококка – MRSA, нетуберкулезных микобактерий), данные об осложнениях МВ, перенесенных трансплантациях печени и легких, причинах смерти. Отдельный блок касается лекарственной терапии больных МВ. Всего в регистр вносится и анализируется 82 показателя.

Необходимость ведения регистра больных МВ на общенациональном уровне очевидна: это накопление данных и мониторинг важнейшей клинической информации, касающейся больных МВ. В результате ежегодного анализа данных регистра появляется возможность рассчитать важные эпидемиологические показатели: число больных, в том числе умерших, численность по регионам страны, возраст пациентов, их распределение по полу [9]. Суммирующим результатом этой оценки является показатель выживаемости (медиана выживаемости Каплана–Майера), которую можно рассчитывать как по стране в целом, так и по каждому региону. Именно выживаемость определяет эффективность лечебных и организационных мероприятий, проводимых за определенный период. Оценка динамики медианы выживаемости, сравнение этого показателя между регионами, а также с другими государствами помогает в оптимизации тактики ведения больных МВ [10].

В связи с развитием таргетной фармакогенетической терапии (в мире зарегистрировано в настоящее время 3 препарата и идут клинические исследования более чем десяти препаратов) [11] актуальным является повышение охвата больных генетическим обследованием с целью выявления мутаций гена *CFTR*. Знание генотипа позволит пациентам получать таргетную терапию. Всего по данным регистра у больных МВ РФ зарегистрировано 196 различных генетических вариантов гена *CFTR*. Данные регистра унифицированы с Европейским регистром, что позволяет интегрировать собранные данные в международный регистр [12], эффективно обмениваться информацией с зарубежными коллегами и использовать международные данные, как в научной, так и практической работе Российского и региональных центров МВ.

Цель данного исследования: провести анализ состояния здоровья больных МВ Центрального федерального округа (ЦФО) РФ, оценить генетические и клиничко-лабораторные особенности течения МВ у больных ЦФО для оптимизации диагностических, профилактических и терапевтических мероприятий.

Материалы и методы

В работе использованы данные регистра больных МВ РФ за 2017 год. Формат регистра соответствует Европейскому Регистру (European Cystic Fibrosis Society

[12]. Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» одобрен Комитетом по этике ФГБНУ «МГНЦ» 20 декабря 2012 года и пациенты с МВ и/или их законные представители дали информированное согласие на участие в проекте.

В 2017 г. в регистр включены данные о 3096 пациентах из 81 региона – субъекта РФ. В состав ЦФО входят 18 регионов, данные в регистр в полном объеме представляют 9 из них. Данные о больных из остальных 9 регионов представлены теми центрами, где некоторые больные из этих субъектов РФ наблюдаются или были на консультации. В регистр включались больные с подтвержденным диагнозом МВ. Диагноз ставился на основании рекомендаций национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» [13]. На основании данных, представленных в регистре [8], анализировались анамнестические данные – возраст установления диагноза, данные неонатального скрининга, наличие меконияльного илеуса, микробный пейзаж, нутритивный статус, осложнения течения МВ.

Состояние функции легких анализировали по показателям ФЖЕЛ и ОФВ₁. Оценку проводили в процентах от должной величины (% от должного) для здоровых людей того же возраста, пола, роста, расы. Использованы нормальные показатели – должные величины – по G. Polgar с соавт. (1971) для детей [14] и данные рабочей группы Европейского сообщества стали и угля (ECCS, 1993) для взрослых [15]. Нутритивный статус больных рассчитывался на основании данных массы тела, роста и возраста. Оценивали нутритивный статус больных МВ по индексу массы тела (ИМТ) – body mass index (BMI) по Quetelet (масса (кг) / рост² (м)) [16]. Для взрослых больных МВ целевые значения ИМТ составили 22 кг/м² для женщин и 23 кг/м² для мужчин [17]. Оценку нутритивного статуса детей по ИМТ проводили с отнесением показателей больного к интервалам до 25-го перцентиля, 25–75-го перцентиля и выше 75-го перцентиля. За нормальные величины приняты значения в интервале («коридоре») от 26-го до 75-го перцентиля. Целевым значением для детей и подростков с МВ являются показатели 50-го перцентиля здоровых детей того же пола и возраста [17]. Расчет перцентилей по ИМТ проводился с использованием программ Всемирной организации здравоохранения: WHO Anthro (для детей до 5 лет) и WHO Anthroplus (для детей старше 5 лет) (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/> и <http://www.who.int/growthref/tools/en/>) [18]. Для оценки показателей роста и веса детей раннего возраста (до 2 лет) ИМТ не применяется. При МВ для детей младшего возраста использовали массо-ростовой индекс (МРИ) (фактиче-

ская масса / идеальная масса по росту и полу $\times 100\%$). Европейскими экспертами рекомендовано констатировать недостаточность питания у этой группы пациентов, если процент соответствия массы по росту или МРИ $< 90\%$ [16].

Исследования гена *CFTR* проводили путем идентификации мутаций и степени «тяжести» генотипа (для «тяжелого» генотипа обязательным было наличие мутации I–III класса, для «мягкого» – хотя бы одной мутации IV–VI класса) [19]. ДНК диагностику проводили согласно алгоритму консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе» [19].

Наличие хронической синегнойной и другой грамотрицательной инфекции определялось согласно мо-

дифицированному критерию Лидса (Leeds criteria). Пациент считался хронически инфицированным, если патоген был обнаружен более чем в 50% образцов мокроты или смывов в течение предшествующих 12 месяцев [20, 21].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS (SPSS Inc., США). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применялись t -критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Для оценки различий категориальных переменных в подгруппах использовались критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

Демографические данные больных МВ по областям ЦФО

Регион	Население (в среднем за 2017 г.), п*	Больных МВ, п	Частота, 1/100 тыс.	Взрослых,	
				п	%
Данные внесены в полном объеме					
Брянская область	1215756	15	1,234	2	13,33
Воронежская область	2334588	60	2,570	18	30,00
Московская область	7463427	203	2,720	49	24,14
Рязанская область	1124107	17	1,512	3	17,65
Смоленская область	951274	21	2,208	4	19,05
Тамбовская область	1036939	22	2,122	4	18,18
Тульская область	1495636	30	2,006	10	33,33
Ярославская область	1268210	48	3,785	18	37,50
г. Москва	12443566	395	3,174	131	33,16
Не вносят данные в регистр *					
Белгородская область	1551371	12	0,774	3	25,00
Владимирская область	1383968	29	2,095	12	41,38
Ивановская область	1018908	15	1,472	3	20,00
Калужская область	1013363	24	2,368	8	33,33
Костромская область	645741	10	1,549	2	20,00
Курская область	1119065	8	0,715	0	0,00
Липецкая область	1153211	15	1,301	2	13,33
Орловская область	751032	6	0,799	2	33,33
Тверская область	1290336	18	1,395	5	27,78
ИТОГО:	39260498	948	1,88	276	24,47

*Данные пациентов областей, которые не принимают участие в регистре, вносят, если больной консультирован или наблюдается в другом центре МВ ЦФО.

Результаты

Демографические данные больных МВ ЦФО РФ

Всего в регистр больных МВ в ЦФО внесены данные о 948 пациентах (468 женщин; 49,36%, 480 мужчин; 50,64%), включая 18 умерших в 2017 г., из них детей — 672 человека. На конец 2017 г. живы 669 детей, из них 48,57% — девочки. Взрослых больных было 276 человек (24,57%) (табл. 1). На 31 декабря 2017 г. в округе наблюдается 261 взрослый пациент, из них 52,1% составляют женщины. Количество взрослых больных в Москве составило 131 человек (47,46% от общего количества взрослых больных в ЦФО), в Московской области (МО) — 49 человек (17,75%), в Воронежской и Ярославской областях — по 18 больных (6,52%), 10 взрослых больных наблюдаются в Тульской области (3,62%).

Наибольшее число больных наблюдается в Москве — 395 (41,6%) человек, на 2 месте Московская область — 203 человека (21,4%), более 5% пациентов составляют больные Воронежской — 60 (6,32%) и Ярославской — 48 (5,06%) областей.

Самая высокая частота выявления — 3,785 больных МВ на 100 тыс. населения — обнаружена в Ярославской области, самая низкая — в Рязанской (1,512 на 100 тыс. населения). Самая высокая доля взрослых больных также отмечается в Ярославской области и составляет 37,5% от количества больных в области.

Диагностика, неонатальный скрининг

Из всех больных ЦФО живы 930 пациентов (669 детей, 261 взрослые). 18 человек (7 лиц женского пола и 11 мужчин) умерло в 2017 г., из них 15 взрослых, 3 детей ($p < 0,0001$ Pearson Chi-square). Средний возраст больных МВ в ЦФО в 2017 г. составил $13,58 \pm 10,23$ лет, медиана возраста 10,79 (14,69). Медиана ожидаемой продолжительности жизни для родившихся в 2017 г. составила 50,8 лет. Средний возраст постановки диагноза был в 2017 году $3,5 \pm 6,7$, (Me (IQR) 0,5 (3,9) лет. Имеется статистически значимое отличие в среднем возрасте постановки диагноза в группе детей и взрослых: дети $1,47 \pm 2,84$ лет, взрослые $8,73 \pm 10,03$ лет, $p < 0,05$ (Mann–Whitney U Test).

В ЦФО в 2017 г. выявлено 40 новых пациентов с МВ (25,64% от всех первичных больных РФ): 34 больных из 40 составили дети в возрасте от 0 до 16 лет. Трех подросткам диагноз был поставлен по клиническим признакам в возрасте старше 13 лет. При неонатальном скрининге выявлено 22 ребенка, что составило 57,7%. С отрицательными результатами неонатального скрининга по клиническим признакам в 2017 г. диагноз поставлен пятерым

детям, из них 2 — в возрасте до 2 месяцев. Возраст постановки диагноза составил от 0,14 года до 8,28 лет. У одного новорожденного пациента результат неонатального скрининга неизвестен. Из вновь диагностированных в 2017 г. детей скрининг не проведен 3 младенцам. Им диагноз был поставлен по клиническим признакам в возрасте от 2 до 6 мес. В 2017 г. в ЦФО самому старшему из впервые выявленных взрослых пациентов диагноз был поставлен в возрасте 42,79 лет.

В 2017 г. в ЦФО родилось 3 детей с меконияльным илеусом, у одного из них кишечная непроходимость была разрешена консервативно, двое новорожденных были прооперированы.

Самый взрослый больной в регистре больных МВ ЦФО РФ наблюдается в Москве в возрасте 68 лет (табл. 2).

Средний возраст смерти составил $23,5 \pm 8,32$, Me $26,6(7,7)$ лет. Среди причин смерти 61% составляют бронхолегочные осложнения, 5,5% — патология печени, 22,2% умерли после трансплантации легких, в 11,1% случаев причина смерти не была связана с МВ.

ДНК диагностика больных МВ ЦФО РФ

ДНК диагностика проведена 906 пациентам (95,56%), из них обе мутации определены у 91,6%, у 65 пациентов (7,17%) определен только один генетический вариант, у 11 больных (1,2%) мутации не выявлены (табл. 3). 659 (79,58%) больных имеют тяжелый генотип, 169 (20,41%) — мягкий.

Таблица 2

Возрастная характеристика больных МВ в областях ЦФО

Область	Средний возраст (годы)	Средний возраст постановки диагноза (годы)
	M \pm SD	M \pm SD
РФ	12,1 \pm 9,4	3,1 \pm 6,1
ЦФО	13,4 \pm 10,2	3,5 \pm 6,7
Брянская область	7,95 \pm 7,55	2,99 \pm 4,07
Воронежская область	13,17 \pm 8,15	3,31 \pm 4,72
Московская область	12,24 \pm 9,88	3,17 \pm 5,93
Рязанская область	9,84 \pm 7,77	2,24 \pm 5,64
Смоленская область	10,96 \pm 9,21	2,02 \pm 3,47
Тамбовская область	9,5 \pm 7,91	3,55 \pm 6,99
Тульская область	13,91 \pm 9,1	3,63 \pm 5,47
Ярославская область	15,5 \pm 9,89	3,2 \pm 6,12
г. Москва	14,6 \pm 11,23	4,24 \pm 8,14

330 больным из ЦФО возможна таргетная терапия. Lumacaftor/ivacaftor разработан для гомозигот F508del/F508del с 2-х летнего возраста [22], Tezacaftor/ivacaftor разработан для пациентов с генотипом F508del/F508del или с F508del и одной из мутаций в гене *CFTR*, которая указана в инструкции к препарату (711+3A→G, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T, A455E, A1067T, D110E, D110H, D579G, D1152H, D1270N, E56K, E193K, E831X, 1052V, F1074L, K1060T, L206W, P67L, R74W, R117C, R347H, R352Q, R1070W, S945L, S977F) с 12 летнего возраста. 265 человек в ЦФО являются гомозиготами F508del/F508del, 65 пациентов имеют мутации, указанные в инструкции, из них 37 — генетический вариант 3849+10kbC→T [23].

Генетический вариант F508del лидирует среди других вариантов, как и в РФ. Гомозиготы F508del/F508del составляют 265 человек (29,24%), гетерозиготы — 47,9%, пациенты с генотипом «не F508del/не F508del» составляют 22,5%. Отмечено, что аллельная частота F508del в Брянской области — 59,09%, что выше, чем в РФ и ЦФО. В Рязанской области выявлена

самая низкая аллельная частота F508del (40%), однако здесь же самая высокая доля варианта CFTRdele2,3 (23,33%) — второго по частоте в РФ. В Тульской, Рязанской областях и в г. Москве на 3-м месте по частоте стоит генетический вариант 3849+10kbC→T, в то время как в РФ аллельная частота этого варианта находится только на 5 месте. Вариант E92K в целом по России занимает 3 место по частоте. В ЦФО он встречается в Москве и Московской области в 2,04 и 2,23%, соответственно, и не встречается в других регионах.

Распределение варианта F508del у больных по областям представлено на рис. 1.

При анализе результатов ДНК-исследования генотип определен у 828 пациентов. В группе детей из 563 пациентов «мягкие» мутации имеют 85 человек (15,1%), «тяжелые» — 478 человек (84,9%). У взрослых генотип определен у 265 пациентов: «мягкие» мутации у 84 человек (31,7%), «тяжелые» мутации у 181 человек (68,3%). «Мягкий» генотип выявлен у 169 пациентов (из них 50,3% составили дети, 49,7% — взрослые), «тяжелый» — у 659 пациентов (из них 72,53% соста-

Таблица 3

Аллельная частота вариантов нуклеотидной последовательности в гене *CFTR* в различных регионах ЦФО

	РФ	ЦФО	Ярославская обл.	Тульская обл.	Брянская обл.	Тамбовская обл.	Смоленская обл.	Рязанская обл.	Московская обл.	Москва	Воронежская обл.
n	2860	906	46	22	11	18	20	15	196	387	58
	% аллельной частоты										
F508del	52,81	53,54	52,27	45,45	59,09	47,22	55	40,00	55,86	50,92	57,75
CFTRdele2,3	6,21	8,44	1,08	9,09	9,09	16,66	5,00	23,33	10,45	17,23	9,48
2143delT	2,15	2,81	4,34	4,54	4,54	2,77	5,00		3,82	2,23	
3849+10kbC→T	2,02	2,47	1,08	4,54				3,33	2,29	3,55	1,72
2184insA	1,85	2,08	2,17	2,27			7,50		2,80	2,63	0,86
N1303K	1,54	1,91	3,26		4,54				2,55	1,84	0,86
E 92K	3,00	1,69							2,04	2,50	
G542X	1,35	1,52		4,54			2,50		2,04	1,44	0,86
1677delTA	1,81	1,41				5,55			0,25	2,76	0,86
L138ins	1,24	1,35	1,08					3,33	1,53	1,7	
W1282X	1,9	1,35					2,50		0,5	2,5	
S1196X			2,17	2,27				3,33	0,25	1,18	
W1310X			2,17						0,5		
3821delT				2,27					1,02	0,52	0,86
394delTT			5,43						1,02	0,65	
Не известно	7,4	4,9	1,08	15,90	18,18	5,55	20	13,33	3,06	2,23	19,82

Примечание: представлены генетические варианты с частотой более 1% по округу и отдельные генетические варианты, значимые для каждой области); n — количество обследованных больных в области.

вили дети, 27,47% — взрослые). У остальных больных генотип не определен. Выявлены статистически значимые различия между детьми и взрослыми (рис. 2).

Распределение генотипов в областях ЦФО представлено на рис. 3.

Наибольшее число пациентов с «мягким» генотипом находится в Москве, так же достаточно большое

количество мягких генетических вариантов определяется в Ярославской, Тульской, Рязанской и Московской областях. В этих же областях, кроме Рязанской, наблюдается наибольшая доля взрослых больных. В Брянской области не выявлено ни одного «мягкого» генетического варианта, здесь же самый низкий средний возраст больных ($M \pm SD 7,95 \pm 7,55$). В Туль-

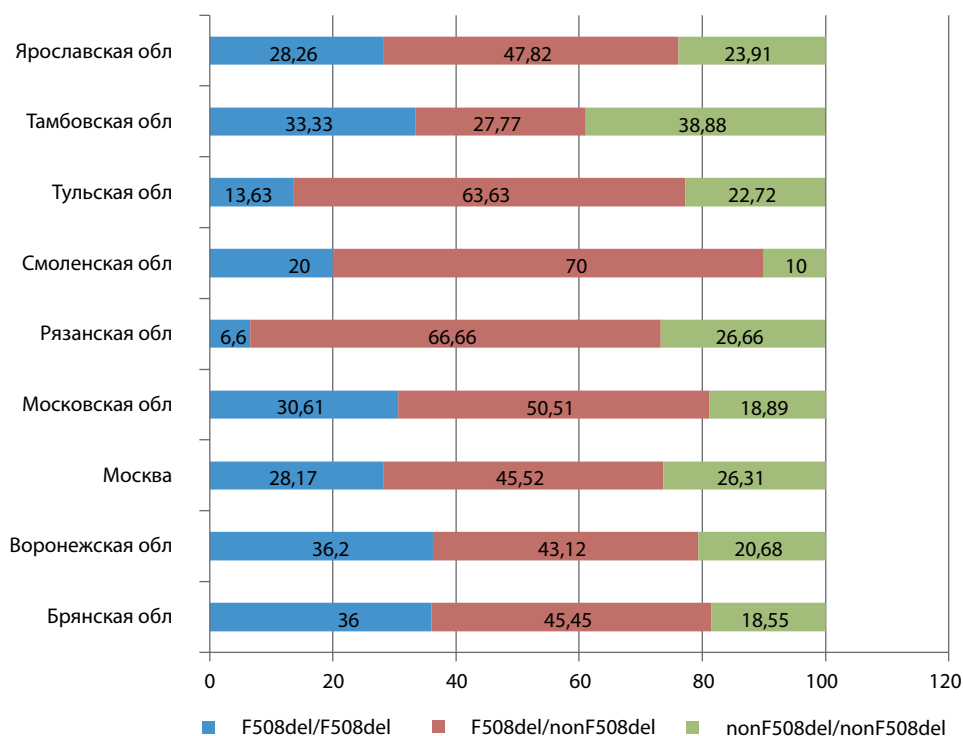


Рис. 1. Частота гомо- и гетерозигот F508del и генотипов без F508del в регионах ЦФО.

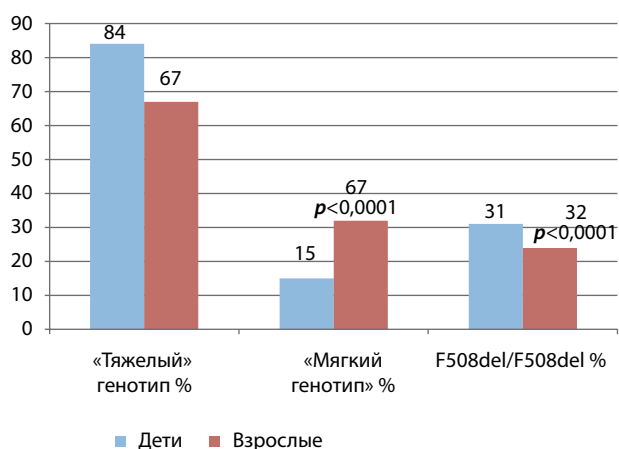


Рис. 2. Особенности распределения «мягких» и «тяжелых» генотипов у больных МВ в ЦФО в зависимости от возраста ($p < 0,0001$ Pearson Chi-square).

ской, Брянской, Смоленской и Воронежской областях выявлен самый большой процент больных с не идентифицированными генетическими вариантами.

«Тяжелые» генотипы преобладают во всех возрастных группах, однако их число снижается с возрастом. В целом по РФ доля «мягкого» генотипа у больных МВ до 12 летнего возраста составляет 16,4%, а у больных старше 36 лет — 75,6%. [8]

Характеристика микробиологического статуса больных МВ ЦФО РФ

В ЦФО 616 больных (66,25%) наблюдаются с хроническим ростом *MSSA*, 67 (7,2%) с *MRSA*. 265 (28,4%) больных имеют хронический рост *Pseudomonas Aeruginosa* (*PA*). Среди детей распространенность синегнойной палочки составляет 22%, у взрослых 44% ($p < 0,0001$). У 60 больных (6,45%) отмечается рост *Achromobacter spp*, у 51 (5,48%) — рост *Stenotrophomonas Maltophilia*, 50 пациентов (5,37%) — рост *Bcc* (13% среди взрослых, 2,3% среди детей ($p < 0,0001$)). У 6 пациентов выявлен рост бактерий микобактериоза. По сравнению со всеми больными РФ, в ЦФО больше больных с инфицированием *MRSA*, *S. Maltophilia*, *Achromobacter spp*, но меньше с *PA*. Количество больных с высевом *Bcc* в ЦФО сопоставимо с РФ. Грамотрицательная флора превалирует у взрослых больных, с возрастом увеличивается инфицирование *Achromobacter spp*, *Bcc*, *MRSA*.

У детей при оценке инфицирования *PA* превалирует интермиттирующий рост.

Наибольшее количество больных с хроническим инфицированием синегнойной палочкой в Ярославской, Тамбовской, Смоленской областях и в Москве, но именно здесь отмечается самый высокий процент взрослых больных.

Наиболее высокий рост эпидемиологически значимых микроорганизмов отмечен в 2017 г. в Тульской области за счет *Bcc* — 10,34%, а в Брянской области выявлена высокая частота больных, инфицированных *MRSA*. Высокая доля инфицированных *S. Maltophilia* выявлена в Ярославской области (табл. 4, 5).

Обеспеченность больных с интермиттирующим и хроническим высевам синегнойной палочки противосинегнойной терапией представлена в табл. 6.

Самое большое количество ингаляционных антибиотиков применяется в Воронежской области, здесь же самый низкий процент инфицирования синегнойной палочкой. Реже всего применяются ингаляционные антибиотики в Смоленской области, а процент применения внутривенной антибактериальной терапии соответствует количеству инфицированных синегнойной палочкой пациентов. Азитромицин в субингибирующих дозировках, согласно национальному консенсусу по диагностике и лечению МВ, рекомендован к применению у всех больных с хронической синегнойной инфекцией [24, 25]. Од-

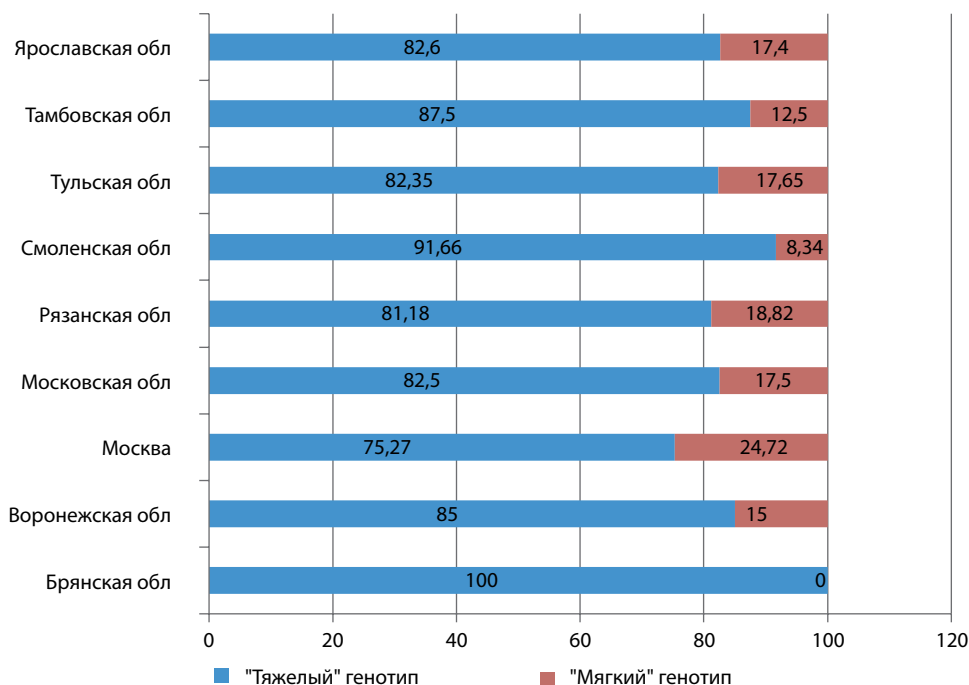


Рис. 3. Распределение «мягких» и «тяжелых» генотипов в областях ЦФО.

нако в Тамбовской области азитромицин не применяется, несмотря на 28,57% пациентов с хронической синегнойной инфекцией. В то время как в Тульской области практически все больные с интермиттирующим и хроническим высевам РА получают субтерапевтические дозы азитромицина. Факт применения азитромицина в Воро-

нежской области у 95% всех больных заставляет уточнить эти показатели регистра данной области.

Респираторная функция больных МВ ЦФО

Самым важным методом оценки функции респираторного тракта у больных МВ является спирометрия.

Таблица 4

Распределение основных микробных патогенов среди детей и взрослых в ЦФО по сравнению с РФ

Группа	РФ	ЦФО	Дети		Взрослые		p
			РФ	ЦФО (1)	РФ	ЦФО (2)	
n	3096	930	2406	659	690	260	
MSSA	57,1%	66%	58,4%	68,6%	52,4%	60%	p=0,016
MRSA	4,0%	7,2%	3,3%	6,16%	6,6%	9,96%	p=0,03
РА интермитирующий рост	14,9%	15,69%	16,7%	18,48%	8,3%	7,27%	p<0,0001
РА хронический рост	32,4%	28,49%	26,4%	22%	53,4%	44,82%	p<0,0001
<i>S. maltophilia</i>	3,5%	5,48%	3,5%	4,9%	3,5%	6,89%	p=0,22
<i>B. cepacia complex</i>	6,2%	5,37%	4,3%	2,39%	12,9%	13%	p<0,0001
<i>Acromobacter spp</i>	4,6%	6,45%	3,4%	3,7%	8,8%	13,4%	p<0,0001

Таблица 5

Сравнительная характеристика микрофлоры респираторного тракта больных ЦФО по областям

Область	n	РА интермиттирующая	РА хроническая	MRSA	<i>S. maltophilia</i>	Вс	<i>Achromobacter spp</i>
Брянская	15	28,57	7,14	14,28	0	7,14	0
Воронежская	60	10,0	16,0	5,0	8,3	1,6	6,6
Московская	203	19,5	26,0	4,0	2,5	4,5	7,5
Рязанская	17	5,88	23,5	11,76	0	0	5,88
Смоленская	21	4,7	33,0	9,52	0	4,76	0
Тамбовская	22	4,76	28,57	4,76	4,76	4,76	0
Тульская	30	41,37	24,13	3,44	6,8	10,34	3,44
Ярославская	48	25,53	34,04	6,37	27,65	2,12	4,25
Москва	395	13,7	30,74	9,4	5,68	4,9	7,75

Таблица 6

Антибактериальная терапия больных с интермиттирующим и хроническим высевам синегнойной палочки

Область	n	Взрослые больные %	РА интермитирующий рост, %	РА хронический рост, %	Антибиотики инг %	Антибиотики в/в, %	Азитромицин, %
Брянская	15	13,33	28,57	7,14	42	35	14
Воронежская	60	30	10,0	16,0	98	51,66	95
Московская	203	24,14	19,5	26,0	49	31	18
Рязанская	17	17,65	5,88	23,5	47	58,84	52
Смоленская	21	19,05	4,7	33,0	23	38	23
Тамбовская	22	18,18	4,76	28,57	28	14	0
Тульская	30	33,33	41,37	24,13	68,96	68,96	65,51
Ярославская	48	37,5	25,53	34,04	55,31	63,82	29,78
Москва	395	33,16	13,7	30,74	49	38	17

Спирометрия проводится больным старше 5 лет. В 2017 г. 70,1% больных МВ РФ старше 5 лет прошли данное обследование. В ЦФО спирометрия проведена 63,1% пациентам старше 5 лет (табл. 7).

На рис. 4 представлены средние показатели ($M \pm SD$) ФВД больных старше 5 лет различных областей ЦФО.

Нутритивный статус больных МВ ЦФО РФ

В ЦФО у детей в возрасте от 2 до 18 лет среднее значение перцентилей ИМТ ($M \pm SD$) составляет $38,9 \pm 29,7$. Среднее значение ИМТ у больных старше 18 лет составило $19,2 \pm 2,9$ кг/м², при целевом ИМТ 22 (23) кг/м² соответственно для женщин и мужчин (табл. 8)

Осложнения МВ у больных в ЦФО

У 20 больных выявлен аллергический бронхо-легочный аспергиллез (АБЛА) (2,15%), пневмоторакс— у 6 больных, 14 (1,5%) наблюдались с легочным кровотечением, цирроз печени (ЦП) с и без портальной гипертензией (ПГ) наблюдался у 7,09%. Количество больных с муковисцидоз-зависимым сахарным диабетом (МЗСД) составило 36 (3,87%). 240 пациентов наблюдались с полипозом полости носа (25,8%).

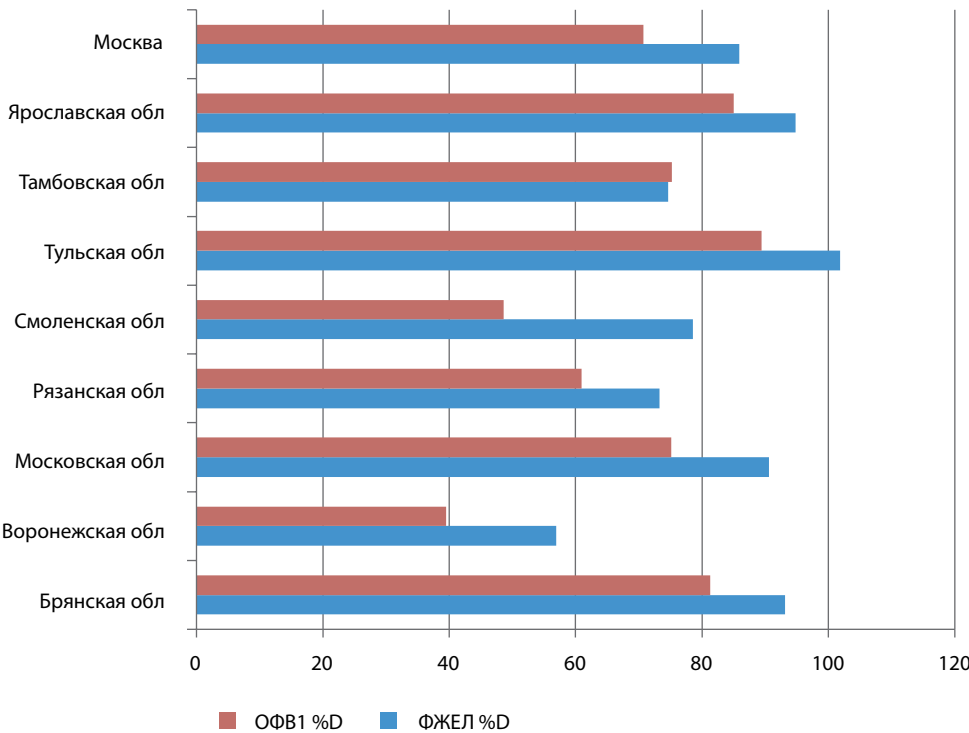


Рис. 4. Показатели ($M \pm SD$) ФВД больных старше 5 лет различных областей ЦФО.

Примечание: * – В регистре Воронежской области показатели ФВД внесены только у одного больного из 60.

Таблица 7

Сравнительная характеристика показателей ФВД у детей старше 5 лет и взрослых больных ЦФО и РФ

Группа	ФЖЕЛ M ± SD, %		ОФВ ₁ M ± SD, %		p
	Дети (5-18) (1)	Взрослые (2)	Дети (5-18) (3)	Взрослые (4)	
РФ	88.8±21,6	75.7±23,7	82,2±21,2	61,2±26,3	Mann-Whitney U Test Достоверность при p<0,05 P _{1,2} <0,0001 P _{3,4} <0,0001
ЦФО	90,82±17,46	80,83±22,78	82,08±19,04	60,3±25,84	

19 больных, из них 3 детей, наблюдаются в ЦФО после трансплантаций: 3 больных после трансплантации печени, 16 больных после трансплантации легких. В 2017 г. проведено 4 трансплантации легких (табл. 9).

С возрастом нарастает количество осложнений, что утяжеляет состояние больных. У детей преобладают синдром потери солей и полипоз полости носа.

Обсуждение

Известно более 2000 мутаций или вариантов нуклеотидной последовательности (генетических вариантов) гена *CFTR*. На сайте международного проекта CFTR2 (<https://cftr2.org>) на 11 марта 2019 г. есть информация о 346 вариантах, вызывающих МВ, 37 вариантах, приводящих к различным клиническим проявлениям, 8 вариантах с неизвестным значением и 21 варианте нуклеотидной последовательности, не имеющем клинического значения. Патогенные варианты гена *CFTR* препятствуют синтезу белка *CFTR*, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала для анионов хлора [26]. В зависимости от влияния на функцию белка *CFTR* выделяют 6 основных классов мутаций гена *CFTR*. Один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения работы белка. Не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* определен класс [27].

Патогенные варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* I, II и III классов приводят к полному или почти полному прекращению функции

хлорного канала, и относятся к «тяжелым» вариантам, тогда как при вариантах IV, V и VI классов сохраняется остаточная функция хлорного канала, что позволяет их объединить в группу «мягких» вариантов нуклеотидной последовательности. «Тяжесть» варианта определяет степень нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы. «Мягкие» варианты гена *CFTR* доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатической недостаточности [26].

В РФ частота мутации F508del составляет 52,8%. Доля гомозигот по F508del составила 29,6%, гетерозигот — 46,4%. В ЦФО эта доля не отличается от доли гомозигот в целом по стране. Реже всего данный генетический

Таблица 8

Состояние нутритивного статуса детей, больных МВ, в различных областях ЦФО (ИМТ, перцентиль М ± SD)

Область	п от 2 до 18 лет	ИМТ per M ± SD
Брянская	10	41,04±39,54
Воронежская	42	38,39±31,13
Московская	135	37,73±31,35
Рязанская	10	34,46±34,09
Смоленская	15	31,03±31,4
Тамбовская	17	38,66±35,85
Тульская	18	32,08±26,04
Ярославская	31	25,51±23,74
Москва	231	40,23±29,78

Таблица 9

Осложнения у больных МВ в ЦФО в зависимости от возрастной группы

Осложнения	Дети, n (%)	Взрослые, n (%)	p – Pearson Chi-square
	n = 666	n = 259	
АБЛА	13/1,95%	7/2,7%	p=0,48
СД с ежедневным применением инсулина	9/1,35%	27/10,42%	p<0,0001
Пневмоторакс потребовавший дренирования	0/0	6/2,32%	p<0,0001
ЦП без ПГ	56/8,43%	16/6,3%	p=0,28
ЦП с ПГ	38/5,72%	10/3,94%	p=0,28
Легочное кровотечение	3/0,45%	11/4,2%	p<0,001
Псевдо-Барттер синдром	22/3,29%	1/0,38%	p<0,0001
Полипоз носа	196/29,3%	44/16,86%	p<0,0001
Остеопороз*	7/2,03%	41/23,98%	p<0,0001
Кислородотерапия	7/1,05%	32/12,31%	p<0,0001
Трансплантация легких	0/0%	16/6,13%	p<0,0001

Примечание: *обследованы по поводу остеопороза 344 ребенка и 171 взрослый

вариант встречается в Рязанской области и чаще всего в Воронежской — 57,75%. На 2 месте по частоте стоит мутация CFTR del2,3, ее частота колеблется от 1,08 в Ярославской области до 23,33 в Рязанской области. В отличие от данных по РФ, где частота патогенного варианта E92K находится на 3-ем месте, в ЦФО она занимает лишь 7 место и встречается только в Москве и Подмосковье. В Тульской, Брянской, Смоленской и Воронежской областях выявлена самая большая доля больных с не идентифицированными генетическими вариантами, что диктует необходимость дообследования этого контингента больных.

Разнообразие вариантов гена *CFTR* в различных областях ЦФО сопоставимо, доля «мягких» мутаций лишь в Смоленской и Брянской областях ниже, чем в остальных регионах. Тем не менее, имеется существенная разница в количестве взрослых больных и среднем возрасте пациентов по областям, получаемой терапии, лабораторных и инструментальных показателях. Есть очевидные отличия в показателях инфицирования в одинаковых возрастных группах, что, возможно, связано с проблемами идентификации микроорганизмов лабораториями регионов, имеется разница в проводимой терапии, особенно в отношении применения ингаляционных и внутривенных антибактериальных препаратов, субингибирующих доз азитромицина при хронической синегнойной инфекции. В консенсусе по лечению больных, инфицированных синегнойной палочкой, в качестве методов эрадикации и контроля хронической инфекции предлагается применение ингаляционных противосинегнойных антибактериальных препаратов [28]. При лечении обострений бронхолегочного процесса рекомендуется внутривенное введение не менее 2 антибактериальных противосинегнойных препаратов, по показаниям больше. Высокая доля больных, инфицированных MRSA, в Брянской и Рязанской областях, и инфицированных Vss, в Брянской и Тульской областях диктует необходимость пересмотра стратегии оказания помощи больным в этих регионах, строгого соблюдения эпидемиологических норм, разобщения больных и разделения потоков пациентов. В связи с этим актуальна разработка единых методов диагностики, лечения МВ и организации оказания помощи больным МВ, принятие протоколов и стандартов по обследованию и терапии пациентов и неукоснительное их соблюдение.

Заключение

Вышеизложенное диктует необходимость оптимизации работы по правильному заполнению регистра с целью повышения достоверности вводимых данных, что актуально для полноценного анализа состояния

больных МВ и оказываемой им помощи. Необходимо стремиться к полному генетическому обследованию больных, включая полногеномное секвенирование, MLPA, при необходимости, проведение теста кишечных потенциалов больным, у которых не выявлены патогенные варианты гена *CFTR* стандартными методами, но диагноз МВ не вызывает сомнений. Необходимы работы по активизации работы в регионах, которые не участвуют в заполнении регистра, организации в них центров МВ.

Список литературы

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.:ИД «Медпрактика-М»; 2014. 672с
- Kelly J. Environmental scan of cystic fibrosis research worldwide. *J Cyst Fibros*. 2017;16(3):367–370. doi: 10.1016/j.jcf.2016.11.002
- Cfww.org [Internet]. *Cystic Fibrosis Worldwide* (CFW). Available from: <https://www.cfww.org/>. (дата обращения: 12.06.2019)
- MacKenzie T., Gifford A.H., Sabadosa K.A. et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med*. 2014; 161(4):233–241. doi: 10.7326/M13-0636.
- Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. и др. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере групп пациентов Московского региона. *Медицинский совет*. 2017. 18: 124–128.
- Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л. и др. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2012 год. *Пульмонология*. 2015; (Приложение): 1–58
- Красовский С.А., Амелина Е.Л., Горинова Ю.В. и др. Динамика некоторых показателей здоровья взрослых больных муковисцидозом, наблюдаемых в НИИ пульмонологии, за 2003–2018 гг. *Клиническая практика*. 2018;9(4):26–27 doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract.9425-32>
- Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. М.: ИД «Медпрактика-М», 2019. 68с.
- Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2013;(2):27–32. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-27-32>
- Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология* 2012; 3: 79–86
- Quon B.S., Rowe S.M. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ*. 2016;352:i859. doi: 10.1136/bmj.i859
- <https://www.ecfs.eu/ecfspr> (дата обращения: 12.06.2019)
- Шерман В.Д., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др. Муковисцидоз, определение, диагностические критерии, терапия. Раздел «Диагностика муковисцидоза». *Педиатрия*. 2017; 96 (2): 90–99
- Polgar G., Promadhat V. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40
- Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst.Fibros*. 2002; 1 (2): 51–75
- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar; 17(2): 153–178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006

18. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *WHO Technical Report Series* 854. Geneva: World Health Organization; 1995
19. Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика* 2016; 15(11):29–45
20. Lee T.W.R., Brownlee L.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2(1): 29–34
21. Proesmans M., Balinska-Miskiewicz W., Dupont L. et al. Evaluating the «Leeds criteria» for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. *Eur. Resp. J.* 2006; 27: 937–943
https://www.orkambi.com/ (дата обращения: 12.06.2019)
22. https://www.orkambi.com/ (дата обращения: 12.06.2019)
23. https://www.symdeko.com/ (дата обращения: 12.06.2019)
24. Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 1749–1756
https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf : 127–128
25. Krasovsky S., Gorinova Y., Amelina E. Phenotypic manifestations of rare missense mutations 41th European Cystic Fibrosis Conference, Belgrad, Serbia, 6–9 June 2018/ *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018; 17(Suppl. 3): S47 EPS2.06
26. Marson F.A., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med.* 2016 Aug; 4 (8):37–38 doi: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6
https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf : 80–81
27. with cystic fibrosis. *Pul'monologija* [Pulmonology]. 2013; (2):27–32. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-27-32 (In Russ.)
28. Krasovskij S.A., Chernjak A.V., Amelina E.L. et al. Dinamika vyzhivaemosti bol'nyh mukoviscidozom v Moskve i Moskovskoj oblasti za periody 1992–2001 i 2002–2011 gg. [The dynamics of survival of patients with cystic fibrosis in Moscow and the Moscow region for the periods 1992–2001 and 2002–2011] *Pul'monologija* [Pulmonology]. 2012; 3: 79–86 (In Russ.)
29. Quon B.S., Rowe S.M. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ.* 2016; 352:i859. doi: 10.1136/bmj.i859.
https://www.ecfs.eu/ecfspr. Accessed 12.06.2019).
30. Sherman V.D., Kashirskaja N.Ju., Kondrat'eva E.I. et al. Mukoviscidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapija, razdel «Diagnostika mukoviscidoza» [Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic criteria, Therapy. Section «Diagnostics of Cystic Fibrosis»]. *Pediatrics* [Pediatrics]. 2017; 96 (2): 90–99 (In Russ.)
31. Polgar G., Promadhat V. Pulmonary function testing in children: *Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co*; 1971.
32. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40
33. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75.
34. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar; 17(2): 153–178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006
35. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *WHO Technical Report Series* 854. Geneva: World Health Organization; 1995.
36. Petrova N.V., Kondrat'eva E.I., Krasovskij S.A. et al. Proekt nacional'nogo konsensusa «Mukoviscidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapija». Razdel «Genetika mukoviscidoza. Molekuljarno-geneticheskaja diagnostika pri mukoviscidoze» [Draft national consensus «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy». Section «Genetics of cystic fibrosis. Molecular genetic diagnosis in cystic fibrosis». *Medicinskaja genetika* [Medical Genetics] 2016; 15(11):29–45 (In Russ.)
37. Lee T.W.R., Brownlee L.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2(1): 29–34.
38. Proesmans M., Balinska-Miskiewicz W., Dupont L. et al. Evaluating the «Leeds criteria» for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. *Eur. Resp. J.* 2006; 27: 937–943.
https://www.orkambi.com. Accessed 12.06.2019
39. https://www.symdeko.com. Accessed 12.06.2019
40. Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 1749–1756.
https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf : 127–128
41. Krasovsky S., Gorinova Y., Amelina E. Phenotypic manifestations of rare missense mutations 41th European Cystic Fibrosis Conference, Belgrad, Serbia, 6–9 June 2018/ *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018; 17 (Suppl. 3): S47 EPS2.06 (IF 3.858)
42. Marson F.A., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med.* 2016 Aug; 4 (8):37–38 doi: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6
https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf : 80–81

References

1. Kapranov N.I., Kashirskaja N.Ju. Mukoviscidoz. [Cystic Fibrosis] M.:ID «Medpraktika-M», 2014.672p (In Russ.)
2. Kelly J. Environmental scan of cystic fibrosis research worldwide. *J Cyst Fibros.* 2017;16(3):367–370. doi: 10.1016/j.jcf.2016.11.002
3. Cfww.org [Internet]. Cystic Fibrosis Worldwide (CFW). Available from: https://www.cfww.org/. Accessed 12.06.2019
4. MacKenzie T., Gifford A.H., Sadosa K.A. et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry. *Ann Intern Med.* 2014;161(4):233–241. doi: 10.7326/M13-0636
5. Sherman V.D., Kondrat'eva E.I., Voronkova A.Ju. et al. Vlijanie neonatal'nogo skringinga na techenie mukoviscidoza na primere grupp pacientov Moskovskogo regiona. [The effect of neonatal screening on the course of cystic fibrosis by the example of patient groups in the Moscow region.] *Medicinskij sovet* [Medical Council]. 2017; 18: 124–128. (In Russ.)
6. Krasovskij S.A., Kashirskaja N.Ju., Amelina E.L. et al. Registr bol'nyh mukoviscidozom v Rossijskoj Federacii. 2012 god. [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. year 2012] *Pul'monologija* [Pulmonology]. 2015; Prilozhenie [Supplement]: 1–58 (In Russ.)
7. Krasovskij S.A., Amelina E.L., Gorinova Ju.V. et al. Dinamika nekotoryh pokazatelej zdorov'ja vzroslyh bol'nyh mukoviscidozom, nabljudаемых v NII pul'monologii, za 2003–2018 gg. [Dynamics of some health indicators of adult patients with cystic fibrosis observed at the Research Institute of Pulmonology, 2003–2018.] *Klinicheskaja praktika* [Clinical practice]. 2018;9(4):26–27 doi: https://doi.org/10.17816/clinpract9425–32 (In Russ.)
8. Voronkova A.Ju., Amelina E.L., Kashirskaja N.Yu. et al. Registr bol'nyh mukoviscidozom v Rossijskoj Federacii. 2017 god. [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2017 year.] M.: ID «Medpraktika-M», 2019, 68p. (In Russ.)
9. Krasovskij S.A., Amelina E.L., Chernjak A.V. et al. Rol' registra moskovskogo regiona v vedenii bol'nyh mukoviscidozom. [The role of the register of the Moscow region in the management of patients